



**HAL**  
open science

# Développement de nouvelles méthodologies autour du tertbutanesulfinamide et des éthers d'ynols - Vers la synthèse totale d'alcaloïdes de la famille des lycorines

Charlie Verrier

## ► To cite this version:

Charlie Verrier. Développement de nouvelles méthodologies autour du tertbutanesulfinamide et des éthers d'ynols - Vers la synthèse totale d'alcaloïdes de la famille des lycorines. Chimie organique. Université de Grenoble, 2013. Français. NNT : 2013GRENV052 . tel-01165756

**HAL Id: tel-01165756**

**<https://theses.hal.science/tel-01165756>**

Submitted on 19 Jun 2015

**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.

## THÈSE

Pour obtenir le grade de

## DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE GRENOBLE

Spécialité : **Chimie organique**

Arrêté ministériel : 7 août 2006

Présentée par

**Charlie VERRIER**

Thèse dirigée par **Jean-François POISSON**

codirigée par **Sébastien CARRET**

préparée au sein du **Département de Chimie Moléculaire**  
dans l'**École Doctorale de Chimie et Sciences du Vivant**

# Développement de nouvelles méthodologies autour du *tert*- butanesulfinamide et des éthers d'ynols – Vers la synthèse de lycorines

Thèse soutenue publiquement le **18 décembre 2013**

devant le jury composé de :

**Pr. Thierry CONSTANTIEUX** (Rapporteur)

**Dr. Eric LECLERC** (Rapporteur)

**Dr. Laurent MICOUIN** (Président du jury)

**Pr. Jean-François POISSON** (Examineur)

**Dr. Sébastien CARRET** (Examineur)





# Remerciements

*Je souhaite tout d'abord remercier sincèrement les Docteurs Eric LECLERC et Laurent MICOUIN, ainsi que le Professeur Thierry CONSTANTIEUX pour avoir accepté de juger ce travail en participant à mon jury de thèse.*

*Je tiens aussi à remercier mes directeurs de thèse, le professeur Jean-François POISSON et le docteur Sébastien CARRET, qui m'ont encadré durant ces trois années et demi. Merci pour m'avoir conseillé, pour toutes les choses que j'ai apprises à leurs côtés, pour la liberté qu'ils m'ont laissé lors du déroulement de mes recherches, et aussi pour leur soutien lorsque la chimie avait décidé de m'en faire baver...*

*Je veux bien évidemment remercier toutes les personnes que j'ai eu la chance de côtoyer au labo durant ma thèse, et la liste est longue...à commencer par les anciens thésards, Marie, Francisco, dit « La Poya », le meilleur pizzaiolo de Grenoble, Bibi le nouveau M Angewandte allemand, Fredo, le Freddy Mercury de la chimie, Smith, Jérôme, Pierre, mais aussi Taïpei qui nous a quand même bien fait rire même après son départ. Je veux aussi remercier les thésards encore présents, Audrey, Laurène, Pauline, Rémi, Simon, Marta, Aude, Jubo, Xiaofei, Evelyn et leur souhaiter bon courage pour la suite. J'aimerais remercier les Post-doc, ATER et stagiaires qui sont passés au labo, Hannah, Julien, Thomas, Mamelon... Je remercie tous les permanents du SERCO que je ne citerai pas de peur d'en oublier, ainsi que tout le personnel du DCM, des services d'analyses et des autres équipes.*

*Je tiens à remercier ma famille qui m'a soutenu et permis de faire des études et d'en arriver à bout. Je veux aussi remercier les potes-thésards, Gribou, Bertrand, Nikita, pour les discussions « chimie » enflammées autour de quelques pintes. Les potes de Sainté, Pichon, Pens, Zboub, Banco...merci les gros ça fait toujours du bien de souffler un peu quand je viens vous voir ! Enfin je veux remercier Léa qui m'a suivi, soutenu et supporté même quand la chimie me rendait un peu grognon (et c'est un euphémisme !). Merci à tous.*



# Table des matières

<b>Abréviations .....</b>	<b>1</b>
<b>Chapitre I : Introduction.....</b>	<b>5</b>
I. Introduction générale.....	5
II. Les alcaloïdes des Amaryllidaceae .....	7
II.A. La lycorine et ses dérivés .....	9
II.B. Synthèses de lycorines .....	12
• Synthèse de Loeffler - Approche Diels-Alder.....	12
• Synthèse de Ganem – Annélation de Robinson .....	14
• Synthèse de Tsuda – Synthèse totale de la (±)-lycorine.....	15
• Synthèse de Boeckman – Approche convergente .....	17
• Approche de Schultz – Première synthèse asymétrique.....	18
• Synthèse de Zard – Première synthèse de la (±)-fortucine.....	20
• Première synthèse de la (-)-lycorine par Tomioka .....	22
• Approche de Liu – Synthèse de la (±)-amarbellisine .....	23
• Bilan .....	25
III. Élaboration d'une voie de synthèse de lycorines.....	25
III.A. Métathèse tandem d'oléfines oxygénées .....	26
• La réaction de métathèse .....	26
• Oléfines oxygénées et métathèse cyclisante.....	27
III.B. Approche générale .....	32
III.C. Travaux préliminaires .....	33
III.D. Approche rétrosynthétique.....	35
• Addition d'acétylures sur N-sulfinylaldimines .....	36
• $\alpha$ -Fonctionnalisation des N-sulfinylimines et dérivés.....	36
<b>Chapitre II : Synthèse d'imines et d'imidates assistée par les micro-ondes .....</b>	<b>41</b>
I. Synthèse de sulfinylimines et imidates .....	41
I.A. Étude bibliographique .....	41
• Synthèses de sulfinylimines .....	41
• Synthèse de sulfinylimidates .....	43
I.B. Résultats et discussions .....	44
• Synthèse de sulfinylimines au réacteur micro-ondes .....	44
• Synthèse de sulfinylimidates au réacteur micro-ondes .....	48
II. Synthèses de sulfonylimines et imidates .....	50
II.A. Etude bibliographique .....	50
• Synthèses de sulfonylimines .....	50
• Synthèses de sulfonylimidates .....	53

II.B. Résultats et discussions.....	55
• Synthèse de sulfonylimines au réacteur micro-ondes.....	55
• Synthèse de sulfonylimidates au réacteur micro-ondes.....	59
<b>Chapitre III : Addition nucléophile d'acétylures oxygénés sur les tert-butanesulfonylimines .....</b>	<b>63</b>
I. Formation d'éthers acétyléniques et de leurs acétylures .....	64
I.A. Préparation d'éthers d'ynols substitués .....	64
• Les éthers d'ynols silylés.....	64
• Les alkoxy et aryloxyalcynes.....	66
I.B. Formation des acétylures oxygénés .....	68
• Silyloxyacétylures.....	68
• Alkoxy et aryloxyacétylènes et leurs acétylures.....	69
I.C. Addition d'acétylures sur dérivés carbonylés .....	71
II. Résultats et discussion.....	72
II.A. Addition d'alkoxyacétylures sur les sulfonylimines d'Ellman .....	73
• Étude de solvant.....	74
• Ajout d'additifs.....	76
II.B. Addition d'aryloxyacétylures sur les sulfonylimines d'Ellman .....	80
II.C. Addition de silyloxyacétylures sur les sulfonylimines d'Ellman .....	84
II.D. Addition d'alkoxyacétylures sur imines $\alpha$ -chirale.....	86
• Préparation des sulfonylaldimines.....	86
• Addition d'alkoxyacétylures.....	88
III. Conclusion .....	93
<b>Chapitre IV : Vers la synthèse asymétrique du diène-yne oxygéné.....</b>	<b>95</b>
I. Hydroxyalkylation de sulfonylamidines et sulfonylimidates.....	97
II. Réduction ménagée des sulfonylimidates .....	99
II.A. Formation de $\beta$ -hydroxyamidines.....	99
II.B. Réduction directe de la fonction imidate .....	102
• Étude de la réduction sur le modèle non-oxygéné.....	102
• Réduction directe du $\beta$ -hydroxysulfonylimidate .....	103
II.C. Transformation en thioimidate .....	107
III. Conclusion et perspectives.....	109
<b>Chapitre V : Valorisation du motif N-sulfinyl oxypropargylamine.....</b>	<b>111</b>
I. Réactivité des éthers acétyléniques .....	111
I.A. Réactions de cycloadditions.....	112
I.B. Les éthers d'ynols comme précurseurs de cétènes.....	115
I.C. Réactions de cycloisomérisations .....	119
I.D. Réactions d'oléfinations .....	120
• Réaction avec les carbonyles .....	120

• Oléfination via un alcool propargylique.....	122
I.E. Préparation d'éthers d'énols substitués.....	124
• Réduction contrôlée de la triple liaison.....	124
• Carbométallation des alkoxyalcynes.....	126
• Additions radicalaires.....	128
II. Transformation des alkoxypropargylamines.....	130
II.A. Préparation d'amines fonctionnalisées.....	130
• Conversion en aminoesters.....	130
• Cycloaddition intramoléculaire.....	132
• Oxydation en sulfonamide.....	134
• Réduction contrôlée de la triple liaison.....	137
• Transformations de l'éther d'énol 196a.....	139
II.B. Cyclisation par catalyse métallique.....	142
• Cyclisation des tert-butoxypropargylsulfonamides.....	143
• Cyclisation des cyclohexyloxypropargylsulfonamides.....	145
• Transformations de la sulfoximine cyclique.....	150
III. Conclusion.....	151
<b>Conclusion et perspectives.....</b>	<b>153</b>
IV. Conclusion.....	153
V. Perspectives.....	156
<b>Chapitre VI Partie expérimentale.....</b>	<b>159</b>
I. Procédures générales.....	159
II. Description des produits.....	160
<b>Annexes.....</b>	<b>219</b>



# Abréviations

Ac	acétyle
AIBN	azaisobutyronitrile
APTS	acide <i>para</i> -toluènesulfonique
aq	aqueux
Ar	aromatique
BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Bipy	bipyridine
Bn	benzyle
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyle
<i>n</i> -Bu	<i>normal</i> -butyle
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyle
<i>s</i> -Bu	<i>sec</i> -butyle
Bz	benzoyle
CDI	carbonyldiimidazole
Cod	cyclooctadiène
Coe	cyclooctène
conv	conversion
<i>m</i> -CPBA	adice <i>mé</i> ta-chlorobenzoïque
CSA	acide camphorsulfonique
Cy	cyclohexyle
dba	dibenzylidèneacétone
DBU	diazabicycloundécène
DCM	dichlorométhane
DEAD	diéthylazodicarboxylate
DIBAL-H	hydrure de diisobutylaluminium
DIPEA	diisopropyléthylamine
DMDO	diméthylldioxyrane
DMF	diméthylformamide
DMPU	<i>N,N'</i> -diméthylpropylèneurée
DMSO	diméthylesulfoxyde
2,4-DNPH	2,4-dinitrophénylhydrazine
DPPA	Diphénylphosphorylazoture

dppb	1,4-bis(diphénylphosphino)butane
DTBMS	di <i>tert</i> -butylméthylsilyle
Et	éthyle
eq	équivalent
E <sup>+</sup>	électrophile
ee	excès énantiomérique
ed	excès diastéréoisomérique
ESI	électrospray ionisation
GEA	groupe électroattracteur
GP	groupe partant
HetAr	hétéroaromatique
HPLC	chromatographie liquide à haute pression
HMPA	hexaméthylphosphoramide
HMDS	hexaméthylidisilazane
IC <sub>50</sub>	concentration inhibitrice médiane
IR	infrarouge
LAH	hydrure d'aluminium et de lithium
LDA	diisopropylamide de lithium
LiTMP	tétraméthylpipéridure de lithium
liq	liquide
Me	méthyle
Mes	mésityle
MS	tamis moléculaire
MW	micro-onde
MTBE	méthyl- <i>tert</i> -butyl éther
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NCS	<i>N</i> -chlorosuccinimide
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimide
NOESY	nuclear Overhauser effect spectroscopy
Nu	nucléophile
[O]	oxydation
Pg	groupe protecteur
Ph	phényle
Pin	pinacol
Piv	pivaloyle
P-Max	power-max

PMP	<i>para</i> -méthoxyphényle
PPTS	<i>para</i> -toluènesulfonate de pyridinium
<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -propyle
quant	quantitatif
RCM	métathèse cyclisante
RedAl	bis(2-éthoxyéthoxy)aluminiumhydruure de sodium
rd	rapport diastéréoisomérique
rdt	rendement
RMN	résonance magnétique nucléaire
SM	starting material
ta	température ambiante
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium
TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphénylsilyle
TES	triéthylsilyle
Tf	trifluorométhanesulfonate
TFA	acide trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
TIPS	triisopropylsilyle
TMS	triméthylsilyle
tol	tolyle
Ts	<i>para</i> -toluènesulfonyle



# **Chapitre I :**

# **Introduction**



# Chapitre I : Introduction

## I. Introduction générale

Les composés d'origine naturelle constituent une source inépuisable de médicaments potentiels grâce à leur formidable diversité structurale. Ainsi, sur 1355 molécules ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché entre 1980 et 2010, 364 sont directement issues de produits naturels, 202 sont des biomolécules (généralement des peptides), 324 sont inspirées ou miment des produits naturels, tandis que seulement 387 sont purement synthétiques, pour la majorité issues du screening de bibliothèques comportant des milliers de composés.<sup>1</sup>

Dans ce contexte, la grande famille des alcaloïdes occupe une place de choix, avec plus de 27 000 composés identifiés et/ou isolés<sup>2</sup> depuis la découverte de la morphine par Friedrich Serturmer en 1806. Ces derniers, définis par Pelletier en 1983 comme des « composés organiques cycliques comportant un ou plusieurs atomes d'azote au degré d'oxydation négatif, ayant une distribution limitée parmi les êtres vivants », possèdent bien souvent de puissantes activités biologiques et jouent des rôles variés et bien définis dans le monde du vivant.

Certains micro-organismes, principalement des champignons, synthétisent et stockent des alcaloïdes. C'est le cas de l'ergonovine, produite par *Claviceps purpurea*, utilisée comme moyen de défense, ou encore de l'échinuline, une dicétopiperazine hautement toxique retrouvée chez *Aspergillus echinulatus* (Figure 1).<sup>3</sup>

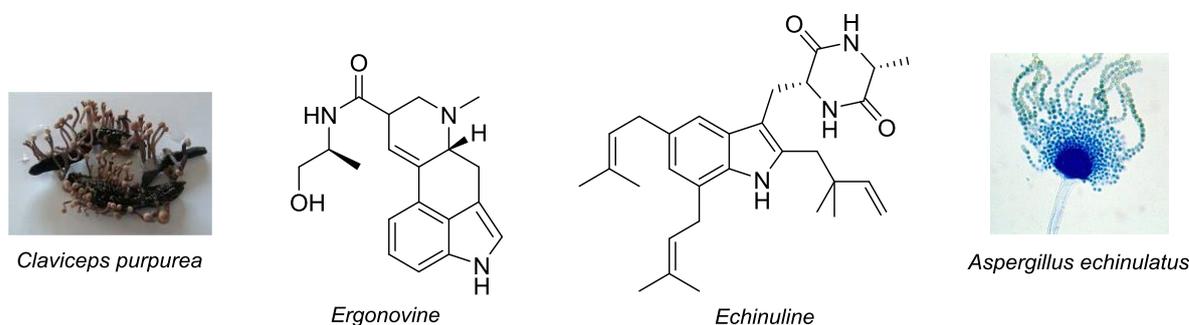


Figure 1 : Exemples d'alcaloïdes produits par les microorganismes

<sup>1</sup> Newman D. J., Cragg G. M. *J. Nat. Prod.* **2012**, 75, 311.

<sup>2</sup> Jin Z. *Nat. Prod. Rev.* **2005**, 22, 111.

<sup>3</sup> Hesse M. *Alkaloids, Nature's Curse or Blessing ?*, Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.

Certaines espèces animales, principalement des insectes et des amphibiens, sont elles aussi productrices d'alcaloïdes. On peut citer l'araignée *Agelenopsis aperta* qui produit la polyamine AG 448, un poison puissant du système neuromusculaire entraînant la paralysie parfois irréversible chez sa proie. La fourmi *Solenopsis invicta*, plus connue sous le nom de « fourmi de feu » pour ses piqûres très douloureuses, utilise la 5-butyl-2-pentylpyrrolidine dans la composition de son venin. De manière plus rare, certains mammifères peuvent produire des alcaloïdes, c'est le cas de la muscopyridine, isolée des glandes de *Moschus moschierus*, une espèce de cerfs vivant en Sibérie (Figure 2).

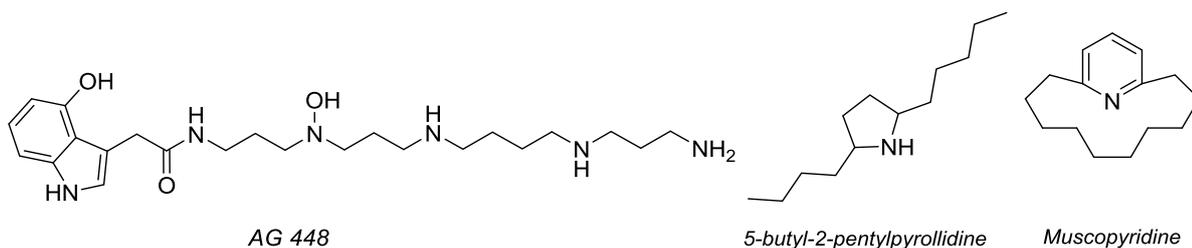


Figure 2 : Exemples d'alcaloïdes produits par des animaux

Le règne végétal est sans conteste la principale source d'alcaloïdes, généralement présents au sein de la plante sous forme de sels d'acides organiques tels que les citrates, tartrates ou encore lactates, et plus marginalement sous forme de chlorhydrate, de *N*-Oxide ou de glycosides.<sup>4</sup> La diversité structurale offerte par les alcaloïdes n'a cessé d'aiguiser la curiosité du monde scientifique, l'identification et la synthèse de leurs structures complexes représentant encore un réel défi pour les chimistes, alors que leurs potentielles activités thérapeutiques et leurs mécanismes d'actions en font de parfaits objets d'études pour les biologistes et pharmacochimistes.

À l'heure actuelle, certains alcaloïdes sont commercialisés en tant que médicaments, sans aucune modification structurale. C'est le cas par exemple de la codéine, utilisée comme antitussif, l'atropine, un parasympatholytique aussi utilisé comme antidote à la morphine et à l'acide cyanhydrique, ou encore la vinblastine et ses dérivés, prescrits dans le traitement de leucémies, du cancer des testicules ou de la maladie de Hodgkins (Figure 3).

<sup>4</sup> Bhat S. V., Nagasampagi B. A., Sivakumar M. *Chemistry of natural products*, Narosa publishing house, 2005.

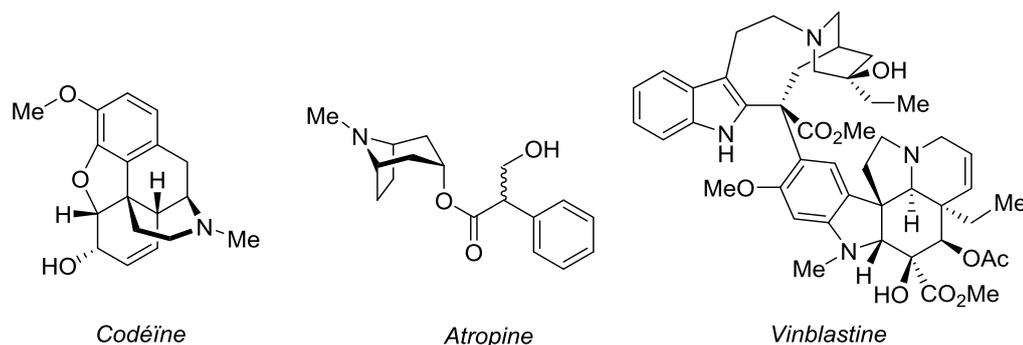


Figure 3 : Exemples d'alcaloïdes utilisés comme médicaments

Si certains alcaloïdes simples sont retrouvés chez différentes familles phylogénétiques, c'est le cas de la nicotine présente chez les Asclepidaceae, Solanaceae, Compositae ou Lycopodiaceae, les structures plus complexes sont souvent caractéristiques d'une famille ou d'un genre. Un exemple concerne la famille des Apocynaceae, qui possède l'exclusivité dans la production des alcaloïdes dérivés de l'aspidospermidine (Figure 4). La famille des Amaryllidaceae en est un autre exemple, et nous allons étudier de plus près les alcaloïdes produits par cette dernière.

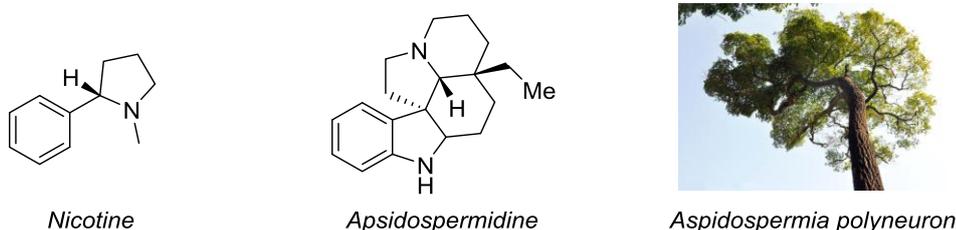


Figure 4 : Exemples d'alcaloïdes largement répandus ou caractéristiques d'une famille

## II. Les alcaloïdes des Amaryllidaceae

Les plantes de la famille des Amaryllidaceae sont réunies au sein de 75 genres et environ 1 100 espèces réparties principalement dans les régions chaudes du globe. À ce jour, plus de 500 alcaloïdes différents ont été isolés dans cette famille,<sup>2</sup> alors que chaque année on en identifie de nouveaux : pas moins de 77 nouveaux membres ont été isolés entre 2004 et 2012.<sup>5</sup> L'étude de ces composés révèle une impressionnante diversité structurale autour de quinze squelettes de base, dérivant tous biosynthétiquement de la *O*-méthyl-norbelladine.<sup>2,6</sup>

<sup>5</sup> a) Jin Z., *Nat. Prod. Rep.* **2013**, 30, 849; b) Jin Z., *Nat. Prod. Rep.* **2011**, 28, 1126; c) Jin Z., *Nat. Prod. Rep.* **2009**, 26, 363; d) Jin Z., *Nat. Prod. Rep.* **2007**, 24, 886.

<sup>6</sup> Kornienko A., Evidente A. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 1982.

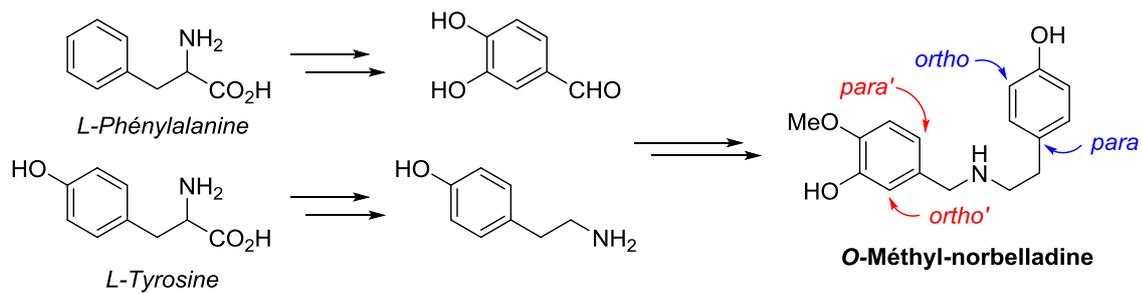


Schéma 1 : Biosynthèse de la O-méthyl-norbelladine

De nombreuses études de marquage isotopique ont permis de mettre à jour les voies de biosynthèse de ces alcaloïdes.<sup>7</sup> Le précurseur commun est obtenu par dégradation de deux aminoacides : la L-phénylalanine et la L-tyrosine, respectivement converties en 3,4-dihydroxybenzaldéhyde et en tyramine. La formation d'une imine entre ces composés, puis sa réduction suivie d'une O-méthylation conduisent à la O-méthyl-norbelladine qui possède deux cycles phénoliques pontés par un linker azoté (Schéma 1). Ces deux cycles vont, *in vivo*, subir un couplage oxydant, et c'est la régiosélectivité de ce dernier qui va déterminer la structure finale de l'alcaloïde. Un couplage entre les positions *ortho'* et *para* conduira au squelette de la galantamine, probablement l'alcaloïde le plus connu de cette famille, puisqu'il est commercialisé en France depuis 2001 pour ses vertus inhibitrices de l'acétylcholine estérase dans le traitement de la maladie d'Alzheimer sous le nom de Réminyl<sup>®</sup>. La famille des lycorines est issue du couplage *para'-ortho'*, suivie d'une addition conjuguée de l'amine sur le système énone généré, et son oxydation suivie d'une N-méthylation provoque un réarrangement vers le squelette des lycorénines. Le couplage *para'-para* conduira lui au squelette de la crinine possédant un système ponté. Divers réarrangements de ce système permettent l'accès aux squelettes de la tazettine, de la plicamine ou encore de la pancratistatine. Enfin, l'oxydation du phénol suivie de l'addition conjuguée du catéchol sur l'énone obtenue, pour former un cycle à huit chaînons, aboutira au squelette plus simple de la buflavine (Schéma 2).

<sup>7</sup> a) Battersby A. R., Fales H. M., Wildman W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4098; b) Barton D. H. R., Kirby G. W., Taylor J. B., Thomas G. M. *J. Chem. Soc.* **1963**, 4545; c) Battersby A. R., Binks R., Breuer S. W., Fales H. M., Wildman W. C. *J. Chem. Soc.* **1964**, 1595; d) Fuganti C., Mazza M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, *19*, 1196; e) Eichorn J., Takada T., Kita Y., Zenk M. H. *Phytochemistry* **1998**, *49*, 1037; f) Mattar-Laurain D., Chapleur Y., Guillou C., Barre E. *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 2356.

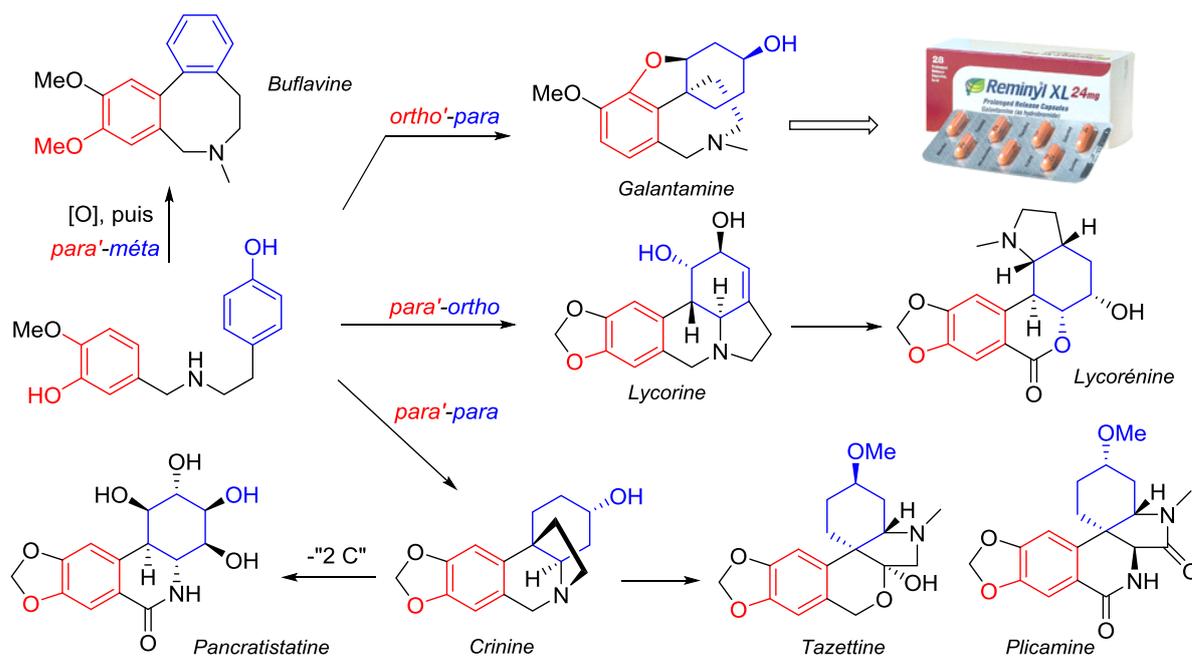


Schéma 2 : Formation des principaux squelettes des alcaloïdes des Amaryllidaceae

Un certain nombre de ces alcaloïdes ont été testés pour leurs activités biologiques, mettant à jour de multiples propriétés intéressantes, notamment en tant qu'antitumoraux,<sup>8</sup> antibactériens, anti-inflammatoires<sup>9</sup>, antimalariens,<sup>10</sup> antiviraux<sup>11</sup> ou encore analgésiques.<sup>9</sup> Parmi ceux-là, les alcaloïdes dérivés de la lycorine se sont avérés particulièrement actifs, avec bien souvent des IC<sub>50</sub> de l'ordre du micromolaire, et c'est à cette famille de composés que nous avons décidé de nous intéresser plus particulièrement.

## II.A. La lycorine et ses dérivés

La lycorine est, avec la galantamine, l'alcaloïde le plus fréquemment retrouvé au sein des plantes de la famille des Amaryllidaceae. Depuis l'élucidation de sa structure par le groupe de Yayima en 1956,<sup>12</sup> son extraction de la plante a fait l'objet de nombreuses études. Le développement de nouvelles méthodes a permis d'améliorer considérablement les rendements d'extraction : alors qu'en 1982, le groupe de Vlietinck annonce une extraction chimique classique à 0.043% en masse depuis *Clivia minata*,<sup>13</sup> l'utilisation des micro-ondes

<sup>8</sup> Evidente R., Kornienko A. *Phytochem. Rev.* **2009**, 2, 449.

<sup>9</sup> Citoglu G., Acikar B., Yilmaz O. S. Ozbek H. *Fitoterapia*, **2012**, 83, 81.

<sup>10</sup> Sener B., Orhan I., Satayavivad J. *Phytother. Res.* **2003**, 19, 1220.

<sup>11</sup> a) Li S.-Y., Chen C., Zhang H.-Q., Guo H.-Y., Wang H., Wang L., Zhang X., Hua S.-N., Yu J., Xiao P.-G., Li R.-S., Tan X. *Antiviral Research* **2005**, 67, 18; b) He J., Qi W. B., Tian J., Jiao P. R., Liu G. Q., Zhang C. H., Liao M. *J. Anim. Vet. Adv.* **2012**, 14, 2485.

<sup>12</sup> Nakagawa Y., Uyeo S., Yayima H. *Chem. In.* **1956**, 1238.

<sup>13</sup> Ieven M., Vlietinck A. J., Vanden Berghe D. A., Totte J. *J. Nat. Prod.* **1982**, 45, 564.

combinées aux liquides ioniques a permis à Li d'obtenir un rendement de 0,273% à partir de *Lycoris pumila*.<sup>14</sup> Enfin le groupe de Wen publie en 2011 un rendement de 0,464% à partir de la même espèce en utilisant les ultrasons, soit environ 95% de taux d'extraction.<sup>15</sup>

La famille des lycorines est caractérisée par la présence d'un squelette pyrrolo[de]phenantridine, aussi appelé squelette du galanthane. Les motifs de variabilité au sein de cette famille sont multiples (Figure 5).

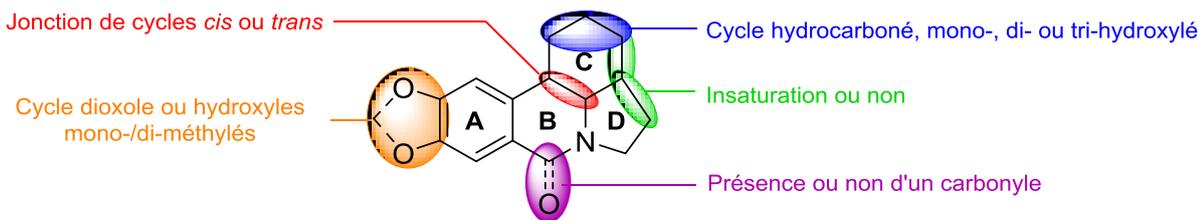


Figure 5 : Le squelette du galanthane - Motifs variables au sein de la famille des lycorines

Le cycle **A** est aromatique et porte deux groupements hydroxyles qui peuvent être libres, mono ou diméthylés, ou encore engagés dans un cycle additionnel. Le cycle **B** peut comporter un carbonyle, ce qui influe sur les propriétés acido-basiques de l'alcaloïde. Le cycle **D** est parfois insaturé, mais c'est le cycle **C** qui présente le plus de richesse en terme de diversité, avec 2 à 6 centres asymétriques contigus selon le profil d'hydroxylation et d'insaturation, comprenant la jonction de cycles **B/C** *cis* ou *trans*. Il existe cependant des composés plus exotiques possédant un cycle **C** aromatique ou un *N*-oxyde, certains sont zwitterioniques, d'autres ont une fonction époxyde ou sont totalement aromatiques. La Figure 6 présente la diversité de ces alcaloïdes.

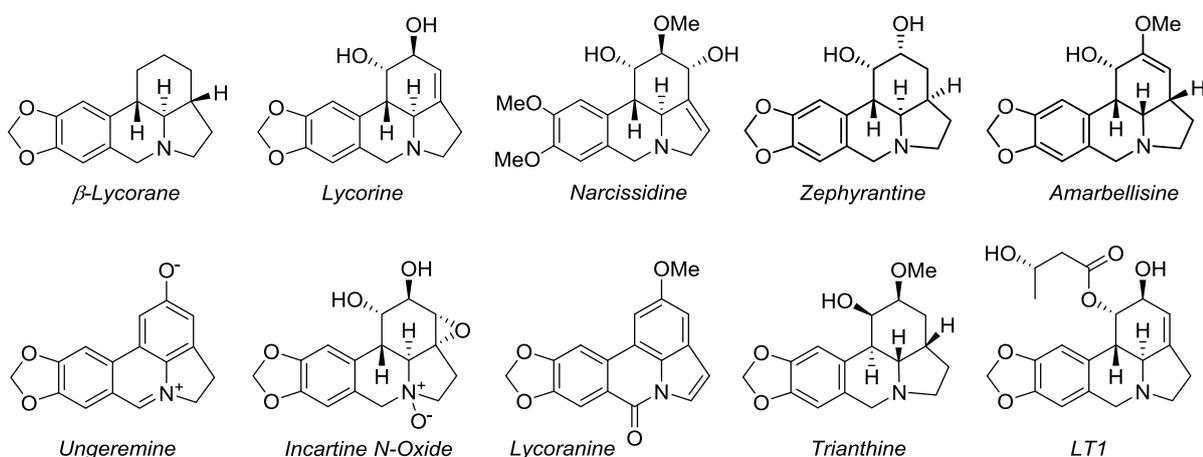


Figure 6 : Exemples de lycorines

<sup>14</sup> Du FY., Xiao XH., Li G. K. *Chin. J. Anal. Chem.* **2007**, 35, 1570.

<sup>15</sup> Zhao M., Xiong H., Li X., Xiong Y., Wen Z. *Chemistry & Bioengineering* **2011**, 8, 33.

Depuis maintenant plus d'un siècle, environ 300 composés naturels, hémisynthétiques ou synthétiques portant le squelette tétracyclique **ABCD** ont été décrits et/ou testés pour diverses activités : inhibitrices de l'acétylcholine estérase<sup>16</sup> et de la synthèse de l'acide ascorbique,<sup>17</sup> antivirales,<sup>18</sup> antiparasitaires,<sup>19</sup> antibactériennes,<sup>20</sup> mais c'est probablement en tant qu'antitumoraux que ces dérivés se sont montrés les plus prometteurs.<sup>21</sup> La lycorine possède un IC<sub>50</sub> compris entre 0,5 et 10 µM sur plusieurs souches de leucémies, carcinomes, myélomes et mélanomes. Le Dr Robert Kiss a rassemblé dans une revue de 2010 les différentes structures testées et tenté de dégager un pharmacophore responsable de l'activité antitumorale.<sup>22</sup>

L'influence de sept critères a pu être examinée sur les vingt-six composés testés pour leurs activités antitumorales sur diverses lignées de cellules cancéreuses, mais le faible nombre de composés testés n'a permis de tirer que peu de conclusions. Quelques tendances se dégagent toutefois, montrant l'importance de la présence d'au moins une fonction hydroxyle libre et d'un azote basique.

Il est important de relever le manque de diversité chez les composés ayant subi des tests. En effet, la plupart des analogues sont issus de dérivatisations de la lycorine qui est un des seuls alcaloïdes de la famille à être présent chez la plante en quantité exploitable. Ainsi, bon nombre de lycorines naturelles n'ont jamais fait l'objet de test, notamment les composés portant trois fonctions hydroxyles sur le cycle **C** comme la siculinine, la narcissidine ou encore l'ungiminorine, et les lycorines possédant une jonction de cycles **BC** de configuration *cis* (Figure 7).

<sup>16</sup> a) McNulty J., Nair J. J., Little J. R. L., Brennan J. D., Bastida J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 5290; b) Nair J. J., Van Staden J. *Nat. Prod. Commun.* **2012**, *7*, 959.

<sup>17</sup> Arrigoni O., De Gara L., Paciolla C., Evidente A., de Pinto M. C., Liso R. *J. Plant. Phys.* **1997**, *150*, 362.

<sup>18</sup> a) Ieven M., Vandenberghe D. A., Vlietinck A. J. *Planta Med.* **1979**, *36*, 254; b) Liu J., Yang Y., Xu Y., Ma C., Qin C., Zhang L. *Virology Journal* **2011**, *8*, 483.

<sup>19</sup> a) Cedron J. C., Gutiérrez D., Flores N., Ravelo Á. G., Estévez-Braun A. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 4694; b) Giordani R. B., Junior C. O. R., de Andrade J. P., Bastida J., Zuanazzi J. A. S., Tasca T., de Almeida M. V. *Chem. Biol. Drug. Des.* **2012**, *80*, 129.

<sup>20</sup> Tan C.-X., Schrader K. K., Mizuno C. S., Rimando A. M. *J. Agr. Food Chem.* **2011**, *59*, 5977.

<sup>21</sup> a) Evidente A., Kornienko A. *Phytochem. Rev.* **2009**, *8*, 449; Lamoral-Theys D., Andolfi A., Van Goetsenoven G., Cimmino A., Le Calve B., Wauthoz N., Megalizzi V., Gras T., Bruyere C., Dubois J., Mathieu V., Kornienko A., Kiss R., Evidente A. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6244; b) Evdokimov N. M., Lamoral-Theys D., Mathieu V., Andolfi A., Frolova L. V., Pelly S. C., Van Otterlo W. A. L., Magedov I. V., Kiss R., Evidente A., Kornienko A. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 7252; c) Liu, R. Cao, Z., Tu J., Pan Y., Shang B., Zhang G., Bao M., Zhang S., Yang P., Zhou Q. *Pigm. Cell. Melan. Res.* **2012**, *25*, 630.

<sup>22</sup> Lamoral-Theys D., Decaestecker C., Mathieu V., Dubois J., Kornienko A., Kiss R., Evidente A., Pottier L. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2010**, *10*, 41.

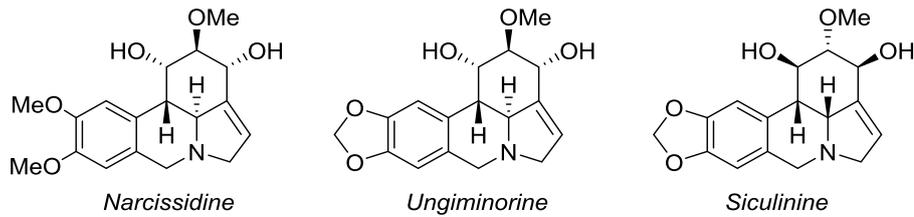


Figure 7 : lycorines trihydroxylées naturelles encore jamais testées

C'est dans ce contexte que s'inscrit notre étude : là où la nature n'offre pas une abondance suffisante, c'est le travail du chimiste de synthèse que de recréer les structures complexes identifiées au sein d'organismes vivants. L'intérêt est double : confirmer la structure attribuée au produit naturel et explorer ses éventuelles propriétés. Nous avons donc voulu développer une voie de synthèse la plus générale et flexible possible, qui nous permettrait idéalement d'accéder à la fois à des composés possédant une jonction **BC** *cis* et *trans*, mais aussi à des composés trihydroxylés sur le cycle **C**, de manière rapide et efficace. Cependant, avant de nous lancer dans une telle entreprise, il est nécessaire d'examiner attentivement les différentes approches synthétiques vers cette famille de composés.

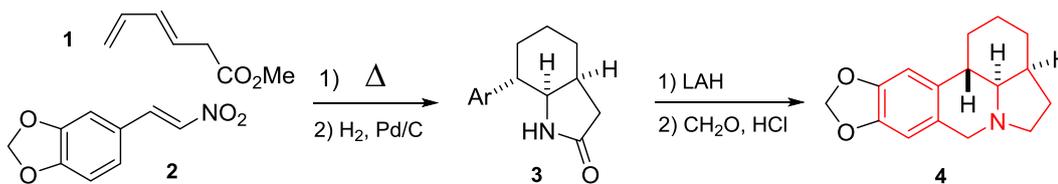
## II.B. Synthèses de lycorines

Si la structure de la lycorine est maintenant connue depuis plus de quarante ans, le nombre de synthèses totales de l'alcaloïde ou de ses dérivés naturels est étonnamment faible. La plupart des approches vers le squelette du galanthane n'ont été appliquées qu'à la synthèse du Lycorane, le membre le plus simple de la famille, le contrôle de ses trois centres asymétriques contigus en jonction de cycles **BCD** représentant déjà un défi. Cependant, l'élaboration d'une stratégie visant des composés poly-oxygénés sur le cycle **C** n'a été que très peu décrite. Ci-dessous sont présentées plusieurs stratégies synthétiques visant la famille des lycorines.

### • Synthèse de Loeffler - Approche Diels-Alder

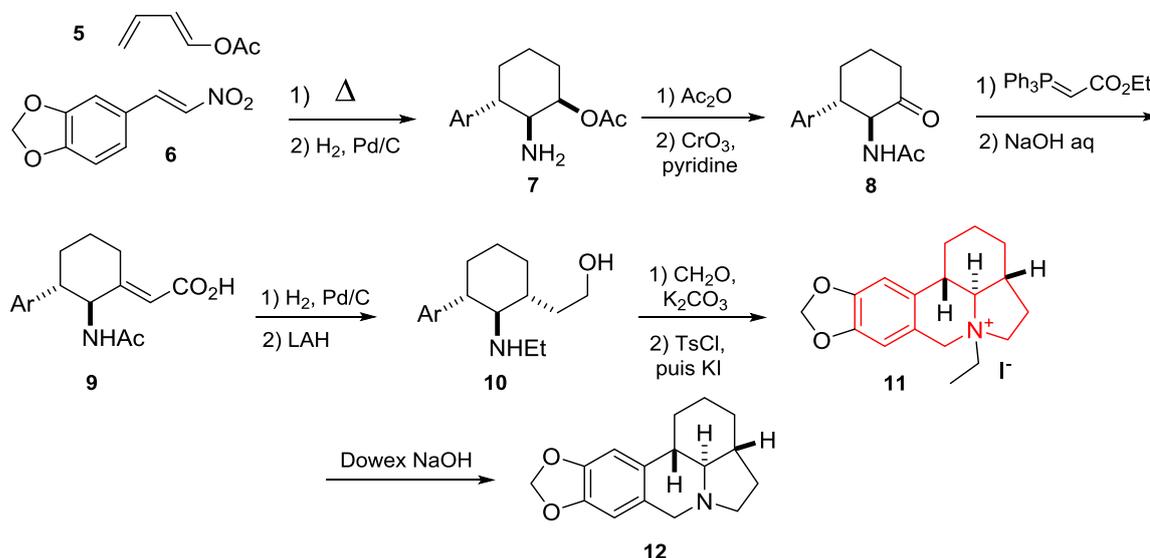
La formation du cycle **C** des lycorines est un problème crucial pour la construction stéréocontrôlée du squelette galanthane. La réaction de Diels-Alder fut la première à être employée dans cette optique par le groupe de Larry Loeffler en 1962, et appliquée à la première synthèse totale racémique des  $\alpha$ - et  $\beta$ -lycoranes (Schéma 3).<sup>23</sup>

<sup>23</sup> Hill R. K., Joule J. A., Loeffler L. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 4951.

Schéma 3 : Synthèse totale du (±)- $\alpha$ -lycorane par Loeffler

La réaction de Diels-Alder entre le diène **1** et le nitrostyrène **2** permet la formation du cycle **C** avec une totale sélectivité *endo* et conduit après hydrogénation du cycloadduit au composé **3**. Ce dernier est réduit par LAH puis subit une réaction de Pictet-Spengler pour fermer le cycle **B** de l' $\alpha$ -lycorane **4**.

La synthèse du  $\beta$ -lycorane utilise le diène **5**, la réaction de Diels-Alder est à nouveau très sélective et le nitroacétate obtenu est hydrogéné pour conduire à l'amine **7**. La cétone **8**, obtenue par oxydation de l'alcool après acétylation de l'amine, est engagée dans une réaction de Wittig avec un ylure stabilisé suivie d'une saponification pour générer l'acide **9**. Un traitement par LAH réduit l'acide et l'acétamide procurant l'amino-alcool **10**. Ce dernier subit ensuite une réaction de Pictet-Spengler pour former le cycle **B**, et la tosylation de l'alcool conduit directement à l'ammonium **11**. Enfin, une élimination d'Hoffman permet de générer l'amine tertiaire du  $\beta$ -Lycorane **12** (Schéma 4).

Schéma 4 : Synthèse totale du (±)- $\beta$ -lycorane par Loeffler

## • Synthèse de Ganem – Annélation de Robinson

En 1971, l'équipe de Bruce Ganem décrit une approche vers la famille des lycorines visant cette fois le  $\delta$ -lycorane,<sup>24</sup> qui repose sur une annélation de Robinson intramoléculaire pour construire les cycles **B** et **C** en une seule étape. Cette synthèse est décrite dans le Schéma 5. L'ouverture de l'anhydride **13** par une pyrrolidinone protégée suivie d'un traitement par LAH mène à l'aminoalcool **14**, qui subit une oxydation de Jones puis une propargylation pour former l'alcool secondaire **15**. La déprotection du dioxolane et l'hydratation régiosélective de la triple liaison conduisent à la dicétone **16**. Son traitement par le carbonate de potassium déclenche une annélation de Robinson pour former le cycle **C** du composé **17**. Le tétracycle du galanthane est ainsi formé en sept étapes avec 15% de rendement. La diastéréosélectivité de la cyclisation n'est pas optimale, et même après élimination de l'alcool tertiaire, les auteurs obtiennent deux diastéréoisomères de l'énone **18**. Cependant, l'hydrogénation catalytique de l'oléfine leur permet d'obtenir **19** sous forme d'un seul isomère par simple cristallisation. Enfin, la réduction du carbonyle en méthylène conduit au  $\delta$ -Lycorane racémique **20** avec 9,5 % de rendement sur dix étapes (Schéma 5).

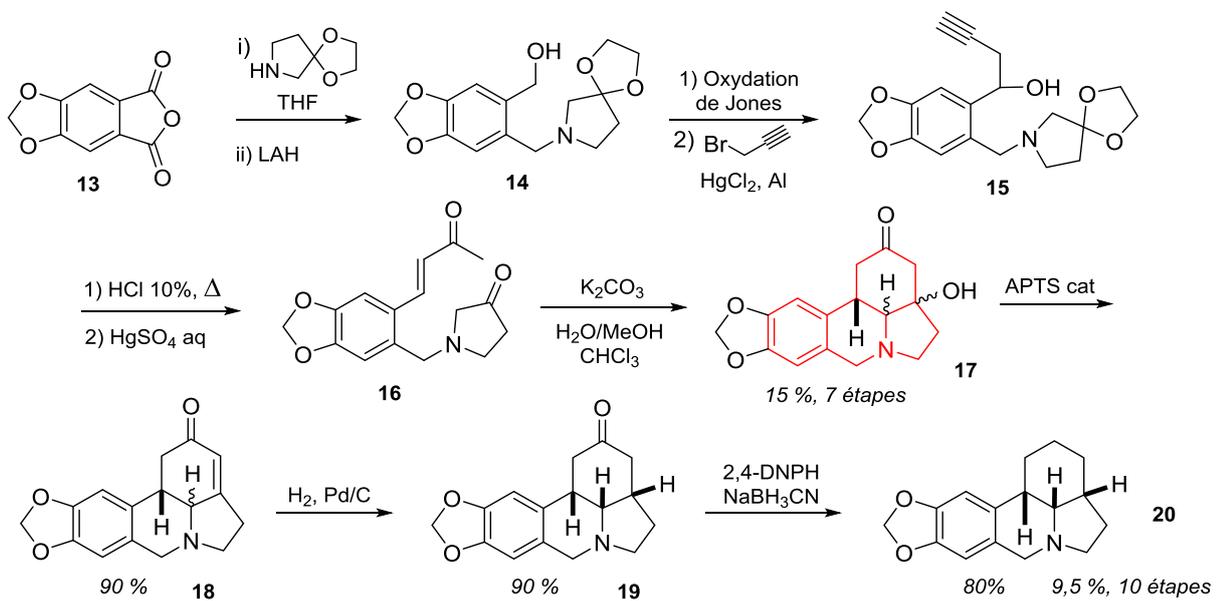


Schéma 5 : Synthèse totale du ( $\pm$ )- $\delta$ -lycorane par Ganem

<sup>24</sup> Ganem B. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *44*, 4108.

## • Synthèse de Tsuda – Synthèse totale de la (±)-lycorine

Il fallut attendre 1975 pour voir la première synthèse totale de la lycorine par le groupe de Yoshizuke Tsuda.<sup>25</sup> La méthodologie employée repose à nouveau sur une réaction de Diels-Alder entre un diène riche formé *in-situ* à partir de l'alcool homoallylique **21** et l'anhydride maléique pour créer le cycle **C**, transformation initialement développée par Coyner en 1944 (Schéma 6).<sup>26</sup> L'anhydride **22** résultant est obtenu sous forme de trois diastéréoisomères qui sont saponifiés, puis refermés à reflux de l'anhydride acétique, conduisant exclusivement au diastéréoisomère *trans-cis* **23**, le plus stable thermodynamiquement. Ce dernier est ouvert par un équivalent de méthanol pour conduire à un mélange de deux régioisomères en proportions 7:3. L'isomère majoritaire subit ensuite un réarrangement de Curtius pour conduire au carbamate **26** après hydrolyse de l'ester méthylique. Un réarrangement de Wolff sur l'acide obtenu conduit à l'ester méthylique **27**. La synthèse de cet intermédiaire avancé avait déjà été décrite par Irie dans la synthèse de la (±)-Clivonine en 1973.<sup>27</sup>

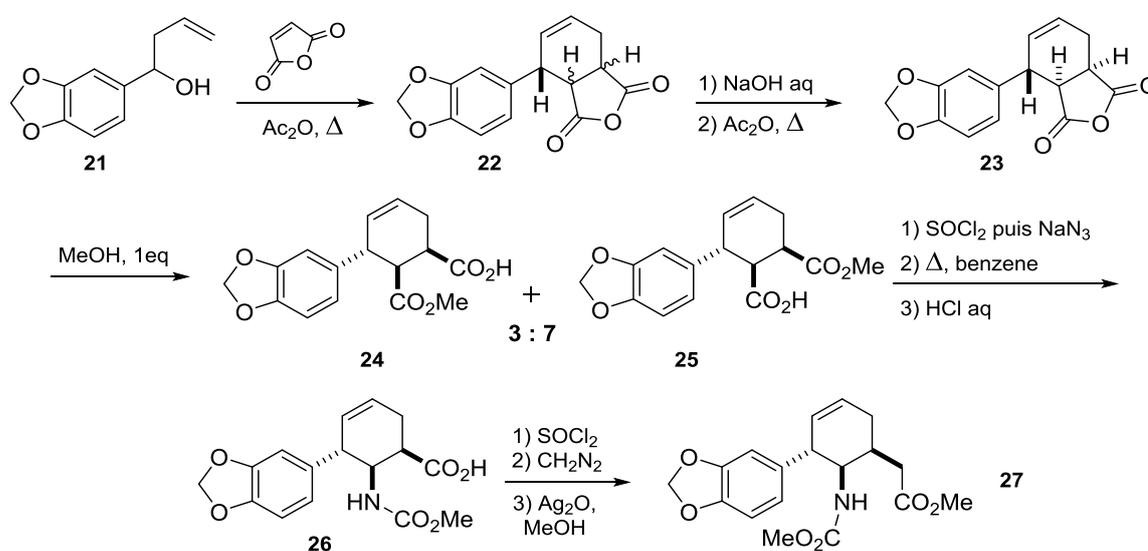


Schéma 6 : Synthèse de la (±)-lycorine par Tsuda – Construction stéréosélective de la jonction de cycles CD

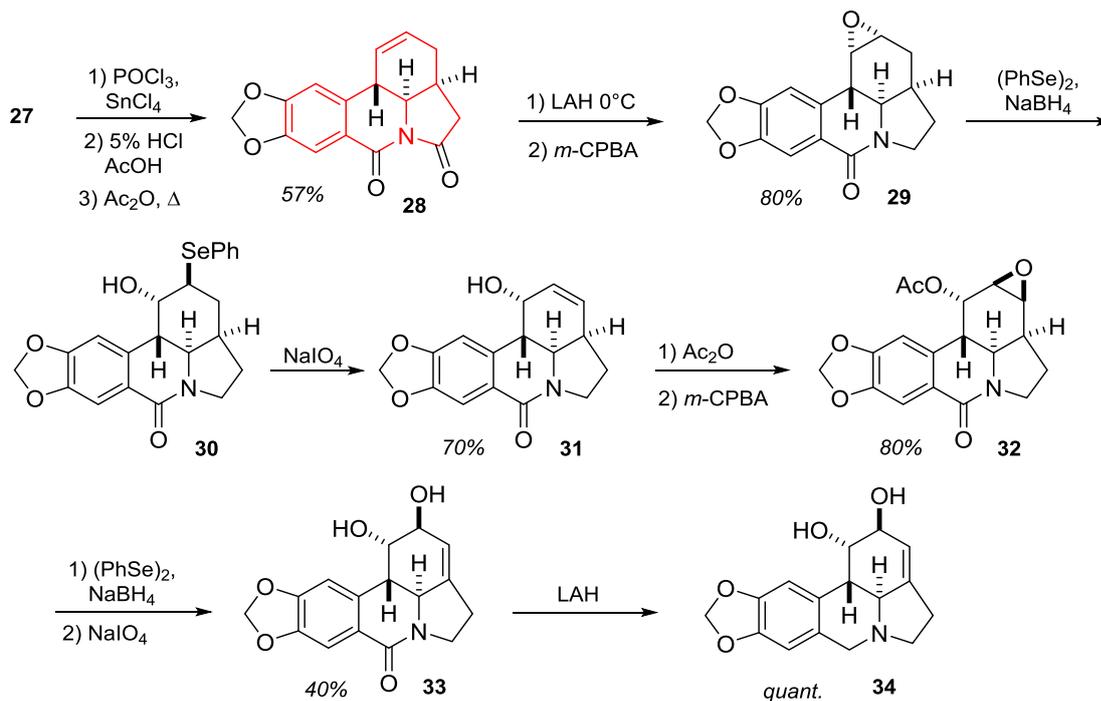
Le composé **27** en main, le squelette du galanthane est alors facilement accessible : une réaction de Bischler-Napieralski vient fermer le cycle **B** puis l'hydrolyse de l'ester et une

<sup>25</sup> Tsuda Y., Sano T., Taga J. I., Isobe K., Toda J., Irie H., Tanaka H., Takagi S., Yamaki M., Murata M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 933.

<sup>26</sup> Arnold R. T., Coyner E. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 1542.

<sup>27</sup> Irie, H. Nagai Y., Tamoto K., Tanaka H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 302.

lactamisation forment le cycle **D**, donnant accès au tétracycle **28** avec un rendement de 57% sur trois étapes. Sa réduction contrôlée suivie d'un traitement par le *m*-CPBA conduit de façon totalement diastéréosélective à **29**, dont la fonction époxyde est ouverte régiosélectivement par le diphényldisélnium en milieu réducteur pour conduire au sélénolcool **30**. L'oxydation-élimination du sélénium fournit l'alcool allylique **31** qui est acétylé pour la suite de la synthèse, et une procédure similaire d'époxydation-séléation-élimination génère l'intermédiaire **33** possédant le cycle **C** de la lycorine. L'alcaloïde ciblé **34** est finalement obtenu par réduction du lactame par LAH de manière quantitative, avec un rendement de 10 % depuis l'intermédiaire avancé **27** dont les rendements de synthèse ne sont pas communiqués par les auteurs (Schéma 7). On voit bien ici la difficulté de générer les centres asymétriques de la jonction de cycles **BC**, mais surtout de fonctionnaliser stéréosélectivement le cycle **C** de la lycorine. Six ans plus tard, une approche très similaire a permis à Tsuda et Irie d'accomplir la synthèse totale de la ( $\pm$ )-zephyranthine.<sup>28</sup>

Schéma 7 : Synthèse de la ( $\pm$ )-lycorine par Tsuda – Fonctionnalisation du cycle C

<sup>28</sup> Tsuda Y., Sano T., Taga J., Isobe K., Toda J., Takagi S., Yamaki M., Murata M., Irie H., Tanaka H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1979**, 1358.

### • Synthèse de Boeckman – Approche convergente

En 1988, Robert Boeckman publie une synthèse convergente de la lycorine s'avérant cette fois beaucoup plus efficace<sup>29</sup> : l'utilisation de deux partenaires oxygénés dans une réaction de Diels-Alder intramoléculaire pour former le cycle **C** déjà totalement fonctionnalisé lui permet de s'affranchir de longues séquences en fin de synthèse. La synthèse des fragments est décrite dans le Schéma 8.

Le premier fragment est obtenu à partir du saphrole **35** par une séquence de dihydroxylation, protection du diol et bromation électrophile du cycle aromatique pour conduire à l'intermédiaire **36**. Un échange brome-lithium permet l'addition du cycle aromatique sur le chloroformate d'allyle, puis le diol est déprotégé et subit une coupure oxydante menant à l'aldéhyde **37** instable. Il est immédiatement traité par la triéthylamine en présence d'anhydride pivaloïque pour générer un ester d'énol qui sera isolé, après déallylation de l'ester, sous forme de sel de potassium **38**. Ce dernier est enfin converti en chlorure d'acyle par le chlorure d'oxalyle. Le second fragment **41** est obtenu depuis l'aldéhyde **40** par imination de Staudinger avec un azoture benzylique.

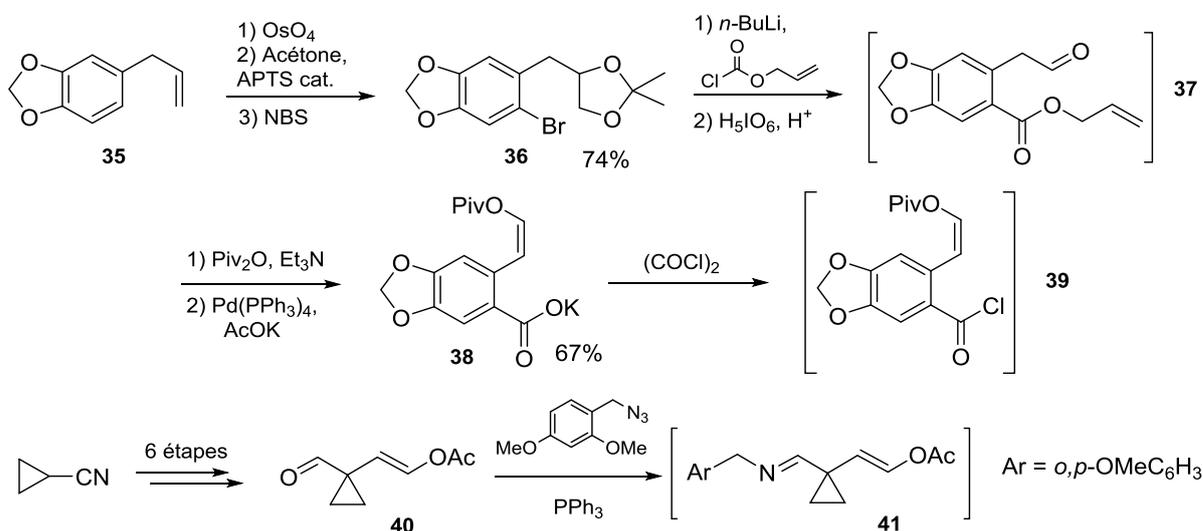


Schéma 8 : Synthèse de Boeckman – Synthèse des fragments

Une fois ces deux espèces générées, elles sont mises à réagir dans l'acétonitrile. L'imine est acylée pour conduire à l' $\alpha$ -cyclopropylacyliminium **42** qui va se réarranger en diénamide **43** avec l'ouverture du cyclopropane par un chlorure. Sa débenzylation puis son

<sup>29</sup> Boeckman K. R., Goldstein S. W., Walters M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8250.

traitement par un complexe de palladium(II) permet d'isoler le triène **44** sous sa configuration *s-cis* avec recyclage des isomères minoritaires. Le cycle **D** en ensuite fermé en présence de DBU et un chauffage dans le 2-chlorotoluène déclenche la cycloaddition [4+2] formant, en une seule étape, les cycles **B** et **C** et leurs 4 centres asymétriques contigus avec une totale stéréosélectivité. La réduction par LAH du cycloadduit libère les deux hydroxyles de la ( $\pm$ )-lycorine **34** (Schéma 9).

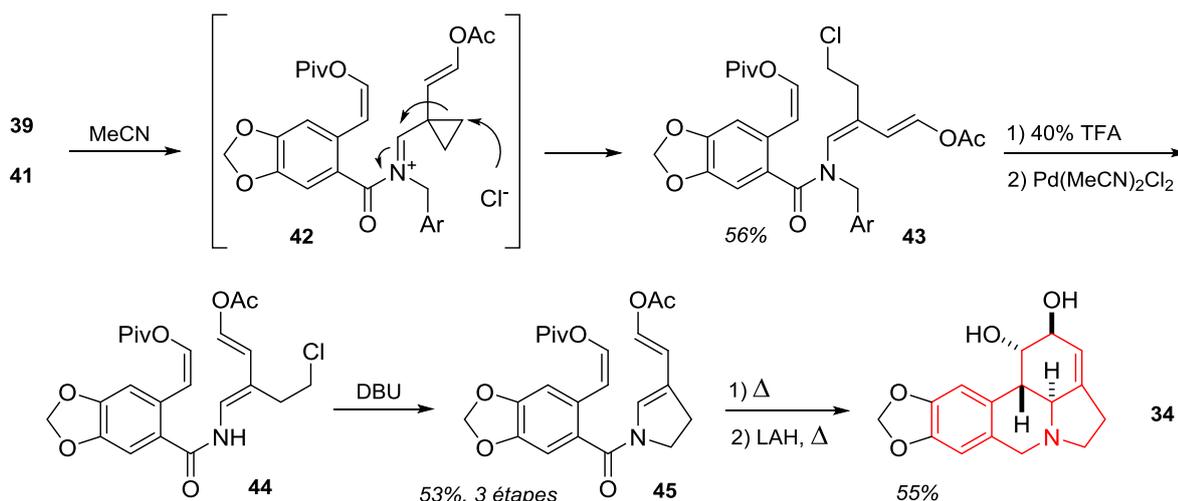


Schéma 9 : Synthèse de Boeckman – Formation stéréocontrôlée du cycle C

Dans cette stratégie, le cycle **C** de la lycorine est formé de façon remarquablement efficace à partir d'un précurseur oxygéné déjà très élaboré. Cependant le rendement de la cyclisation n'est que modeste. C'est en fait le couplage des deux fragments suivi de leur réarrangement qui constitue bien l'étape clé de cette approche, donnant l'accès à un système diénique très riche difficile à synthétiser par une autre voie.

### • Approche de Schultz – Première synthèse asymétrique

La première synthèse asymétrique d'un alcaloïde de type lycorine a été publiée en 1993 par Arthur G. Schultz. Son approche utilise l'éther méthylique du L-prolinol comme inducteur chiral, et conduit à la (+)-1-désoxylycorine, composé non naturel.<sup>30</sup> La même approche a été appliquée trois ans plus tard à la synthèse asymétrique de la (+)-lycorine,<sup>31</sup> énantiomère non naturel. La stratégie employée est présentée dans le Schéma 10.

<sup>30</sup> Schultz G. A., Holboski M. A., Smyth M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7904.

<sup>31</sup> Schultz G. A., Holboski M. A., Smyth M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6210.

Le benzamide chirale **46** subit en premier lieu une réaction de Birch alkylante avec l'acétate de bromoéthyle suivie d'une saponification pour conduire stéréosélectivement au cyclohexadiène **47**. La fonction alcool est par la suite convertie en azoture et l'éther d'énol hydrolysé en cétone **48**. La copule chirale est ensuite retirée lors d'une réaction d'iodolactonisation en milieu aqueux puis l'azoture est réduit en amine par la triphénylphosphine générant spontanément le tricycle azoté **49** dont la pureté optique a pu être vérifiée par HPLC chirale. Enfin, la *N*-acylation par le chlorure benzoïque adéquat pour former un énamide et le traitement par l'alcool benzylique en milieu basique conduisent au dérivé bromé **50**, précurseur de l'étape clé de cyclisation radicalaire. Sa réaction avec l'hydruure de tributylétain en présence d'AIBN conduit majoritairement au produit de cyclisation *6-endo* en mélange avec le produit de réduction de la liaison C-Br. Le squelette du galanthane est ainsi formé en huit étapes depuis **46** avec 25 % de rendement.

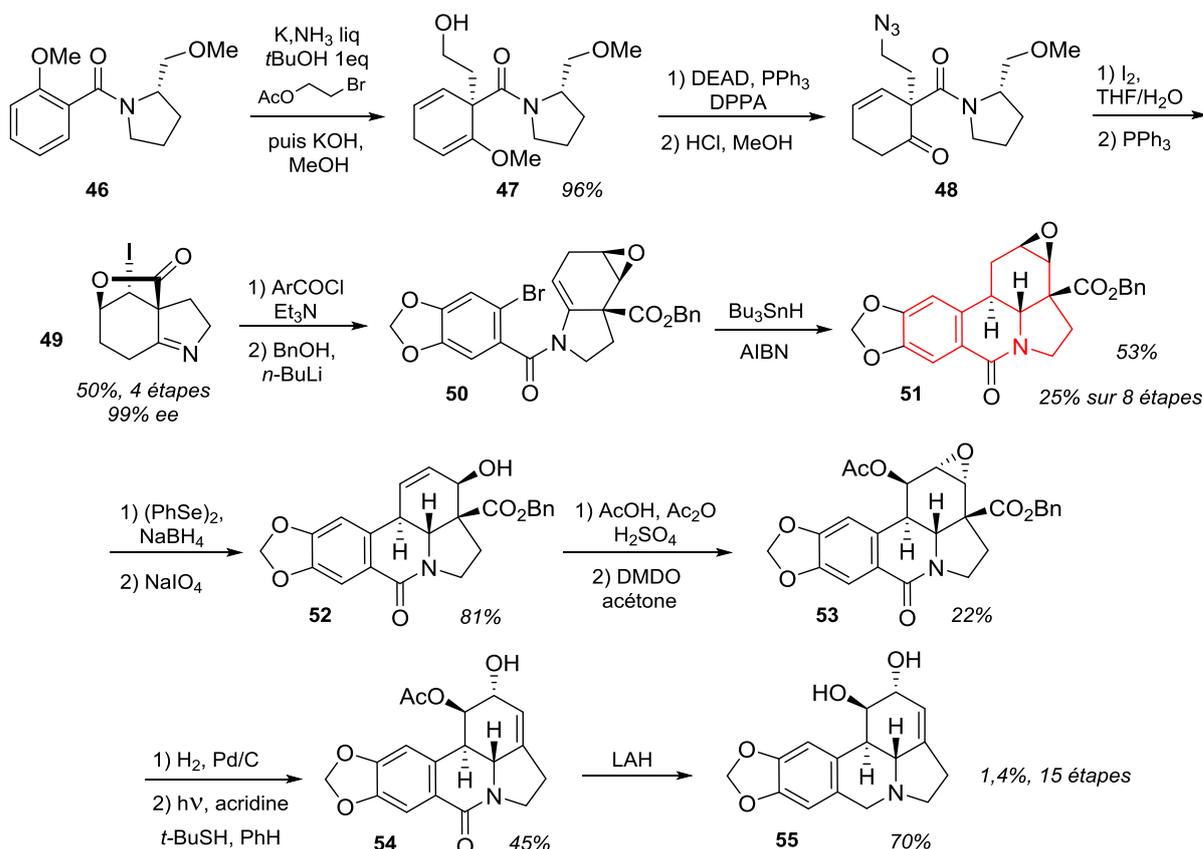


Schéma 10 : Approche de Schultz – Synthèse de la (+)-lycorine

La suite de la synthèse consiste une nouvelle fois en la fonctionnalisation du cycle C. Une méthode analogue à celle employée par Tsuda, permet de former l'alcool allylique **52** qui

est isomérisé en milieu acide selon une procédure décrite par Torsell.<sup>32</sup> L'acétate allylique obtenu est alors traité par le DMDO pour générer l'époxyde **53**. Cette séquence s'avère peu efficace, malgré un possible recyclage du produit de départ avant l'étape d'époxydation. Enfin, la déprotection de l'ester benzylique permet de réaliser une photo-décarboxylation dans les conditions d'Okada installant ainsi l'oléfine sur le cycle **C**. Un simple traitement par LAH fournit la (+)-lycorine **55**, avec un rendement global de 1,4% sur quinze étapes. Cette première approche asymétrique fait preuve d'une remarquable efficacité pour la formation du squelette carboné, tant au niveau du rendement que du contrôle de la stéréochimie de la jonction de cycles **BC**. Cependant elle prouve une nouvelle fois la difficulté que représente la fonctionnalisation du cycle **C**, avec une séquence de sept étapes et 5,6% de rendement seulement.

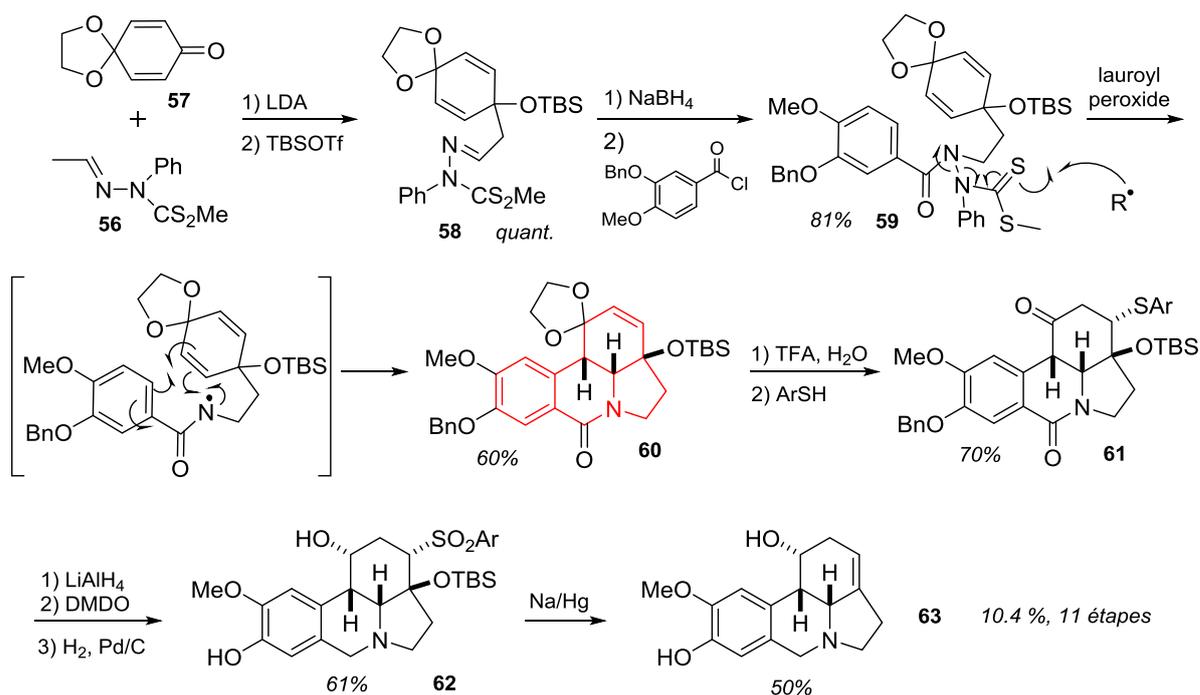
### • Synthèse de Zard – Première synthèse de la (±)-fortucine

En 2008, l'équipe de Samir Zard a publié la première synthèse totale de la (±)-fortucine.<sup>33</sup> L'étape clé de sa stratégie est une cyclisation radicalaire en cascade initiée par la génération d'un radical azoté qui va former les cycles **B** et **D** dans la même étape (Schéma 11).

La séquence commence par la condensation de la lithio-ènehydrazone dérivée de **56** sur la diénone **57**. L'alcool tertiaire résultant est ensuite protégé sous forme d'éther silylé pour former **58** de façon quantitative. Après réduction de l'hydrazone obtenue, une *N*-acylation est réalisée et conduit au précurseur de cyclisation **59**. La fragmentation radicalaire de la fonction thiocarbamate-hydrazone par un traitement avec un peroxyde permet de former un radical amidyle centré sur l'atome d'azote, qui va immédiatement réagir pour générer deux nouveaux cycles, tout en fixant la stéréochimie de la jonction de cycles **BC** en *cis*. Le composé **60**, possédant le squelette du galanthane, est alors formé en cinq étapes avec 48% de rendement. Le cycle **C** est ensuite fonctionnalisé par déprotection de la cétone et addition conjuguée d'un thiol aromatique sur l'énone résultante, donnant accès à l'intermédiaire **61**. La fonction cétone est diastéréosélectivement réduite alors que le thioéther est lui oxydé en sulfone. L'hydrogénation catalytique de l'éther benzylique libère l'hydroxyle aromatique de **62**. Un traitement final par l'amalgame Na/Hg installe l'insaturation de la (±)-fortucine **63**, avec un rendement global de 10,4% en 11 étapes.

<sup>32</sup> Moller O., Steinberg E-M., Torssell K. *Acta Chem. Scand. B.* **1978**, 98.

<sup>33</sup> Biechy A., Hachisu H., Quiclet-Sire B., Ricard L., Zard S. *Z. Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1436.

Schéma 11 : Synthèse totale de la ( $\pm$ )-fortucine par le groupe de Zard

Dans cette approche, la construction du squelette est redoutablement efficace et permet d'accéder à la jonction de cycles **BC** de configuration *cis*. La fonctionnalisation du cycle **C** est ici plus simple puisqu'il ne comporte qu'un centre asymétrique oxygéné, et donc relativement courte et efficace (6 étapes, 21%).

D'autre part, cette synthèse totale a permis à l'équipe de Zard de réviser la structure d'un autre alcaloïde naturel, la kirkine, dont la structure présumée était celle de **63**, mais possédant des données spectroscopiques légèrement différentes. Les hydrogénations catalytiques de la fortucine synthétique **63** et de la kirkine naturelle ont conduit au même composé **64**, permettant d'attribuer la structure **65** à la ( $\pm$ )-kirkine (Schéma 12).

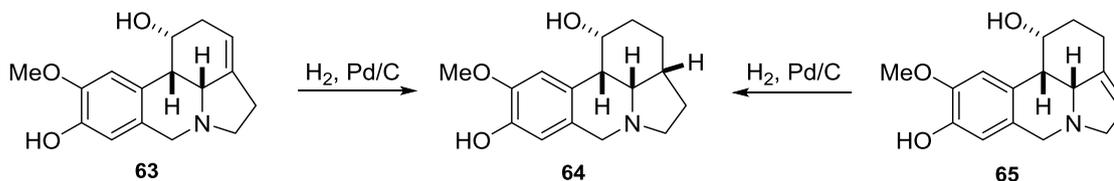


Schéma 12 : Détermination de la structure de la kirkine

## • Première synthèse de la (-)-lycorine par Tomioka

La seule synthèse totale asymétrique de l'énantiomère naturel de la lycorine a été décrite très récemment par le groupe de Kiyoshi Tomioka.<sup>34</sup> Son approche utilise une réaction clé qui consiste en l'addition conjuguée en cascade du lithien aromatique **66**, généré à partir du dérivé bromé correspondant, sur le bis accepteur de Michael **67** (Schéma 13). Cette réaction a lieu en présence d'un ligand chiral du lithium, le diéther **68**, et conduit très efficacement au composé **69** avec un bon excès énantiomérique. Un jeu de déprotection-protection sélective permet de réaliser un réarrangement de Curtius sur le carboxylate le plus encombré afin d'introduire l'atome d'azote, puis une recrystallisation procure **70** sous forme d'un seul énantiomère.

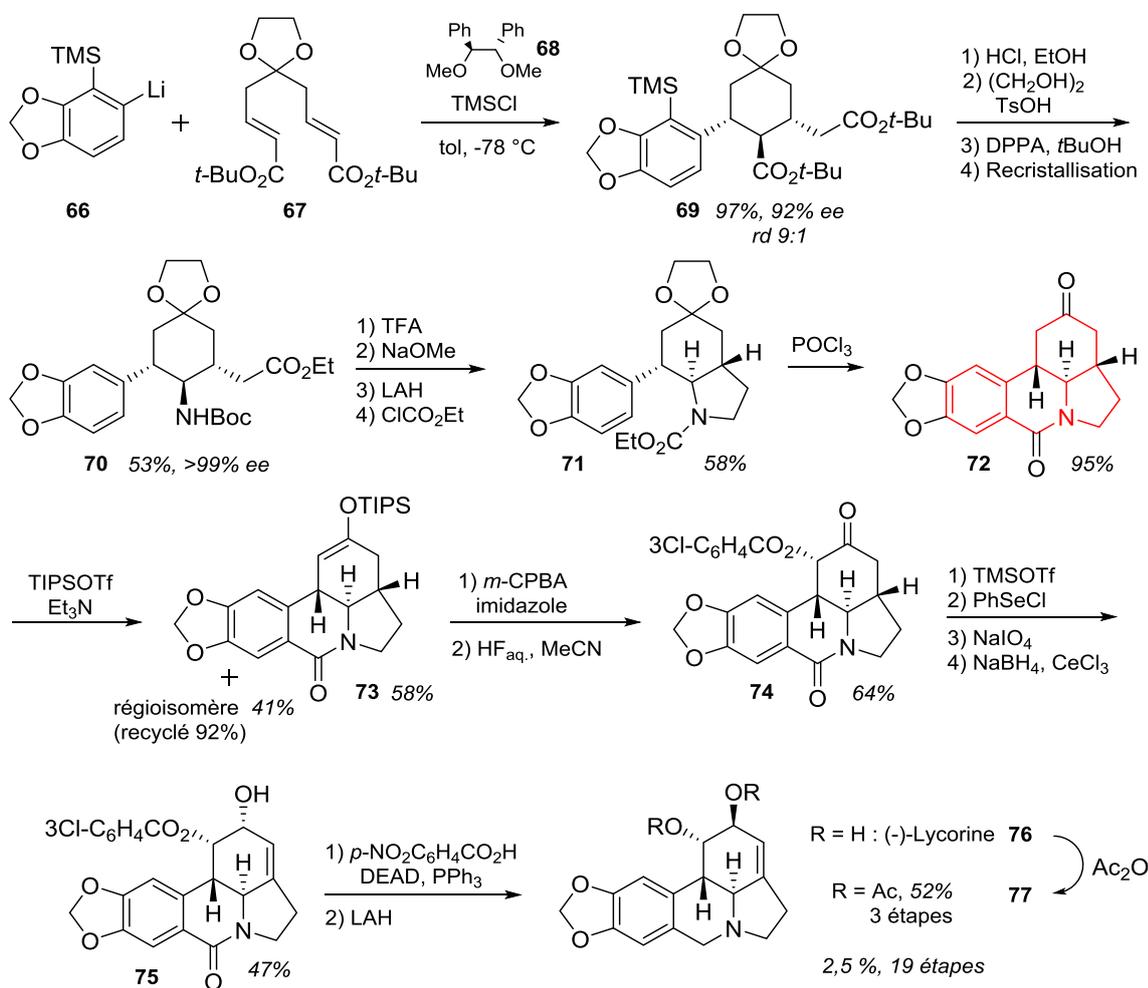


Schéma 13 : Synthèse de la (-)-lycorine par Tomioka

<sup>34</sup> Yamada K., Yamashita M., Sumiyoshi T., Nishimura K., Tomioka K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1631.

Après coupure du groupement Boc, le cycle **D** est fermé par lactamisation en milieu basique, puis l'amide est réduit par LAH. Enfin le cycle **B** est fermé par une réaction de Bischler-Napieralski fournissant l'intermédiaire tétracyclique **72**. Le squelette du galanthane possédant une jonction de cycles **BC** de configuration *trans* est alors obtenu en neuf étapes avec 28.3% de rendement. La fonctionnalisation du cycle **C** est encore une fois laborieuse, l'énolisation peu sélective de **72** suivie de l'époxydation de l'éther d'énol résultant mène à la cétone  $\alpha$ -chirale **74** après traitement par une source de fluorure. Cette dernière est énolisée puis sélénée, et le traitement de la sélénocétone intermédiaire par NaIO<sub>4</sub> vient installer l'insaturation sur le cycle **C**. Une réduction de Luche génère l'alcool **75**, dont la configuration devra être inversée par une réaction de Mitsunobu pour conduire après déprotection à la (-)-lycorine **76**, puis à son diacétate **77** avec 2,5% de rendement sur vingt étapes. La séquence de fonctionnalisation-déprotection est réalisée en dix étapes avec 9% de rendement, et représente encore le point faible de cette élégante approche.

#### • Approche de Liu – Synthèse de la ( $\pm$ )-amarbellisine

La dernière approche en date est celle de Liu<sup>35</sup> qui a très récemment achevé la synthèse totale de l'alcaloïde **90**, structure attribuée à l'amarbellisine en 2004.<sup>36</sup> Elle met en avant la mauvaise connaissance de ces alcaloïdes, puisque le composé synthétisé s'est avéré différent du produit naturel par ses données spectroscopiques, et donc l'intérêt et la nécessité de réaliser leur synthèse totale afin d'en confirmer la structure.

Sa stratégie utilise la condensation de l'amine **79** sur le bromobenzaldéhyde **78** pour conduire quantitativement à **80**, intermédiaire ressemblant beaucoup au précurseur biosynthétique de l'alcaloïde, la norbelladine. La stratégie n'est pas biomimétique pour autant et le cycle **D** est d'abord formé par bromation de **80** suivie d'un traitement basique aqueux générant l'amine tertiaire **81**. Un traitement basique dans le méthanol permet de fermer le cyclopropane de l'intermédiaire **82**. La réaction clé de couplage pallado-catalysé intramoléculaire permet ensuite d'installer la jonction de cycles **BC** en *cis* et forme en même temps le squelette complet du galanthane, avec 69% en six étapes (Schéma 14).

<sup>35</sup> Liu D., Chen J., Ai L., Zhang H., Liu J. *Org. Lett.* **2012**, *15*, 410.

<sup>36</sup> Evidente A., Andolfi A., Abou-Donia A. H., Touema S. M., Hammada H. M., Shawky E., Motta A. *Phytochemistry* **2004**, *65*, 2113.

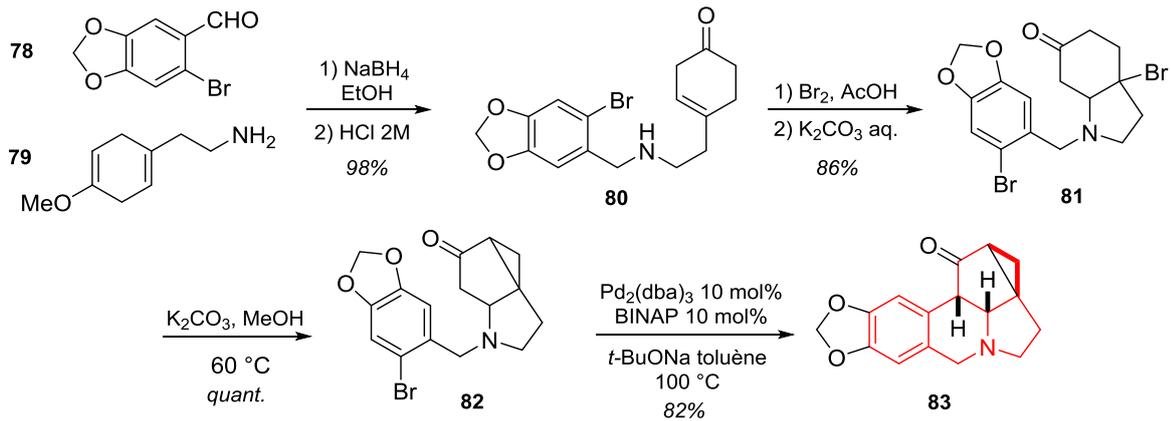


Schéma 14 : Synthèse de Liu – Construction du squelette

La fonctionnalisation du cycle **C** commence par la réduction de la cétone **83** en alcool ensuite converti en bromure **84** (Schéma 15). Le traitement de ce dernier par HBr déclenche un équilibre en faveur du bromoalcène **85** qui peut être réduit par LAH pour fixer la stéréochimie de la jonction de cycles **CD** en *cis*. La *trans* dihydroxylation de **86** suivie de sa monosilylation régiosélective conduit à l'alcool **87**. Ce dernier est alors acétylé, désilylé, puis oxydé dans les conditions de Swern pour générer l' $\alpha$ -acétoxycétone **88**. La cétone est ensuite convertie en son diméthylacétal en même temps que la déprotection de l'alcool, qui est oxydé en cétone **89**. Finalement, un traitement acide permet de former une énone, dont la réduction 1,2 par le DIBAL-H conduit majoritairement à **90**, structure supposée de l'amarbellisine.

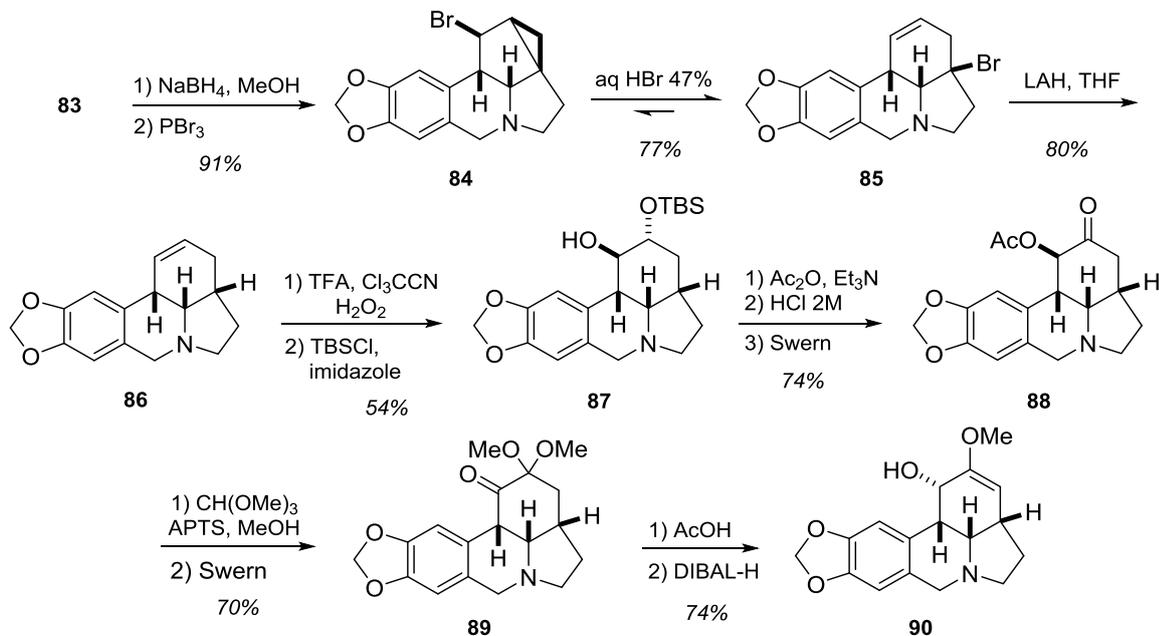


Schéma 15 : Synthèse de Liu – Fonctionnalisation du cycle C

La fonctionnalisation est ainsi achevée en onze étapes et 11,6%, soit une synthèse totale en dix-sept étapes et 8% de rendement. Cette synthèse est de nouveau très efficace pour construire le squelette du galanthane, puis sa fonctionnalisation est longue et plus laborieuse.

### • Bilan

Pour conclure sur l'étude des quelques voies de synthèse présentées, on peut relever trois difficultés majeures :

- aucune voie générale ne permet d'accéder à la jonction de cycles **BC** à la fois en *cis* et en *trans*
- la fonctionnalisation stéréosélective et rapide du cycle **C** représente un écueil pour bon nombre de synthèses existantes
- La synthèse asymétrique de ces composés reste un défi, avec seulement deux exemples décrits dans la littérature

Ainsi, nous pouvons définir un « cahier des charges » auquel devra répondre notre stratégie d'accès aux lycorines, notamment si l'on veut viser les composés trihydroxylés sur le cycle **C** :

- la formation énantiosélective du squelette doit être la plus rapide et efficace possible, de manière à obtenir des quantités exploitables de produits pour d'éventuels tests biologiques
- la formation des centres asymétriques en jonction de cycles doit être contrôlable pour pouvoir viser les composés *cis* et *trans*
- il est nécessaire d'anticiper la fonctionnalisation du cycle **C** en amenant des groupements oxygénés (ou équivalents) dès sa construction, à l'image des travaux de Boeckman

## III. Élaboration d'une voie de synthèse de lycorines

Dans un souci d'économie d'étapes, nous avons pris le parti de développer de nouvelles transformations pour la synthèse de lycorines. Ainsi, l'étape clé de notre approche consisterait en une réaction tandem de double métathèse cyclisante d'oléfines oxygénées, concept que nous allons détailler ci-dessous.

### III.A. Métathèse tandem d'oléfines oxygénées

- La réaction de métathèse

Depuis le milieu du XX<sup>ème</sup> siècle et les prémices de la métathèse des oléfines, les multiples catalyseurs développés ont permis à cette réaction de se faire une place parmi les grandes réactions « classiques » de la synthèse organique. Suite à l'apparition en 1992 de nouveaux catalyseurs à base de ruthénium développés par Roberts Grubbs,<sup>37</sup> possédant l'avantage d'être relativement stables à l'air libre, cette réaction s'est « démocratisée » et ses applications en synthèse sont depuis très nombreuses et variées. Dans la continuité de ces travaux, un grand nombre de catalyseurs ont vu le jour, principalement basés sur le ruthénium, et possédant des propriétés particulières faisant de la métathèse d'oléfines un outil de plus en plus polyvalent (Figure 8).<sup>38</sup>

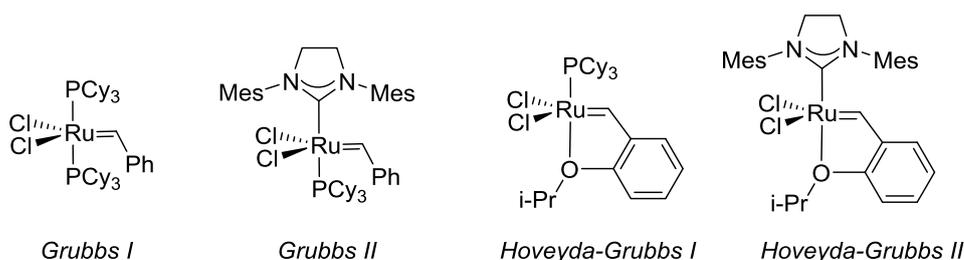


Figure 8 : Catalyseurs commerciaux les plus utilisés en métathèse d'oléfine

La réaction de métathèse de deux alcènes peut avoir lieu de façon intermoléculaire, on parle alors de métathèse croisée, mais c'est sa version intramoléculaire, la métathèse cyclisante (RCM), qui nous intéressera ici, puisqu'elle permet de former un cycle (ou macrocycle). D'autre part, il existe des réactions de métathèse entre alcène et alcyne, conduisant à un diène, c'est la métathèse d'ényne. Enfin, si le substrat possède un autre alcène bien placé sur son squelette, le diène intermédiaire n'est généralement pas isolable et une seconde réaction de métathèse cyclisante a lieu, on a alors une réaction tandem RCM-RCM. Dans ce dernier cas, on peut contrôler l'ordre de cyclisation en encombrant l'oléfine que l'on veut faire réagir en dernier, ou en jouant sur la taille des cycles que l'on peut former (Figure 9).

<sup>37</sup> Nguyen S. T., Johnson L. K., Grubbs R. H., Ziller J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974.

<sup>38</sup> Pour une revue récente sur le sujet : Kotha S., Dipak M. K. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 397.

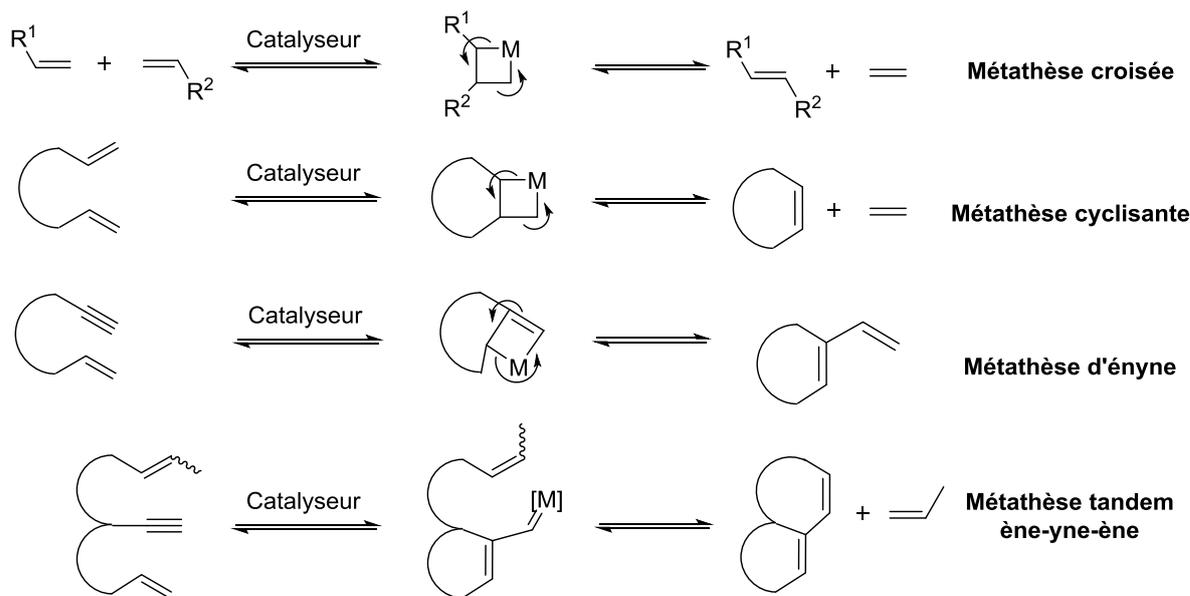


Figure 9 : Grands types de réactions de métathèse d'oléfines

La réaction est réversible et le produit obtenu est généralement le plus stable thermodynamiquement, à savoir l'alcène le plus substitué si la réaction est croisée, ou le composé cyclique pour une réaction intramoléculaire. Ces transformations se font très souvent avec d'excellents rendements et une bonne tolérance pour de nombreux groupements fonctionnels.

### • Oléfines oxygénées et métathèse cyclisante

Si la réaction de métathèse cyclisante est très largement développée, l'emploi de substrats oxygénés dans cette transformation reste plus marginal, il est donc important d'examiner quelques exemples décrits dans la littérature.

#### ○ Métathèse cyclisante ène-énol

En 1994, le groupe de Grubbs est le premier à rapporter des cyclisations d'éther d'énols à partir de substrats relativement simples pour former des cycles à cinq ou six chaînons (Schéma 16).<sup>39</sup> L'utilisation du catalyseur de Schrock **91** a permis de former des cycles possédant un éther d'énol aussi bien endocyclique qu'exocyclique avec de très bons rendements. Cependant, les substrats utilisés sont très simples et ne possèdent pas d'autres fonctionnalités.

<sup>39</sup> Fujimura O., Fu G. C., Grubbs R. H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4029.

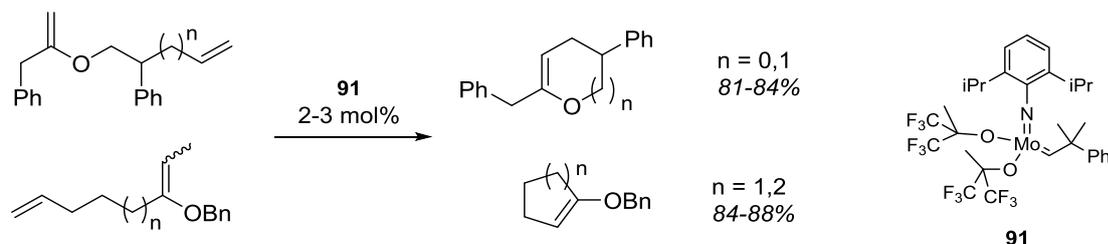


Schéma 16 : Premiers exemples de métathèse d'éthers d'énols par Grubbs

Un second exemple a été rapporté par l'équipe de Nicolaou,<sup>40</sup> qui a utilisé le réactif de Tebbe afin de réaliser en une seule étape l'oléfination d'esters en éthers d'énols et leur cyclisation par une réaction de métathèse intramoléculaire. La réaction a été appliquée à la synthèse de polyéthers cycliques retrouvés dans la famille des brevetoxines, ciguatoxines et maitotoxines. Cependant cette réaction implique l'utilisation d'un large excès de réactif, un premier équivalent étant nécessaire pour l'oléfination et deux autres pour la cyclisation par métathèse.

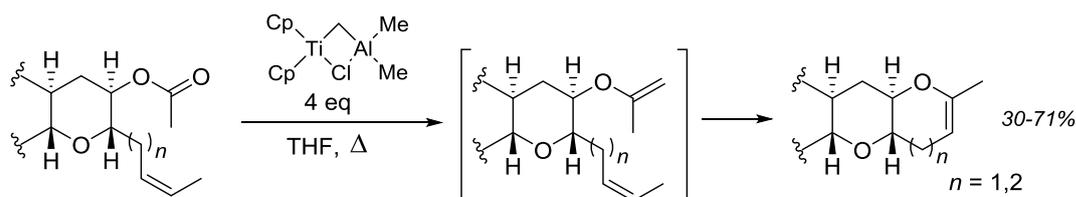


Schéma 17 : Métathèse cyclisante d'éther d'énols avec le réactif de Tebbe

Plus tard, l'équipe de Sturino a montré la possibilité de réaliser des métathèses cyclisantes d'éthers d'énol endocycliques en utilisant le catalyseur de Grubbs I, et ce en présence d'éthers benzyliques.<sup>41</sup> Les rendements obtenus sont plus modestes, montrant bien que cette cyclisation est difficile. De plus, l'organisation spatiale des oléfines semble prépondérante, et un effet Thorpe-Ingold permettant de rapprocher les deux partenaires est dans certains cas indispensable à la cyclisation. C'est le cas pour le substrat **94** qui ne conduit pas au produit cyclisé, alors que son analogue *gem*-diméthylé **98** procure le dihydropyranne **99** avec 45% de rendement (Schéma 18).

<sup>40</sup> Nicolaou K. C., Postema M. H. D., Clairborne C. F. *J. A. Chem. Soc.* **1996**, 118, 1565.

<sup>41</sup> Sturino C. F., Wong J. C. Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 963.

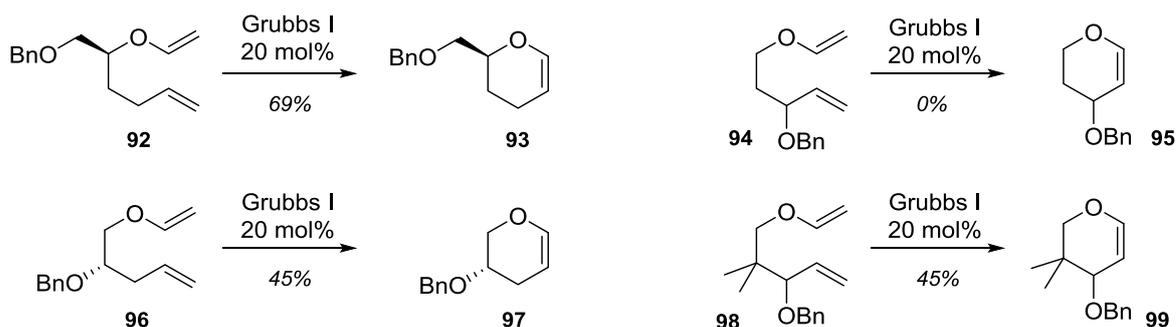


Schéma 18 : Synthèse de dihydropyranes par métathèse cyclisante d'éthers d'énols

Le groupe de Clark a utilisé cette réaction dans l'étude d'une approche vers le gambiérone et l'acide gambiérique.<sup>42</sup> Cet exemple implique la formation de deux cycles dihydropyranes en une étape à partir du précurseur **100** possédant deux alcènes terminaux et deux éthers d'énols (Schéma 19).

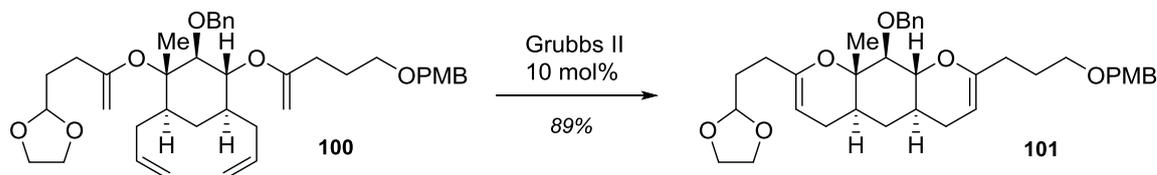


Schéma 19 : Double métathèse cyclisante ène-énol par Clark

C'est cette fois le catalyseur de Grubbs de seconde génération qui a été utilisé, ce dernier semble très actif sur ce type de substrats et le tricyclic oxygéné **101** est obtenu avec un très bon rendement.

Les exemples de cyclisation avec un éther d'énol « exo », où l'oxygène est exocyclique, sont moins nombreux. Le groupe de Shibasaki a réalisé la cyclisation d'éther d'énols silylés pour construire des cycles à six chaînons.<sup>43</sup> Il a montré la très forte influence de la nature du catalyseur, du solvant et de la température (Schéma 20).

<sup>42</sup> Clark J. S., Kimber M. C., Robertson J., Wilson C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 615.

<sup>43</sup> Okada A., Ohshima T., Shibasaki M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8023.

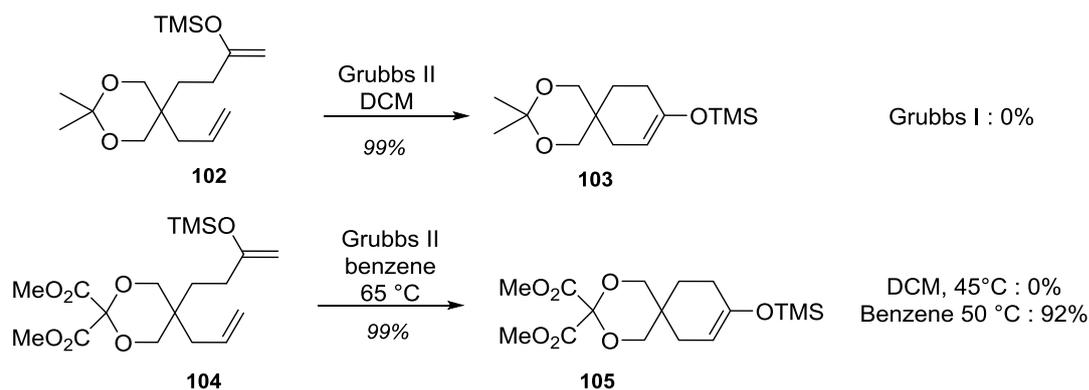


Schéma 20 : Métathèse cyclisante d'éther d'énols silylés « exo »

Dans le premier cas, seul le catalyseur de Grubbs de seconde génération génère le cyclohexène **103**, celui de première génération ne conduisant qu'à des isomérisations de l'éther d'énol. Dans le second cas, l'utilisation du dichlorométhane comme solvant conduit cette fois à des isomérisations et seul le passage dans le benzène à plus haute température permet la cyclisation de manière très efficace. Cependant, la réaction semble très substrat-dépendante et les conditions réactionnelles doivent être ajustées dans chaque cas.

Un dernier exemple est issu de notre laboratoire, où a été réalisée la métathèse cyclisante d'éthers d'énols *O*-MOM dans la synthèse totale de la (+)-castanospermine et la (+)-1-déoxynojirimycine (Schéma 21).<sup>44</sup> Les éthers d'énol cycliques résultants ont pu subir une hydroboration-oxydation dans une procédure monotope permettant de former rapidement et très sélectivement la stéréotriade que l'on retrouve chez certaines lycorines comme la narcissidine. En utilisant cette méthodologie, le cycle **C** idéalement fonctionnalisé pourrait être formé en une seule étape à partir d'un précurseur acyclique.

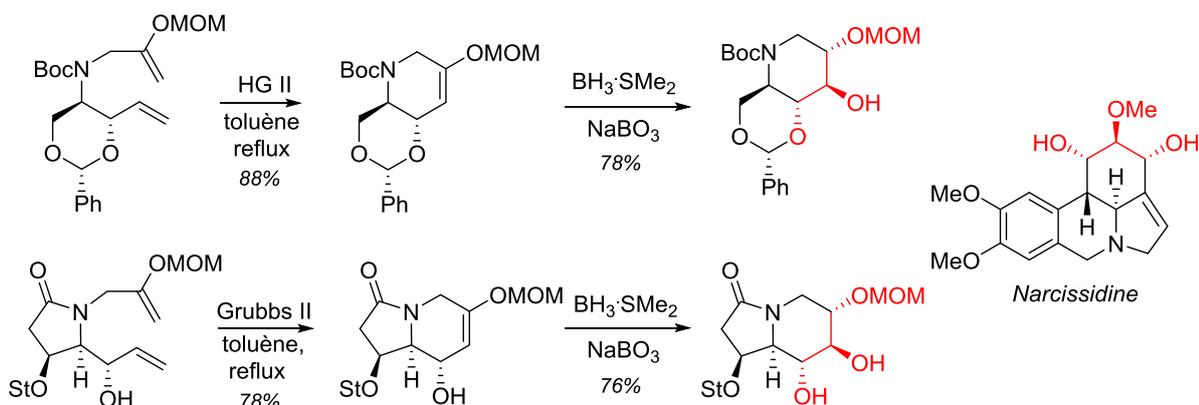


Schéma 21 : Métathèse cyclisante ène-énol pour la synthèse d'alcaloïdes polyhydroxylés

<sup>44</sup> a) Ceccon J., Danoun G., Greene A. E., Poisson J.-F. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2029; b) Danoun G., Ceccon J., Greene A. E., Poisson J.-F. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4221.

○ Métathèse cyclisante ène-ynol

La réaction de métathèse entre un alcène et un éther acétylénique est un domaine encore très peu développé. Kozmin fut le premier à s'être intéressé à cette réaction et a montré en 2001 que le catalyseur de Grubbs de seconde génération était capable de réaliser la cyclisation entre un alcène et un éther d'ynol silylé « exo » pour former de manière efficace des cycles à cinq ou six chaînons (Schéma 22). La réactivité de l'éther d'énol résultant n'est pas exploitée puisqu'il est désilylé directement pour conduire à des énones cycliques. On peut souligner que dans ces conditions, l'éther acétylénique *O*-éthyle ne conduit pas au composé cyclique. Cette réaction a par la suite été mise à profit dans la synthèse totale de la Fukinone.<sup>45</sup>

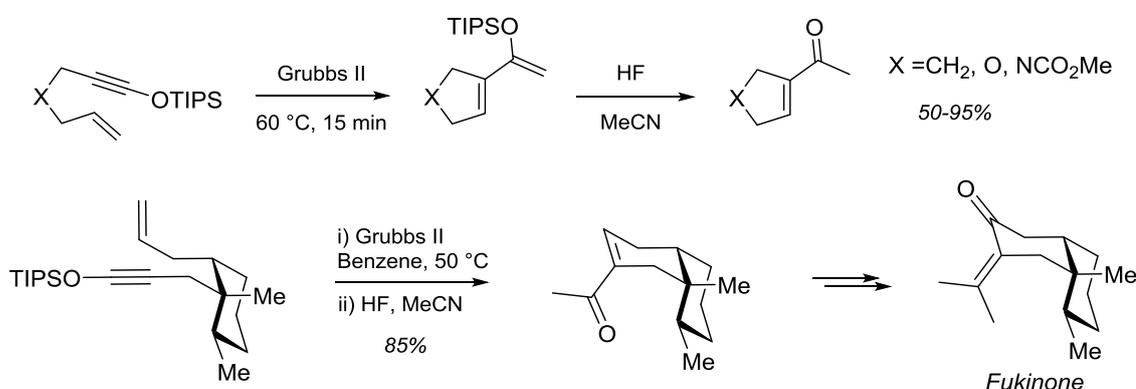


Schéma 22 : Métathèse cyclisante ène-silyloxyalcyne

Peu après, l'équipe de Clark a rapporté la cyclisation d'éthers d'ynol *O*-alkyle, mais cette fois l'éther est « endo » (Schéma 23).<sup>46</sup> C'est à nouveau le catalyseur de Grubbs de seconde génération qui s'est avéré le plus performant pour cette métathèse. La réaction est très efficace et tolère différentes substitutions au niveau de la triple liaison, permettant ici l'accès à des éthers polycycliques dans une approche vers synthèse totale du Gambierol. Ce dernier exemple montre la possibilité d'utiliser les éthers d'ynols *O*-alkyle dans ces cyclisations par métathèse.

<sup>45</sup> a) Schramm M. P., Reddy D. S., Kozmin S. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4274; b) Reddy D. S., Kozmin S. A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4860.

<sup>46</sup> Clark J. S., Elustondo F., Trevitt G P., Boyall D., Robertson J., Wilson C., Stammen B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1973.

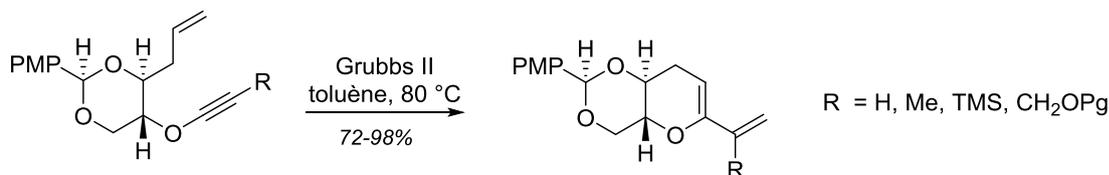


Schéma 23 : Métathèse cyclisante d'éther d'ynols par Clark

L'étude de la littérature ne montre aucun exemple de métathèse tandem impliquant une oléfine oxygénée, mais elle permet tout de même d'envisager une telle transformation pour la construction du squelette du galanthane. Cependant, ces métathèses sont parfois très substrat-dépendantes et il faudra sans nul doute fournir un travail conséquent d'optimisation pour l'appliquer à la synthèse.

### III.B. Approche générale

La stratégie imaginée pour accéder aux lycorines repose sur une étape clé de métathèse tandem pour former le bicyclic azoté CD des lycorines. L'utilisation d'oléfines oxygénées dans cette réaction permettrait d'installer deux substituants oxygénés sur le cycle C dès sa formation. Le Schéma 24 résume l'approche envisagée.

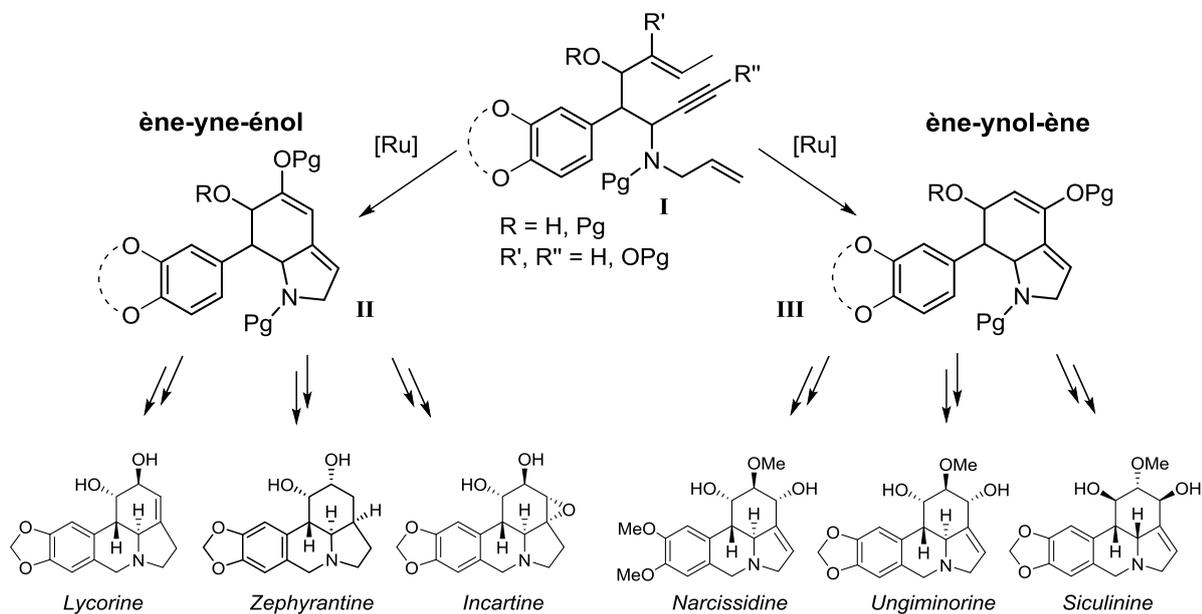


Schéma 24 : Approche des lycorines par métathèse tandem d'oléfines oxygénées

Le diène-yne azoté I constitue le substrat clé pour la métathèse tandem, et selon sa substitution, on peut envisager deux voies distinctes. La première ferait intervenir une

métathèse ène-yne-énol pour former le bicyclic 1,2-dihydroxylé **II**. Cet intermédiaire pourrait permettre de viser des composés tels que la zéphyrantine, l'incartine ou encore la lycorine.

La seconde voie impliquerait une métathèse ène-yne-ène pour former le bicyclic 1,3-dihydroxylé **III**, ouvrant un accès aux lycorines trihydroxylées : la siculinine, l'ungiminorine ou la narcissidine. Le Schéma 25 montre les transformations envisagées pour la synthèse de la lycorine et de la narcissidine.

La déprotection des hydroxyles du composé **II** devrait conduire à une  $\alpha$ -hydroxycétone  $\alpha,\beta$ -insaturée, dont la réduction diastéréosélective 1,2 viendrait fixer le dernier centre asymétrique. Une *N*-déprotection suivie d'une cyclisation de type Pictet-Spengler conduirait alors à la lycorine.

Pour le composé **III**, une hydroboration-oxydation devrait permettre d'installer la stéréotriade du cycle **C**. Le composé obtenu serait d'abord méthylé sur sa position libre puis une déprotection et une réaction de Pictet-Spengler permettraient d'accéder à la Narcissidine.

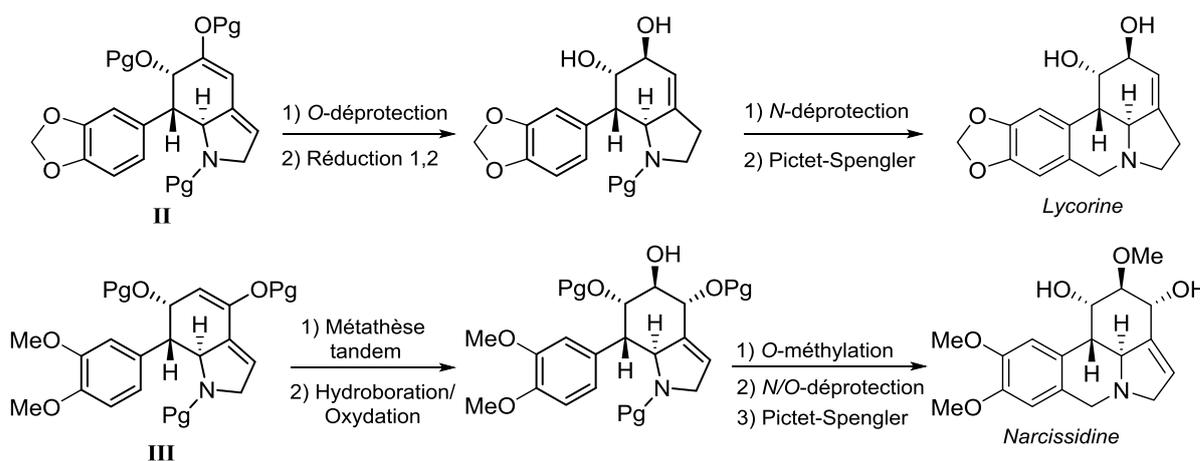


Schéma 25 : Transformations envisagées pour la synthèse de la lycorine et de la narcissidine

Les lycorines trihydroxylées sont les cibles les plus complexes, par conséquent leur synthèse représente le défi le plus intéressant à relever. Nous nous concentrerons donc par la suite sur la stratégie ène-yne-ène afin de viser ces composés mal connus.

### III.C. Travaux préliminaires

La réaction de métathèse réserve parfois des surprises et il était primordial de vérifier dans un premier temps qu'elle fonctionne sur un substrat-type non oxygéné, mais aussi que les composés possédant une jonction **BC** *cis* et *trans* se comportaient de la même manière afin

d'assurer l'accès aux deux types de squelettes. Ce fut l'objet de mon travail de stage de Master 2 et les résultats sont présentés dans le Schéma 26.

Le chlorure de phénylacétyle **106** est d'abord converti en amide de Weinreb **107** dont l'énolate est alkylé par le bromure de crotyle à basse température pour conduire à l'amide  $\alpha$ -substitué **108**. Son alkylation par l'anion lithié du triisopropylsilylacétylène produit la cétone **109**, qui est ensuite engagée dans une réaction d'amination réductrice en présence d'allylamine pour former le diène-yne **110**, sous forme de deux diastéréoisomères inséparables en proportion 6:4. Après tosylation de l'amine secondaire, le groupement silylé est enlevé et l'alcyne vrai **111** est alors mis en présence du catalyseur de Grubbs de seconde génération à reflux du toluène. Le bicyclic azoté est formé en vingt minutes comme unique produit de la réaction, montrant l'efficacité du contrôle de la cyclisation par l'encombrement d'une des deux doubles liaisons. Les diastéréoisomères sont alors séparables et les composés **112** et **113** sont isolés avec un rendement combiné de 94%, soit 48% en sept étapes.

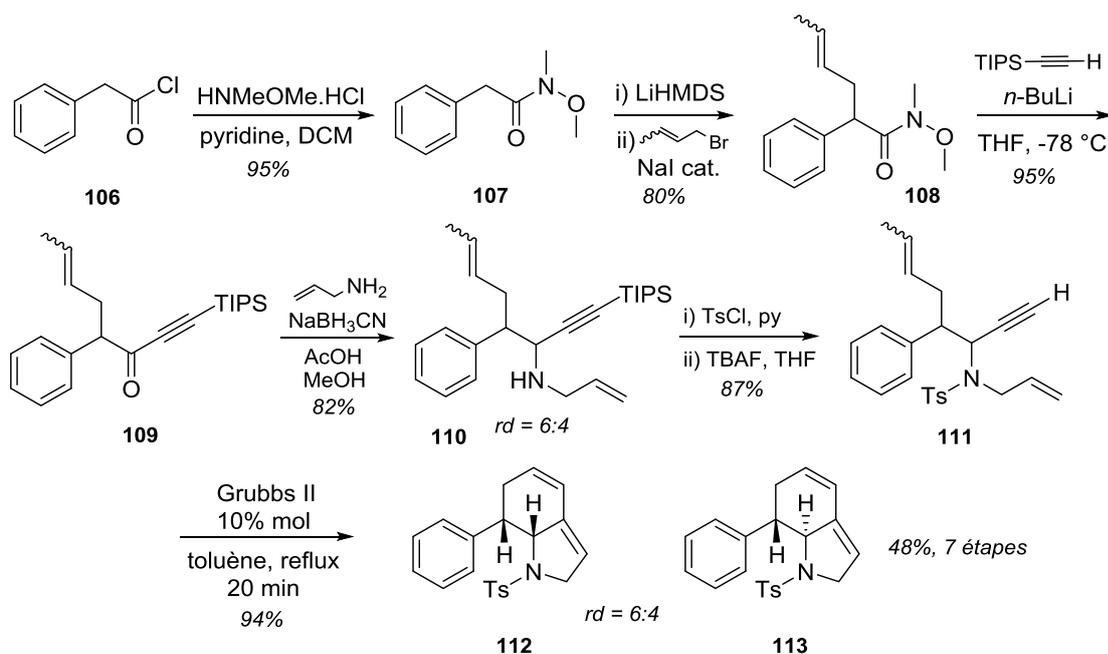


Schéma 26 : Travaux préliminaires – Construction efficace du bicyclic CD par métathèse tandem

Nous avons alors un argument solide pour la validation de notre approche, puisque la réaction de métathèse s'est avérée redoutablement efficace. Cependant, cette voie de synthèse du précurseur acyclique est peu propice au développement d'une version énantiosélective.

La clé du succès de notre approche est clairement l'accès énantiosélectif au diène-yne **I** tout en contrôlant la configuration relative de la future jonction de cycles **BC** du galanthane (Schéma 27).

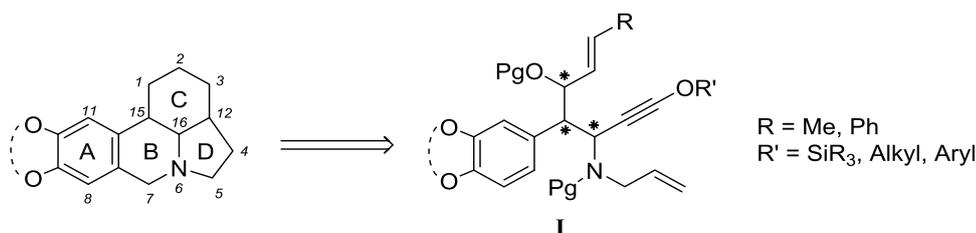


Schéma 27 : Structure de l'intermédiaire clé pour la synthèse de lycorines par métathèse tandem

### III.D. Approche rétrosynthétique

L'examen de la littérature nous a amené à nous intéresser au *tert*-butanesulfinamide, copule chirale développée par le groupe de Jonathan Ellman.<sup>47</sup> Cet auxiliaire constitue un équivalent chiral d'ammoniac et présente l'avantage de se condenser facilement avec des aldéhydes ou des cétones pour générer des imines beaucoup plus stables et plus électrophiles que des *N*-aryl ou *N*-alkyl imines. Ces imines peuvent subir des additions nucléophiles d'espèces organométalliques de manière hautement diastéréosélective et généralement avec des rendements excellents pour former des amines chirales. De plus, il existe quelques exemples de fonctionnalisations diastéréosélectives en  $\alpha$  de ces imines ou de leurs dérivés via les métalloénamines correspondantes, réactivité sur laquelle nous nous attarderons plus loin. Enfin, le groupe *tert*-butanesulfinyle pourra être gardé comme protection de l'azote pour l'étape de métathèse tandem, puis facilement clivé en conditions acides douces.

La première voie de synthèse envisagée est présentée dans le Schéma 28. Le diène-ynone **I** ciblé pourrait être obtenu directement par l'addition diastéréosélective d'un acétylure oxygéné sur la sulfinylimine  $\alpha$ -chirale **IV**. Cette imine serait issue de la condensation sur un aldéhyde  $\alpha,\beta$ -insaturé d'une métalloénamine dérivée d'un composé du type **V**. Ces deux transformations ne sont pas décrites dans la littérature, mais nous pouvons juger de leur faisabilité en examinant des exemples relativement proches.

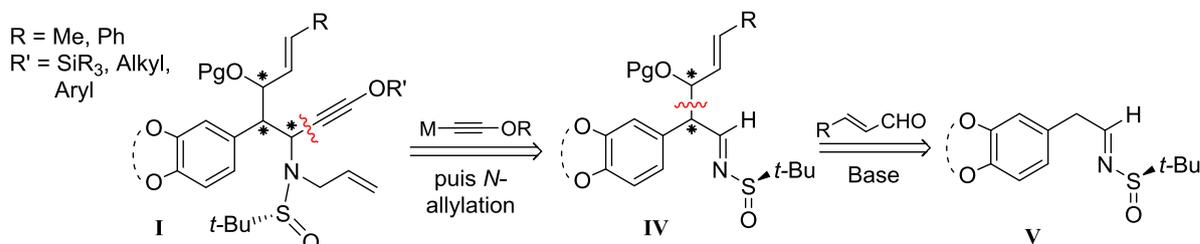


Schéma 28 : Analyse rétrosynthétique de l'intermédiaire clé

<sup>47</sup> Pour une revue sur le sujet voir : Robak M. T., Herbage M. A., Ellman J. A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3600.

### • Addition d'acétylures sur N-sulfinylaldimines

La construction de propargylamines chirales via l'alcynylation diastéréosélective des sulfinylimines d'Ellman est une réaction bien développée. L'équipe de Hou a publié en 2006 l'addition d'acétylures lithiés sur ces imines,<sup>48</sup> montrant l'efficacité de cette réaction, tant en terme de rendements que de diastéréosélectivité. Plus tard, c'est le groupe de Wang qui a amélioré encore cette sélectivité avec l'emploi d'acétylures de magnésium pour cette transformation.<sup>49</sup> Enfin, le groupe de Scheidt a mis au point une méthode permettant l'inversion de la sélectivité en utilisant cette fois des silicates acétyléniques en présence d'une quantité catalytique d'acoolate potassique comme base de Lewis.<sup>50</sup> Ce dernier exemple met en valeur la versatilité de ces imines, puisqu'elles permettent d'induire à volonté la formation des deux énantiomères de la propargylamine en jouant sur la nature de l'organométallique utilisé lors de l'addition nucléophile (Schéma 29).

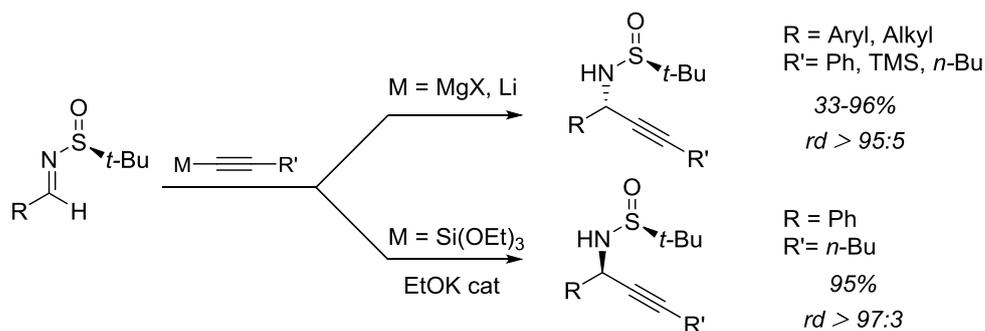


Schéma 29 : Addition d'acétylures sur les N-sulfinylimines d'Ellman

L'addition d'acétylures oxygénés sur ces imines semble donc envisageable, et nous présenterons plus amplement les moyens d'accéder à ce type de nucléophiles dans le Chapitre III.

### • $\alpha$ -Fonctionnalisation des N-sulfinylimines et dérivés

Les N-sulfinylimines et leurs dérivés possèdent des protons relativement acides sur leur carbone  $\alpha$ . Ainsi, la déprotonation de cette position génère un anion permettant la fonctionnalisation par réaction avec divers électrophiles.

<sup>48</sup> Ding C-H., Chen D-D., Luo Z-B., Dai L-X., Hou X-L. *Synlett* **2006**, 8, 1272.

<sup>49</sup> Chen B-L., Lin G-Q., Wang B. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 941.

<sup>50</sup> Lettan R. B., Scheidt K. A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3227.

○ Fonctionnalisation directe des imines

Les travaux de Jonathan Ellman ont montré la possibilité de fonctionnaliser des cétimines du type **VI** via un intermédiaire métalloénamine qui peut réagir par addition 1,2 sur des aldéhydes ou addition 1,4 sur des énones et des nitroalcènes.<sup>51</sup>

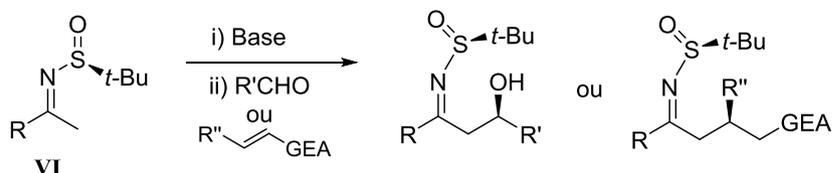


Schéma 30 : Fonctionnalisation en  $\alpha$  des cétimines

Cependant, l'application de cette méthode à des aldimines ne conduit qu'à l'auto-condensation de ces dernières, du fait de leur plus grande électrophilie (Schéma 31).<sup>52</sup>

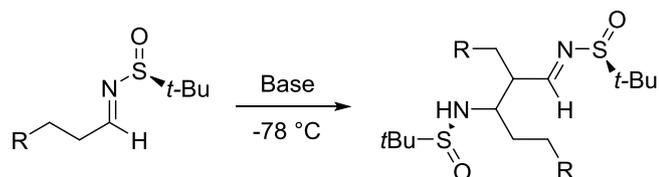


Schéma 31 : Dimérisation des sulfinylaldimines

La fonctionnalisation directe en  $\alpha$  d'une aldimine n'étant a priori pas possible, nous nous sommes tournés vers une alternative qui viserait à fonctionnaliser un précurseur moins électrophile du type imidate ou amidine. Ce dernier pourrait être réduit sélectivement pour former l'aldimine correspondante, nous conduisant à ajouter une étape de réduction à notre schéma rétrosynthétique (Schéma 32).

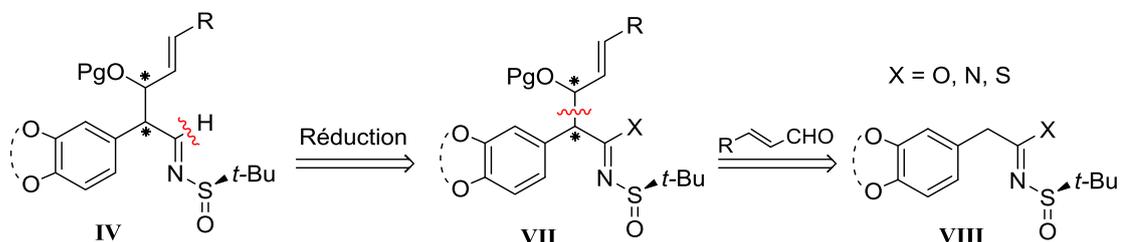


Schéma 32 : Nouvelle analyse rétrosynthétique pour la formation de l'intermédiaire clé

<sup>51</sup> a) Kochi T., Tang T. P., Ellman J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6518; b) Pelletier H. M., Ellman J. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7342.

<sup>52</sup> Schenkel L. B., Ellman J. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 362.

○ Fonctionnalisation de N-sulfinylimidates et N-sulfinylamidines

C'est cette fois le groupe de De Kimpe qui a décrit la formation de *N*-sulfinylimidates et leur  $\alpha$ -alkylation par des halogénures d'alkyles ou des tosylamines en présence d'une base forte (Schéma 33).<sup>53</sup> Cette réaction est très diastéréosélective et relativement efficace en terme de rendement, cependant elle est limitée dans le type d'électrophiles utilisables et leur condensation sur aldéhyde n'a pas été décrite à ce jour.

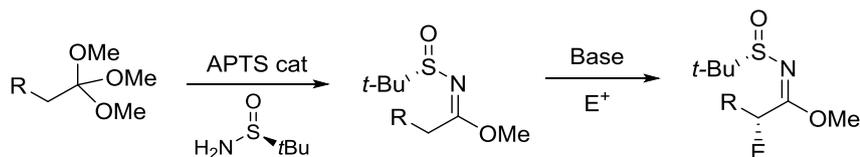


Schéma 33 : Alkylation et aminoalkylation des sulfinylimidates

Le groupe d'Ellman a quant à lui rapporté la formation et l'alkylation de *N*-sulfinylamidines dans des conditions semblables,<sup>54</sup> avec encore une fois une limitation à l'alkylation par des halogénures d'alkyles. En outre, une des amidines  $\alpha$ -chirales obtenues a été réduite sélectivement en imine, transformation également envisagée pour notre voie de synthèse de lycorines (Schéma 34).

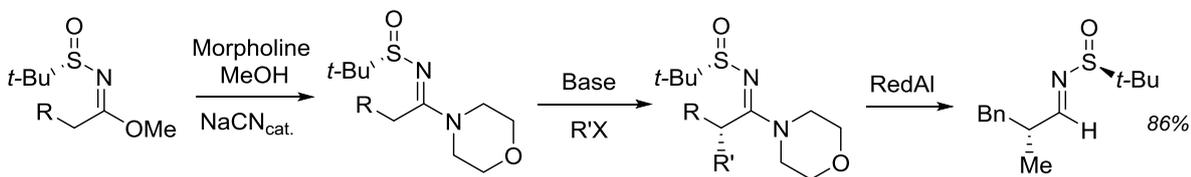


Schéma 34 :  $\alpha$ -alkylation des *N*-sulfinylamidines et imidates

L'examen de la littérature nous a donc conforté dans notre approche des lycorines par métathèse tandem, tout en laissant la place au développement de nouvelles réactions de manière à rendre la voie de synthèse la plus courte possible. L'utilisation de la copule d'Ellman devrait nous permettre de contrôler la formation des trois centres asymétriques du précurseur de cyclisation et agir comme groupement désactivant de l'azote pour la cyclisation par métathèse tandem.

<sup>53</sup> a) Colpaert F., Mangelinckx S., Verniest G., De Kimpe N. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3792; b) Colpaert F., Mangelinckx S., De Kimpe N. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1904.

<sup>54</sup> Kochi T., Ellman J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15652.

Le travail présenté dans ce manuscrit s'intéresse d'une part au développement de la méthodologie de synthèse ainsi qu'à sa valorisation, et d'autre part à son application en synthèse multi-étapes vers les dérivés de la lycorine.



**Chapitre II :**  
**Synthèse d'imines et**  
**d'imidates assistée par le**  
**micro-ondes**



# Chapitre II : Synthèse d'imines et d'imidates assistée par les micro-ondes

Une première partie du travail présenté dans ce manuscrit s'est concentrée sur la synthèse de *N*-sulfinylimines et imidates. Il était intéressant d'avoir une méthode rapide et efficace pour en préparer un grand nombre en un minimum de temps. Après avoir passé en revue les voies de synthèses classiques vers ce type de composés, nous avons imaginé une méthode complémentaire, sans solvant ni acide de Lewis pour former efficacement les sulfinylimines. Nous avons étendu cette méthode « verte » aux sulfonylimines et imidates.

## I. Synthèse de sulfinylimines et imidates

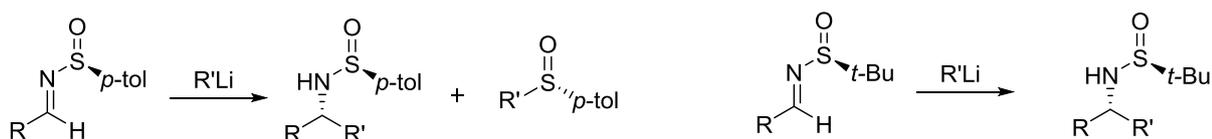
### I.A. Étude bibliographique

- Synthèses de sulfinylimines

Les *N*-sulfinylimines possèdent l'avantage d'être plus stables et plus difficilement énolisables que leurs analogues sulfonylées, tout en gardant une électrophilie importante. De plus, la chiralité portée par l'atome de soufre permet de réaliser des transformations diastéréosélectives avec généralement une très haute induction asymétrique. Leur large utilisation en synthèse organique a commencé avec les travaux de Davis et le développement des *p*-tolylsulfinylimines.<sup>55</sup> Ces dernières peuvent subir l'addition nucléophile de nombreux organométalliques, mais l'utilisation de nucléophiles fortement basiques conduit souvent à des mélanges de produits issus à la fois de l'addition sur l'imine et sur l'atome de soufre. Ce manque de sélectivité a pu être pallié grâce aux travaux du groupe d'Ellman et le développement des *tert*-butanesulfinylimines, capables de subir l'addition d'organolithiens avec une sélectivité totale (Schéma 35).

---

<sup>55</sup> a) Davis F. A., Friedman A. J., Kluger E. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5000; b) Pour une revue sur les *p*-tolylsulfinylimines voir Zhou P., Chen B.-C., Davis F. A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8003.

Schéma 35 : Addition nucléophile sur les *N*-sulfinylimines de Davis et d'Ellman

Le groupement *tert*-butanesulfinyle peut être gardé comme groupe protecteur pour une éventuelle séquence réactionnelle après l'addition, son comportement est analogue à celui d'un groupement Boc, facilement clivable en milieu acide. Nous nous intéresserons donc uniquement aux méthodes de synthèse des *tert*-butanesulfinylimines.

La condensation du *tert*-butanesulfinamide **114** avec les aldéhydes et les cétones a fait l'objet de nombreuses études et les principales méthodes décrites sont résumées dans le Schéma 36. Les premières conditions développées par le groupe d'Ellman utilisent un excès de sulfate de magnésium en présence d'un catalyseur acide pour former des aldimines aromatiques et aliphatiques.<sup>56</sup> L'utilisation de sulfate de cuivre a permis plus tard de s'affranchir de la catalyse acide et de diminuer le nombre d'équivalents d'agent desséchant ; cependant ces méthodes utilisent un grand excès d'aldéhyde et ne sont pas applicables à la préparation de cétimines. La méthode la plus générale pour conduire aux *tert*-butanesulfinylimines est sans doute l'utilisation d'un tétra-alkoxyde de titane en excès comme acide de Lewis et agent desséchant.<sup>57</sup> C'est encore le groupe d'Ellman qui a mis au point ces conditions pour synthétiser des aldimines et des cétimines avec des rendements isolés supérieurs à 73%. Nakata a par la suite publié des conditions basiques utilisant le carbonate de césium pour activer cette fois le sulfinamide et non plus l'aldéhyde.<sup>58</sup> Seules des aldimines sont accessibles par cette voie, avec des rendements souvent plus modestes de l'ordre de 45 à 75%. Une variante utilisant l'hydrogénosulfate de potassium comme agent déshydratant a été publiée par Qin en 2005.<sup>59</sup> Les aldimines aromatiques comme aliphatiques sont accessibles par cette voie avec des rendements souvent comparables à ceux obtenus via un alkoxyde de titane. De façon plus originale, le groupe de Chan a montré la possibilité d'utiliser une quantité catalytique de triflate d'ytterbium afin de réaliser cette condensation.<sup>60</sup> Peu d'exemples ont été décrits mais les rendements sont bons en série aromatique comme aliphatique. Par la suite, de nouvelles conditions basiques ont été publiées, employant cette

<sup>56</sup> Liu G., Cogan D. A., Ellman J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9913.

<sup>57</sup> Liu G., Cogan D. A., Owens T. D., Tang T. P., Ellman J. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1278.

<sup>58</sup> Higashibayashi S., Tohmiya H., Mori T., Hashimoto K., Nakata M. *Synlett* **2004**, 457.

<sup>59</sup> Huang Z., Zhang M., Wang Y., Qin Y. *Synlett* **2005**, 1334.

<sup>60</sup> Jiang Z.-Y., Chan W. H., Lee A. W. M., *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1081.

fois la soude dans le méthanol pour générer efficacement des aldimines aromatiques.<sup>61</sup> Plus récemment, des conditions type Barbier utilisant le zinc en présence de bromure de benzyle ont été appliquées à la synthèse de sulfonylimines de manière très efficace, donnant accès aux aldimines aromatiques et aliphatiques.<sup>62</sup> Enfin, le groupe de Guijarro a récemment décrit une synthèse de cétimines et aldimines sans solvant, assistée par les micro-ondes.<sup>63</sup> Les temps de réactions sont grandement écourtés, cependant ces conditions nécessitent tout de même deux équivalents d'alkoxyde de titane pour amener la réaction à complétion.

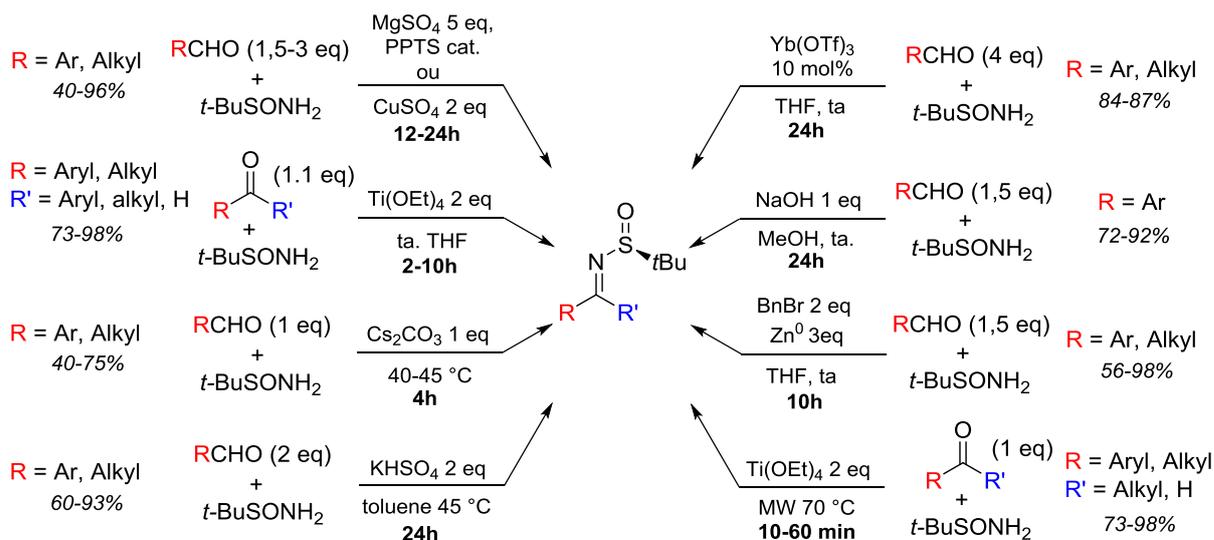


Schéma 36 : Les différentes méthodes pour la condensation du *tert*-butanesulfinamide avec les carbonyles

On remarque rapidement que la synthèse efficace de *N*-sulfonylimines nécessite dans de nombreux cas un excès de réactif ou d'agent activant qu'il faudra enlever en fin de réaction. De plus, les temps de réactions sont souvent longs, et comme l'a montré Guijarro, les micro-ondes permettent parfois de les raccourcir.

### • Synthèse de sulfonylimidates

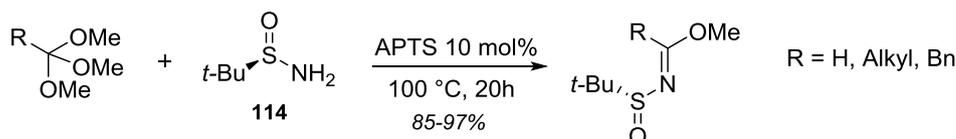
La synthèse de *N*-sulfonylimidates est un domaine peu étudié. Ainsi il n'existe qu'une seule méthode pour générer cette fonction, qui consiste à traiter un orthoester par le *tert*-butanesulfinamide à haute température avec un acide fort (Schéma 37). Les temps de réaction sont longs mais la réaction est très efficace.<sup>64</sup>

<sup>61</sup> Ardej-Jakubisiak M., Kawęcki R., Świetlińska A. *Tetrahedron Asym.* **2007**, *18*, 2507.

<sup>62</sup> Fan R., Pu D., Wen F., Ye Y., Wang X. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3623.

<sup>63</sup> Collados J. F., Toledano E., Guijarro D., Yus M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5744.

<sup>64</sup> Owens T. D., Souers A. J., Ellman J. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *68*, 3.


 Schéma 37 : Synthèse de *N*-sulfinylimidates

## I.B. Résultats et discussions

Inspirés par les travaux d'Albrecht, décrivant la synthèse de sulfonylimines à partir de diéthylacétals (Cf Chap II-II-A),<sup>65</sup> nous avons envisagé la synthèse de sulfinylimines par une stratégie analogue utilisant les micro-ondes. Il existe de nombreux diméthylacétals commerciaux, notamment dérivés de benzaldéhydes différemment substitués. De plus, les acétals non commerciaux sont très facilement accessibles à partir des aldéhydes correspondants, par la procédure de Porta, qui utilise 1 mol% de tétrachlorure de titane dans le méthanol.<sup>66</sup> Ces substrats ont donc été jugés viables comme précurseurs d'imines.

Par analogie, on peut espérer que l'utilisation des micro-ondes pour la synthèse de sulfinylimidates permette de raccourcir les temps de réaction, et éventuellement de s'affranchir de la catalyse acide. Toutefois, il existe beaucoup moins d'orthoesters commerciaux, et cette fonction est uniquement accessible par une réaction de Pinner, suivie d'un traitement par le méthanol anhydre du chlorhydrate d'imidoyle obtenu.<sup>67</sup>

### • Synthèse de sulfinylimines au réacteur micro-ondes

La méthode d'Albrecht ne peut pas être directement employée pour la synthèse de sulfinylimines car elle utilise un chauffage à 160 °C. Or, Il a été montré qu'à haute température, les tert-butanesulfinylaldimines subissent une élimination intramoléculaire conduisant aux nitriles correspondants avec formation de l'acide sulfénique **115** (Schéma 38).<sup>68</sup>

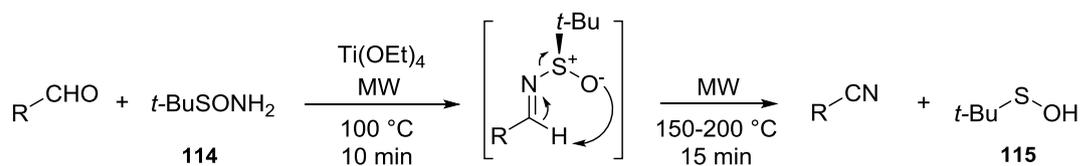


Schéma 38 : Élimination intramoléculaire des sulfinylimines à haute température

<sup>65</sup> Albrecht R., Kresze G., Mlakar B. *Chem. Ber.* **1964**, 97, 32.

<sup>66</sup> Clerici A., Pastori N., Porta O. *Tetrahedron* **1998**, 54, 15679.

<sup>67</sup> Mc Elvain S. M., Venerable J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 1661.

<sup>68</sup> Tawunidjaj L. Peltier H. M., Lewis J. C., Schenkel L. B., Ellman J. A. *Synthesis* **2007**, 3385.

Nous avons donc dans un premier temps étudié la réaction du sulfinamide **114** avec le benzaldéhyde diméthylacétal **116a** à plus basse température : en cinq minutes à 100 °C, la conversion en imine **117a** n'excède pas les 5%. En prolongeant le chauffage vingt minutes la conversion est de 15%, avec quelques produits minoritaires de dégradation. Par contre, si on ajoute 5 mol% de PPTS, la conversion est totale en vingt minutes, avec toujours un peu de dégradation, et des rendements isolés de l'ordre de 80%. Des expériences de montées en échelle ont montré une meilleure reproductibilité de la réaction en utilisant 10 mol% de PPTS ; cette quantité a été conservée pour la suite de l'optimisation (Schéma 39).

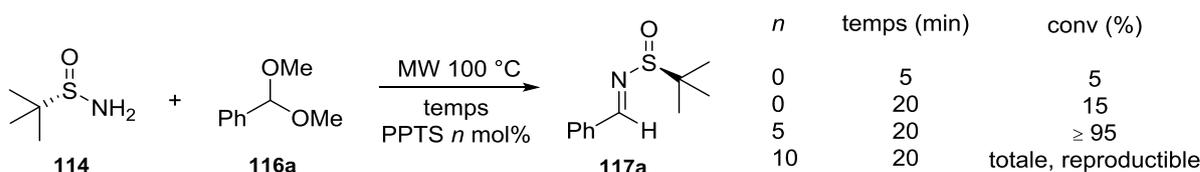


Schéma 39 : Développement de la méthode de synthèse des sulfinylimines

Afin de limiter la dégradation, des essais ont été réalisés à plus basse température, en utilisant le mode « power max » du réacteur, qui consiste à refroidir le tube en même temps que l'on chauffe le mélange réactionnel à l'intérieur. Les partisans d'un « effet micro-ondes »<sup>69</sup> utilisent ce mode pour profiter d'un effet non-thermique à plus basse température et ainsi manipuler des substrats thermosensibles. Ainsi, lorsque la réaction est conduite à 60 °C avec le mode power max, on observe la plupart du temps une conversion supérieure à 90% sans dégradation apparente avec des rendements isolés allant jusqu'à 90%. Curieusement, dans ces conditions, l'utilisation d'APTS à la place du PPTS ne conduit qu'à une conversion d'environ 3%. Afin de trouver des conditions plus fiables, la réaction a été conduite à 80 °C en présence de PPTS, donnant lieu à une meilleure reproductibilité en termes de conversions lorsque la réaction est laissée trente minutes sous irradiation (Schéma 40). L'excès énantiomérique de la sulfinylimine **117-a** a pu être vérifié par HPLC chirale, montrant une absence totale de racémisation, permettant de valider définitivement la méthode.

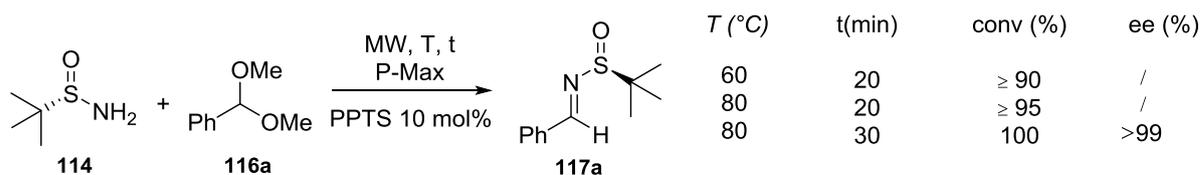


Schéma 40 : Optimisation des conditions réactionnelles

<sup>69</sup> Pour une discussion sur de l'existence d'un effet micro-onde non-thermique voir : a) Kuhnert N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1863; b) Kappe C. O., Pieber B., Dallinger D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1088.

C'est donc ces dernières conditions que nous avons sélectionnées pour réaliser toute une série d'aldimines afin d'étudier les limites de la réaction. Cependant, deux points restaient à éclaircir :

- Durant la réaction, le PPTS est consommé et seuls des signaux de pyridine sont visibles dans la RMN du brut. De plus, un précipité insoluble dans les solvants organiques est formé.
- Suivant le substituant du diméthylacétal utilisé, la réaction peut conduire à un produit secondaire en plus ou moins grande proportion, parfois difficilement séparable sur colonne et possédant a priori deux groupements *tert*-butyles différents.

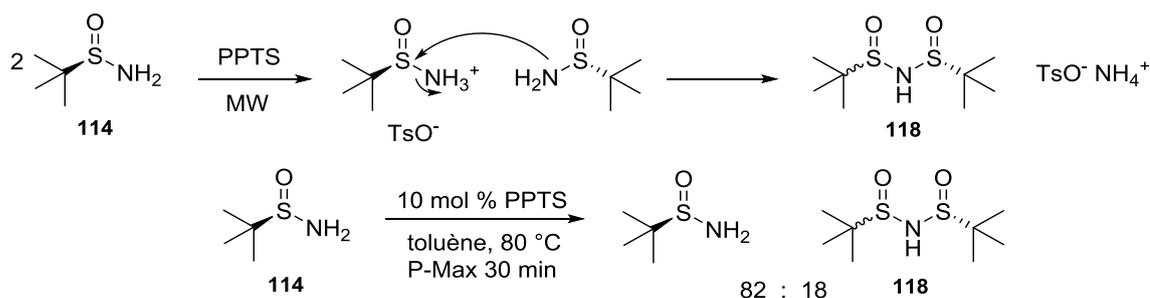
Le précipité a pu être isolé par filtration, puis solubilisé dans l'eau lourde. L'analyse du spectre RMN du proton de ce précipité montre la présence exclusive d'un groupement tosyloxy, confirmée par la masse obtenue en mode négatif correspondant à  $\text{TsO}^-$ .

D'autre part, le produit secondaire a été séparé de l'imine sur colonne de silice neutralisée avec de la triéthylamine puis caractérisé. Toutes les données correspondent au composé **118**, déjà observé par le groupe de De Kimpe dans la synthèse d'un  $\alpha$ -chlorosulfonylimidate,<sup>70</sup> et sa formation pourrait dans notre cas s'expliquer par une réaction entre deux molécules de sulfinamide (Schéma 41).

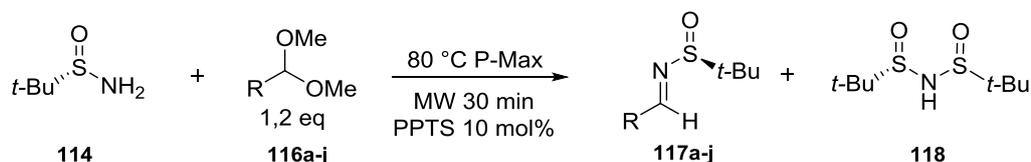
Le *tert*-butanesulfinamide serait protonné puis subirait une substitution nucléophile par une autre molécule de sulfinamide pour former le bis-sulfonylimide **118** et du tosylate d'ammonium. L'épimérisation totale au niveau de l'atome de soufre pourrait avoir lieu aussi bien au stade du sulfonylammonium qu'après la formation de l'imide. Afin d'étudier cette hypothèse, le sulfinamide a été mis dans les conditions optimisées de formation d'imines en utilisant le toluène à la place de l'acétal. L'analyse du spectre RMN du brut a révélé la conversion en **118** de 18%, ce qui semble confirmer notre hypothèse quant au mécanisme de formation de ce composé avec consommation quantitative du PPTS.

---

<sup>70</sup> Colpaert F., Mangelineckx S., De Brabandere S., De Kimpe N. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 2204.

Schéma 41 : Autocondensation du *tert*-butanesulfonamide

Les conditions optimisées ont ensuite été appliquées à différents diméthylacétals, et les résultats sont présentés dans le Tableau 1. La réaction fonctionne avec les acétals dérivés du benzaldéhyde, du 1-naphtaldéhyde et du cinnamaldéhyde (entrées 1, 9, 10). L'incorporation de groupements donneurs sur le cycle aromatique conduit aux imines correspondantes avec de bons rendements (entrées 2, 4, 6) alors que la substitution en para par des halogènes provoque une légère baisse du rendement (entrées 3, 5). Enfin, la présence d'un halogène en méta de l'acétal entraîne une baisse drastique des conversions et la formation de **118** avec consommation totale du PPTS (entrées 7, 8).



Entrée	Acétal	R	Conv (%)	118 (%)	Imine	Rdt (%)
1	116a	Ph	100	5	117a	89
2	116b	<i>o</i> -Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	95	traces	117b	88
3	116c	<i>p</i> -Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	100	7	117c	75
4	116d	<i>p</i> -OMe-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	100	0	117d	89
5	116e	<i>p</i> -F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	100	7	117e	83
6	116f	<i>m</i> -OMe-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	100	6	117f	89
7	116g	<i>m</i> -Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	62	20	117g	38
8	116h	<i>m</i> -F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	60	20	117h	40
9	116i	1-naphtyl	100	4	117i	83
10	116j	cinnamyl	95	traces	117j	89

Tableau 1 : Synthèse de N-*tert*-butanesulfinylaldimines à partir de diméthylacétals

L'efficacité de la réaction semble être conditionnée par la capacité du substituant à stabiliser l'oxonium intermédiaire (Schéma 42). Si l'oxonium est stabilisé, sa formation est favorisée et la réaction ira vers la sulfinylimine. Dans le cas contraire, on observera plutôt l'apparition de **118** au détriment de celle de l'imine, avec la consommation du catalyseur, ce qui expliquerait les rendements plus modestes pour **117g,h**.

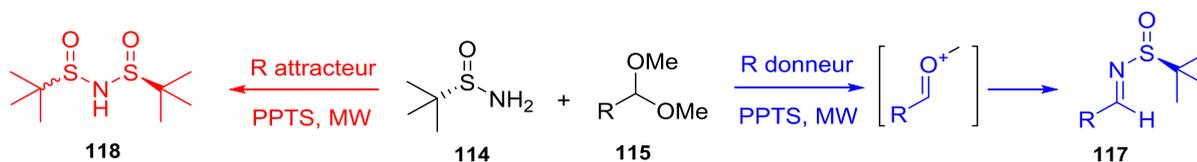


Schéma 42 : Influence de l'effet électronique du substituant

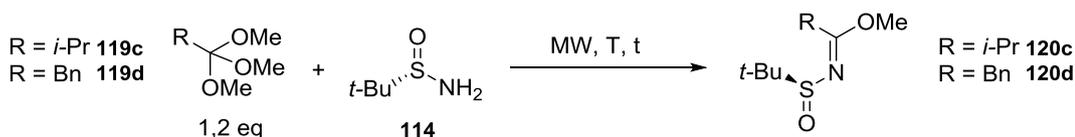
La possibilité de monter en échelle a enfin été explorée, en engageant 15 mmol de sulfinamide dans la réaction : en trente minutes, 2,4 grammes d'imine **117a** sont obtenus avec un rendement de 78%.

Les conditions que nous avons développées pour la synthèse de sulfinylimines sont les premières à utiliser un acétal comme substrat de départ. De plus, elles possèdent l'avantage de n'utiliser aucun métal ou desséchant, mais simplement une quantité catalytique de PPTS comme activant. Enfin les temps de réaction réduits et l'absence de traitement permettent la synthèse rapide et pratique d'un grand nombre d'imines en un court laps de temps. Nous nous sommes ensuite intéressés à la synthèse de sulfinylimidates à partir d'orthoesters par une stratégie analogue.

### • Synthèse de sulfinylimidates au réacteur micro-ondes

Les orthoesters **119c** et **119d** ont été utilisés pour la mise au point de la méthode (Tableau 2). Des conditions analogues à celles décrites pour la synthèse des imidates<sup>64</sup> ont tout d'abord été appliquées dans le réacteur micro-ondes, en réduisant le temps de réaction et en s'affranchissant de la catalyse acide (entrées 1, 2, 3). Le traitement de l'orthoester **119c** par le sulfinamide **14** à 100 °C pendant vingt minutes conduit à l'imidate **120c** correspondant avec une conversion totale du produit de départ et une faible dégradation. Dans les mêmes conditions, l'orthoester **119d** est transformé en imidate avec une conversion totale mais beaucoup de dégradation, et le composé est isolé avec seulement 34% de rendement. Une baisse du temps de réaction conduit à une conversion plus faible avec de la dégradation (entrée 4). Lorsqu'on éteint le mode power-max la conversion n'est que de 60% en vingt

minutes, avec beaucoup moins de dégradation (entrée 5). Nous avons ensuite examiné la réaction à plus basse température et ce n'est qu'à 80 °C que la réaction se fait sans dégradation apparente (entrées 6,7). L'allongement du temps de réaction permet de l'amener à complétion pour former l'imidate **120d** avec 93% de rendement après une rapide purification sur colonne (entrées 8, 9). Enfin l'imidate **120c** est obtenu dans ces conditions en trente minutes avec 87% de rendement (entrée 10).



Entrée	R	T (°C)	t (min)	P-Max	Conv	Rdt
1	<i>i</i> -Pr	100	20	On	100%, propre	
2	Bn	100	20	On	100%, dégradation	34%
3	Bn	100	5	On	80%, dégradation	
4	Bn	100	20	Off	60%, dégradation	
5	Bn	90	20	On	90%, dégradation	
6	Bn	80	20	On	70%, propre	
7	Bn	80	30	On	85%, propre	
8	Bn	80	60	On	100%, propre	93%
9	<i>i</i> -Pr	80	30	On	100%, propre	87%

Tableau 2 : Développement de la méthode pour la synthèse des N-tert-butanesufinylimidates

Des conditions permettant la formation efficace des imidates sans dégradation ont été mises au point, et nous les avons appliquées à différents orthoesters commerciaux, en jouant sur les temps de réaction pour amener la réaction à complétion (Schéma 43). Les composés aliphatiques **120a-d** sont obtenus avec de bons rendements, alors que l'imidate aromatique **120f** n'est formé qu'avec un rendement modeste de 52%. Enfin, la formation de l'imidate chloré **120e** n'a donné lieu qu'à des faibles rendements et conversions, car elle est accompagnée de la formation de l'imide **118** déjà observé lors de la synthèse des sulfonilimines. L'utilisation d'un excès d'orthoester pourrait éventuellement permettre de

favoriser la formation de l'imidate, cependant dans un souci d'économie d'atomes nous n'avons pas souhaité optimiser la réaction dans ce sens.

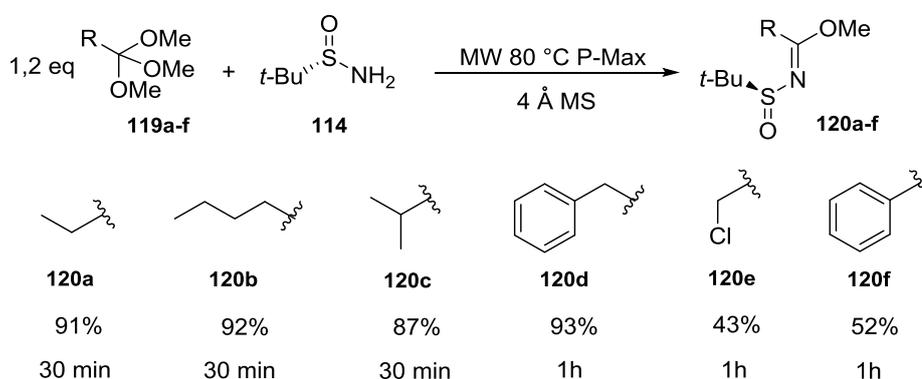


Schéma 43 : Synthèse des *N*-*tert*-butanesulfonylimidates au réacteur micro-ondes

Cette méthode nous a permis d'une part de nous affranchir de la catalyse acide, puisque les orthoesters sont thermiquement activés dans des gammes de températures compatibles avec l'utilisation du *tert*-butanesulfonamide, et d'autre part de réduire drastiquement les temps de réaction (0,5-1h contre 20h) tout en conservant de bons rendements pour la synthèse rapide de sulfonylimidates.

L'utilisation de l'énergie micro-ondes s'est avérée efficace et très pratique pour la préparation de sulfonylimines et imidates. Nous avons donc voulu étendre la méthode à la série sulfonyle.

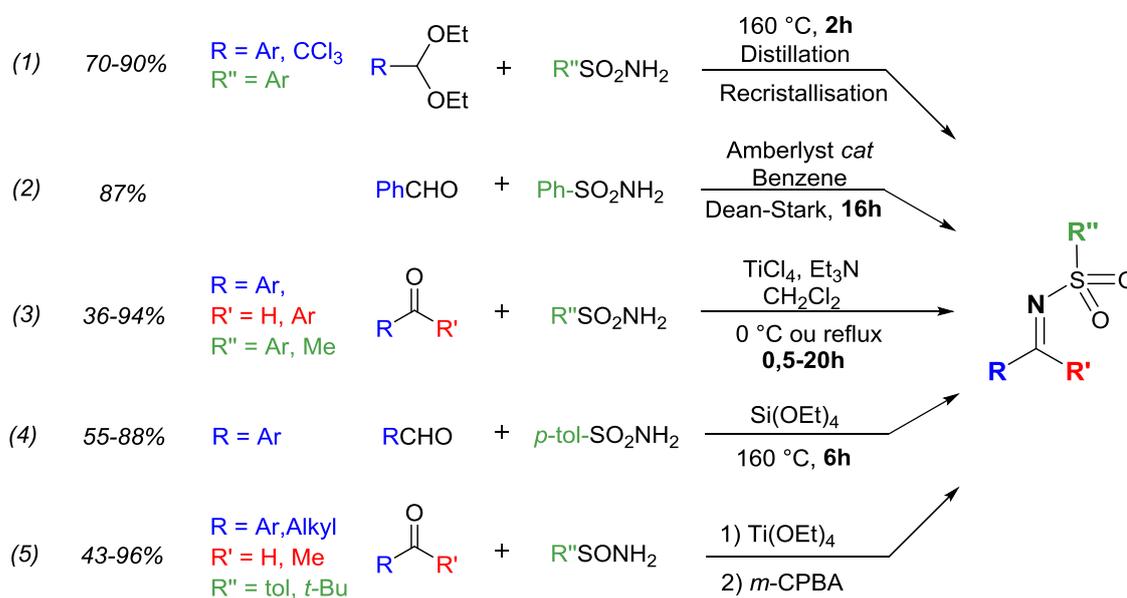
## II. Synthèses de sulfonylimines et imidates

### II.A. Etude bibliographique

- Synthèses de sulfonylimines

La réaction idéale conduisant à des sulfonylimines est évidemment la condensation directe d'un sulfonamide sur un aldéhyde. Cependant, cette réaction requiert souvent des conditions acides dures pour activer le carbonyle à cause de la faible nucléophilie des sulfonamides. Un certain nombre de méthodes alternatives ont ainsi été mises au point pour pallier le manque de réactivité du partenaire azoté et permettre la synthèse d'imines dans des conditions plus neutres (Schéma 44).

Une des plus anciennes méthodes a été décrite par Albrecht en 1964 : elle consiste à chauffer à 160 °C un mélange de sulfonamide et de diéthyl acétal d'un aldéhyde aromatique en distillant l'éthanol formé pendant la réaction, puis le brut est recristallisé pour donner les imines correspondantes avec des rendements de l'ordre de 70-90% (Eq 1).<sup>65</sup> La méthode développée par Davis vingt ans plus tard utilise une catalyse acide forte sous forme d'une résine amberlyst pour la synthèse à grande échelle d'une sulfonylimine (Eq 2).<sup>71</sup> Peu après, l'utilisation du tétrachlorure de titane combinée à la triéthylamine a permis à Jennings de former des sulfonylaldimines aromatiques avec des rendements purifiés souvent moyens (Eq 3).<sup>72</sup> Afin de s'affranchir de l'excès de triéthylamine nécessaire dans la réaction pour neutraliser les quatre équivalents d'acide chlorhydrique dégagés, le groupe de Love a mis au point une méthode alternative basée sur l'emploi de tétraéthylorthosilicate comme acide de Lewis,<sup>73</sup> mais là encore la réaction nécessite un chauffage prolongé et conduit aux imines avec des rendements relativement moyens (Eq 4). La méthode la plus générale est peut-être celle décrite par Ruano.<sup>74</sup> Elle passe par la formation d'une sulfinylimine suivie de son oxydation par le *m*-CPBA (Eq 5), donnant accès à des sulfonylimines aromatiques et aliphatiques.

Schéma 44 : Méthodes classiques de synthèse de *N*-sulfonylimines

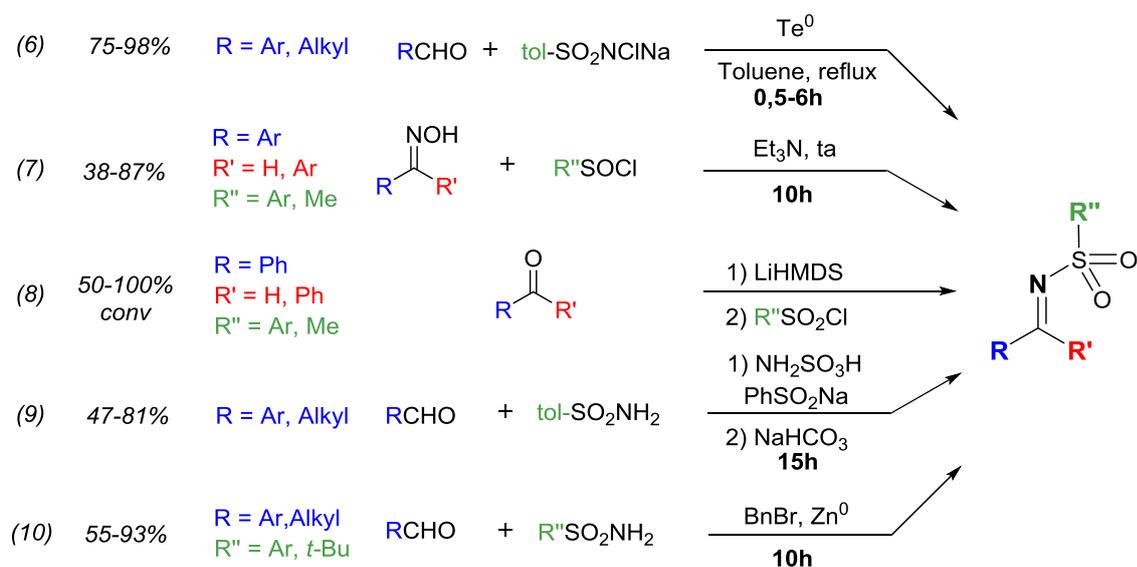
<sup>71</sup> Vishwakarma L. C., Stringer O. D., Davis F. A. *Org. Synth.* **1987**, 66, 203.

<sup>72</sup> Jennings W. B., Lovely C. J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3725.

<sup>73</sup> Love B. E., Prasad S. R., Williams T. C. *Synlett* **1994**, 493.

<sup>74</sup> Ruano J. L. G., Allemen J., Cid M. B., Parra A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 179.

De nombreuses méthodes plus originales et parfois encore plus efficaces permettent d'accéder à ces imines (Schéma 45). Celle développée par Trost en est un bon exemple,<sup>75</sup> elle emploie la chloramine-T combinée à du Tellurium<sup>0</sup> pour former un réactif capable de réaliser des iminations d'aldéhydes avec de très bons rendements et des conditions douces puisque les substrats énolisables sont aussi accessibles (Eq 6). Le groupe d'Hudson a par la suite utilisé le réarrangement de *O*-sulfonyloximes pour accéder aux sulfonylimines (Eq 7). Plus tard, une méthode passant par la formation d'une *N*-TMS imine suivie d'un traitement par un chlorure de sulfonyle a été publiée par l'équipe de Georg,<sup>76</sup> cependant les rendements sont parfois très modestes et peu d'exemples ont été réalisés (Eq 8). La modification de conditions développées initialement par Normant<sup>77</sup> a plus récemment été publiée par Li.<sup>78</sup> Elle passe par la formation d'une sulfonamidossulfone en présence d'acide sulfamique, puis un traitement basique élimine la sulfone pour former l'imine. Cette méthode fonctionne bien avec les aldéhydes aromatiques comme aliphatiques. Enfin, les conditions basiques du type Barbier rapportées récemment par Fan pour la synthèse de sulfonylimines ont été appliquées avec succès à la série sulfonyle (Eq 10).<sup>62</sup>

Schéma 45 : Méthodes alternatives pour la synthèse de *N*-sulfonylimines

On ne peut conclure cette étude sans citer quelques méthodes utilisant un métal de transition en quantité catalytique (Schéma 46). En 2005, l'équipe de Sharma a utilisé un complexe de ruthénium-phosphine pour former des sulfonylimines via un nitrène métallique

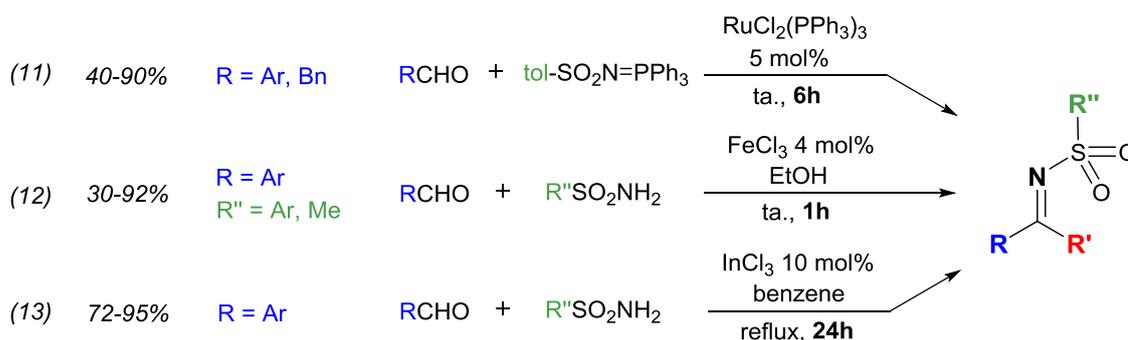
<sup>75</sup> Trost B. M., Marrs C. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6468.

<sup>76</sup> Georg G. I., Harriman G. C. B., Peterson S. A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7366.

<sup>77</sup> Chemla F., Hebbe V., Normant J.-F. *Synthesis* **2000**, 75.

<sup>78</sup> Li Z., Ren X., Wei P., Wan H., Si Y., Ouyang P. *Green Chem.* **2006**, *8*, 433.

intermédiaire, directement à partir d'aldéhydes aromatiques ou benzyliques (Eq 11).<sup>79</sup> Une méthode plus simple et bon marché a ensuite été développée par Darcel,<sup>80</sup> elle consiste à traiter un aldéhyde par un sulfonamide en présence de trichlorure de fer en quantité catalytique (Eq 12). Cette procédure n'est efficace qu'avec les aldéhydes aromatiques et les rendements isolés vont de très bons à très moyens. Le dernier exemple est celui de Deng<sup>81</sup> qui utilise cette fois le trichlorure d'indium en quantité catalytique. Les conditions réactionnelles nécessitent un chauffage prolongé mais la réaction conduit avec de bons rendements aux imines aromatiques (Eq 13).

Schéma 46 : Méthodes catalytiques pour la synthèse de *N*-sulfonylimines

Les méthodes décrites nécessitent pour la plupart des temps de réaction prolongés, et bien souvent un activant impliquant un traitement adapté pour le séparer des imines. Parmi ces différentes procédures, les plus fréquemment employées sont celles utilisant TiCl<sub>4</sub>, Si(OEt)<sub>4</sub> ou encore la méthode de Normant utilisant un sulfinate. Dans une optique d'économie d'atomes, il serait intéressant de mettre au point des conditions pratiques n'utilisant pas d'activant afin de simplifier la purification des substrats.

### • Synthèses de sulfonylimidates

La synthèse de *N*-sulfonylimidates a été décrite pour la première fois par Barber en 1943.<sup>82</sup> Elle utilise dans un premier temps une réaction de Pinner pour conduire à un ester d'imidoyle, qui peut être traité par un chlorure de sulfonyle pour donner le sulfonylimidate correspondant. Une modification de la méthode a permis plus tard à Kobayashi<sup>83</sup> d'augmenter

<sup>79</sup> Sarma B. S., Suman L. *J. Mol. Cat. A : Chem.* **2005**, 239, 92.

<sup>80</sup> Wu X-F., Vovard C., Bechki L., Darcel C. *Tetrahedron* **2009**, 65, 7380.

<sup>81</sup> Deng G. S., Zou J. Y., Sun T. F. *Chin. Chem. Lett.* **2011**, 22, 511.

<sup>82</sup> Barber H. *J. Chem. Soc.* **1943**, 101.

<sup>83</sup> Matsubara R., Berthiol F., Kobayashi S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 1804.

l'efficacité de la réaction en utilisant de la triéthylamine, avec cependant des temps de réaction très longs (Schéma 47).

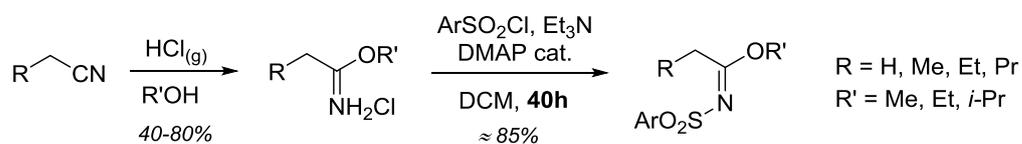


Schéma 47 : Synthèse des sulfonylimidates par Kobayashi

La conversion des chlorures d'acyles en imidates a été décrite par le groupe de Lu. La procédure en 3 étapes débute par la formation d'un *N*-tosylamide, qui est ensuite converti en chlorure d'iminoyle, dont le traitement par le méthanoate de sodium génère l'imidate correspondant. La séquence est longue et relativement peu efficace, de plus peu d'exemples ont été réalisés.

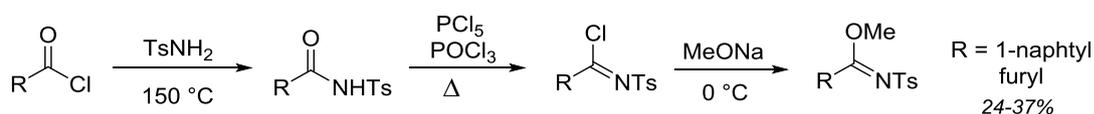


Schéma 48 : Synthèse de tosylimidates à partir des chlorures d'acyles

Une autre méthode utilisée par Lu repose sur la condensation d'un sulfonamide sur un orthoester à haute température. Les conditions impliquent l'utilisation de trois équivalents d'orthoesters et d'un chauffage prolongé. Seuls trois exemples ont été réalisés, avec cependant d'excellents rendements.

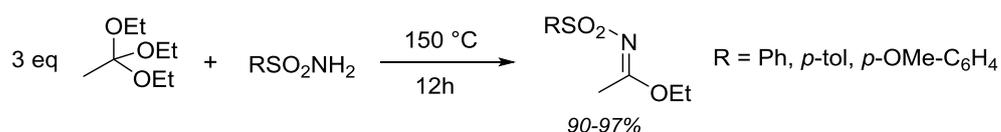
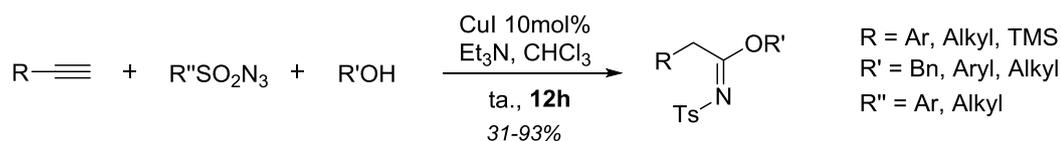


Schéma 49 : Synthèse de sulfonylimidates à partir des orthoesters

Une méthode plus originale a permis au groupe de Chang de réaliser la synthèse de divers imidates par une réaction multicomposante catalysée par le cuivre<sup>1,84</sup>. Cette dernière méthode semble très efficace et tolère bon nombre de substrats (Schéma 50).

<sup>84</sup> Yoo E. J., Bae I., Cho S. H., Han H., Chang S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1347.

Schéma 50 : Synthèses de *N*-sulfonylimidates par Chang

Par analogie avec la formation des sulfonylimidates, nous avons spéculé que la condensation directe d'un sulfonamide avec un orthoester sous irradiation micro-ondes puisse conduire rapidement et efficacement au sulfonylimidate correspondant.

## II.B. Résultats et discussions

### • Synthèse de sulfonylimines au réacteur micro-ondes

Dans un premier temps, nous avons voulu mettre en place la procédure d'Albrecht dans un réacteur micro-ondes. Le para-toluènesulfonamide **121** a été utilisé comme substrat modèle et sa réaction à haute température avec le benzaldéhyde diméthylacétal **116a** a été étudiée (Schéma 51). Le premier essai s'est avéré fructueux, puisqu'en chauffant à 180 °C sous irradiation micro-ondes pendant seulement cinq minutes avec deux équivalents d'acétal, on observe la consommation totale du sulfonamide dans la RMN du brut. Une simple recristallisation permet alors d'isoler l'imine **122a** avec un rendement de l'ordre de 95%. Des essais pour tenter de baisser le nombre d'équivalents d'acétal ont permis d'utiliser seulement 1,2 équivalents sans baisse de conversion. La portée de cette réaction a ensuite été examinée en faisant varier d'une part la chaîne portant l'acétal et d'autre part le type d'acétal. Les diméthylacétals dérivés du cyclohexane carboxaldéhyde (**123**) et de l'hydrocinnamaldéhyde (**124**) ne réagissent pas dans ces conditions. Les acétals cycliques **125** et **126** réagissent mais sans dépasser une conversion de 30% en imine. La méthode semble donc se limiter aux aldimines aromatiques mais est efficace et surtout très simple à mettre en œuvre.

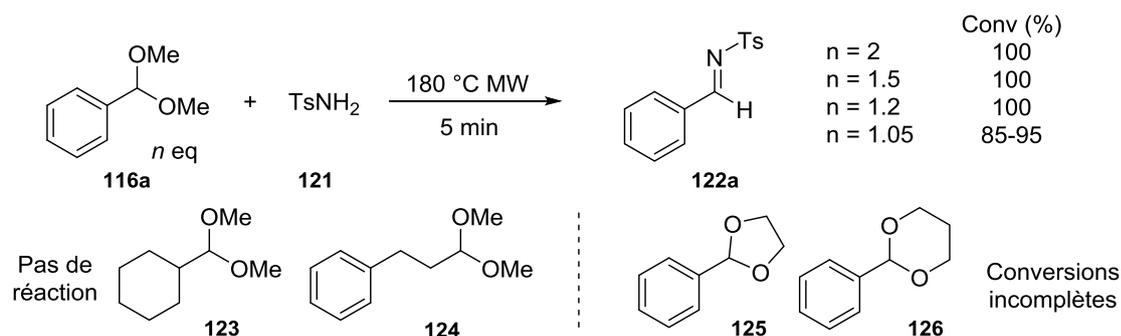


Schéma 51 : Synthèse de tosylamines - Évaluation de la portée de la réaction

Cependant un problème s'est rapidement posé : les résultats obtenus précédemment avec 1.2 équivalent d'acétal ne sont pas toujours reproductibles, et même en laissant la réaction pendant vingt minutes à 180 °C, on observe parfois dans le brut réactionnel des traces du sulfonamide de départ et un composé dont le spectre RMN du proton pourrait correspondre à l'hémiacétal **127**, dans des proportions variables (Schéma 52). Ces deux composés sont malheureusement difficilement séparables de la tosylimine par recristallisation. Il nous a donc fallu trouver une alternative permettant d'éliminer le méthanol de la réaction dans le but de limiter la formation de sous-produits en amenant la réaction à complétion de manière reproductible.

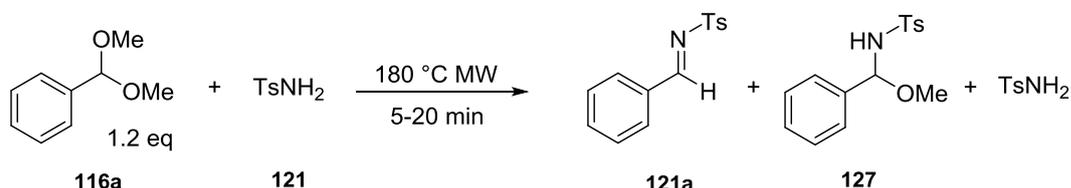
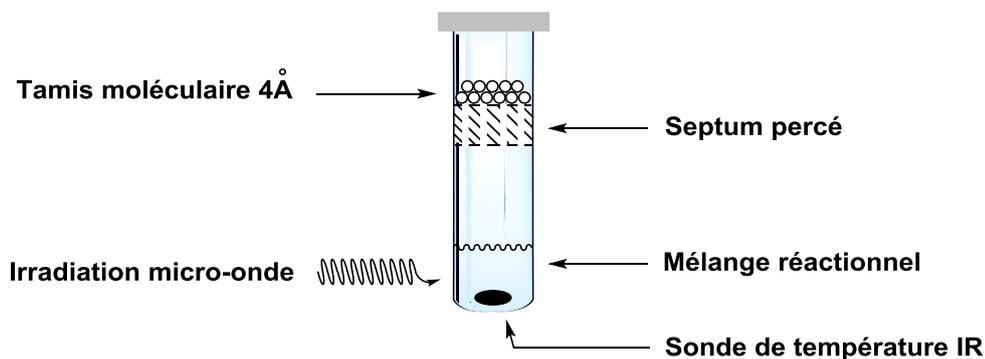


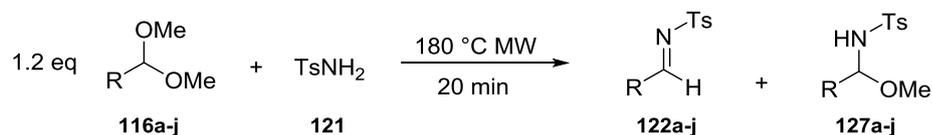
Schéma 52 : Produit secondaire lors de la synthèse des tosylamines

L'utilisation de tamis moléculaire pourrait être la clé, seulement il a été montré que la présence de tamis dans des réactions aux micro-ondes ne permet pas de piéger l'eau ou le méthanol, du fait de la forte absorption du rayonnement par le tamis.<sup>85</sup> Cependant, sachant que seule la partie inférieure du tube est irradiée, nous avons pensé pouvoir piéger les vapeurs de méthanol générées pendant la réaction en introduisant du tamis en haut du tube, et donc tirer l'équilibre vers la formation quantitative de la tosylimine. Nous avons donc réalisé le montage représenté dans la Figure 10, où le tamis moléculaire est déposé sur un septum, préalablement percé à l'aide d'une aiguille, que l'on enfonce au milieu du tube.

<sup>85</sup> Baghbanzadeh M., Kappe O. *Aust. J. Chem.* **2009**, 62, 244.

Figure 10 : Montage pour la synthèse des *N*-tosylimines dans le réacteur micro-ondes

La synthèse de différentes aldimines aromatiques a été réalisée en comparant systématiquement les conditions avec et sans tamis moléculaire. Les résultats sont présentés dans le Tableau 3.

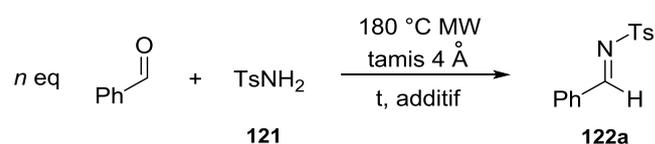


Entrée	Acétal	R	Sans tamis			Avec tamis		
			Conv	122/ 127	Rdt (%)	Conv	122/ 127	Rdt (%)
1	116a	Ph	97%	84 : 13		100%	98 : 2	92
2	116b	<i>o</i> -Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	91%	68 : 23		100%	97 : 3	89
3	116c	<i>p</i> -Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	60%	100 : 0		100%	100 : 0	98
4	116d	<i>p</i> -OMe-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	100%	100 : 0	93	100%	100 : 0	95
5	116e	<i>p</i> -F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	95%	100 : 0	88	100%	100 : 0	93
6	116f	<i>m</i> -OMe-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	81%	100 : 0		100%	99 : 1	93
7	116g	<i>m</i> -Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	95%	20 : 75		100%	99 : 1	93
8	116h	<i>m</i> -F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	100%	62 : 38		100%	99 : 1	90
9	116i	1-naphtyl	69%	99 : 1		95%	100 : 0	83
10	116j	cinnamyl	100%	100 : 0	96	100%	100 : 0	96

Tableau 3 : Préparation de tosylimines sous irradiation micro-ondes

Dans la plupart des cas, la réaction en l'absence de tamis moléculaire conduit à des conversions incomplètes (entrées 1, 2, 3, 5, 6, 7, 9, 10), ainsi qu'à la formation de l'aminal en quantité parfois non-négligeable (entrées 1, 2, 7, 8), ce qui ne permet pas d'obtenir les imines pures par simple recristallisation. Seules les imines dérivées du cinnamaldéhyde, du *p*-fluorobenzaldéhyde et de l'anisaldéhyde sont obtenues proprement avec des rendements excellents dans ces conditions (entrées 4, 5, 10). L'introduction du tamis moléculaire dans le tube permet dans la plupart des cas d'amener la réaction à complétion, à l'exception de l'entrée 9, où la conversion n'excède pas les 95% même après cinquante minutes de chauffage à 180 °C. C'est au niveau de la sélectivité imine/aminal que le tamis moléculaire s'est avéré particulièrement efficace, puisque dans tous les cas on n'excède pas les 3% d'aminal formé dans la réaction, proportion assez faible pour une purification efficace de l'imine. Les tosylimines sont alors obtenues avec de bons rendements dans tous les cas étudiés, par recristallisation directe du brut réactionnel, en faisant ainsi la méthode la plus rapide pour la synthèse de tels substrats.

Les conditions développées sont très efficaces, mais nous avons tout de même étudié la condensation directe d'un sulfonamide sur le benzaldéhyde sous irradiation micro-ondes (Tableau 4) : l'utilisation du tamis moléculaire à l'intérieur du tube pourrait permettre de piéger l'eau formée, de la même manière qu'avec le méthanol, et potentiellement d'amener la réaction à complétion.



Entrée	<i>n</i>	t (min)	Additif	Conv (%)
1	1,5	20	aucun	60
2	1,2	30	acétate de méthyle	60
3	1,5	20	décane	70
4	1,5	20	diglyme	45
5	2	30	tamis 3Å	75

Tableau 4 : Étude de la réaction avec le benzaldéhyde

Un mélange de sulfonamide et d'un excès de benzaldéhyde a été placé dans les conditions optimales pour la synthèse à partir des acétals. La réaction sans additif n'est pas

totale et on observe une conversion de 60% (entrée 1). L'addition de solvants capables de former un azéotrope avec l'eau conduit à des résultats similaires (entrées 2,3). Pensant que l'inhomogénéité de la réaction pouvait être le problème, elle a été réalisée dans le diglyme. Malheureusement on observe dans ces conditions une conversion plus faible (entrée 4). Enfin l'utilisation de tamis 3 Å plus efficace pour piéger l'eau donne une conversion de 75% (entrée 5). La réaction fonctionne donc moins bien qu'avec les acétals et du sulfonamide est toujours retrouvé en grande quantité dans le brut réactionnel. La purification par recristallisation est donc difficile voire impossible dans ce cas, nous conduisant à abandonner l'étude de la réaction avec les aldéhydes.

La synthèse des imines à partir des acétals s'étant jusqu'alors limitée à l'échelle d'une millimole, nous avons voulu tenter une montée en échelle, en engageant 30 mmol de sulfonamide dans les conditions de réaction optimisées. Une première tentative en l'absence de tamis moléculaire s'est soldée par un échec avec seulement 53% de conversion en vingt minutes. L'introduction de tamis moléculaire dans le tube a permis d'obtenir une conversion totale et une réaction très propre sur une même durée, avec un rendement isolé de 95%, soit plus de sept grammes de produit formé. L'impact de la présence de tamis moléculaire dans le tube est encore plus flagrant sur grosse échelle puisqu'aucune trace d'aminal n'est observée dans le brut réactionnel.

Nous avons donc développé des conditions vertes et faciles à mettre en œuvre pour la synthèse de tosylimines. La réaction sans solvant est rapide, efficace et ne génère que du méthanol comme sous-produit permettant ainsi une purification simple des substrats impliquant l'utilisation d'un minimum de solvants organiques.

### • Synthèse de sulfonylimidates au réacteur micro-ondes

Les sulfonylimidates sont principalement utilisés en synthèse dans des réactions d'additions nucléophiles.<sup>86</sup> Cette fonction peut ensuite être convertie facilement en ester ou en amide  $\alpha$ -branchés. Plus marginalement, il existe aussi des additions nucléophiles sur cette fonction.<sup>87</sup>

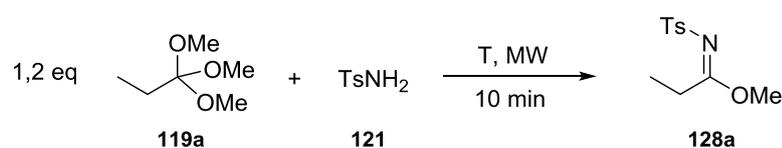
Dans le but d'obtenir facilement ces imidates, nous avons étudié la réaction de condensation d'un sulfonamide sur un orthoester, pensant qu'une activation thermique de ce

<sup>86</sup> a) Nakano J., Masuda K., Yamashita Y., Kobayashi S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9525; b) Matsubara R., Masuda K., Nakano J., Kobayashi S. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 8662; c) Matsubara R., Berthiol F., Kobayashi S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1804.

<sup>87</sup> Han X-J., Yao M., Lu C-D. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2906.

dernier pourrait générer un oxonium assez réactif pour se coupler directement au sulfonamide pourtant peu nucléophile. Nous avons dans un premier temps optimisé les conditions réactionnelles sur l'orthoester commercial **119a** (Tableau 5).

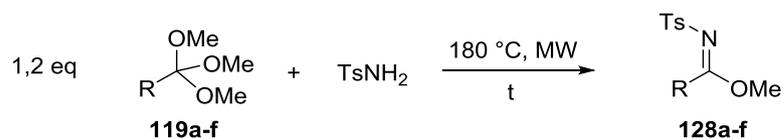
La réaction du *p*-toluènesulfonamide avec **119a** à 120 °C conduit à l'imidate correspondant avec une conversion de l'ordre de 60% avec ou sans tamis moléculaire (entrée 1). Le passage à plus haute température permet d'augmenter les conversions, et la présence de tamis moléculaire ne semble pas affecter la réaction (entrées 2,3). Ainsi, à 180 °C, la réaction sans tamis est totale en dix minutes et le produit est isolé quantitativement après chromatographie (entrée 4).



Entrée	T (°C)	Sans tamis	Avec tamis	Rdt (%)
		Conv (%)	Conv (%)	
1	120	63	59	
2	140	86	87	
3	160	97	97	
4	180	100		99

Tableau 5 : Développement des conditions pour la synthèse de N-sulfonylimidates

Nous avons par la suite cherché à diversifier la nature de l'orthoester en appliquant les conditions optimisées (Tableau 6). Les imidates aliphatiques **128a-d** sont obtenus avec d'excellents rendements dans ces conditions (entrées 1-4), alors que l'imidate  $\alpha$ -chloré **128e** n'est obtenu qu'avec une conversion de 70% (entrée 5). En augmentant le temps de réaction et en ajoutant du tamis, on peut amener la réaction à complétion et former **128e** avec un bon rendement de 92% (entrées 6-8). Enfin, l'imidate aromatique **128f** est étonnamment plus difficile à former, et même en forçant les conditions la conversion n'est pas totale, mais le produit peut tout de même être isolé avec 84% de rendement (entrée 9).



Entrée	R	Imidate	t (min)	Tamis 4Å	Conv (%)	Rdt (%)
1	Et	<b>128a</b>	10	Non	100	99
2	<i>n</i> Bu	<b>128b</b>	10	Non	100	98
3	<i>i</i> Pr	<b>128c</b>	10	Non	100	91
4	Bn	<b>128d</b>	10	Non	100	98
5	CH <sub>2</sub> Cl	<b>128e</b>	10	Non	70	
6	CH <sub>2</sub> Cl	<b>128e</b>	20	Non	79	
7	CH <sub>2</sub> Cl	<b>128e</b>	20	Oui	82	
8	CH <sub>2</sub> Cl	<b>128e</b>	30	Oui	100	92
9	Ph	<b>128f</b>	10	Non	68	
10	Ph	<b>128f</b>	20	Non	85	
11	Ph	<b>128f</b>	20	Oui	81	
12	Ph	<b>128f</b>	30	Oui	91	84

Tableau 6 : Synthèses de N-sulfonylimidates à partir d'orthoesters

La méthode développée pour la préparation de sulfonylimidates est à l'heure actuelle la plus rapide et efficace jamais décrite. Les temps de réactions sont radicalement réduits par rapport aux méthodes existantes, et les conditions trouvent leur place dans une démarche d'économie d'atomes puisqu'aucun activant n'est nécessaire et que seul du méthanol est produit lors de la réaction.

Pour conclure sur ce travail, une méthode générale et verte a été développée pour la préparation expéditive de sulfinyl- et sulfonyl- imines et imidates, sans solvant, utilisant une procédure simple à mettre en œuvre, à partir de composés commerciaux ou très facilement accessibles. Les temps de réactions sont dans tous les cas très courts et les purifications simplifiées par l'absence de traitement procurent une réelle compétitivité à notre voie de synthèse.

Une fois la préparation des substrats mise au point, le développement de nouvelles méthodologies visant la synthèse de lycorine a alors fait l'objet de notre attention.

**Chapitre III :**  
**Addition nucléophile**  
**d'acétylures oxygénés sur les**  
***tert*-butanesulfinylimines**



## Chapitre III : Addition nucléophile d'acétylures oxygénés sur les *tert*- butanesulfinylimines

Depuis le milieu des années quatre-vingt dix, les *N*-sulfinylimines d'Ellman ont largement démontré leur versatilité puisqu'elles peuvent subir l'addition d'une très grande variété de nucléophiles carbonés avec des excès diastéréoisomériques élevés,<sup>47,88</sup> en faisant un outil de choix pour la synthèse asymétrique d'amines chirales et donc d'alcaloïdes (Schéma 53).<sup>89</sup>

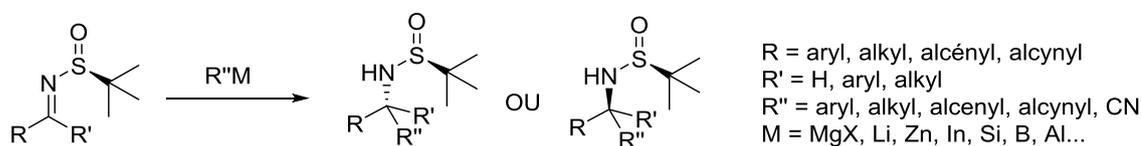


Schéma 53 : Addition d'organométalliques sur les *tert*-butanesulfinylimines

L'approche synthétique envisagée au laboratoire pour la synthèse de lycorines fait intervenir l'addition nucléophile d'un acétylure oxygéné sur une sulfinylaldimine  $\alpha$ -chirale. L'addition de tels organométalliques sur les imines d'Ellman n'avait alors jamais été décrite. Ainsi, il était primordial de développer une méthodologie pour la formation diastéréosélective de propargylsulfonamides du type **IX** à partir des sulfinylaldimines (Schéma 54).

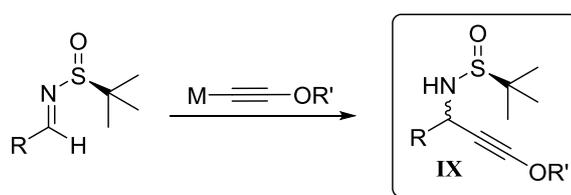


Schéma 54 : Addition d'acétylures oxygénés sur les *tert*-butanesulfinylaldimines

L'application de cette réaction à la synthèse de lycorines fait apparaître trois contraintes auxquelles devra répondre notre méthodologie (Schéma 55) :

<sup>88</sup> Ferreira F., Botuha C., Chemla F., Pérez-Luna A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1162.

<sup>89</sup> Pour des exemples récents de synthèses totales d'alcaloïdes utilisant les *tert*-butanesulfinylimines voir : a) Zaho S., Andrade R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 13334; b) Watkin S., Camp N., Brown R. C. D. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4596; c) Cutter A. C., Miller I. R., Keily J. F., Ballingham R. K., Light M. E., Brown R. C. D. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3988.

- Les deux diastéréoisomères du propargylsulfinamide doivent être accessibles, afin de viser les composés possédant une jonction de cycles **BC** *cis* et *trans*.

- La nature du substituant de l'oxygène de l'éther acétylénique doit être modulable pour l'étude de la réaction de métathèse tandem.

- Le groupement porté par l'oxygène de l'éther acétylénique doit pouvoir être enlevé en fin de synthèse pour libérer la fonction hydroxyle.

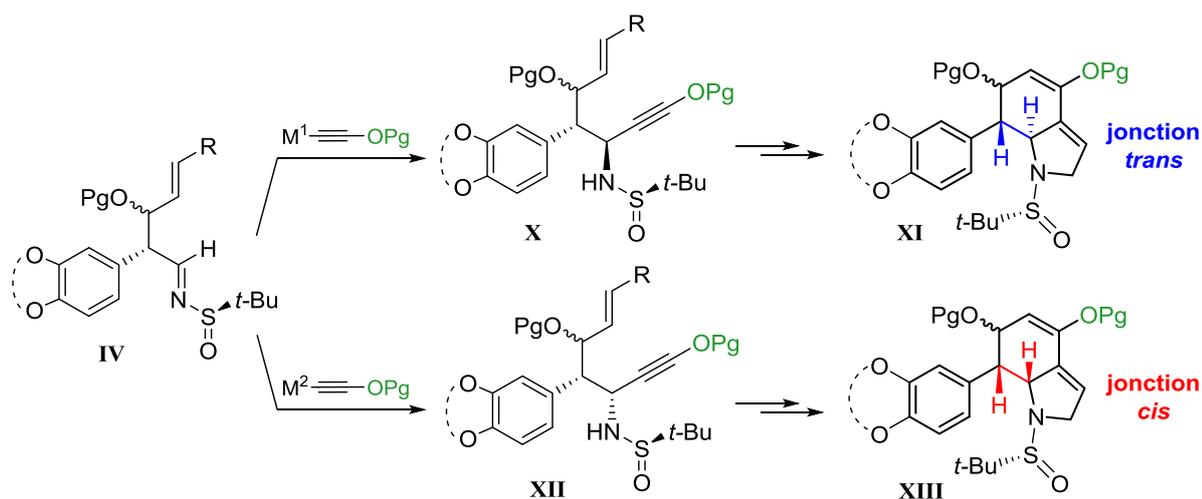


Schéma 55 : Schéma synthétique pour la formation des jonctions de cycles *cis* et *trans*

Dans une première partie, nous nous intéresserons aux principales méthodes de préparation des éthers acétyléniques, puis la formation d'acétylures oxygénés sera abordée. Enfin nous étudierons la réactivité de ces anions vis-à-vis de dérivés carbonyles. Dans une seconde partie seront exposés les résultats obtenus lors du développement de la méthodologie en vue de son application à la synthèse.

## I. Formation d'éthers acétyléniques et de leurs acétylures

### I.A. Préparation d'éthers d'ynols substitués

- Les éthers d'ynols silylés

Les éthers d'ynols silylés, ou silyloxyalcynes, sont des composés connus depuis le milieu des années quatre-vingt. Comme tous les éthers acétyléniques, ils sont très sensibles aux acides de Brønsted ou de Lewis. Par contre, à la différence de leurs analogues carbonés,

ces éthers silylés sont stables à haute température, permettant souvent de les purifier par distillation sous pression réduite.

La voie la plus évidente pour la préparation des éthers d'ynols silylés passe par la *O*-silylation d'un ynolate,<sup>90</sup> par analogie avec la formation des éthers d'énols. Les groupes de Stang<sup>91</sup> et de Kowalski<sup>92</sup> ont été les premiers à montrer la possibilité de former des éthers d'ynols en utilisant cette stratégie.

La méthode de Stang passe par la formation d'un tosylate d'ynol à partir d'un alcyne vrai.<sup>93</sup> Il est alors détosylé par le méthyllithium, générant ainsi un ynolate qui peut être piégé par le *tert*-butyldiméthylchlorosilane pour conduire au silyloxyalcyne (Schéma 56).

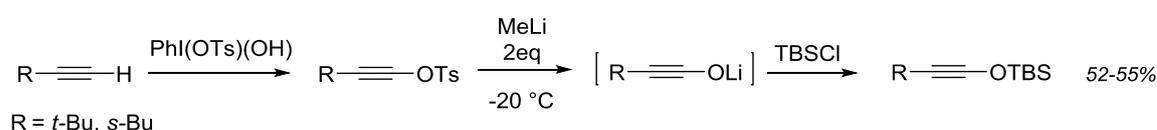


Schéma 56 : Synthèse de silyloxyalcynes à partir des tosylates d'ynols

La stratégie de Kowalski utilise une fonction ester comme précurseur de la triple liaison. Sa réaction avec le dibromométhyllithium à basse température suivie d'un traitement par le butyl-lithium génère un carbénoïde bis-lithié qui se réarrange en ynolate (Schéma 57). Ce dernier est alors piégé par le chlorure de triisopropylsilyle. La procédure de Kowalski est la plus souvent rencontrée dans la littérature pour accéder aux éthers d'ynols silylés.

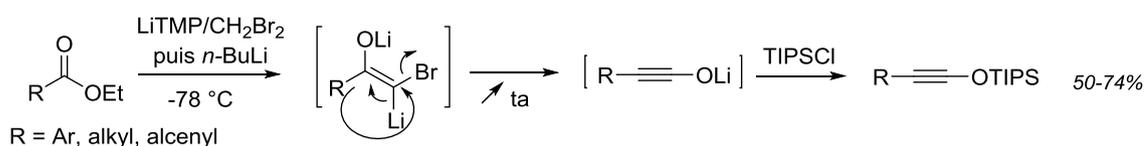


Schéma 57 : Méthode de Kowalski pour la synthèse de silyloxyalcynes

Une autre méthode partant d'un alcyne vrai a été publiée par le groupe de Julia.<sup>94</sup> Elle est plus efficace et se fait en une seule étape. L'oxydation directe d'un acétylure lithié par action du lithiopéroxyde de *tert*-butyle conduit à l'ynolate correspondant qui est alors piégé comme précédemment (Schéma 58).

<sup>90</sup> Pour une revue sur la chimie des ynolates voir : Shindo M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10.

<sup>91</sup> Stang P. J., Roberts K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7125.

<sup>92</sup> a) Kowalski C. J., Lal G. S., Haque M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7127; b) Kowalski C. J., Reddy R. E. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7194.

<sup>93</sup> Pour la formation des tosylates d'ynols voir : Stang P. J., Surber B. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1452.

<sup>94</sup> Julia M., Pfeuty Saint-James V., Plé K., Verpeaux J.-N. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1996**, *133*, 15.

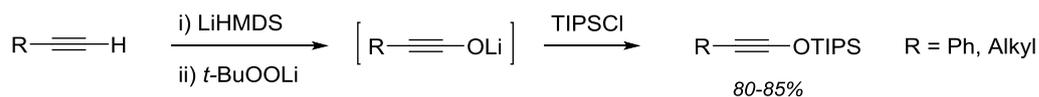


Schéma 58 : Oxydation directe d'acétylures de lithium

Le groupe de Kita a rapporté la formation d'ynolates silylés par énoisation d'un silylcétène. Différents chlorosilanes ont été employés pour piéger ces ynolates, mettant en avant l'importance de l'encombrement du dérivé silylé que l'on veut introduire (Schéma 59).<sup>95</sup> En effet, seuls les groupements très encombrés conduisent à l'alcyne oxygéné, alors que le piégeage de l'ynolate par des chlorosilanes plus petits conduit dans tous les cas à la formation du bis-silylcétène.

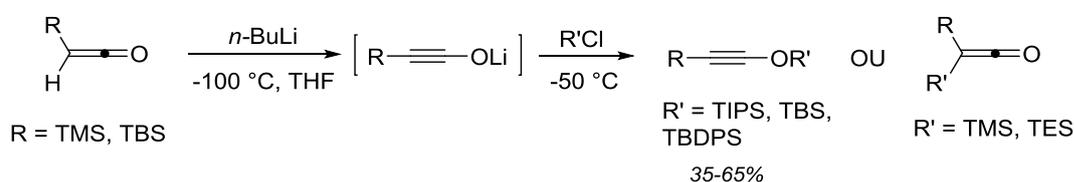
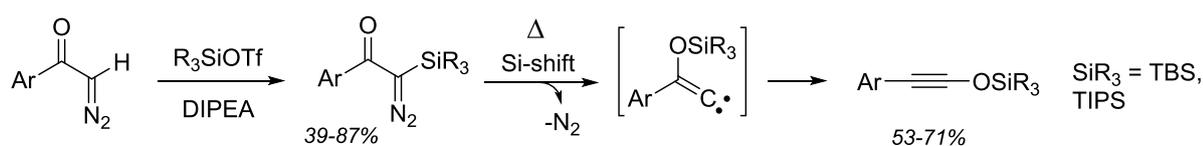


Schéma 59 : Génération et O-silylation de silyl ynolates

Enfin, on peut citer une voie alternative à la silylation d'un ynolate, décrite par l'équipe de Maas.<sup>96</sup> Elle est basée sur le réarrangement thermique d' $\alpha$ -diazocétone silylées, et se limite à la préparation d'éther d'ynols aromatiques (Schéma 60). La décomposition thermique du diazonium entraîne une migration du groupement silylé sur l'oxygène de la cétone, générant un silyloxyvinylidène dont le réarrangement conduit à l'éther acétylénique.

Schéma 60 : Formation et réarrangement d' $\alpha$ -silyloxydiazocétone

### • Les alkoxy et aryloxyalcynes

La préparation d'éthers acétyléniques *O*-alkyl et *O*-aryl substitués utilise souvent l'alkylation d'acétylures oxygénés que nous étudierons plus loin. Il existe cependant quelques méthodes générant directement un éther *C*-substitué.

<sup>95</sup> Akai S., Kitagaki S., Naka T., Yamamoto K., Tsuzuki Y., Matsumoto K., Kita Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1996**, 1705.

<sup>96</sup> Maas G., Brückmann R. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2802.

L'équipe de Nakaï a montré que les éthers du trifluoroéthanol sont convertis en éthers acétyléniques par les organolithiens à basse température donnant accès à des dérivés arylés ou alkylés (Schéma 61).<sup>97</sup> Le mécanisme proposé par les auteurs implique une première déshydrofluoruration conduisant au 2,2-difluoroéther d'énol. Ce dernier subit une substitution par un second équivalent d'organolithien, puis une dernière déshydrofluoruration génère l'éther acétylénique. Le substituant de l'éther acétylénique dépend donc de la nature de l'organolithien utilisé pour la réaction.

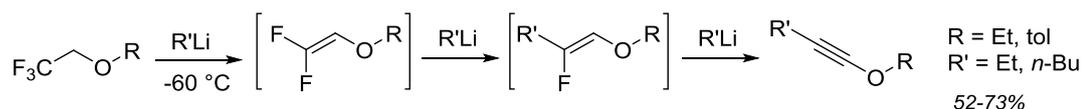
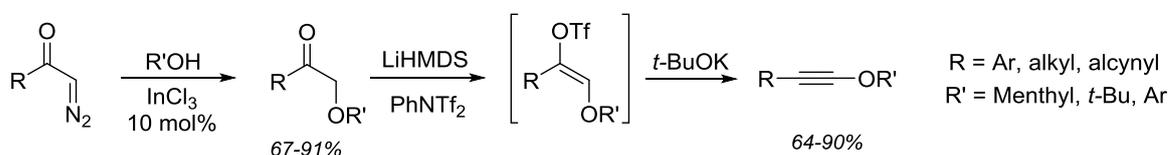
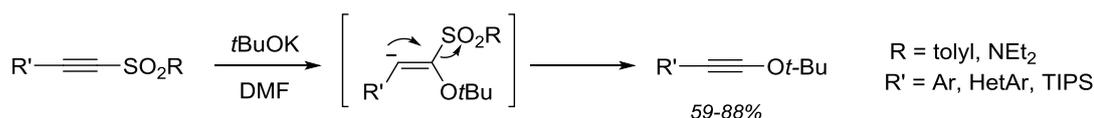


Schéma 61 : Synthèse d'éthers d'ynols substitués par la méthode de Nakaï

Une autre stratégie a été utilisée par le groupe de Minehan pour accéder aux éthers acétyléniques à partir d' $\alpha$ -alkoxy cétones,<sup>98</sup> elles-mêmes facilement accessibles à partir des  $\alpha$ -diazocétones par catalyse à l'indium (Schéma 62). L'énolisation de la cétone puis le piégeage par le *N*-phényltriflimide génère intermédiairement le triflate d'énol correspondant qui subit alors une élimination d'acide triflique pour former l'éther d'ynol substitué.

Schéma 62 : Synthèse d'éthers acétyléniques à partir d' $\alpha$ -alkoxycétones

Une réaction plus originale a plus récemment vu jour pour la préparation de *tert*-butoxyalcynes. Elle repose sur la substitution d'un alcynylsulfonamide ou d'une alcynylsulfone par le *tert*-butylate de potassium.<sup>99</sup> Le mécanisme passe par l'addition anti-Michael de l'alcoolate sur la triple liaison suivie de l'élimination de la sulfone ou du sulfonamide pour générer le *tert*-butoxyalcyne substitué (Schéma 63).

Schéma 63 : Synthèse de *tert*-butoxyalcynes par substitution de sulfones et sulfonamides

<sup>97</sup> Tanaka K., Shiraishi S., Nakai T. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 34, 3103.

<sup>98</sup> Sosa J. R., Tudjarian A. A., Minehan T. G. *Org. Lett.* **2008**, 10, 5091.

<sup>99</sup> a) Gray V. J., Slater B., Wilden J. D. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 15582; b) Marzo L., Parra A., Frias M., Alemen J., Ruano J. L. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4405.

Enfin une dernière méthode a permis au groupe d'Evano de transformer directement des *gem*-dibromoalcènes en aryloxyalcynes.<sup>100</sup> Le couplage C-O d'un phénol avec le partenaire dibromé forme un bromoéther d'énol facilement converti en éther d'ynol par le *tert*-butylate de potassium.

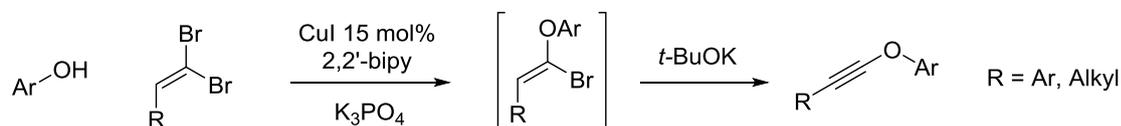


Schéma 64 : Synthèse d'éthers acétyléniques par la méthode d'Evano

## I.B. Formation des acétylures oxygénés

### • Silyloxyacétylures

La seule méthode permettant d'accéder à des silyloxyacétylures a été décrite par le groupe de Danheiser.<sup>101</sup> Elle utilise la déshydrohalogénéation d'éthers d'énols bromés, eux même facilement accessibles à partir des éthers silylés du (2,2,2)-tribromoéthanol par la procédure de Pirrung (Schéma 65).<sup>102</sup>

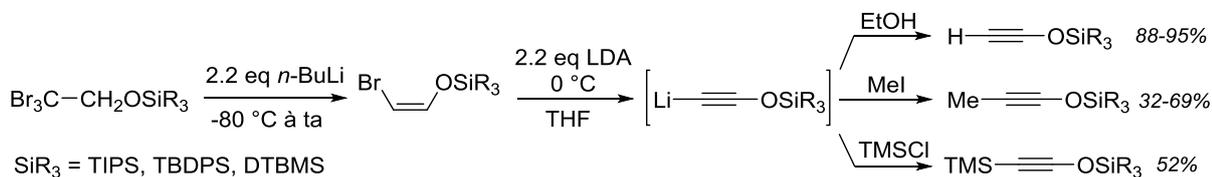


Schéma 65 : Formation de silyloxyacétylènes par déshydrobromation d'éthers d'énols

La déshydrobromation des éthers d'énols bromés par un excès de LDA conduit à l'acétylure correspondant, qui a pu être protonné ou piégé par des électrophiles tels que l'iodure de méthyle ou le triméthylchlorosilane. Cependant les auteurs précisent que le piégeage de l'acétylure par l'iodure de butyle, le chlorure de tributylétain et surtout l'acétaldéhyde s'est avéré inefficace, sans plus de précisions.

<sup>100</sup> Jouvin K., Coste A., Bayle A., Legrand F., Karthikeyan G., Tadiparthi K., Evano G. *Organometallics* **2012**, *31*, 7933.

<sup>101</sup> Danheiser R. L., Nishida A., Savariar S., Trova M. P. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4917.

<sup>102</sup> Pirrung M., Hwu J. R. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 565.

### • Alkoxy et aryloxyacétylènes et leurs acétylures

La stratégie la plus souvent employée pour la préparation d'alkoxy- et d'aryloxyacétylènes utilise une réaction d'élimination sur un éther d'énol portant un bon groupe partant pour former la triple liaison. L'acétylure peut être généré *in situ* par la base ou l'alcyne terminal peut être isolé donnant accès à son anion par simple déprotonation (Schéma 66).



Schéma 66 : Formation d'éthers acétyléniques par élimination

Une des plus anciennes méthodes décrite par Cramer utilise la bromation d'un dialkylacétal de l' $\alpha$ -bromoacétaldéhyde,<sup>103</sup> suivie d'un traitement par le zinc pour générer l' $\alpha$ -bromo éther d'énol. Ce dernier va ensuite subir une déshydrobromation par la potasse pour former l'éthynyl éther correspondant (Schéma 67). Cette voie de synthèse fastidieuse procède avec des rendements très moyens, mais ouvre déjà l'accès aux ynols « vrais » et donc potentiellement à leurs acétylures.

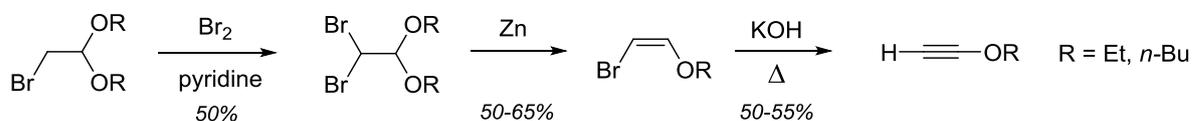


Schéma 67 : Génération d'éthers d'ynols par la méthode de Cramer

En 1972, une voie de synthèse plus directe et efficace a été publiée par Newman,<sup>104</sup> donnant accès à l'éthoxyacétylure de sodium, dont les auteurs décrivent quelques alkylations (Schéma 68). Une stratégie analogue a été employée, mais c'est cette fois une double élimination d'HCl et d'éthanol qui permet la transformation directe de l' $\alpha$ -chloroacétaldéhyde diéthylacétal en éthoxyacétylure de sodium. La base employée est l'amidure de sodium et la réaction a donc lieu dans l'ammoniac liquide. L'acétylure a pu être piégé par quelques bromures d'alkyles, cependant l'addition sur sulfinylimine paraît difficile à réaliser dans ces conditions. De plus, l'utilisation des acétals comme substrats de départ ne permet pas une grande variabilité de substitution sur l'atome d'oxygène de l'éther acétylénique.

<sup>103</sup> Jacobs T. L., Cramer R., Hanson J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 223.

<sup>104</sup> Newman M. S., Geib J. R., Stalick W. M. *Org. Prep. Proc. Int.* **1972**, *4*, 89.

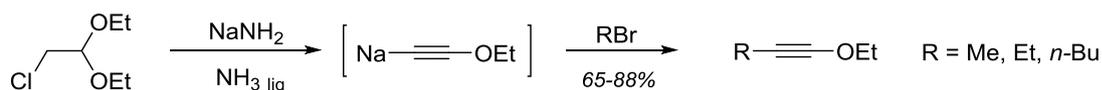


Schéma 68 : Formation et alkylation d'alkoxyacétylures par la méthode de Newman

Une méthode beaucoup plus générale et tout aussi efficace initialement décrite par Normant<sup>105</sup> a été plus largement développée dans notre laboratoire<sup>106</sup> et est sûrement aujourd'hui la plus utilisée pour la formation des éthers d'ynols. Elle permet de convertir directement un alcool en éther acétylénique dans une procédure monotopie (Schéma 69).

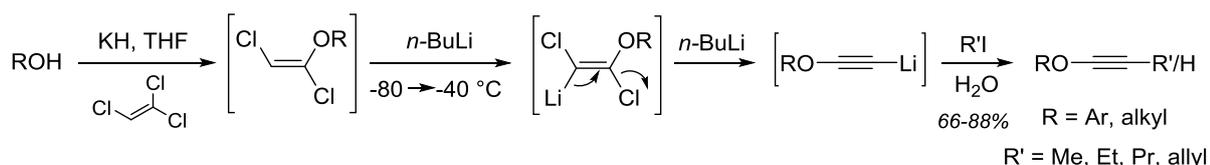


Schéma 69 : Formation des éthers acétyléniques par la stratégie de Normant

Dans un premier temps, un alcoolate potassique est mis à réagir avec le trichloroéthylène pour générer un éther d'énol dichloré qui peut être isolé ou directement traité par deux équivalents de *n*-butyllithium à basse température pour générer un dichlorovinyl-lithien. Cette espèce instable subit une *syn*-élimination de LiCl en remontant à plus haute température pour former un chloro-alkoxyacétylène. Ce dernier est converti en acétylure lithié par un échange chlore-lithium rapide.<sup>107</sup> Cette espèce peut être piégée par divers électrophiles ou simplement protonée afin d'isoler l'alkoxyacétylène, avec généralement de bons rendements.

Une voie moins générale a été décrite par Pericàs, limitée à la formation du *tert*-butoxyacétylène et de l'adamantoxycétylène.<sup>108</sup> La synthèse en cinq étapes depuis l'éthylvinyl éther passe par une séquence de bromation, formation d'acétal mixte puis double élimination. La procédure est fastidieuse et les rendements assez bas ne rendent pas cette méthode attractive.

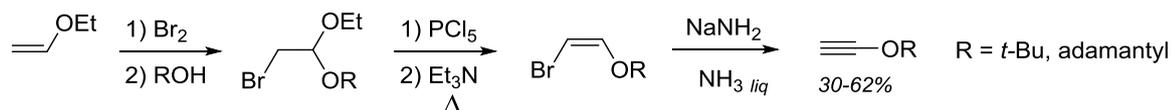


Figure 11 : Synthèse d'alkoxyalcynes par Pericàs

<sup>105</sup> Normant J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1963**, 1876.

<sup>106</sup> Moyano A., Charbonnier F., Greene A. E. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2919.

<sup>107</sup> Darses B., Milet A., Philouze C., Greene A. E., Poisson J. F. *Org. Lett.* **2008**, 10, 4445.

<sup>108</sup> Pericàs M. A., Serratosà F., Valenti E. *Tetrahedron* **1987**, 43, 2316.

Une dernière voie plus directe utilise des acétates d'alcool primaires et secondaires comme substrats de départ.<sup>109</sup> L'acétate est déprotoné par le LDA et l'énolate généré est piégé par le chlorophosphate de diéthyle, puis traité par le *tert*-butyllithium pour former l'éther acétylénique correspondant.

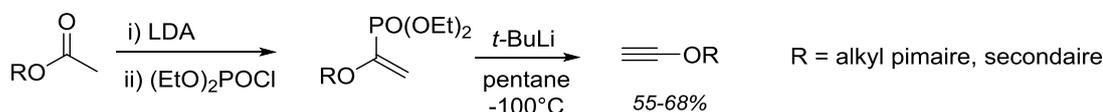


Schéma 70 : Préparation d'alkoxyacétylènes à partir d'acétates

Nous avons donc vu différentes méthodes de formation d'alcyènes oxygénés ou de leurs acétylures. Parmi elles, c'est la méthode de Normant qui nous paraît la plus souple, puisqu'elle est applicable en série alkyle comme aryle, et s'avère surtout très efficace. Dans l'optique d'utiliser des acétylures oxygénés dans l'addition nucléophile sur sulfonylimines, il est essentiel d'examiner leur réactivité vis-à-vis de dérivés carbonylés.

### I.C. Addition d'acétylures sur dérivés carbonylés

Arens fut un des premiers à décrire l'addition d'un acétylure oxygéné sur le benzaldéhyde (Schéma 71). La déprotonation de l'éthoxyéthyne par le *n*-butyllithium génère son acétylure, dont l'addition sur aldéhyde conduit au carbinol propargylique.<sup>110</sup>

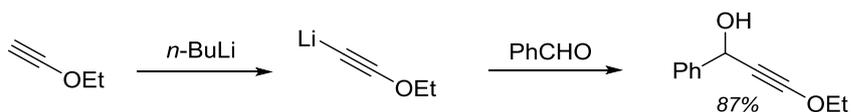


Schéma 71 : Addition de l'éthoxyacétylure sur le benzaldéhyde

De nombreux aldéhydes et cétones ont aussi subi l'addition d'oxyacétylures lithiés procurant des carbinols propargyliques secondaires et tertiaires avec généralement de bons rendements (Schéma 72).<sup>111</sup>

<sup>109</sup> Cabezas J. A., Oehlschlager A. C. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7523.

<sup>110</sup> Postma J. C. W., Arens J. F. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1956**, *75*, 1408.

<sup>111</sup> a) Tankard M. H., Whitehurst J. S. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 451; b) Raucher S., Bray B. L. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2332; c) Loeffler A., Himbert G. *Synthesis* **1992**, 495; d) MaGee D. I., Rameseshan M., Leach J. D. *Can. J. Chem.* **1995**, *73*, 2111; e) Clark J. S., Elustondo F., Trevitt G. P., Boyall D., Robertson J., Blake A., Wilson C., Stammen B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1973; f) Engel D. A., Dudley G. B. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4027; g) Rieder C. J., Windberg K. J., West F. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7504-7505; h) Darses, B., Greene A. E., Poisson J. F. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1710.

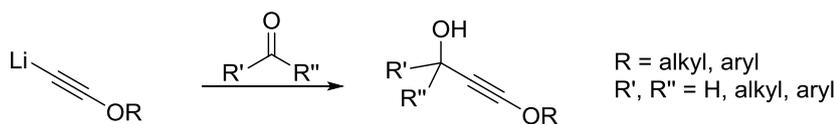


Schéma 72 : Addition d'acétylures oxygénés sur cétones

Enfin, l'addition sur sulfonylimines a été décrite plus récemment.<sup>112</sup> Des aldimines comme des cétimines sont capables de subir l'addition d'acétylures lithiés issus d'éthers d'énols dichlorés, avec généralement de bons rendements (Schéma 73).

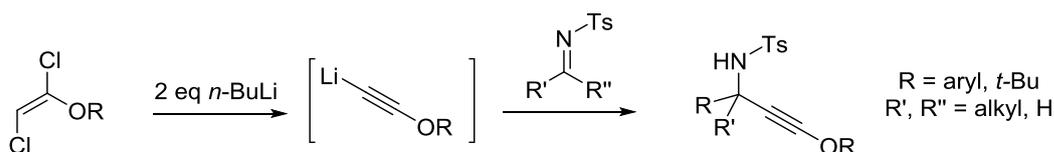


Schéma 73 : Addition d'acétylures oxygénés sur tosylimines

Cette brève étude montre que les oxyacétylures lithiés sont capables de réaliser des additions nucléophiles sur les carbonyles et les tosylimines, permettant d'envisager avec optimisme leur réaction avec les sulfonylimines. Cependant les silyloxyacétylures sont beaucoup moins connus que leurs analogues carbonés et aucun exemple d'addition nucléophile utilisant ces espèces n'a été rapporté.

## II. Résultats et discussion

L'expérience de notre laboratoire dans la chimie des acétylures oxygénés nous a conduits à explorer dans un premier temps la réaction des alkoxyacétylures dérivés d'éthers d'énols dichlorés avec les sulfonylimines. Il est important de garder à l'esprit qu'en vue d'une application à la synthèse, l'atome d'oxygène de l'ynol doit porter un groupement clivable (Schéma 74).

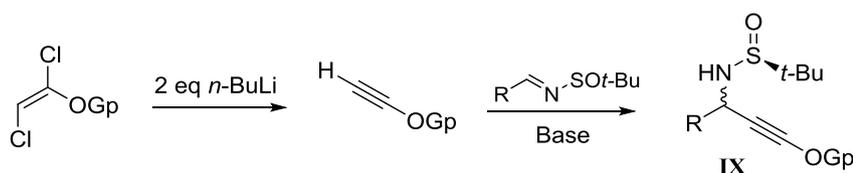


Schéma 74 : Addition d'acétylures lithiés issus d'éthers d'énols dichlorés sur les sulfonylimines

<sup>112</sup> a) Hashmi A. S. K., Rudolph M., Frey W., Hamzic M., Huck J., Bats J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5848; b) Tran V., Minehan T. G. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6588.

## II.A. Addition d'alkoxyacétylures sur les sulfonylimines d'Ellman

Dans un premier temps, l'éther acétylénique **130a** a été préparé à partir du cyclohexanol, en isolant l'éther d'énol dichloré intermédiaire **129a**, qui a ensuite été traité par le *n*-butyllithium à basse température (Schéma 75).

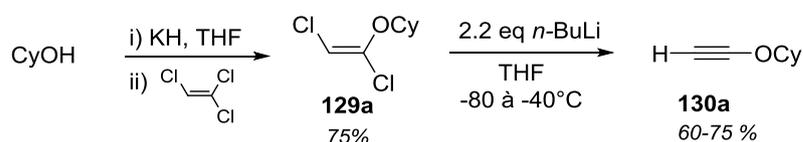


Schéma 75 : Formation d'éthers acétyléniques

Le composé **130a** a pu être purifié par distillation sous pression réduite, et déprotoné par LiHMDS à basse température. L'anion lithié résultant a été mis en réaction avec la sulfonylimine modèle **117a** (Schéma 76). Aucune réaction n'est observée à -80 °C, mais la remontée en température du mélange réactionnel jusqu'à -20 °C conduit à la consommation totale de la sulfonylimine. La propargylamine **131a** est alors formée sous forme de deux diastéréoisomères en proportions 1:8, et isolée avec un rendement de 89% après chromatographie sur gel de silice désactivée.

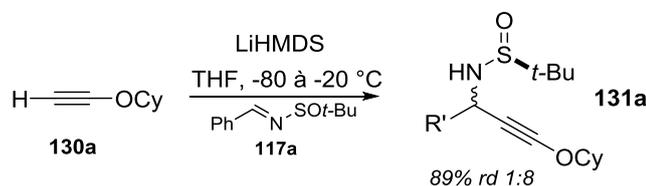


Schéma 76 : Addition du cyclohexyloxyacétylure sur l'imine **117a**

Le diastéréoisomère majoritaire **131a** a pu être cristallisé et une analyse par diffraction des rayons X a révélé la structure représentée dans la Figure 12. Sa stéréochimie peut être expliquée par l'état de transition cyclique à six centres représenté, en accord avec le modèle proposé pour l'addition d'organolithiens.<sup>47</sup>

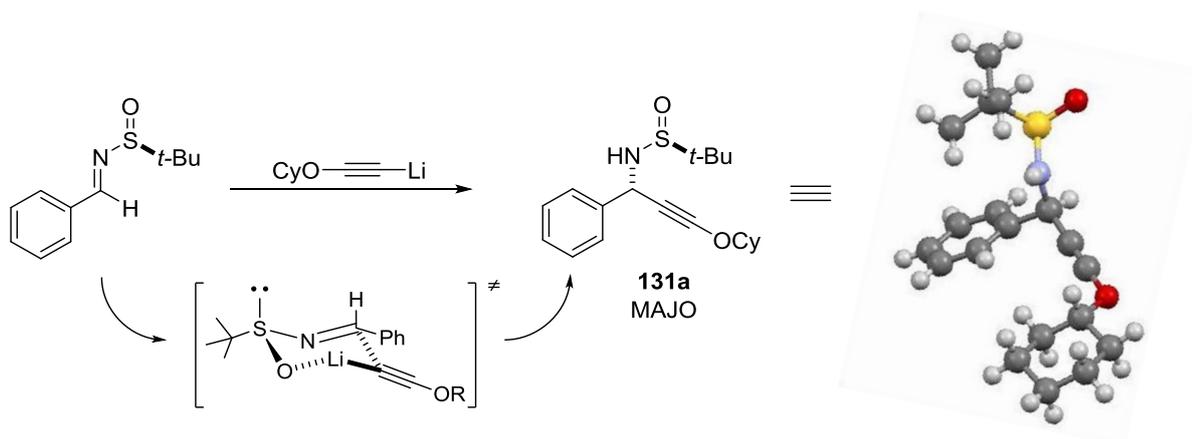


Figure 12 : Structure du diastéréoisomère majoritaire – Proposition d'état de transition

Il est connu dans la chimie des sulfinylimines que la nature du solvant, de l'organométallique ou la présence d'un additif peuvent radicalement influencer sur la diastéréosélectivité d'additions nucléophiles.<sup>47,88</sup> Il était donc intéressant d'étudier ces différents paramètres et nous avons dans un premier temps évalué l'influence du solvant.

#### • Étude de solvant

L'éther d'ynol **130a** a été déprotoné dans différents solvants et mis en réaction avec la sulfinylimine **117a** : les résultats sont présentés Figure 13. Lorsque la base utilisée est LiHMDS en solution dans l'hexane, les conversions sont incomplètes quand le solvant de réaction est le pentane, l'éther ou le dichlorométhane, alors que la réaction est totale dans le THF. Cependant, lorsqu'une solution de LiHMDS dans le THF est utilisée, les conversions sont meilleures que précédemment quels que soient les solvants testés. Les meilleurs résultats en terme de diastéréosélectivité sont obtenus lorsque le THF est l'unique solvant de la réaction. Afin d'évaluer l'influence de l'hexaméthylidisilazane présent dans la réaction, la déprotonation par le *n*-BuLi a été réalisée dans le THF, et l'addition de l'acétylure sur l'imine donne un résultat similaire à celui obtenu précédemment. Enfin, si l'acétylure lithié est généré *in situ* à partir de **129a** puis mis en réaction avec l'imine **117a** selon une procédure monotope, la conversion est totale et la diastéréosélectivité comparable à celle obtenue à partir de **130a**. Ce dernier résultat indique que la présence de deux équivalents de LiCl n'a pas d'influence sur la réaction.

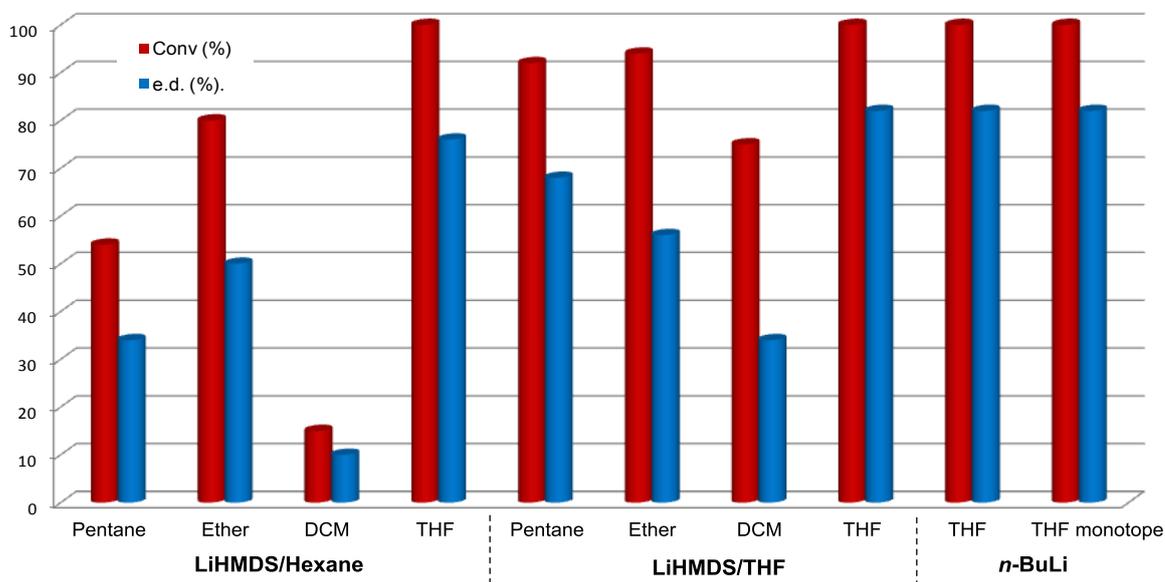
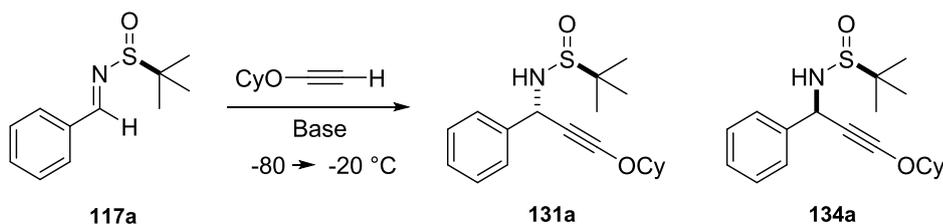
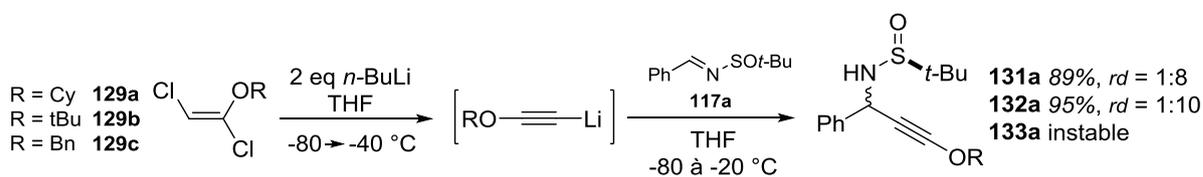


Figure 13 : Optimisation des conditions réactionnelles – Étude de solvant

Cette étude montre clairement que le THF est le solvant de choix pour réaliser cette réaction. L'addition monotope apparaît alors comme la voie la plus directe et d'autres éthers d'énols dichlorés ont donc été utilisés dans cette procédure. L'addition de l'acétylure dérivé de **129b** conduit à la *tert*-butoxypropargylamine avec une bonne diastéréosélectivité et un rendement de 95%. Par contre, l'utilisation de l'éther d'énol **129c** n'a pas permis d'isoler la benzyloxypropargylamine correspondante, cette dernière étant instable à la purification sur gel de silice désactivé.


 Schéma 77 : Addition d'acétylures formés *in situ*

Cette procédure a été appliquée à différentes sulfonylimines à partir de **129a,b**. Les résultats de cette étude sont présentés dans le Schéma 78.

La réaction fonctionne bien avec les imines aromatiques riches en électrons et halogénées, mais aussi avec les aliphatiques primaires, secondaires et tertiaires. Seule la substitution par un groupe *p*-nitrophényle conduit à un rendement moyen, dû à une dégradation significative, et une faible diastéréosélectivité.

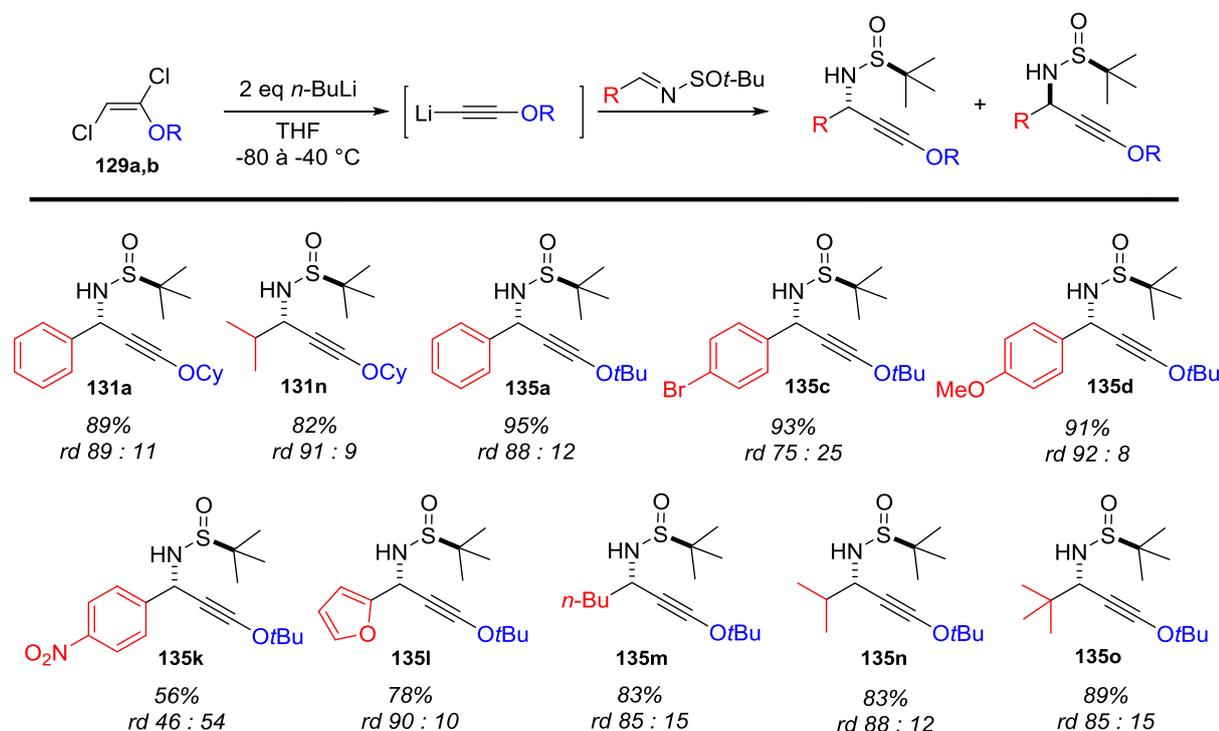


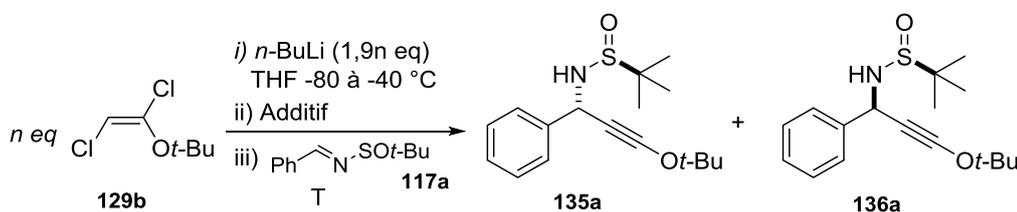
Schéma 78 : Addition sur différentes imines à partir des éthers d'énols dichlorés

La réaction développée est efficace mais sa sélectivité n'est pas optimale et les diastéréoisomères parfois difficilement séparables. Il était alors intéressant d'étudier l'influence d'additifs sur l'addition des alkoxyacétylures lithiés sur les sulfinylimines, dans le but d'améliorer ou même d'inverser la sélectivité de la réaction.

### • Ajout d'additifs

L'éther d'énol dichloré *tert*-butylique **129b** a été utilisé pour la suite de l'optimisation, et différents additifs ont été ajoutés à la réaction (Tableau 7). L'addition de DMPU provoque une baisse drastique de la sélectivité (entrée 1), alors que l'HMPA mène à une légère inversion (entrée 2). La transmétallation avec ZnCl<sub>2</sub> ne permet pas d'observer de réaction (entrée 3), mais l'addition nucléophile d'un zincate, formé par réaction de l'acétylure lithié avec le diméthylzinc, se fait avec une sélectivité inverse mais peu prononcée (entrée 4).

L'addition du lithien sur une imine précomplexée au triméthylaluminium est plus rapide mais la sélectivité est comparable à la réaction sans additif (entrée 5). La transmétallation par le chlorure de diméthylaluminium permet de former un alane, espèce qui s'additionne lentement sur l'imine avec une excellente sélectivité (entrée 6). L'utilisation du chlorure de diméthylaluminium augmente légèrement la sélectivité, qui est alors totale lorsque la réaction est conduite avec quatre équivalents de nucléophile à 0 °C (entrées 7,8). Enfin, la précomplexation de l'imine avec le trifluorure de bore a conduit à une inversion radicale de sélectivité et un seul diastéréoisomère est observé dans le spectre RMN du brut réactionnel, permettant d'isoler **136a** sous forme d'un seul diastéréoisomère avec un bon rendement (entrée 9).



Entrée	n	Additif	T (°C)	Conversion	rd	Rdt
<b>1</b>	2	DMPU	-80 à -40	100 %	3 : 1	
<b>2</b>	2	HMPA	-80 à -40	100 %	1 : 1,5	
<b>3</b>	2	ZnCl <sub>2</sub>	-80 à ta	0 %		
<b>4</b>	2	ZnMe <sub>2</sub>	-80 à -10	100 %	1 : 2	
<b>5</b>	2	AlMe <sub>3</sub>	-80 à -30	100 %	9 : 1	
<b>6</b>	2	Et <sub>2</sub> AlCl	-80 à ta	90 %	22 : 1	73 %
<b>7</b>	2	Me <sub>2</sub> AlCl	-80 à ta	95 %	98 : 2	83 %
<b>8</b>	4	Me <sub>2</sub> AlCl	0	100 %	> 98 : 2	92 %
<b>9</b>	2	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O	-80 à -40	100 %	< 2 : 98	92 %

Tableau 7 : Optimisation des conditions réactionnelles – Screening d'additifs

Les deux objectifs de l'optimisation ont été atteints puisque nous possédons deux jeux de conditions permettant de former très sélectivement **135a** et **136a**, et de les isoler avec de bons rendements. En nous inspirant de modèles décrits dans la littérature, nous pouvons tenter de rationaliser nos résultats en proposant deux états de transition différents représentés dans la Figure 14.

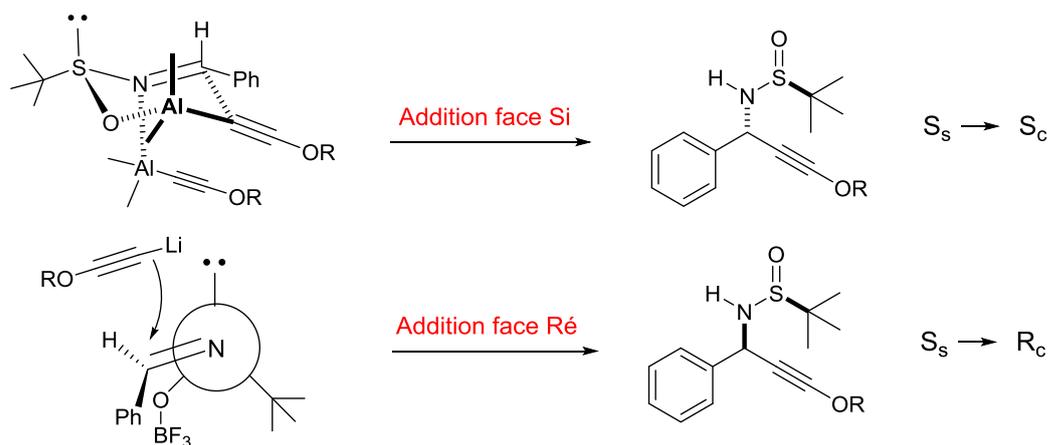


Figure 14 : Etats de transition supposés rendant compte de l'inversion de sélectivité

L'addition de l'alane procéderait via un état de transition à six centres analogue à celui proposé pour l'addition du lithien, mais ici deux molécules de nucléophile seraient impliquées puisqu'un premier équivalent viendrait se complexer à la sulfinylimine par l'atome d'azote renforçant l'électrophilie de cette dernière, alors que le second équivalent viendrait s'additionner via une coordination à l'atome d'oxygène de l'imine. Cette double activation de l'imine par le nucléophile peut expliquer la nécessité d'utiliser un large excès d'acétylure pour conduire la réaction à complétion avec une sélectivité optimale.

La réaction en présence de  $\text{BF}_3$  procéderait selon un état de transition ouvert, où la coordination de l'atome d'oxygène du sulfoxyde à l'acide de Lewis générerait l'établissement de l'état de transition cyclique. L'addition se ferait alors sur le conformère le plus stable de l'imine qui place la double liaison  $\text{C}=\text{N}$  dans le même plan que la liaison  $\text{S}-\text{O}$ , avec une hyperconjugaison du doublet libre de l'azote dans l'orbitale antiliante de la liaison  $\text{S}-\text{O}$ .<sup>113</sup>

Les deux jeux de conditions optimisés ont ensuite été appliqués à plusieurs aldimines et les résultats sont présentés dans le Schéma 79. Dans tous les cas étudiés, les rendements isolés sont relativement bons à l'exception du composé **117i** pour lequel seul l'acétylure d'aluminium fournit une réaction propre sans dégradation. Les tendances observées précédemment se confirment et les conditions optimisées permettent dans la majorité des cas de former très sélectivement, voire exclusivement, un seul des diastéréoisomères. L'encombrement en  $\alpha$  des imines aliphatiques semble avoir une faible influence lors de l'addition de l'alane, alors que l'addition du lithien en présence de  $\text{BF}_3$  apparaît plus sensible à la substitution en  $\alpha$ .

<sup>113</sup> Bharatam P. V., Uppal P., Kaur A., Kaur D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2000**, 43.

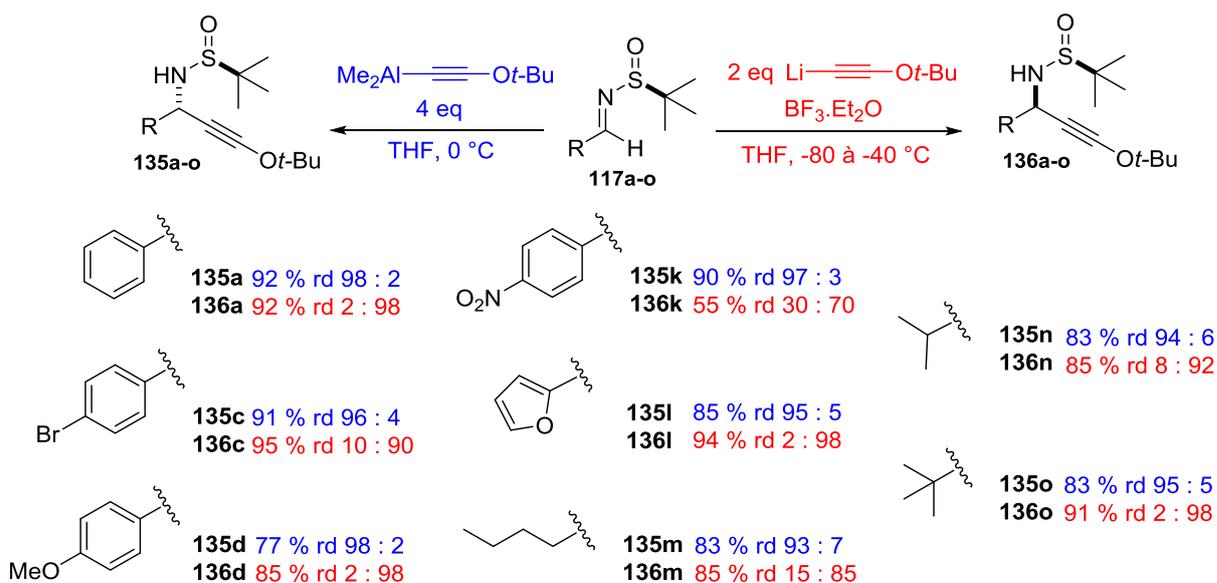


Schéma 79 : Étude de substrats – Application des conditions optimisées

Les conditions développées se sont montrées généralisables à tout type d'aldimines, et nous avons ensuite examiné la possibilité de monter en échelle, en engageant quatre millimoles d'imine dans les conditions optimisées. Là encore, on observe la formation quasi-exclusive d'un seul diastéréoisomère dans les deux conditions, et les propargylamines oxygénées diastéréopures sont isolées avec de bons rendements sur des quantités supérieures au gramme (Schéma 80).

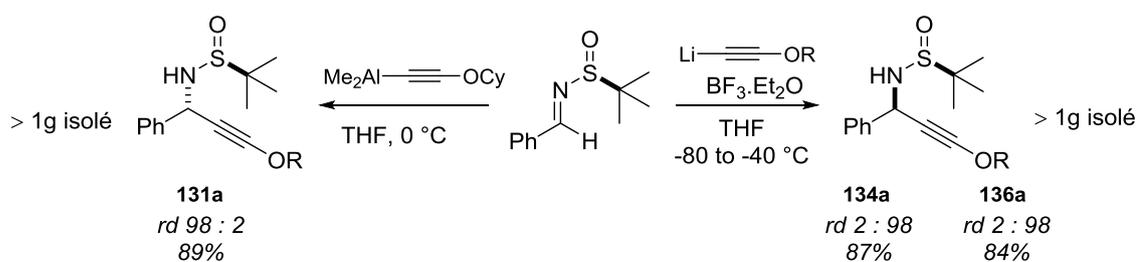


Schéma 80 : Montée en échelle avec les conditions optimisées

L'addition du dérivé aluminé nécessite un large excès de nucléophile, et il pourrait être intéressant de pouvoir baisser le nombre d'équivalents d'éther d'énol dichloré, particulièrement si l'alcool précurseur est précieux. La réaction a donc été menée avec deux équivalents d'alcynure d'aluminium en présence de deux équivalents de triméthylaluminium afin d'activer l'imine (Schéma 81). La réaction est un peu plus lente (4h30 contre 3h avec quatre équivalents d'alane), mais le composé attendu est obtenu avec un bon rendement de 85% et une diastéréosélectivité totale.

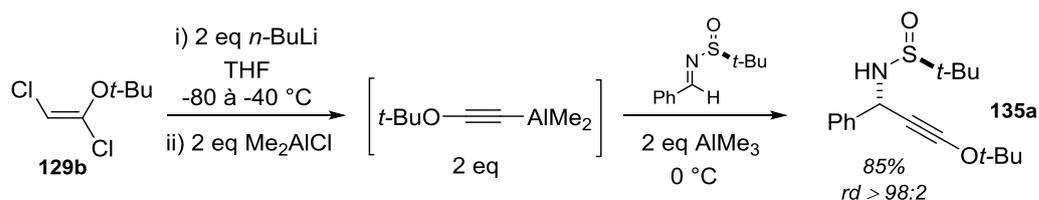


Schéma 81 : Addition de l'alane en présence de triméthylaluminium

Une nouvelle méthodologie d'addition d'alkoxyacétylènes métallés sur les *N*-tert-butanesulfinylaldimines a été développée.<sup>114</sup> L'utilisation d'additifs a permis d'optimiser les conditions, permettant le contrôle total du centre asymétrique nouvellement formé lors de la réaction. Enfin les composés synthétisés sont les premiers exemples d'alkoxypropargylsulfonamides chiraux et leur réactivité reste à explorer (*cf* Chapitre V).

## II.B. Addition d'aryloxyacétylures sur les sulfinylimines d'Ellman

Dans l'optique d'élargir le champ des substrats utilisables pour la métathèse cyclisante, nous nous sommes ensuite intéressés à l'addition d'aryloxyacétylures sur les sulfinylimines chirales. Forts de notre expérience en série alkyle, l'éther d'énol dichloré **137** dérivé du paraméthoxyphénol a été synthétisé puis soumis aux conditions d'addition développées précédemment. Cependant l'analyse du brut réactionnel a mis en évidence la formation quantitative du composé **138** issu de l'addition de *n*-butyllithium sur l'imine. Ce résultat indique que l'acétylure n'a pas été formé dans ces conditions, puisque les deux équivalents de base n'ont pas été consommés (Schéma 82).

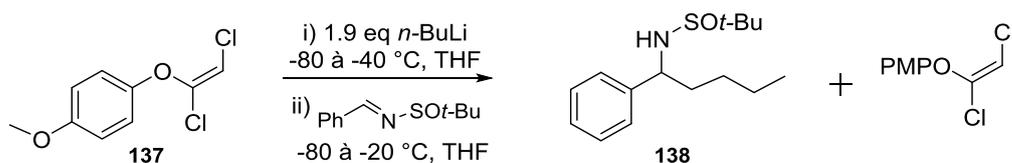


Schéma 82 : Application des conditions développées en série alkyle à la série aryle

Les conditions décrites dans la littérature ont alors été appliquées pour générer l'aryloxyacétylure de lithium (Schéma 83). L'éther d'énol **137** a été traité par le *n*-butyllithium dans l'éther et laissé à -40 °C pendant une heure,<sup>106</sup> puis l'imine a été additionnée à -80 °C et le mélange réactionnel laissé remonter à -20 °C. Un résultat surprenant est alors obtenu : lorsque l'imine est additionnée en solution dans l'éther, la

<sup>114</sup> Verrier C., Carret S., Poisson J.-F. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5122.

conversion est faible, mais quand l'imine est additionnée dans le THF, la réaction est plus rapide et la conversion totale à  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Dans les deux cas la diastéréosélectivité est de 14 : 86. Il est connu que les organolithiens peuvent former des agrégats dont la structure et la réactivité sont fortement liées à la nature du solvant.<sup>115</sup> On peut donc supposer que dans notre cas l'état d'aggrégation de l'acétylure de lithium dans l'éther ne lui confère pas une nucléophilie suffisante.

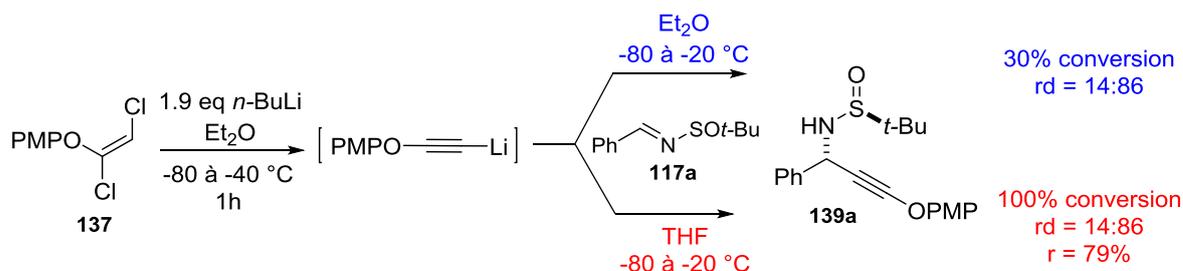


Schéma 83 : Génération d'un aryloxyacétylure et addition sur sulfinylimine – influence du solvant

L'aryloxypropargylamine **139a** obtenue est plus sensible à la chromatographie qu'en série alkyle, mais a pu être isolée avec un rendement de 79%. La réaction fonctionne bien, et l'influence des additifs utilisés en série alkyle a ensuite été examinée (Schéma 84).

La réaction en présence de  $\text{BF}_3$  est rapide, totale et hautement sélective comme en série alkyle, et l'aryloxypropargylamine **140a** est alors obtenue avec un rendement de 84 % sous la forme d'un seul diastéréoisomère. La formation et l'addition du dérivé alane est plus problématique : la transmétallation du lithien génère des sels insolubles dans l'éther et un volume égal de THF doit être additionné afin de tout solubiliser. Aucune addition n'est observée en trois heures à  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  et seule une faible conversion de 15% est obtenue après 18h de réaction à température ambiante.

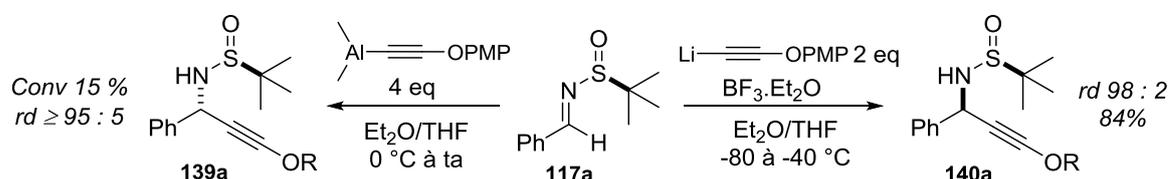


Schéma 84 : Application des conditions optimisées à la série aryle

Pensant que la présence d'éther diéthylique était possiblement la cause du mauvais fonctionnement de la réaction avec l'alane, nous avons alors isolé l'aryloxyacétylène **141** pour pouvoir le remettre en réaction dans le THF pur (Schéma 85).

<sup>115</sup> Pratt L. M. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2004**, *1*, 209.

L'acétylure lithié, généré par déprotonation de **141** à  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  dans le THF, est transmétallé à cette même température. Cette fois encore de nombreux sels précipitent, et l'imine **117a** est additionnée en solution dans le THF, puis le mélange réactionnel placé à  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . De façon surprenante, aucune trace du produit attendu n'est observée après trois heures, et la réaction menée à température ambiante pendant vingt heures conduit au produit désiré avec une conversion de 50% et un rapport diastéréoisomérique de 95 : 5. Afin de nous assurer de la validité de l'expérience, la même réaction a été réalisée en parallèle sans additif. L'aryloxyacétylure de lithium s'additionne rapidement, convertissant la totalité de l'imine entre  $-80$  et  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  avec une diastéréosélectivité comparable à celle obtenue dans l'addition monotope en présence d'éther diéthylique. L'addition du dérivé aluminé en série aryle fonctionne donc mal, cet acétylure semblant beaucoup moins réactif qu'en série alkyle. Le manque de réactivité de l'alane est difficile à expliquer. La présence du groupement *p*-méthoxyphényle fortement électrodonneur sur l'oxygène de l'ynol pourrait en être la cause, et il faudrait étudier la réactivité d'acétylures substitués par des groupements aromatiques appauvris en électrons afin de confirmer ou d'infirmer cette hypothèse.

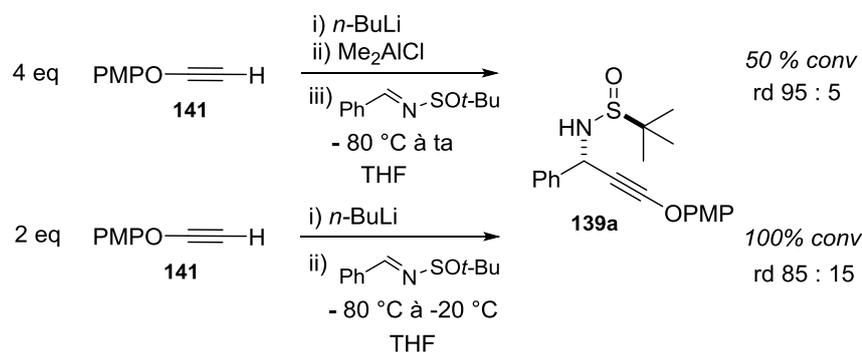


Schéma 85 : Additions à partir de l'éther d'ynol terminal dans le THF

Comme précédemment, la réaction a été appliquée à différentes imines à partir de l'éther d'énol dichloré (Schéma 86). Dans tous les cas étudiés, la conversion de l'imine est totale. La diastéréosélectivité est bonne à chaque fois à l'exception de l'imine portant un groupement 1-naphtyle qui curieusement aboutit à une diastéréosélectivité quasi-nulle.

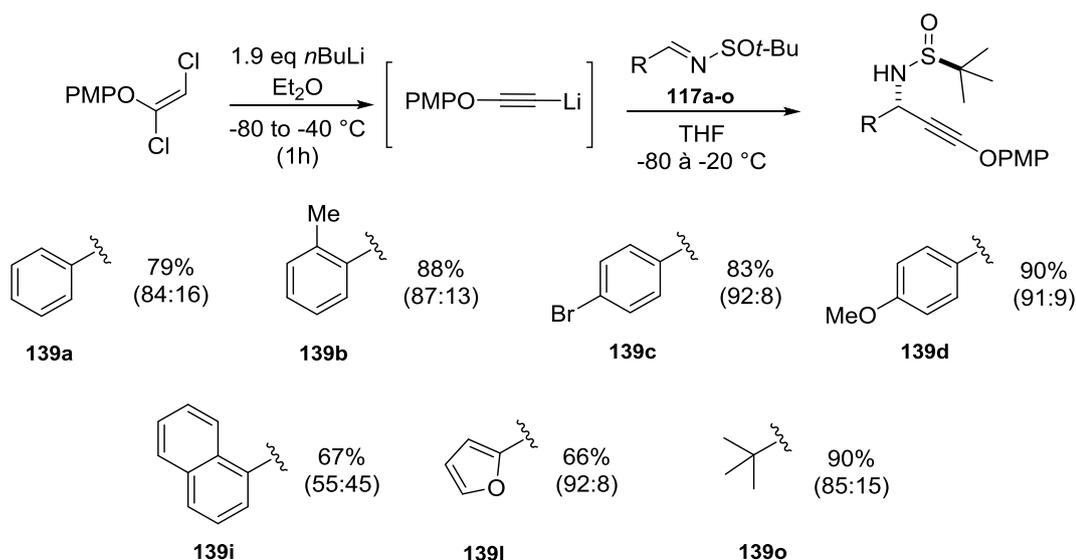
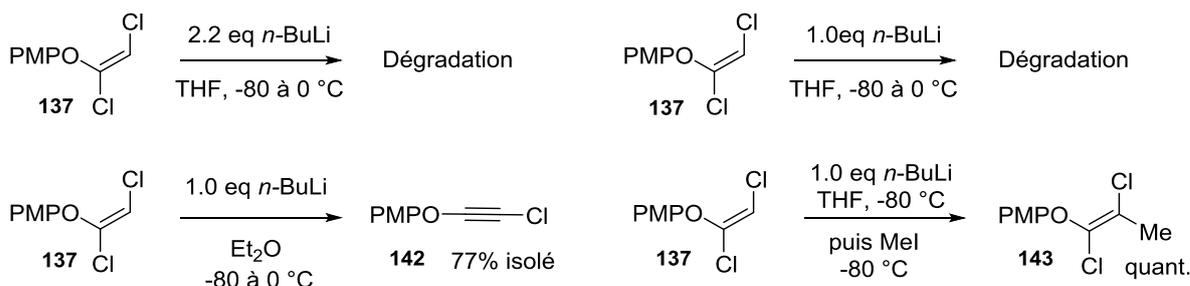


Schéma 86 : Addition de l'aryloxyacétylure de lithium sur différentes imines

Nous avons ensuite tenté de comprendre pourquoi la génération de l'aryloxyacétylure lithié ne fonctionne pas dans le THF alors qu'elle est quantitative dans l'éther diéthylique (Schéma 87). Pour cela, il est nécessaire de comprendre quelle étape du mécanisme est problématique. L'éther d'énol **137** a d'abord été traité par un excès de *n*-butyllithium à  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  puis laissé remonter à  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , ne conduisant qu'à de la dégradation. Dans les mêmes conditions, le traitement par un seul équivalent de *n*-butyllithium suppose générer l'éther d'ynol chloré provoque en fait une dégradation complète du substrat. La même expérience dans l'éther diéthylique génère l'aryloxychloroalcyne **142** qui peut être isolé par chromatographie, montrant bien sa relative stabilité. Afin de nous assurer de la déprotonation effective de l'éther d'énol dichloré dans le THF, nous avons tenté de piéger le lithien vinylique à basse température par l'iodure de méthyle. L'éther d'énol **143** a ainsi été obtenu quantitativement, montrant l'efficacité de la déprotonation dans ces conditions. Il est probable que le vinyl-lithien généré s'organise selon différents états d'aggrégation selon que le solvant utilisé est l'éther ou le THF, pouvant expliquer la différence de réactivité observée ici.

Schéma 87 : Étude de la conversion des éthers d'énol dichlorés *O*-aryl par le *n*-buthyllithium

Ces quelques expériences ne nous permettent pas d'identifier la raison du non-fonctionnement de la réaction dans le THF, mais montrent clairement un problème lors de l'étape d'élimination, puisque l'éther d'ynol chloré est relativement stable et peut même être purifié.

L'addition diastéréosélective d'aryloxyacétylures issus d'éthers d'énols dichlorés a été développée, constituant une voie d'accès efficace aux aryloxypropargylsulfonamides.<sup>116</sup> La substitution de l'éther acétylénique par un groupement *p*-methoxyphényle devrait permettre une déprotection en conditions oxydantes en fin de synthèse. De plus, l'inversion de la diastéréosélectivité a été réalisée grâce à l'addition de trifluorure de bore dans le milieu réactionnel, donnant accès aux deux diastéréoisomères de l'aryloxypropargylamine.

## II.C. Addition de silyloxyacétylures sur les sulfinylimines d'Ellman

L'extension de notre méthodologie aux silyloxyacétylures présente un double intérêt : les éthers d'ynols silylés sont décrits pour subir aisément des réactions de métathèses cyclisantes, et le groupement silylé devrait être très facilement enlevé en fin de synthèse. Cependant, le développement d'une telle réaction s'annonce délicat, puisque la seule publication faisant état de l'utilisation de silyloxyacétylures précise que leur addition sur l'acétaldéhyde ne fonctionne pas.<sup>101</sup>

Dans un premier temps, les deux éthers d'énols bromés **145a,b** ont été préparés suivant la procédure de Pirung, avec des rendements peu reproductibles, montrant une meilleure efficacité à grande échelle (Schéma 88). Suivant la méthode de Danheiser, leur traitement par le LDA à 0 °C dans le THF suivi d'une hydrolyse à l'éthanol à basse température n'a pas permis d'isoler ou même d'observer par spectroscopie infrarouge le silyloxyacétylène.

Pensant que l'alcyne vrai pouvait être particulièrement instable et donc délicat à isoler, une addition directe sur la sulfinylimine a été tentée, en soumettant un éventuel intermédiaire lithié à deux imines modèles, l'une aromatique **117a** et l'autre aliphatique **117l**. Malheureusement, la propargylamine désirée n'a pas pu être isolée ou même détectée, n'observant qu'un mélange complexe dans le spectre RMN du brut réactionnel.

---

<sup>116</sup> Verrier C., Carret S., Poisson J.-F. *Monatsh. Chem.* **2013**, *144*, 455.

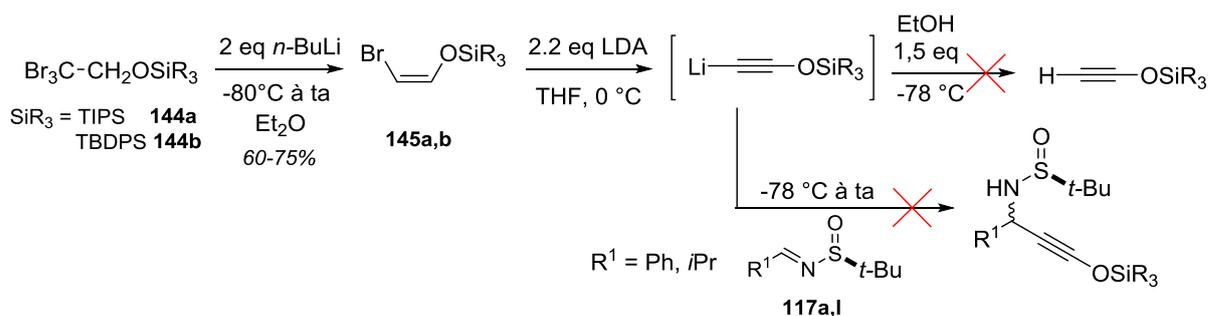


Schéma 88 : Tentatives de génération et d'addition des silyloxyacétylures selon la méthode de Danheiser

Le piégeage par d'autres électrophiles a par la suite été envisagé afin de prouver la génération d'un acétylure. Ainsi, l'iodure de méthyle (avec lequel la réaction est décrite) ainsi que le benzaldéhyde ont été introduits dans la réaction après traitement par le LDA de l'éther d'énol **145a**. La consommation de l'éther d'énol est à chaque fois observée avec formation d'un mélange complexe de produits ne présentant pas de bande d'alcyne en IR. L'utilisation d'autres bases fortes comme le *n*-butyllithium ou Li/K/NaHMDS n'a pas non plus permis d'observer d'alcyne vrai lors de leur réaction à basse température avec l'éther d'énol **145a** (Schéma 89).

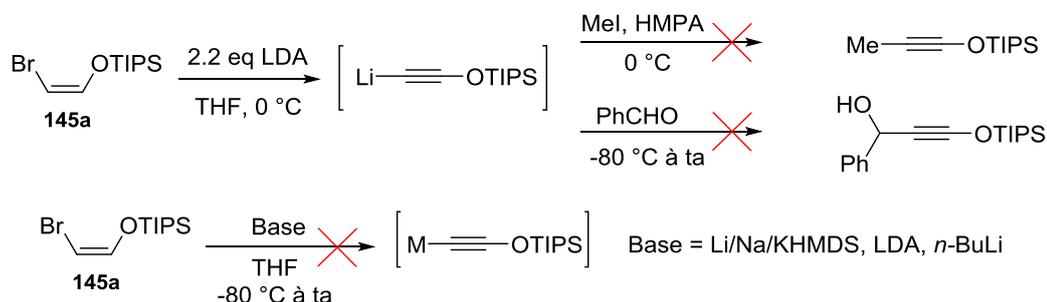


Schéma 89 : Tentatives de déshydrobromation du bromoéther d'énol silylé

Ne parvenant pas à reproduire les résultats de Danheiser, d'autres conditions ont été envisagées pour former un silyloxyacétylène (Schéma 90). Dans le but de générer un système *gem*-dibromé analogue à un intermédiaire de Corey-Fuchs, l'éther silylé du tribromoéthanol **144a** a été traité par *t*-BuOK dans le THF ou le DMF, mais aucune réaction n'a été observée après plusieurs jours. La génération d'un éther d'énol silylé dichloré a ensuite été envisagée en utilisant la même méthodologie qu'en série alkyle. Le trichloroéthylène est soumis à une quantité catalytique de méthanol en présence d'un excès de KH afin de générer le dichloroacétylène, un puissant électrophile sur lequel le triphénylsilanolate de potassium, généré *in situ* à partir du silanol, devrait être capable de s'additionner. Cependant, si les produits de départ sont totalement consommés, le produit majoritairement isolé après réaction

semble être l'éther éthylique du triphénylsilanol **146**. La réaction étant quenchée à l'éthanol, on peut supposer qu'un éventuel éther dichloré aurait subi une substitution comme montré dans le Schéma 90.

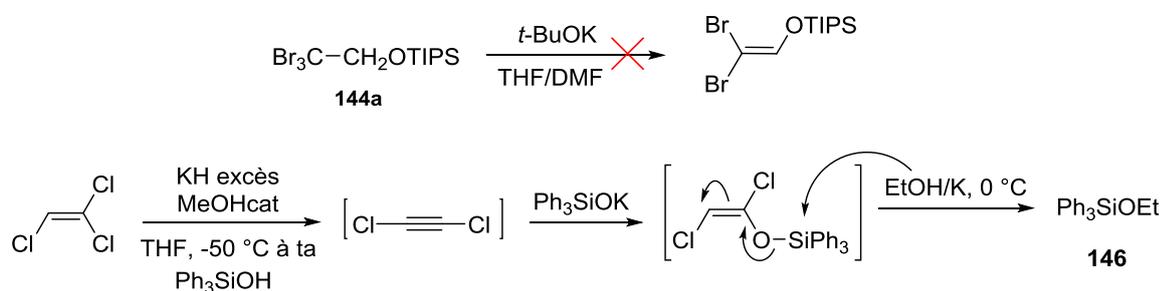


Schéma 90 : Exploration de voies alternatives pour la synthèse de silyloxyalcynes ou de leurs précurseurs

Les multiples tentatives de formation de silyloxyacétylènes ou de piégeage de leurs acétylures n'ont abouti qu'à des échecs. La mise au point de l'addition d'oxyacétylures silylés sur les sulfinylimines nécessite sans doute un travail conséquent, et nous avons fait le choix de mettre de côté provisoirement cette voie pour nous concentrer sur les séries alkoxy et aryloxyalcynes.

Dans l'optique de travailler avec un substrat plus proche de celui requis pour la synthèse totale (Schéma 91), il est intéressant d'évaluer l'influence de la présence d'un centre asymétrique adjacent à l'imine sur la diastéréosélectivité de la réaction.

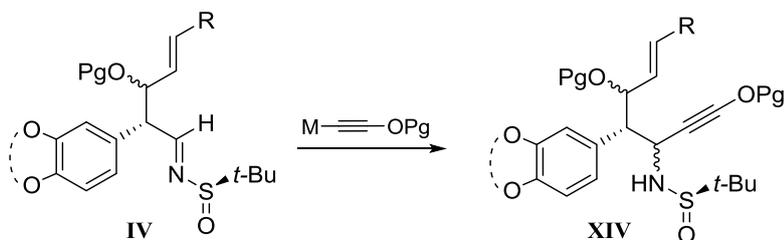


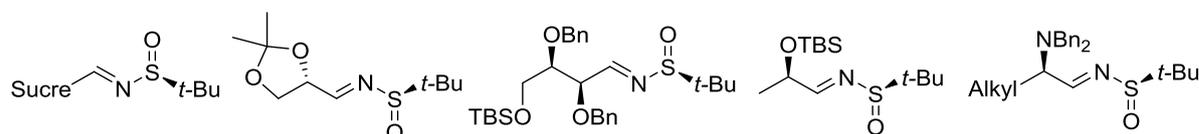
Schéma 91 : Étape d'addition d'acétylures oxygénés envisagée pour la synthèse de lycorines

## II.D. Addition d'alkoxyacétylures sur imines $\alpha$ -chirale

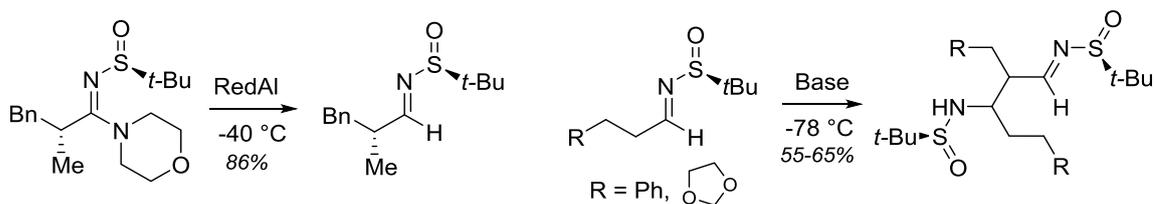
### • Préparation des sulfinylaldimines

Une étude de la bibliographie révèle l'existence de quelques *tert*-butanesulfinylaldimines  $\alpha$ -chirales. La plupart d'entre elles sont substituées par un hétéroatome et sont

configurationnellement stables. Les imines  $\alpha$ -oxygénées décrites<sup>117</sup> dérivent le plus souvent de sucres, du glycéraldéhyde ou d'autres aldéhydes linéaires issus du pool chiral, et ont été utilisées pour la synthèse stéréocontrôlée de 1,2-aminoalcools. Les imines  $\alpha$ -azotées sont plus rares,<sup>118</sup> elles permettent notamment l'accès à des dérivés chiraux de l'éthylène diamine (Schéma 92).

Schéma 92 : Exemples d'imines  $\alpha$ -chirales configurationnellement stables

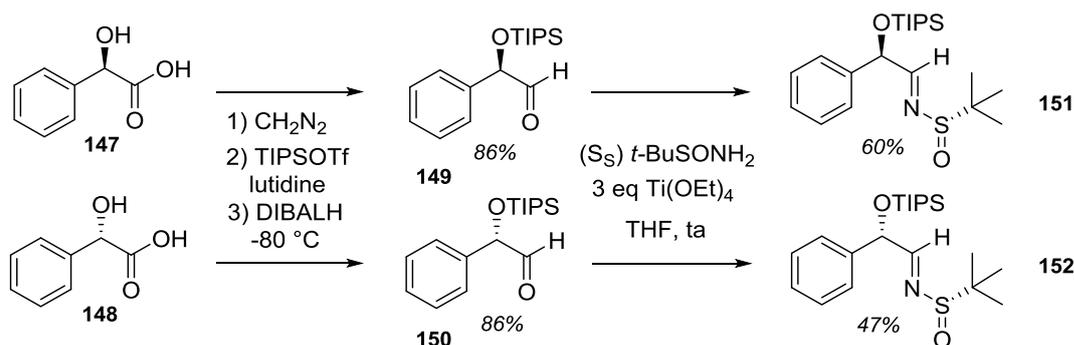
Les imines  $\alpha$ -branchées énantiopures sont encore plus rares dans la littérature, probablement à cause de la possible épimérisation du centre en  $\alpha$ . Ainsi, seuls les deux exemples présentés dans le Schéma 93 ont pu être recensés. La première imine est obtenue par réduction ménagée d'une sulfonylamidine, alors que la seconde est issue de l'autocondensation d'une aldimine.

Schéma 93 : Aldimines  $\alpha$ -branchées diastéréopures

Nous avons donc commencé par synthétiser des sulfonylimines dérivées de chacun des énantiomères de l'acide mandélique **147** et **148**, qui sont estérifiés, silylés puis réduits en aldéhydes par le DIBAL-H à basse température. La formation des sulfonylimines à partir du sulfonamide énantiopur nécessite la présence d'un excès d'alkoxyde de titane et les deux diastéréoisomères de l' $\alpha$ -silyloxy-imine **151** et **152** sont obtenus sans épimérisation avec des rendements moyens (Schéma 94).

<sup>117</sup> a) Evans J. W., Ellman J. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9948; b) Guerrini A., Varchi G., Battaglia A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6785; c) Voituriez A., Perz-Luna A., Ferreira F., Bothua C., Chemla F. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 931.

<sup>118</sup> a) Prakash G. K. S., Mandal M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6538; b) Liu J., Li Y., Hu J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3119.

Schéma 94 : Synthèse d'imines  $\alpha$ -oxygénées énantiopures à partir de l'acide mandélique

Une autre imine a ensuite été synthétisée à partir de l'ester de Roche, qui a d'abord été silylé puis réduit en aldéhyde comme précédemment. La réaction avec le *tert*-butanesulfinamide énantiopur s'avère cette fois plus délicate puisque dans des conditions douces, les imines **153** et **154** sont formées avec de très faibles conversions et des traces d'épimérisation, alors qu'en utilisant le tétra-éthoxyde de titane la conversion atteint 45% avec cependant une épimérisation importante (Schéma 95). Les deux diastéréoisomères de l'imine étant inséparables par chromatographie, nous nous sommes concentrés sur les  $\alpha$ -silyloxy-imines **151** et **152** pour réaliser notre étude.

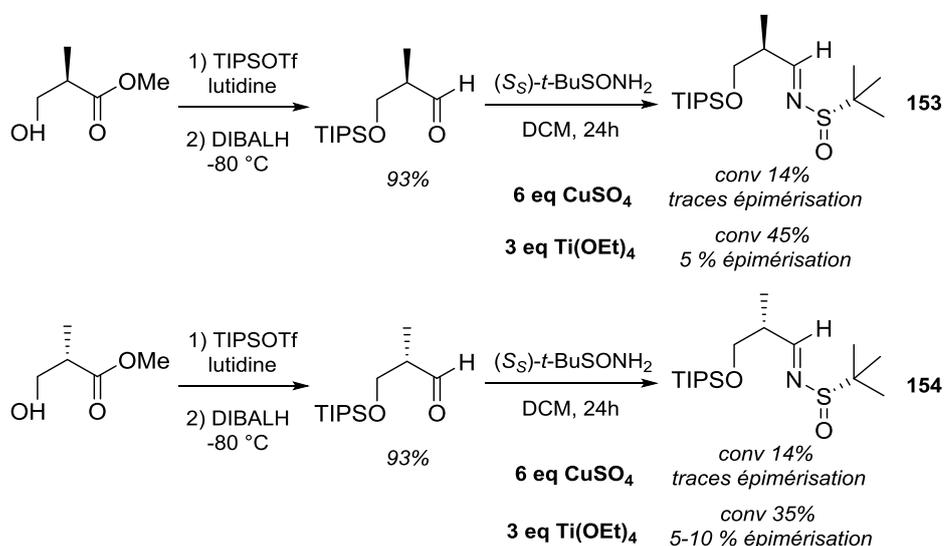
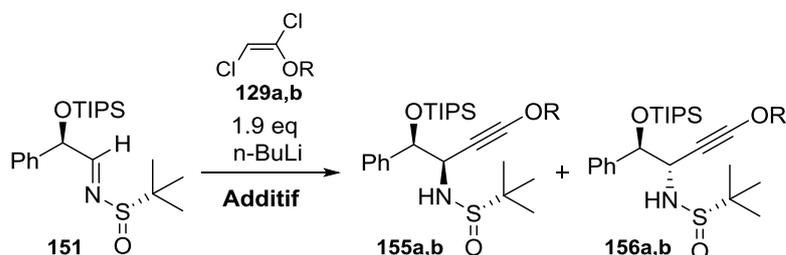


Schéma 95 : Synthèse de sulfinylimines dérivées de l'ester de Roche

### • Addition d'alkoxyacétylures

Dans un premier temps, les conditions optimisées pour l'addition d'alkoxyacétylures ont été appliquées à l'imine (*R,S*) **151**, en utilisant deux éthers d'énols dichlorés différents (Tableau 8).

Une conversion totale est observée dans les deux cas, mais la stabilité des composés varie selon la substitution de l'éther d'ynol. En série cyclohexyle, l'addition de l'alcynure d'aluminium procède avec une bonne diastéréosélectivité de 91:9 et le composé **155a** est isolé après purification avec un rendement de 85%. Par contre, en série *tert*-butyle, la diastéréosélectivité est moins bonne, et les propargylamines formées **155b** et **156b** se sont avérées instables à la purification. L'addition des acétylures lithiés sur **151** en présence de trifluorure de bore conduit exclusivement au composé **156a** qui peut être isolé avec un bon rendement en série cyclohexyle et dégrade comme précédemment en série *tert*-butyle. Ces premiers résultats indiquent un bon contrôle de diastéréosélectivité par la copule chirale, puisque les deux jeux de conditions permettent l'obtention de sélectivités inverses.



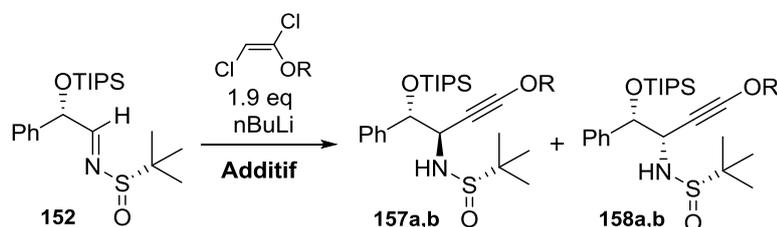
Entrée	R	Additif	Sulfinamide	Conv (%)	rd	Rdt (%)
1	Cy	Me <sub>2</sub> AlCl	<b>155a</b>	100	91:9	85
2	Cy	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O	<b>156a</b>	100	2:98	82
3	<i>t</i> -Bu	Me <sub>2</sub> AlCl	<b>155b</b>	100	13:87	dégrade
4	<i>t</i> -Bu	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O	<b>156b</b>	100	< 5:95	dégrade

Tableau 8 : Application des conditions optimisées sur l'imine **151**

La sulfinylimine (*S,S*) **152** a par la suite été soumise aux mêmes conditions et les résultats sont présentés dans le Tableau 9.

Dans tous les cas, l' $\alpha$ -silyloxysulfinylimine est totalement convertie et comme précédemment, les *tert*-butoxypropargylamines **157b** et **158b** se sont avérées particulièrement instables, une dégradation significative étant déjà observée dans le brut réactionnel. Cependant, en série cyclohexyle, l'addition du dérivé aluminé se fait avec une bonne diastéréosélectivité de 94:6, et les diastéréoisomères **157a** et **158a** n'ont pas pu être séparés par chromatographie, ces derniers se dégradant partiellement sur la silice. L'addition de l'acétylure de lithium sur l'imine précomplexée avec BF<sub>3</sub> est elle aussi efficace, mais la

diastéréosélectivité est drastiquement réduite à 30:70, faisant apparaître un cas match et un mismatch dans ces conditions. Le diastéréoisomère majoritaire n'a pas pu être isolé dans ce dernier cas.



Entrée	R	Additif	Sulfinamide	Conv (%)	rd	Rdt (%)
1	Cy	Me <sub>2</sub> AlCl	<b>157a</b>	100	94:6	82 (impur)
2	Cy	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O	<b>158a</b>	100	30:70	92 (impur)
3	<i>t</i> -Bu	Me <sub>2</sub> AlCl	<b>157b</b>	100	> 95:5	dégrade
4	<i>t</i> -Bu	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O	<b>158b</b>	100	illisible	dégrade

Tableau 9 : Application des conditions optimisées sur l'imine 152

Avant d'envisager une rationalisation des résultats observés, il fallait confirmer les stéréochimies relatives des produits d'addition. Pour cela, nous les avons transformés en dérivés cycliques afin de comparer les constantes de couplage entre les protons portés par les deux carbones asymétriques.

La conversion des produits d'addition en oxazolidinones a alors été réalisée. Les composés **155a** et **156a** ont été séparément traités par le TBAF puis directement mis en présence d'un excès de carbonyldiimidazole (Schéma 96). Les *N*-sulfinyloxazolidinones correspondantes **159** et **160** sont alors rapidement formées. La mesure des constantes de couplage entre les deux protons de l'hétérocycle vient confirmer la stéréochimie supposée, la constante la plus haute correspondant à la stéréochimie relative *cis* et la plus faible à la *trans* sur les oxazolidinones 4,5-disubstituées.<sup>119</sup>

<sup>119</sup> Futagawa S., Inui T., Shiba T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 3308.

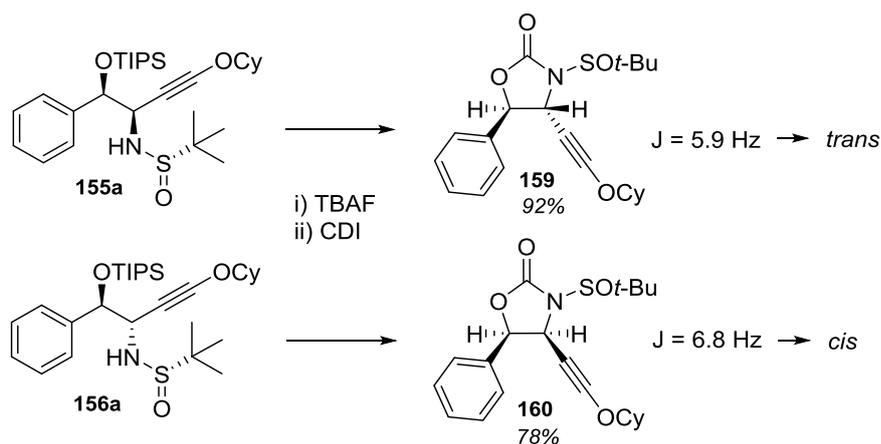


Schéma 96 : Transformation des produits d'addition en oxazolidinones

La séquence a ensuite été appliquée aux composés **157a** et **158a**, et la formation des oxazolidinones **161** et **162** est toujours efficace (Schéma 97). La comparaison des constantes de couplage vient à nouveau confirmer la stéréochimie supposée, prouvant le contrôle de l'addition par le groupement sulfinyle plutôt que par le centre adjacent.

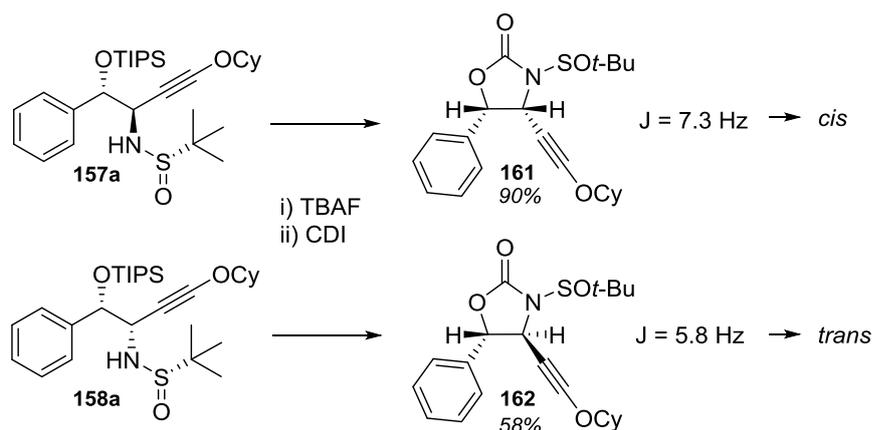


Schéma 97 : Transformation des produits d'addition en oxazolidinones

Quelques expériences NOESY ont apporté de nouveaux éléments pour l'attribution de structure, allant dans le même sens que les constantes de couplage. En effet, les composés présumés *cis* montrent une faible réponse NOESY entre des protons aromatiques et ceux du cyclohexyle, absente chez les composés présumés *trans* (Schéma 98).

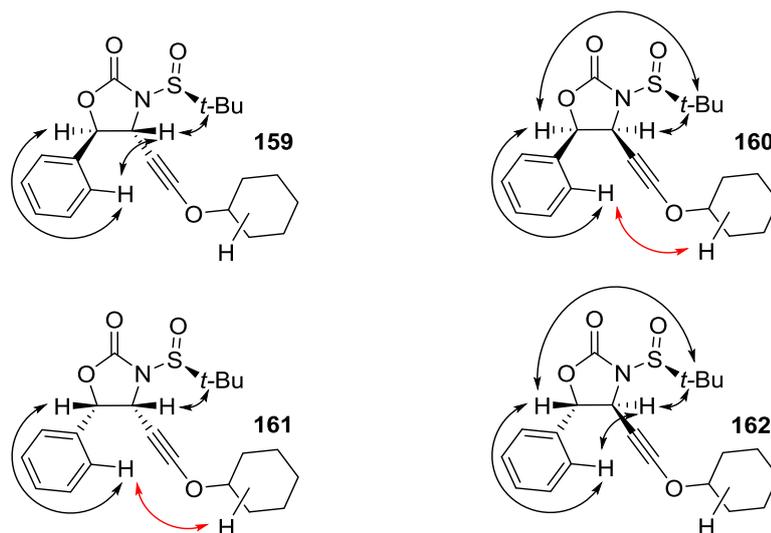


Schéma 98 : Expérience NOESY sur les oxazolidinones

Avec ces informations en mains, nous sommes alors capables de proposer des états de transition prenant en compte l'influence du centre asymétrique en  $\alpha$  de la sulfinylimine, représentés dans le Schéma 99. Dans le cas de l'addition des dérivés aluminés sur les deux imines, suivant un modèle de type Cornforth cyclique,<sup>120</sup> seule une interaction 1,2-diéquatoriale est susceptible de devenir déstabilisante pour l'état de transition à six centres. Cette interaction est assez faible, ainsi l'induction par le sulfoxyde via un état de transition à six centres est prépondérante, ce qui peut expliquer la bonne stéréosélectivité observée pour les deux sulfinylimines diastéréoisomères.

Lors de l'addition de l'espèce lithiée en présence de  $\text{BF}_3$ , on observe une différence de sélectivité notable entre les deux imines. On peut l'expliquer par un état de transition du type Felkin qui met en avant l'importance de l'encombrement du carbone adjacent à l'imine. Ainsi l'addition sur l'imine ( $R,S_S$ ) est totalement sélective : l'addition de l'acétylure sur la face la plus disponible de l'imine est favorisée par la présence d'un simple proton dans l'environnement du carbone électrophile (cas match). Par contre, pour l'imine ( $S,S_S$ ), le cycle aromatique pointe en direction de l'imine et viendrait gêner l'attaque du nucléophile (cas mismatch) ; la sélectivité est alors très moyenne par rapport aux autres cas.

<sup>120</sup> a) Cornforth J. W., Cornforth M. R. H., Matthew K. K. *J. Chem. Soc.* **1959**, 112; b) Evans D. A., Siska S. J., Cee V. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1761.

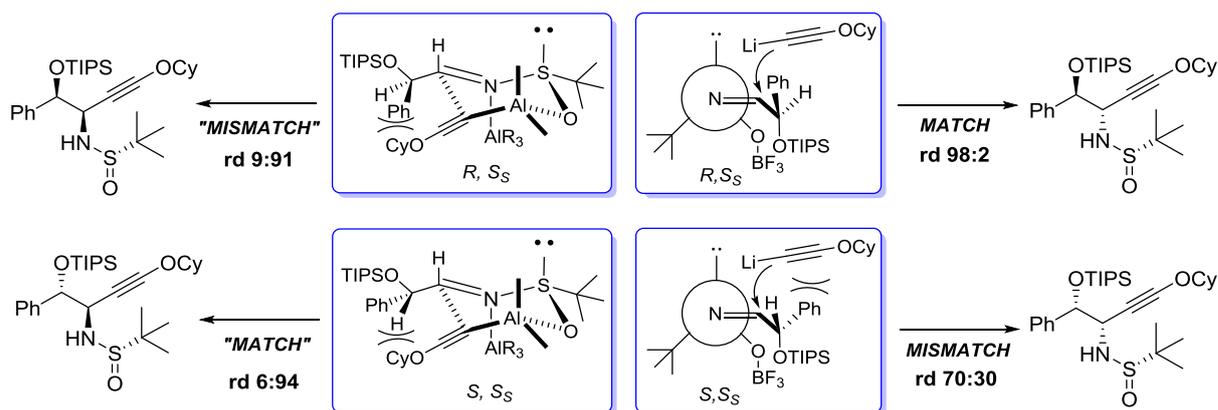
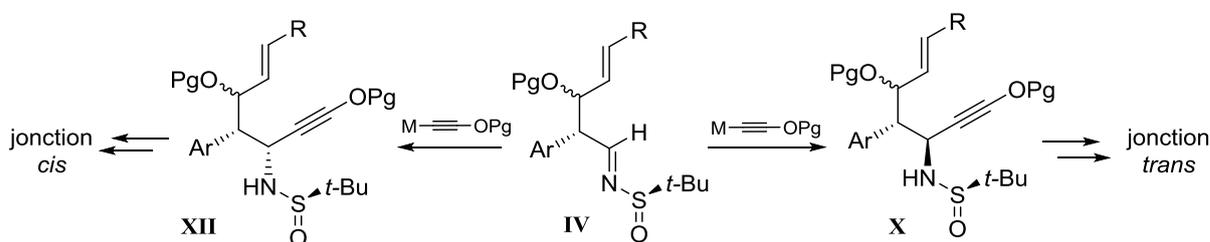


Schéma 99 : États de transition rendant compte de l'influence du centre asymétrique adjacent à l'imine

Nous avons montré que l'addition nucléophile d'alkoxyacétylures sur les *tert*-butanesulfinylimines  $\alpha$ -chirales peut être contrôlée suivant les conditions réactionnelles. L'orientation du nucléophile par le groupement *tert*-butanesulfinyle prime sur le contrôle par le centre asymétrique adjacent dans tous les cas étudiés, avec cependant un cas match/mismatch pour l'addition en présence de trifluorure de bore.

Ces bons résultats permettent d'être optimiste quant à la flexibilité de notre voie de synthèse de lycorines lors de la construction de la future jonction de cycles **BC** (Schéma 100).


 Schéma 100 : Construction des jonctions de cycles *cis* et *trans*

### III. Conclusion

Le développement de cette nouvelle méthodologie de synthèse a permis d'atteindre les différents objectifs initialement visés, à savoir :

- diversification du substituant de l'éther acétylénique : la méthode de formation des acétylures oxygénés permet virtuellement d'amener n'importe quel groupement aliphatique ou aromatique. Cependant, une étude plus poussée sur les dérivés silylés est encore nécessaire afin de garantir le bon fonctionnement de la métathèse tandem.

- réaction efficace, hautement diastéréosélective et contrôle du nouveau centre asymétrique formé : les deux jeux de conditions développés se sont avérés efficaces dans presque tous les cas envisagés lors de l'étude, tant en terme de stéréosélectivité que de rendement.

- contrôle par la copule chirale lorsqu'un centre asymétrique est adjacent à l'imine.

Nous sommes donc parvenus à mettre au point une étape clé de la synthèse du diène-yne oxygéné, substrat pour la métathèse tandem et précurseur du bicyclic azoté **CD** des lycorines (Schéma 101).

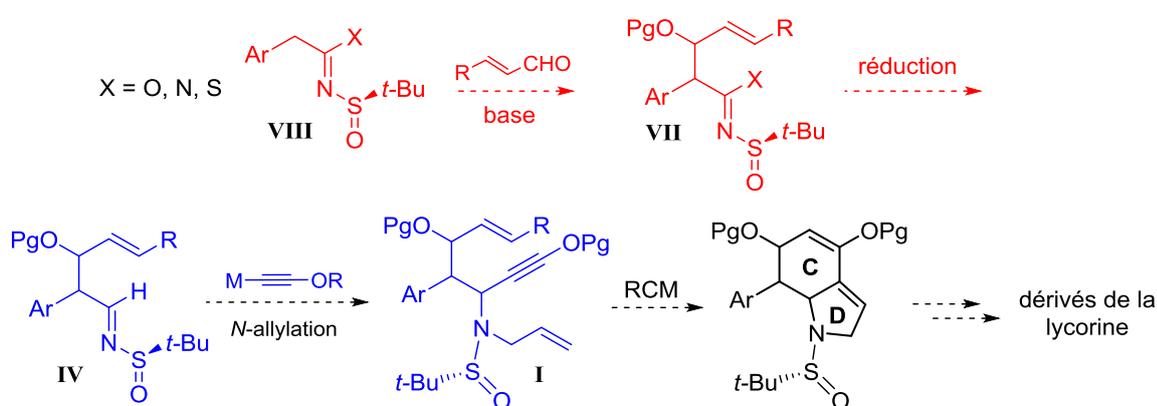


Schéma 101 : Rappel de la stratégie rétrosynthétique vers la famille des lycorines

Afin de viser le diène-yne oxygéné **I**, il reste tout de même deux verrous scientifiques à débloquent. La première étape d'addition d'un dérivé du type **VIII** sur un aldéhyde  $\alpha,\beta$ -insaturé n'est pas connue et doit par conséquent être mise au point. Ensuite, l'adduit **VII** obtenu devra être réduit sélectivement en imine **IV**.

Le chapitre suivant s'intéressera donc à décrire les résultats obtenus lors de l'étude de ces deux réactions afin d'obtenir le diène-yne clé, ce qui nous permettra d'évaluer son comportement en métathèse tandem.

**Chapitre IV :**  
**Vers la synthèse asymétrique**  
**du diène-yne oxygéné**



## Chapitre IV : Vers la synthèse asymétrique du diène-yne oxygéné

La synthèse et l' $\alpha$ -fonctionnalisation de dérivés hétérosubstitués de *N-tert*-butanesulfonylimines ont été principalement étudiés par les groupes d'Ellman et de De Kimpe. Comme il a été rapidement évoqué dans l'introduction de ce manuscrit, deux types de dérivés sont décrits dans la littérature : les *N*-sulfonylimidates et les *N*-sulfonylamidines.

Les sulfonylimidates, initialement décrits par Ellman,<sup>121</sup> ont été utilisés par les groupes de De Kimpe et Liu dans l'addition nucléophile sur différents partenaires électrophiles, tels que des halogénures d'alkyles,<sup>53a</sup> des tosylamines<sup>53b</sup> ou encore des diesters  $\alpha,\beta$ -insaturés.<sup>122</sup> Le contrôle du ou des nouveaux centres asymétriques formés est généralement excellent et les imidates  $\alpha$ -chiraux obtenus ont été convertis en amides et en esters correspondants après désulfonylation (Schéma 102).

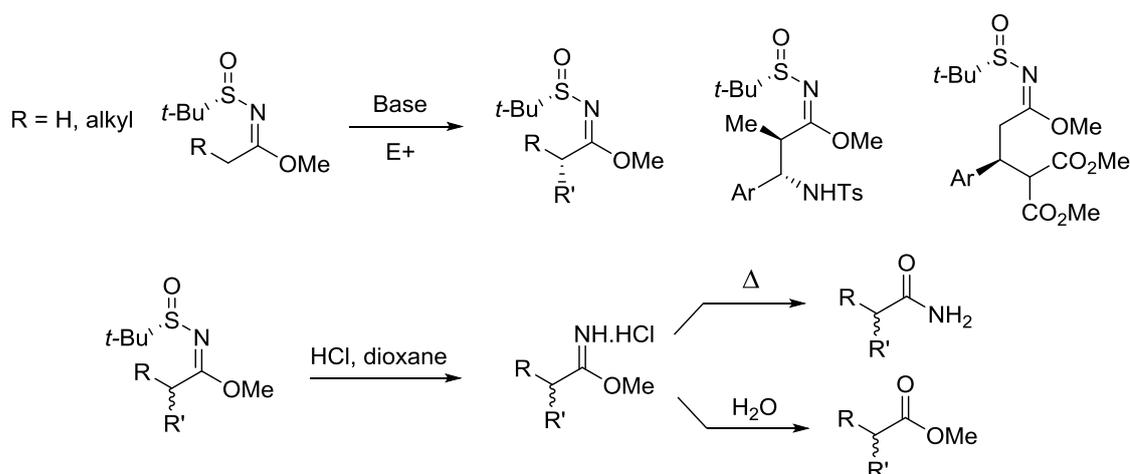


Schéma 102 :  $\alpha$ -Alkylation et transformations des sulfonylimidates

Les sulfonylamidines possèdent une réactivité analogue, cependant seule leur alkylation par des halogénures d'alkyles a été décrite par le groupe d'Ellman.<sup>54</sup> La réaction produit des amidines  $\alpha$ -branchées de façon hautement diastéréosélective et la fonction amidine s'est avérée être un bon précurseur d'imines. En effet, l'addition d'un organocérien sur l'amidine **163** a permis de former très sélectivement la cétimine **164**, alors que sa réduction par le Red-Al à basse température conduit à l'aldimine **165** (Schéma 103). Cette

<sup>121</sup> Owens T. D., Souers A. J., Ellman J. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *68*, 3.

<sup>122</sup> Wang J., Zhou Y., Zhang L., Li Z., Chen X., Liu H. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1508.

dernière transformation est particulièrement attractive puisqu'elle correspond à une étape de la voie de synthèse envisagée pour accéder aux lycorines.

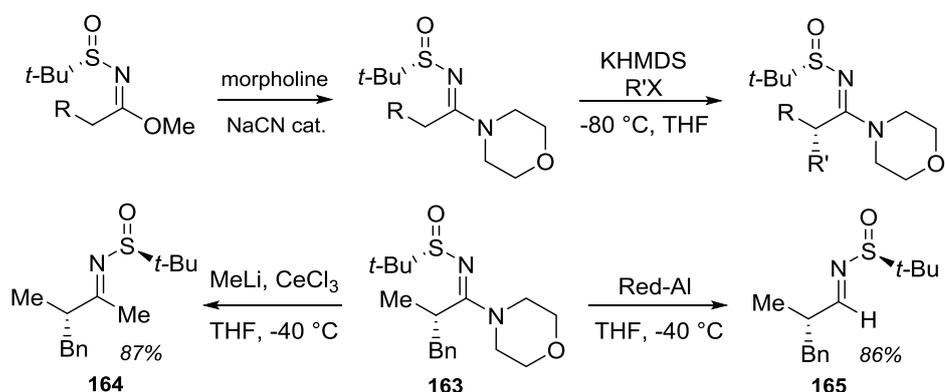


Schéma 103 :  $\alpha$ -Alkylation et transformations des sulfinylimamidines

La première approche envisagée pour accéder aux lycorines utilise l'addition 1,2 d'une amidine ou d'un imidate sur un aldéhyde  $\alpha,\beta$ -insaturé. Ainsi, deux schémas réactionnels distincts sont possibles (Schéma 104). Le premier implique l'hydroxyalkylation de l'imidate **XIV**, suivie de sa conversion en amidine puis de sa réduction ménagée. Le second passe par la formation de l'amidine **XV** à partir de **XIV**, qui sera additionnée sur un aldéhyde, et la réduction de l'adduit fournirait l'aldimine visée **XVI**.

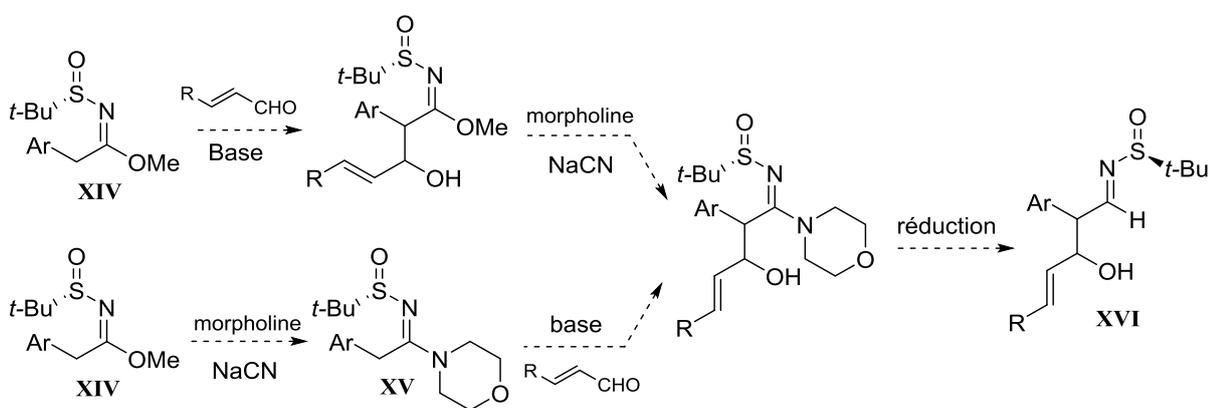


Schéma 104 : Stratégies envisagées pour la synthèse de l'aldimine clé

L'étape d'addition diastéréosélective sur aldéhyde fait l'objet d'une étude méthodologique au sein de notre laboratoire. Ce travail a été commencé par Audrey Vicériat lors de ses stages de Master et le Dr Hannah Bartrum poursuit actuellement l'étude de cette réaction. La première partie de ce chapitre s'intéressera donc à décrire rapidement les avancées dans le développement de la réaction d'addition sur aldéhyde, puis la seconde partie

présentera les résultats obtenus lors de nos efforts pour la réduction ménagée de l'adduit en aldimine.

## I. Hydroxyalkylation de sulfinylamidines et sulfinylimidates

Lors de premiers tests, l'imidate **120d** et l'amidine **166** ont été déprotonés par différentes bases, et les anions générés ont été mis en réaction avec le benzaldéhyde (Schéma 105). Les quelques bases testées n'ont conduit à aucune réaction, laissant penser que la réaction est réversible.

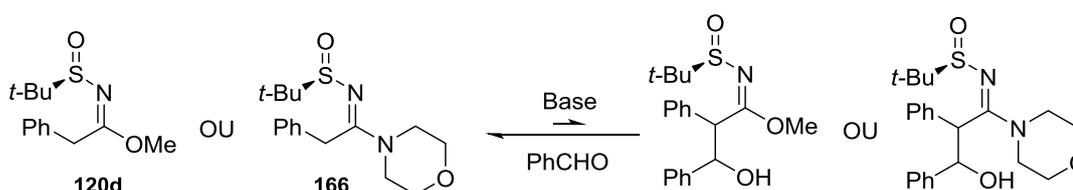


Schéma 105 : Addition réversible des imidates et amidines sur le benzaldéhyde

Nous nous sommes alors concentrés sur l'alkylation des sulfinylimidates, substrats plus facilement manipulables que les amidines, dont le caractère basique complique la purification. Afin de piéger un éventuel produit d'addition, l'effet de différents acides de Lewis a été étudié (Schéma 106).

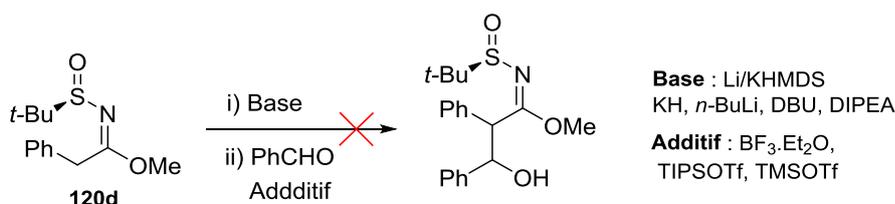


Schéma 106 : Tentatives d'addition en présence d'acides de Lewis

Dans un premier temps, l'emploi de bases fortes ou d'amines tertiaires combinées à différents acides de Lewis n'a donné aucun résultat satisfaisant et l'imidate de départ est toujours récupéré après réaction. Cependant après de nombreux essais et un travail minutieux, une première touche a été obtenue en utilisant le couple TiCl<sub>4</sub>/triéthylamine, permettant la formation du β-hydroxy-imidate sous forme de deux diastéréoisomères sur les quatre susceptibles de se former (Schéma 107). Ce résultat indique un excellent contrôle soit au niveau de la sélectivité faciale, soit lors de l'énolisation de l'imidate.

Les deux diastéréoisomères ont été séparés et cristallisés afin d'en déterminer la stéréochimie relative par diffraction des rayons X. Il apparaît alors un couple *syn/anti*, dont le composé *anti* est majoritairement formé lors de la réaction, montrant que le contrôle de la face d'attaque de l'imidate est total.

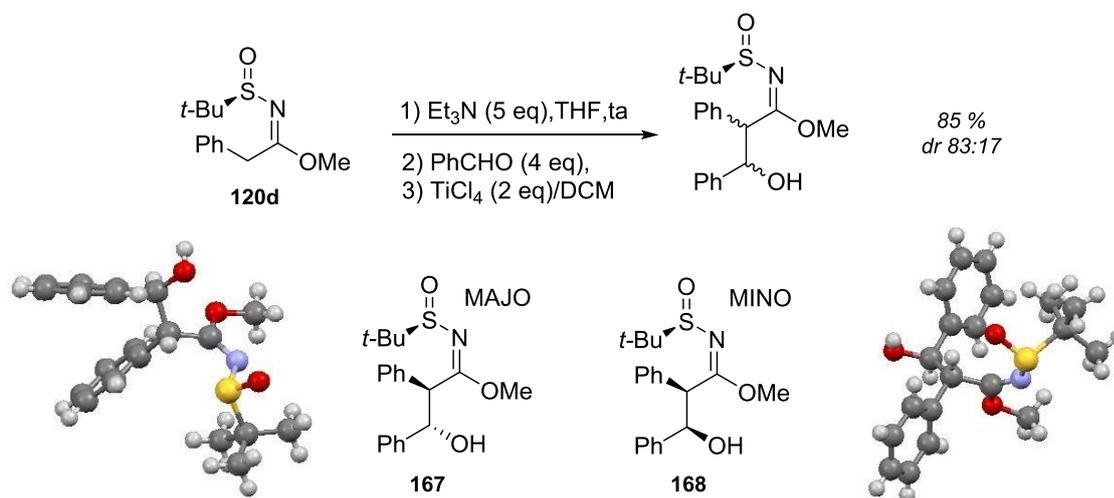


Schéma 107 : Identification des diastéréoisomères par diffraction des rayons X

Suite à une longue optimisation des conditions réactionnelles jouant sur le nombre d'équivalents, le solvant de réaction et surtout la nature du complexe de titane utilisé, la sélectivité et l'efficacité de la réaction ont pu être améliorées. Ainsi, la réaction de l'imidate **120d** avec le cinnamaldéhyde dans les conditions optimisées fournit efficacement l'alcool allylique **169** visé pour la synthèse totale de lycorines (Schéma 108).

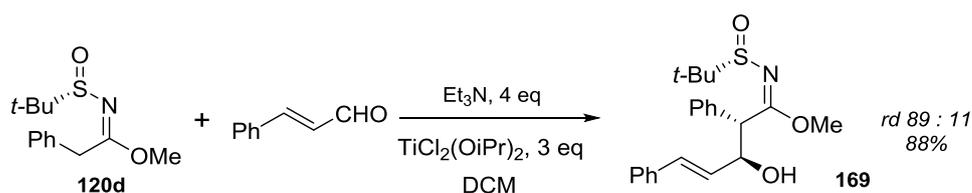


Schéma 108 : Formation diastéréocontrôlée du β-hydroxysulfinylimidate 169

La stéréochimie relative de l'adduit correspond à celle retrouvée dans la structure de la narcissidine et l'ungiminorine (Schéma 109). Toutefois, il reste un verrou de taille à la synthèse totale de lycorines, à savoir la réduction sélective de l'imidate en imine, et c'est sur cette étape que s'est porté la suite de mon travail de thèse.

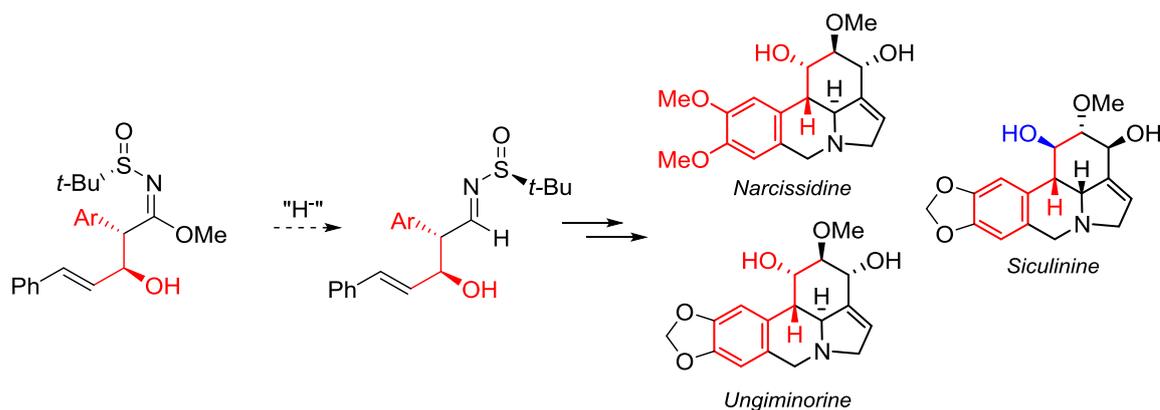


Schéma 109 : Stéréochimie de l'adduit et des composés naturels visés

## II. Réduction ménagée des sulfonylimidates

Comme nous l'avons vu précédemment, seule une *N-tert*-butanesulfonylamidine dérivée de la morpholine a été réduite sélectivement en imine. Notre première option était donc de convertir le β-hydroxy-imidate en amidine afin de la réduire dans les conditions décrites par Ellman.

### II.A. Formation de β-hydroxyamidines

La préparation des sulfonylamidines à partir des sulfonylimidates est connue, mais aucun exemple impliquant un imidate α-branché n'a été rapporté.<sup>54</sup> Nous avons donc dans un premier temps décidé de travailler sur le modèle d'imidate non hydroxylé **170** facilement accessible à grande échelle dans les conditions de De Kimpe.<sup>53a</sup>

L'imidate **120d** a été alkylé par le bromure de crotyle en présence de KHMDS pour conduire quantitativement à **170** sous forme d'un seul diastéréoisomère, puis les conditions décrites pour la conversion en amidine ont été appliquées. La réaction dans la morpholine en présence d'une quantité catalytique de cyanure de sodium à 50 °C n'a conduit à aucune réaction, et un chauffage prolongé à plus haute température en bain d'huile ou au réacteur micro-ondes n'a pas permis de former l'amidine visée. L'encombrement stérique autour de la fonction imidate semble trop important pour permettre une réaction avec la morpholine, des conditions plus dures ont donc été mises en œuvre. L'amidure de lithium obtenu par déprotonation de la morpholine a été mis en réaction avec l'imidate **170**, et l'amidure **171** a été obtenue avec un faible rendement de 35%, et surtout avec une épimérisation totale au niveau du carbone benzylique, due aux conditions basiques employées (Schéma 110). Une

tentative de réduction du mélange de diastéréoisomères dans les conditions décrites par Ellman a conduit à un mélange de produit de départ, d'aldimine désirée et de sulfynamide issu de la surréduction de la fonction amidine.

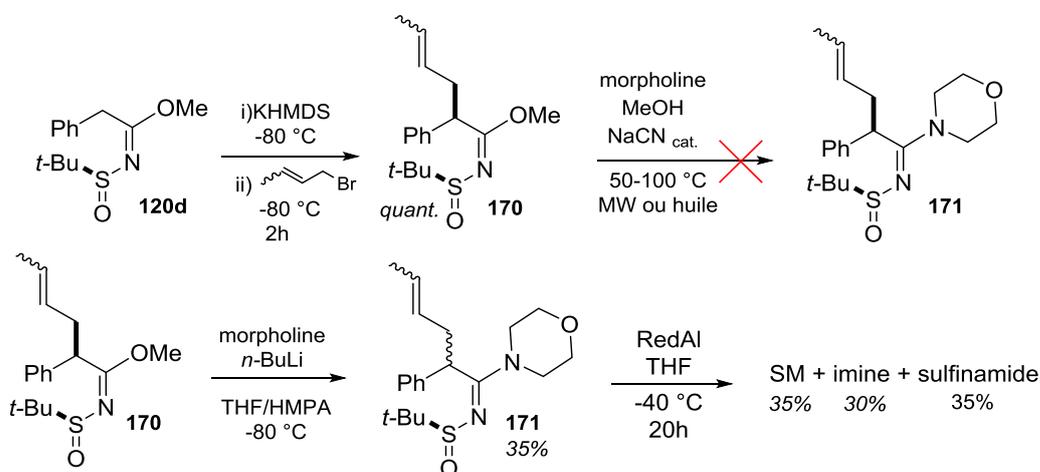


Schéma 110 : Tentatives de conversion des imidates  $\alpha$ -branchés en amidines

Ici encore, l'encombrement stérique semble être problématique, et la substitution par une simple chaîne crotyle vient probablement déstabiliser l'intermédiaire tétrahédrique **172** obtenu après la première addition d'hydrure, aboutissant à la formation de l'imine beaucoup plus réactive vis-à-vis du réducteur (Schéma 111).

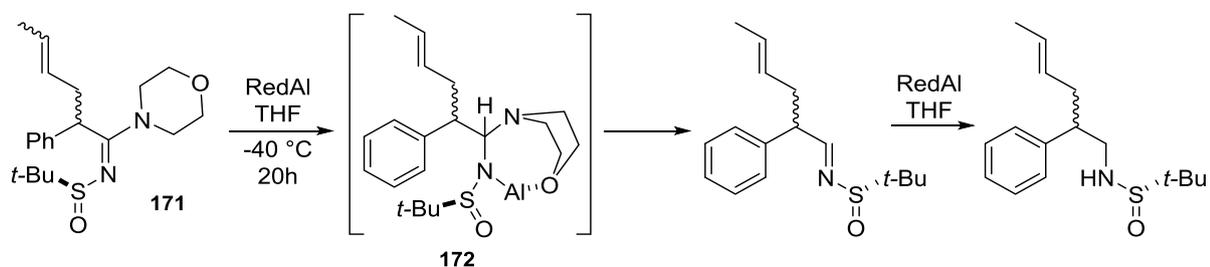


Schéma 111 : Tentative de réduction contrôlée de l'amidine  $\alpha$ -crotylée

Une dernière stratégie a été envisagée, visant à former puis réduire des *N*-sulfinylamidines dérivées de la *N,O*-diméthylhydroxylamine, pensant que la stabilisation d'un éventuel intermédiaire de réduction serait plus efficace qu'avec la morpholine.

L'imidate **120d** a dans un premier temps été traité par le chlorhydrate de *N,O*-diméthylhydroxylamine en présence de lutidine et de cyanure de sodium, mais aucune réaction n'a été observée dans ces conditions. Par contre sa réaction avec l'amidure d'aluminium dérivée de la même hydroxylamine dans le toluène à haute température conduit à une conversion incomplète en un composé semblant être l'amidine **173**. Cependant,

l'application des mêmes conditions au substrat  $\alpha$ -crotylé **170** n'a conduit à aucune réaction mettant encore une fois en avant l'importance de l'encombrement autour de la fonction imidate (Schéma 112).

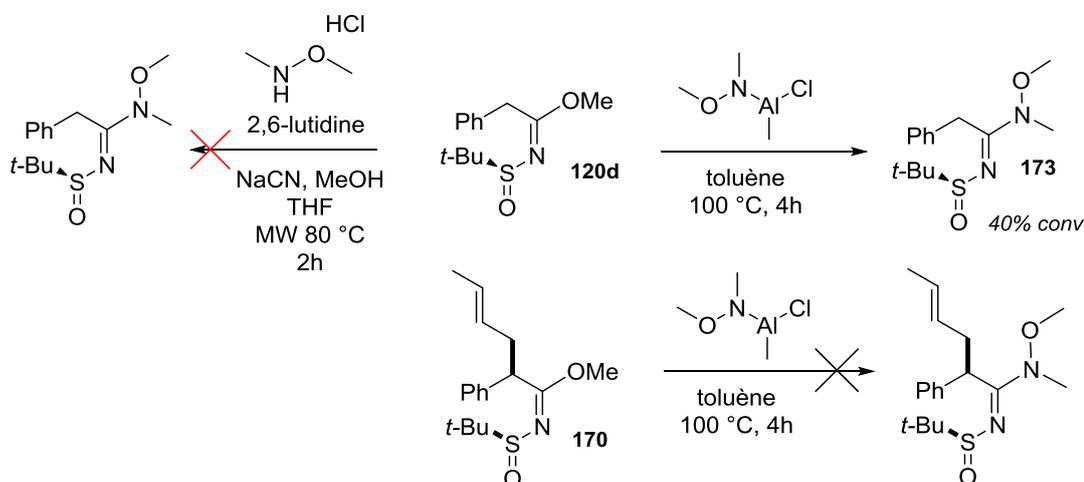


Schéma 112 : Réaction du sulfonylimidate avec la *N,O*-diméthylhydroxylamine

Le substrat visé étant plus encombré que le modèle non oxygéné utilisé jusqu'alors, cette voie présentait peu de chance d'aboutir à un résultat exploitable pour la synthèse de lycorines. Cependant, nous avons tout de même voulu vérifier si les conditions développées pour l'hydroxyalkylation des imidates étaient efficaces sur les amidines.

L'amidine **166** a été formée dans les conditions décrites par Ellman, puis mise en réaction avec le benzaldéhyde suivant les conditions développées au laboratoire. Malheureusement, aucune réaction n'a été observée et le produit de départ est récupéré avec un peu de dégradation (Schéma 113).

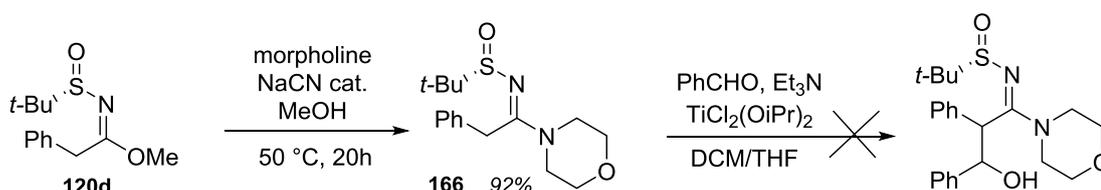


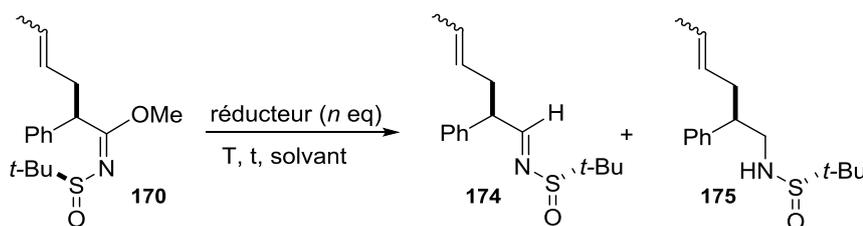
Schéma 113 : Tentative d'hydroxyalkylation des amidines

Il pourrait être intéressant d'alkyler l'amidine **173** afin de tester sa réduction ménagée. Cependant nous avons fait le choix de ne pas développer cette transformation et de nous concentrer sur les imidates dont l'addition sur aldéhyde venait d'être développée. Nous avons donc décidé d'étudier la réduction sélective de la fonction imidate. Cette transformation permettrait de raccourcir d'une étape notre schéma synthétique.

## II.B. Réduction directe de la fonction imidate

### • Étude de la réduction sur le modèle non-oxygéné

Comme précédemment, l'imidate  $\alpha$ -crotylé **170** facilement accessible a dans un premier temps été utilisé pour étudier la réduction ménagée de la fonction imidate en aldimine. Différents agents réducteurs décrits pour la réduction sélective d'esters en aldéhydes ont été testés et les résultats sont présentés dans le Tableau 10.



Entrée	Réducteur	$n$	T(°C)	t(h)	Solvant	Résultat
1	DIBAL-H	0,5-1,5	-80	1	THF	Mélange SM/sulfinamide
2	Red-Al	5	-80	2	THF	SM + traces sulfinamide
3	Red-Al	0,5-5	-40	20	THF	Mélange SM/sulfinamide
4	Red-ALP	2	0	1,5	MTBE	SM/Imine/Sulfinamide 1 :6 :4

Tableau 10 : Tests de réduction de l'imidate  $\alpha$ -crotylé

La réduction par le DIBAL-H du composé **170** à basse température n'a conduit qu'à un mélange de produit de départ et de sulfinamide **175** en proportions variables selon le nombre d'équivalent de réducteur employé (entrée 1). L'utilisation d'un excès de Red-Al à -80 °C ne permet pas de réduire l'imidate, et seule une trace de surréduction est observée (entrée 2). Par contre, à -40 °C, l'imidate est réduit et un mélange de composé de départ et de sulfinamide **175** est obtenu, même si l'agent réducteur est en défaut dans le mélange réactionnel (entrée 3). Un dernier réducteur décrit comme étant plus sélectif que les précédents a été employé : Le Red-ALP.<sup>123</sup> Il est facilement obtenu par traitement du Red-Al avec un équivalent de pyrrolidine. L'espèce obtenue possède alors un hydrure et un

<sup>123</sup> Abe T., Haga H., Negi S., Morite Y., Takayanagi K., Hamamura K. *Tetrahedron* **2001**, 57, 2701.

substituant azoté permettant la stabilisation du complexe d'aluminium formé lors de la réduction des esters. La réduction à 0 °C de **170** par le Red-ALP fraîchement préparé est relativement efficace puisqu'en une heure trente, une conversion quasi-totale est obtenue avec la présence majoritaire de l'imine désirée **174** et une quantité non négligeable de produit de sur-réduction. Ce résultat est encourageant, mais en vue d'une application à la synthèse, nous avons préféré poursuivre l'étude sur le  $\beta$ -hydroxy-imidate **169**. Nous pensons également pouvoir tirer profit de l'hydroxyle présent sur le composé afin de stabiliser l'intermédiaire tétrahédrique de réduction par chélation du cation issu de l'agent réducteur (Schéma 114).

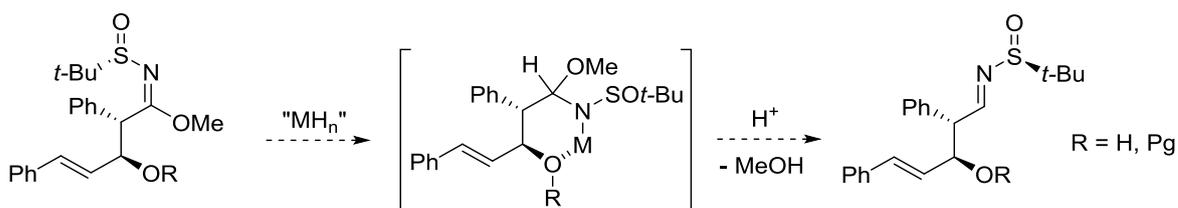


Schéma 114 : Nouveau schéma synthétique envisagé – Réduction contrôlée des imidates

#### • Réduction directe du $\beta$ -hydroxysulfinylimidate

En premier lieu, nous avons voulu protéger la fonction alcool de **169** qui réagirait en premier avec un agent réducteur. Dans l'idéal, le groupe protecteur employé doit être le plus petit possible afin de permettre la chélation d'un métal. Une simple méthylation fut notre première option, et l'imidate a été traité par une base forte puis mis en présence d'iodure de méthyle à basse température. Malheureusement, les alcoolates de lithium et de potassium subissent très rapidement une réaction de rétroaldolisation à -80 °C et l'imidate **120d** est obtenu après seulement quelques minutes, confirmant l'instabilité de ces composés en milieu basique. La réaction de **169** avec le sel de Meerwein n'a conduit qu'à un mélange complexe de composés, probablement issus de la méthylation d'un ou plusieurs des sites basiques de la copule chirale aboutissant à la dégradation du composé de départ. Un traitement par le trichloroacétimide de benzyle en conditions acides n'a conduit à aucune réaction et le produit de départ est récupéré avec un peu de dégradation. Par contre, la silylation par des triflates de silyle en présence de lutidine a été réalisée avec de bons rendements permettant l'accès aux dérivés TES (**177a**) et TIPS (**177b**) de façon efficace (Schéma 115).

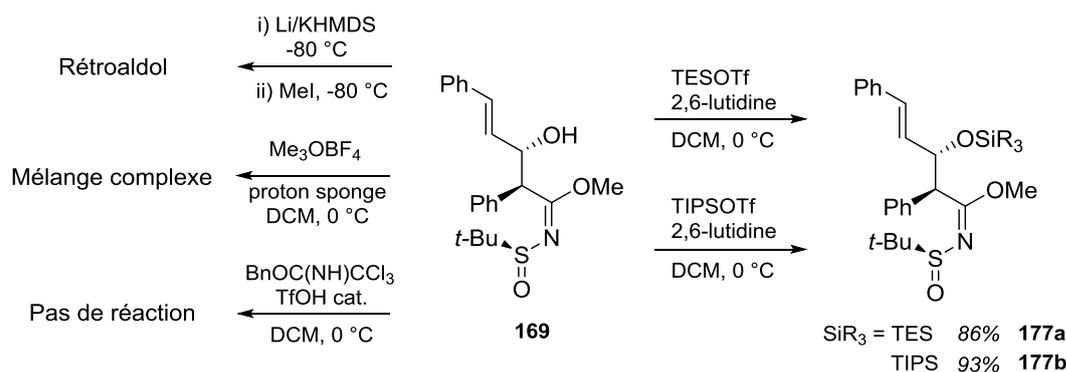
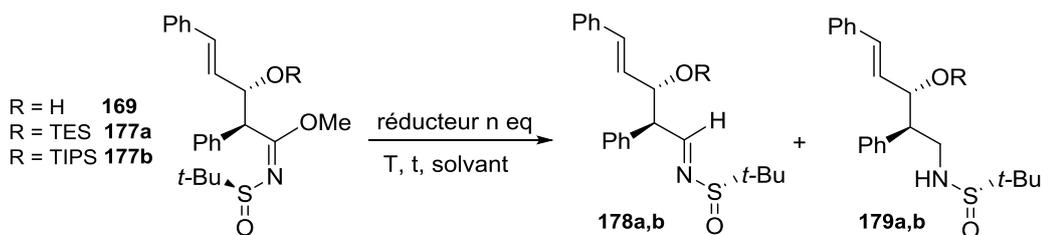


Schéma 115 : Protections de la fonction hydroxyle

Nous avons alors trois substrats oxygénés à réduire et différents réducteurs ont été testés pour tenter de former l'imine désirée. Les résultats sont résumés dans le Tableau 11. Le traitement de l'imidate non protégé **169** par 2,2 équivalents de DIBAL-H ne donne aucune réaction à basse température et aboutit à une rétroaldolisation après vingt heures à température ambiante, montrant que l'alcoolate d'aluminium généré intermédiairement est relativement stable, mais aucune trace d'imine n'est observée (entrée 1). Le traitement par le DIBAL-H des dérivés silylés **177a,b** aboutit à une surréduction en sulfinamide **179a,b** sans observer d'imine **178a,b** (entrées 2,3). Le dérivé TES **177a** a ensuite été soumis au Red-Al à  $-80\text{ }^\circ\text{C}$ , ne conduisant à aucune réaction, et une remontée en température jusqu'à  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  ne montre toujours aucune réduction (entrée 4). La réaction a donc été conduite à  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  sur vingt heures, et seul le produit de surréduction **179a** est présent dans le brut en mélange avec le composé de départ (entrée 5). La réaction du dérivé TIPS **177b** avec différents boranes n'a pas été plus concluante puisqu'on observe de la surréduction et/ou de la dégradation du substrat (entrées 6, 7, 8). Enfin, le Red-ALP a été utilisé pour la réduction des deux dérivés silylés. À  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , seuls les produits de surréduction **179a,b** sont formés en mélange avec le produit de départ (entrées 9, 10). Aucune réaction n'est observée après seize heures à  $-80\text{ }^\circ\text{C}$  (entrée 11), et sur une même durée, on observe une surréduction minoritaire à  $-30\text{ }^\circ\text{C}$ . Ce dernier résultat indique que l'intermédiaire tétrahédrique possède un temps de vie beaucoup trop court à la température de réduction de l'imidate par le Red-ALP.



Entrée	R	Réducteur	n	T (°C)	t (h)	Solvant	Résultat
<b>1</b>	H	DIBAL-H	2,2	-80 à ta	20	THF	SM + rétroaldol
<b>2</b>	TIPS	DIBAL-H	1,2	-80	0,5	THF	Mélange SM/ <b>179b</b>
<b>3</b>	TES	DIBAL-H	1,2	-80	0,5	THF	Mélange SM/ <b>179a</b>
<b>4</b>	TES	Red-Al	1- 10	-80 à - 20	4	THF	SM
<b>5</b>	TES	Red-Al	7	-20	20	THF	Mélange SM/ <b>179a</b>
<b>6</b>	TIPS	BH <sub>3</sub>	exc ès	-80 à ta	16	THF	<b>179b</b> + dégradation
<b>7</b>	TIPS	9-BBN	1,1	-80 à ta	16	THF	SM + dégradation
<b>8</b>	TIPS	Catécholborane	1,1	-80 à ta	16	THF	SM + dégradation
<b>9</b>	TES	Red-ALP	2	0	1,5	MTBE	Mélange SM/ <b>179a</b>
<b>10</b>	TIPS	Red-ALP	2	0	1,5	MTBE	Mélange SM/ <b>179b</b>
<b>11</b>	TES	Red-ALP	5	-80	16	MTBE	SM
<b>12</b>	TES	Red-ALP	5	-30	16	MTBE	SM + trace <b>179a</b>

Tableau 11 : Réduction directe du sulfonimide

Cette fois encore, l'encombrement stérique autour de la fonction imide est trop important pour permettre sa réduction ménagée, et la présence de groupements oxygénés en  $\beta$  n'a pas permis d'assister la stabilisation de l'intermédiaire de réduction.

Nous avons alors envisagé de piéger l'intermédiaire de réduction de façon intramoléculaire. Sachant que lors de la synthèse du composé **169**, un alcoolate de titane stable est a priori formé intermédiairement, il serait envisageable de réduire directement cette espèce en espérant qu'une chélation du métal par l'intermédiaire de réduction générerait un complexe suffisamment stable pour que son hydrolyse aboutisse à l'aldimine cible (Schéma 116).

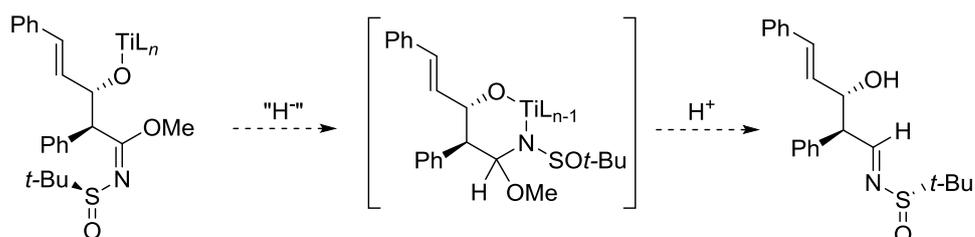
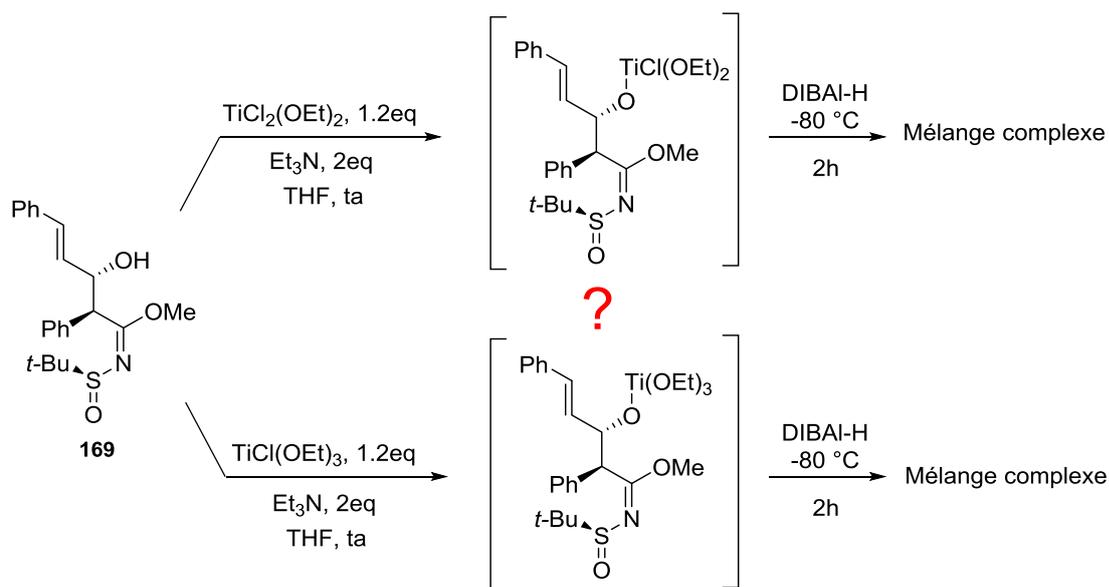


Schéma 116 : Stabilisation intramoléculaire de l'intermédiaire de réduction

Le composé **167** a donc été traité en présence de triéthylamine par deux différentes espèces du titane, la première portant deux ligands labiles et la seconde un seul, afin de former deux alcoolates de titane (Schéma 117). Les espèces ainsi formées ont été soumises au DIBAL-H à basse température, mais seul un mélange complexe de produits a pu être observé. Il est connu que les réducteurs comme  $\text{LiAlH}_4$  peuvent réagir avec le titane<sup>IV</sup> pour conduire à des espèces réductrices du titane.<sup>124</sup> Dans notre cas, il semblerait que la réaction du réducteur avec le métal soit plus rapide qu'avec la fonction imidate puisque l'apparition d'un dépôt à l'aspect métallique est observée dès l'addition du donneur d'hydrure.

Schéma 117 : Réduction du sulfonimide **169** en présence de titane

Malgré les différentes conditions testées, la réduction de l'imidate **169** en imine reste problématique, nous conduisant à revoir notre schéma synthétique en cherchant des conditions chimiosélectives qui ne sont pas, ou peu dépendantes de l'encombrement. Le passage par un thio-imidate a alors été envisagé, faisant le pari qu'il serait possible de le

<sup>124</sup> a) Mukaiyama T., Hayashi M., Naraska K. *Chem. Lett.* **1973**, 291; b) Mukaiyama T., Shiono M., Watanare M., Onaka M. *Chem. Lett.* **1975**, 711.

réduire sélectivement par analogie avec la réduction palladocatalysée des thio-esters en aldéhydes développée par Fukuyama (Schéma 118).<sup>125</sup>

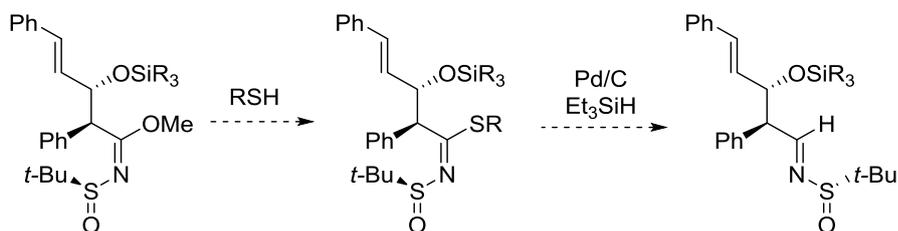


Schéma 118 : Nouveau schéma synthétique – Réduction palladocatalysée d'un thioimide

## II.C. Transformation en thioimide

La fonction *N*-sulfinylthioimide n'est pas décrite dans la littérature, mais la conversion des  $\beta$ -hydroxy-imidates en leurs analogues soufrés paraît envisageable par simple transesterification compte tenu de la forte nucléophilie des thiols. Inspirés par les conditions de formation des amidines, l'imide silylé **177b** a d'abord été mis en réaction dans le benzyl-mercaptan en présence d'une quantité catalytique de cyanure de sodium à 50 °C. Seul le composé de départ est observé après vingt heures, et l'ajout de carbonate de potassium en excès conduit au même résultat. Des conditions plus dures ont été ensuite envisagées : le traitement du même imide par un thiolate de potassium dans le DMF anhydre conduit uniquement à la dégradation du substrat, alors qu'en présence de DIPEA aucune réaction n'est observée (Schéma 119).

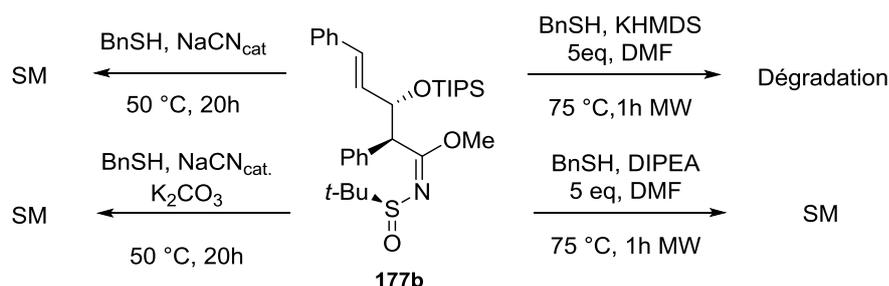


Schéma 119 : Premières tentatives de conversion des imidates en thioimides

De façon surprenante, la réaction avec un thiolate potassique ou lithié dans le DMF non séché conduit à un mélange de produits majoritairement constitué des composés **180** et **181**. Le premier est issu de la déméthylation de l'imide, alors que le second proviendrait de la désulfinylation de **180**. La déméthylation des esters méthyliques par les thiolates dans les

<sup>125</sup> Fukuyama T., Lin S. C., Li L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7050.

solvants polaires aprotiques est connue,<sup>126</sup> mais n'a jamais été décrite sur les sulfinylimidates. Il était intéressant de pouvoir former efficacement le composé **180**, susceptible de subir une éventuelle réduction. La réaction a donc été optimisée dans ce sens (Schéma 120). Le traitement de **177b** par un thiolate potassique généré dans un mélange THF/eau ne provoque aucune transformation. Par contre, lorsque **177b** est mis dans les conditions de Krapcho au réacteur micro-ondes on observe à nouveau le mélange des trois composés. Enfin si l'imidate est traité par le thiolate potassique dans un mélange THF/DMF non séchés, le *N*-sulfinylamide **180** est le seul produit de la réaction et peut être isolé avec 84% de rendement.

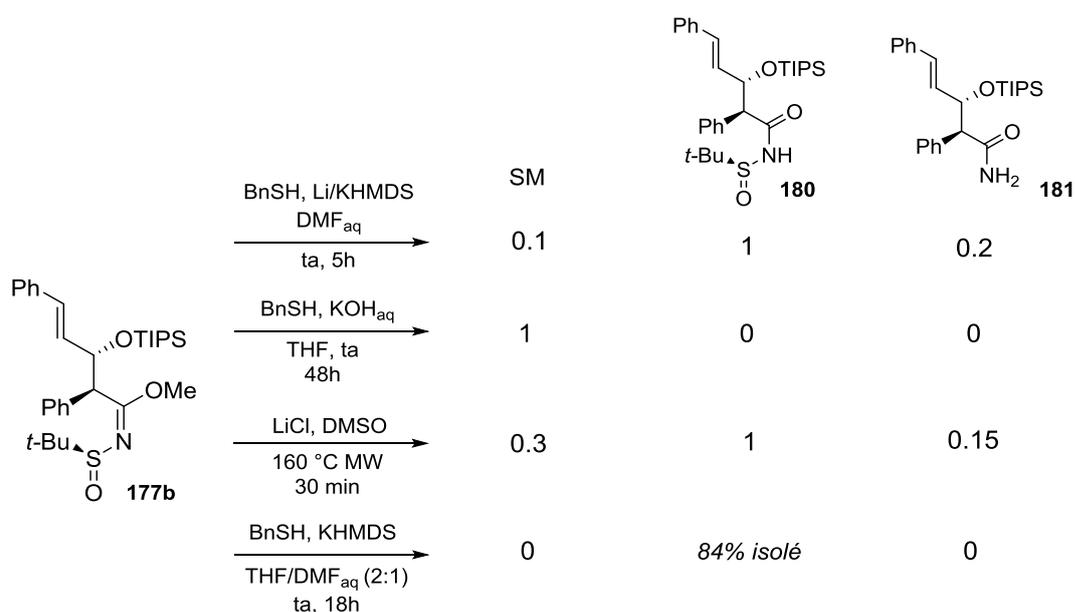
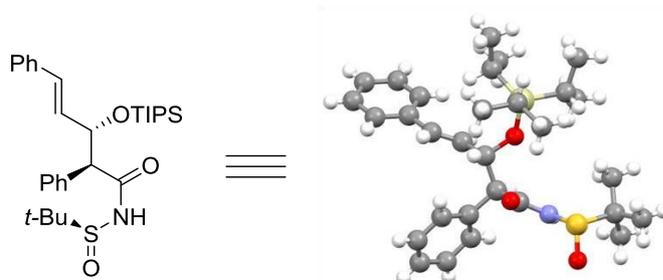


Schéma 120 : Déméthylation sélective du sulfinylimidate - Optimisation

Le composé **180** a été cristallisé et la diffraction des rayons X a permis de confirmer la structure proposée (Figure 15). Cette voie ne permet donc pas d'accéder aux thioimides, mais le composé obtenu est potentiellement intéressant pour notre voie de synthèse.

Figure 15 : Confirmation de la structure de **180** par diffraction des rayons X

<sup>126</sup> Mc Murry J. E. *Organic Reactions* **1976**, *24*, 187.

Un examen de la littérature montre qu'il existe des conditions pour la réduction sélective d'amides en imines, bien qu'aucun exemple impliquant des amides *N*-substitués par un groupement électro-attracteur n'ait été rapporté à ce jour. Le réactif de Schwartz a été utilisé par Ganem pour la réduction sélective de carboxamides primaires en imines,<sup>127</sup> et ces conditions ont été appliquées à l'amide **180**. Son traitement par deux équivalents du réactif de Schwartz provoque une évolution de gaz en début de réaction semblant indiquer qu'une zirconation de l'amide a lieu, mais aucune désoxygénation n'a été observée et le produit de départ est intégralement récupéré (Schéma 121).

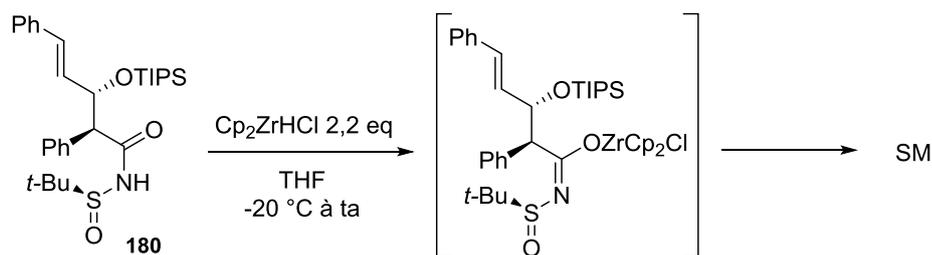


Schéma 121 : Tentative de réduction de **180** par le réactif de Schwartz

### III. Conclusion et perspectives

Les quelques voies explorées pour la conversion des *N*-sulfonylimidates en *N*-sulfonylaldimines n'ont pas abouti, principalement à cause de l'encombrement stérique trop important autour de la fonction imidate. La première approche pour accéder au diène-yne oxygéné s'est donc avérée être un échec, mais plusieurs voies alternatives sont envisageables.

La préparation efficace du composé **180** a été mise au point, et il pourrait être intéressant d'étudier plus amplement sa réduction dans différentes conditions. Une première possibilité serait l'application des conditions de Charette,<sup>128</sup> qui utilisent la triflation d'amides secondaires et la réduction *in situ* de l'adduit par le triéthylsilane. Une seconde serait l'application à notre substrat des conditions plus récemment rapportées par Brookhart,<sup>129</sup> qui utilisent une catalyse à l'iridium combinée au diéthylsilane (Schéma 122).

<sup>127</sup> Schedler D. J. A., Godfrey A. G., Ganem B. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5035.

<sup>128</sup> Pelletier G., Bechara W. S., Charette A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 12817.

<sup>129</sup> Cheng C., Brookhart M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 11304.

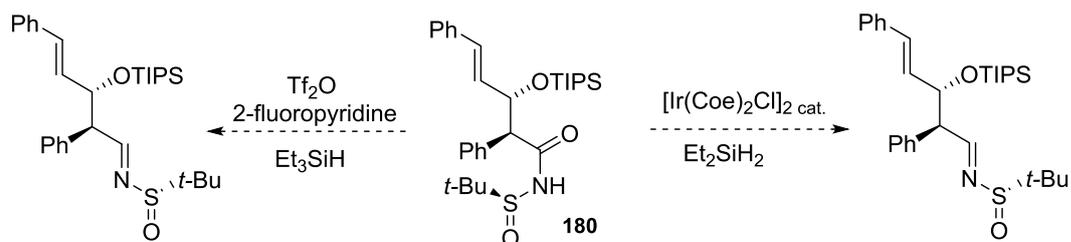


Schéma 122 : Conditions possibles pour la réduction du composé 180 en imine

Enfin, la formation de thioimides est toujours à l'étude au sein de notre laboratoire, de même que leur alkylation diastéréosélective et leur réduction contrôlée en imine, qui font maintenant l'objet de la thèse de Lorène Crespin (Schéma 123). Des résultats très encourageants ont déjà été obtenus sur cette voie de synthèse et son application à la synthèse totale de lycorines devrait être rapidement mise au point.

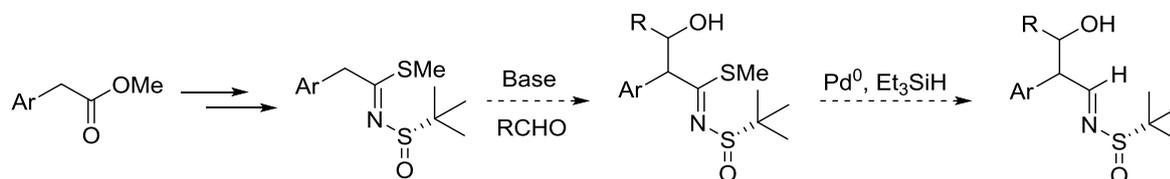


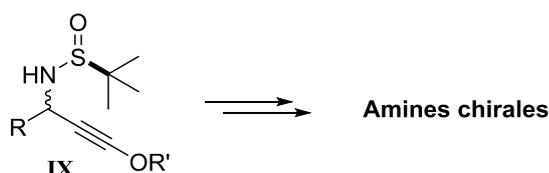
Schéma 123 : Approche synthétique à l'étude au laboratoire

**Chapitre V :**  
**Valorisation du motif *N*-sulfinyl**  
**oxypropargylamine**



## Chapitre V : Valorisation du motif *N*-sulfinyloxypropargylamine

Les alkoxypropargylsulfinamides du type **IX** n'avaient jamais été décrits, nous nous sommes donc intéressés à leur réactivité afin de valoriser notre méthodologie d'addition diastéréosélective d'acétylures oxygénées. La dérivatisation de ce motif devrait permettre de former des amines chirales fonctionnalisées.



Ce chapitre s'intéressera dans un premier temps à décrire les grands types de réactions impliquant des éthers acétyléniques, puis les résultats obtenus sur la transformation et la valorisation des *N*-sulfinyloxypropargylamines seront détaillés dans une seconde partie.

### I. Réactivité des éthers acétyléniques

Les éthers acétyléniques, de même que les ynamides ou les ynamines, appartiennent à la famille des alcynes hétérosubstitués, qui possèdent évidemment une réactivité différente des alcynes simples. En effet, la présence d'un hétéroatome possédant un doublet libre directement lié à la triple liaison confère à cette dernière un caractère nucléophile accru et surtout une forte polarisation. La forme mésomère d'un éther d'ynol fait apparaître un équivalent de cétène-oxonium anion expliquant bien la réactivité de cette fonction, dont le carbone  $\alpha$  est plutôt électrophile et le carbone  $\beta$  nucléophile (Figure 16).

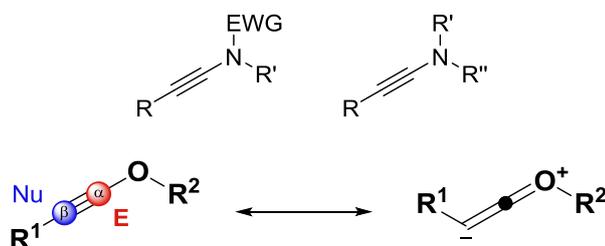


Figure 16 : Alcynes hétérosubstitués – Polarisation des éthers d'ynols

## I.A. Réactions de cycloadditions

Le caractère électro-enrichi et polarisé de la triple liaison des éthers acétyléniques en fait de bons partenaires pour des réactions de cycloadditions, bien qu'ils soient beaucoup moins réactifs que leurs analogues azotés pour ce type de transformations. Leur réaction avec les cétènes a été une des premières rapportée dans la littérature au début des années soixantes. Arens,<sup>130</sup> puis Wasserman<sup>131</sup> ont décrit la cycloaddition [2+2] de l'éthyl-éthynyl éther avec différents cétènes, afin d'obtenir des mono-éther d'énols de cyclobutanediones. Ces derniers sont facilement convertibles en cyclobuténonnes substituées par réaction avec des organométalliques (Schéma 124).

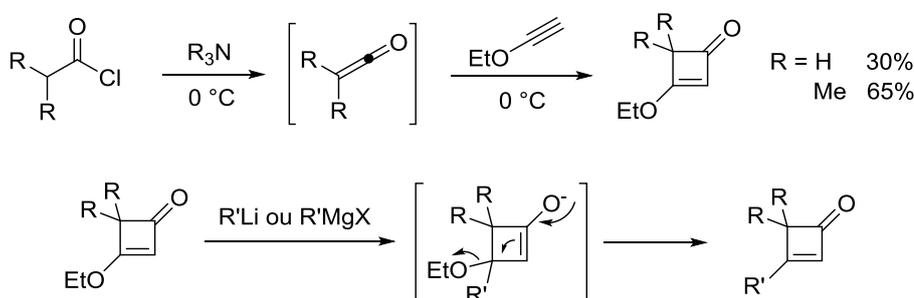


Schéma 124 : Cycloaddition de l'éthoxyacétylène avec les cétènes – Synthèse de cyclobuténonnes

Cette méthodologie a par la suite permis à l'équipe de Danheiser de préparer de nombreuses cyclobuténonnes, qui ont été employées dans des réactions d'annélation avec des éthers acétyléniques.<sup>132</sup> En effet, le chauffage de ces espèces au-dessus de 80 °C provoque une ouverture électrocyclique aboutissant à la formation de vinylcétènes, capables de réagir en [2+2] avec différents éthers d'ynols pour conduire à des cyclobuténonnes. Ces dernières vont à nouveau subir une ouverture et l'intermédiaire diényl-cétène obtenu se réarrange via une électrocyclisation pour conduire au phénol polysubstitué (Schéma 125).

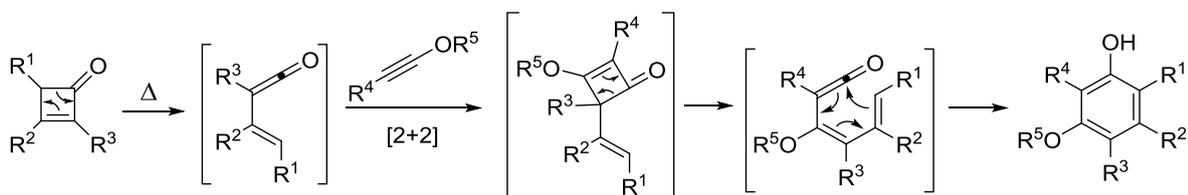


Schéma 125 : Réaction des éthers d'ynols avec les cyclobuténonnes - Annélation de Danheiser

<sup>130</sup> Nieuwenhuis J., Arens J. F. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1958**, 77, 1153.

<sup>131</sup> Wasserman H. H., Eckehard D. *Tetrahedron Lett.* **1962**, 23, 1031.

<sup>132</sup> Danheiser R. L., Gee S. K. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 1674.

Les alkoxy et silyloxyalcynes peuvent subir cette réaction d'annélation, qui a depuis été appliquée à la synthèse de nombreux produits naturels contenant un ou plusieurs cycles phénoliques, tels que le *Cylindrocyclophane F*,<sup>133</sup> la *Neocryptotanshinone*<sup>134</sup> ou encore l'*Ascochlorine* (Schéma 126).<sup>135</sup>

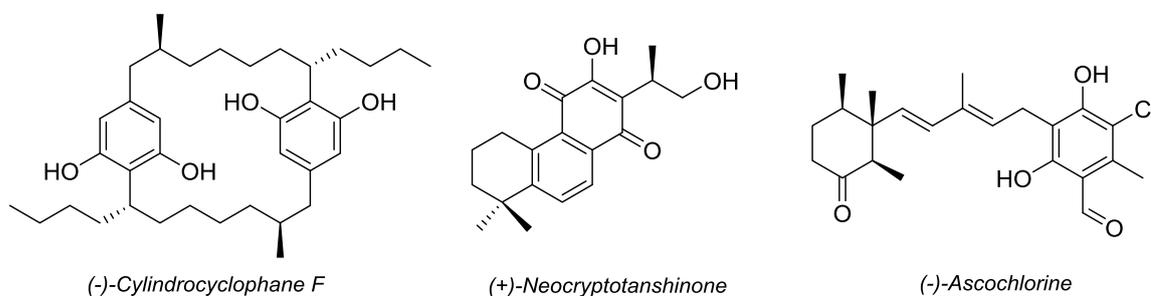


Schéma 126 : Application de l'annélation à la synthèse de produits naturels

La cycloaddition [2+2] des éthers acétyléniques avec des tri-*tert*-butylazètes a plus tard été décrite par Maas pour la préparation de bicycles [2.2.0] azotés (Schéma 127).<sup>136</sup> La réaction se fait à température ambiante et sa régiosélectivité est de façon surprenante inversée par rapport aux polarités naturelles des insaturations mises en jeu. Les auteurs invoquent une interaction déstabilisante des doublets de l'oxygène avec celui de l'atome d'azote pour justifier de ce résultat. Seule la réaction avec l'éthoxyéthyne provoque une baisse radicale de la sélectivité. Ce dernier étant plus fortement polarisé que ses analogues substitués, on observe la formation du régio-isomère à priori attendu.

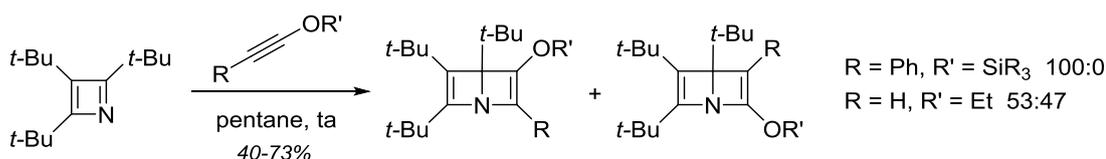


Schéma 127 : Cycloaddition des éthers d'ynols avec le tri-*tert*-butylazète

Un autre exemple a plus récemment été rapporté par Ready,<sup>137</sup> et constitue le premier exemple de cycloaddition [3+2] thermique d'éthers d'ynols. Le dipôle 1,3 est généré par ouverture régiosélective d'un cyclopropane donneur-accepteur sous l'action du chlorure de diméthylaluminium, et réagit à -78 °C avec les éthers d'ynols silylés pour générer des

<sup>133</sup> Smith A. B., Adams C. M., Kozmin S. A., Paone D. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5925.

<sup>134</sup> Danheiser R. L., Casebier D. S., Firooznia F. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8341.

<sup>135</sup> Dudley G. B., Takaki K. S., Cha D. D., Danheiser R. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3407.

<sup>136</sup> Maas G., Regitz M., Rahm R., Schneider J., Stang P., Critell C. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1456.

<sup>137</sup> Qi X., Ready J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7068.

cyclopentadiènes substitués. Un simple traitement par HF-pyridine conduit ensuite à des cyclopenténone (Schéma 128).

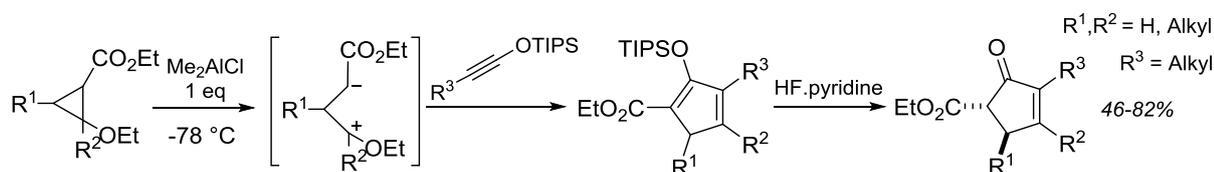


Schéma 128 : Cycloaddition 1,3-dipolaire des silyloxyalcynes

Il existe aussi de nombreuses cycloadditions [2+2+2] catalysées par des métaux de transition. Tsuda a été le premier à rapporter la cycloaddition de l'éthoxyéthine avec le dioxyde de carbone catalysée par le Nickel<sup>138</sup>. La réaction de deux éthers d'ynols avec une molécule de CO<sub>2</sub> conduit à une diéthoxy- $\alpha$ -pyrone avec un rendement moyen de 54% (Schéma 129).

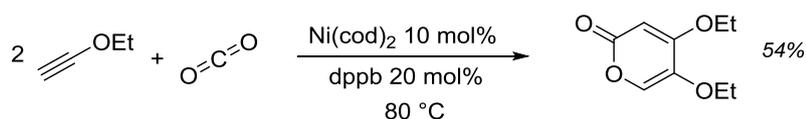


Schéma 129 : Cycloaddition [2+2+2] de l'éthoxyacétylène avec le dioxyde de carbone – Synthèse de pyrones

Ce type de cyclotrimérisation a plus largement été développé par le groupe de Tanaka,<sup>139</sup> avec cette fois une catalyse par un complexe de rhodium. Différents partenaires se sont montrés réactifs vis-à-vis des éthers d'ynols O-Aryl dans ces conditions, c'est le cas des alcynes, des nitriles ou encore des isocyanates (Schéma 130). La réaction fonctionne en intra-comme en intermoléculaire pour former des cycles aromatiques ou hétéroaromatiques.

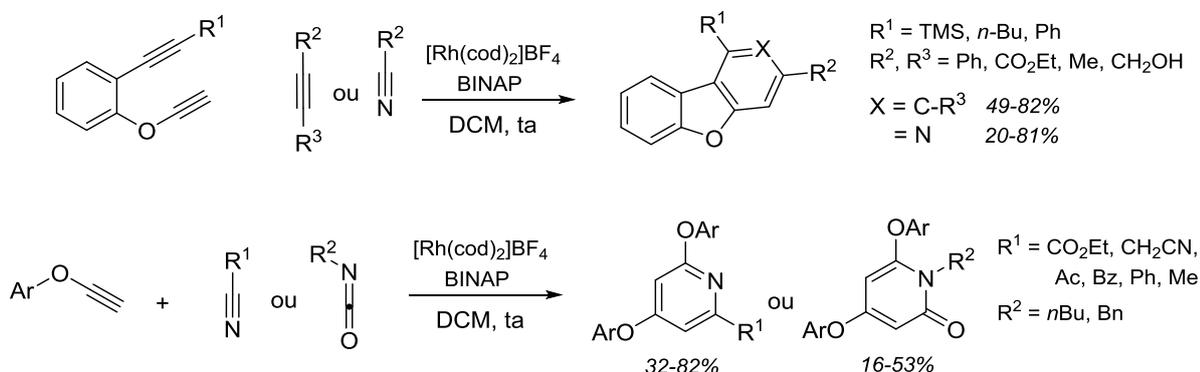


Schéma 130 : Cycloaddition [2+2+2] des aryloxyalcynes

<sup>138</sup> Tsuda T., Kunisada K., Nagahama N., Morikawa S., Saegusa T. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 1575.

<sup>139</sup> a) Komine Y., Kamisawa A., Tanaka K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2361; b) Komine Y., Tanaka K. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1312.

Enfin, un exemple de cycloaddition [3+2+2] catalysée par le nickel a été décrit par Saito.<sup>140</sup> Il met en jeu un alcyne, un éther acétylénique et un cyclopropylidèneacétate pour construire des cycloheptadiènes substitués (Schéma 131).

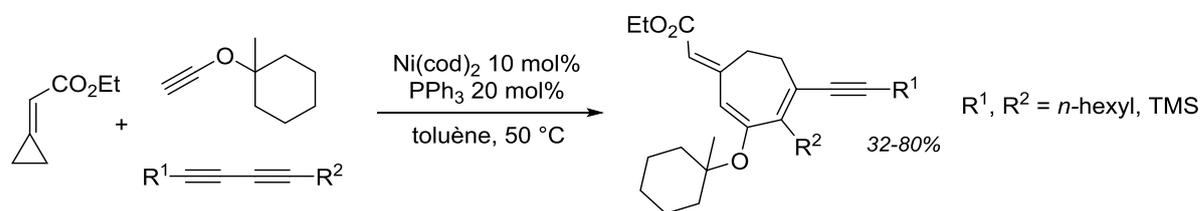


Schéma 131 : Cycloaddition [3+2+2] des alkoxyalcynes

## I.B. Les éthers d'ynols comme précurseurs de cétènes

Les alkoxyalcynes peuvent subir un réarrangement sigmatropique de type rétro-ène pour former des cétènes (Schéma 132).<sup>141</sup> C'est une voie alternative à l'utilisation des chlorures d'acides en présence d'amines tertiaires, méthode la plus souvent décrite dans la littérature pour la génération de ces espèces réactives. La nature du groupement alkyle porté par l'atome d'oxygène est primordiale dans ce processus : les tertiaires sont plus réactifs que les secondaires qui eux-mêmes sont plus réactifs que les primaires. Ainsi, les éthers éthyliques nécessitent un chauffage à plus de 100 °C alors que les *tert*-butyliques génèrent un cétène à la température plus basse de 60 °C.

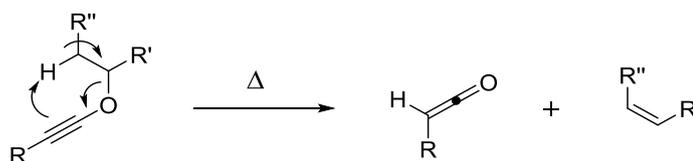


Schéma 132 : Réarrangement des éthers d'ynols *O*-alkyl

Ces propriétés uniques ont été exploitées dans la formation de lactones et de macrolactones par MaGee,<sup>142</sup> et appliquées à la synthèse totale d'un macrolide par Jamison : l'acutiphycine (Schéma 133).<sup>143</sup> L'addition de tributylamine à la réaction est sans effet pour la formation de cycles à cinq, six ou sept chaînons, mais indispensable à la fermeture efficace de macrocycles.

<sup>140</sup> Yamasaki R., Terashima N., Sotome I., Komogawa S., Saito S. *J. Org. Chem.* **2010**, 75,480.

<sup>141</sup> Van Daalen J. J., Kraak A., Arens J. F. *Rec. Trav. Chim. Pays-bas* **1961**, 80, 810.

<sup>142</sup> Liang L., Ramaseshan R., MaGee D. I. *Tetrahedron* **1993**, 49, 2159.

<sup>143</sup> Moslin R. M., Jamison T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 15106.

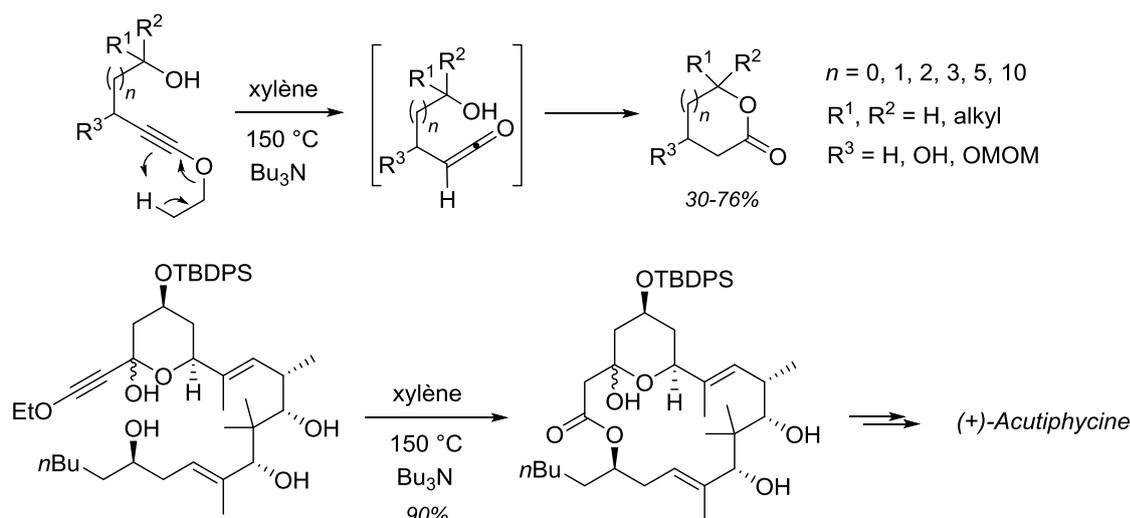


Schéma 133 : Lactonisation et macrolactonisation des éthers d'ynols – Application à la synthèse d'un macrolide

Les auteurs ont par la suite appliqué la même stratégie pour former des lactames<sup>144</sup> et des imides<sup>145</sup> cycliques et macrocycliques de façon très efficace (Schéma 134).

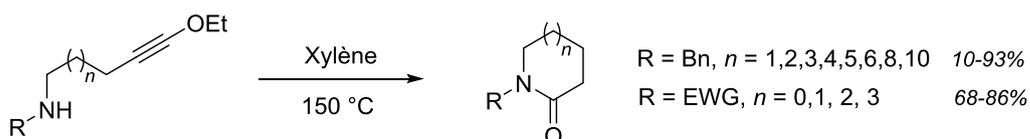


Schéma 134 : Formation de lactames et d'imides à partir des éthers d'ynols

Le groupe de Minehan a plus récemment mis à profit cette réactivité pour réaliser la cycloaddition [2+2] intramoléculaire entre d'alcènes/éthers d'énols et cétènes générés *in situ* par thermolyse (Schéma 135).<sup>146</sup> C'est cette fois des *tert*-butoxyalcynes qui sont employés, permettant de conduire la réaction à plus basse température que précédemment. Différents bicycles [3.2.0] azotés, oxygénés ou carbonés ont été préparés en utilisant cette méthodologie qui s'est cependant avérée inefficace pour la construction de bicycles [4.2.0].

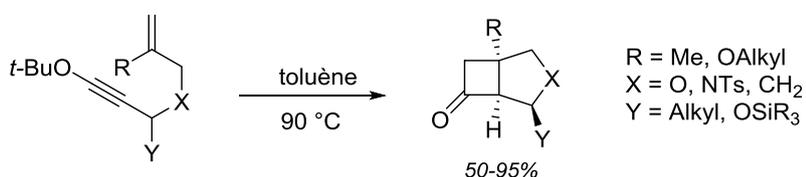


Schéma 135 : Les *tert*-butoxyalcynes comme précurseurs de cétènes – Cycloaddition [2+2] intramoléculaire

<sup>144</sup> MaGee D. I., Rameseshan M. *Synlett* **1994**, 743.

<sup>145</sup> MaGee D. I., Rameseshan M., Leach J. *Can. J. Chem.* **1995**, 73,2111.

<sup>146</sup> Tran V., Minehan T. G. *Org. Lett.* **2011**, 13, 6588.

Les éthers acétyléniques de benzyle et d'allyle sont eux aussi de bons précurseurs de cétènes. Ils se réarrangent thermiquement selon un processus sigmatropique de type Claisen. Le groupe de Minehan s'est efforcé d'exploiter cette réactivité pour la formation de liaisons carbone-carbone (Schéma 136).<sup>147</sup> Le réarrangement a lieu autour de  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  en série allyle alors qu'un chauffage à  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$  est nécessaire en série benzyle. Le cétène généré peut alors être piégé par un nucléophile oxygéné ou azoté en intermoléculaire ou encore réagir de façon intramoléculaire avec le groupement aromatique en série benzyle pour former le squelette indanone.

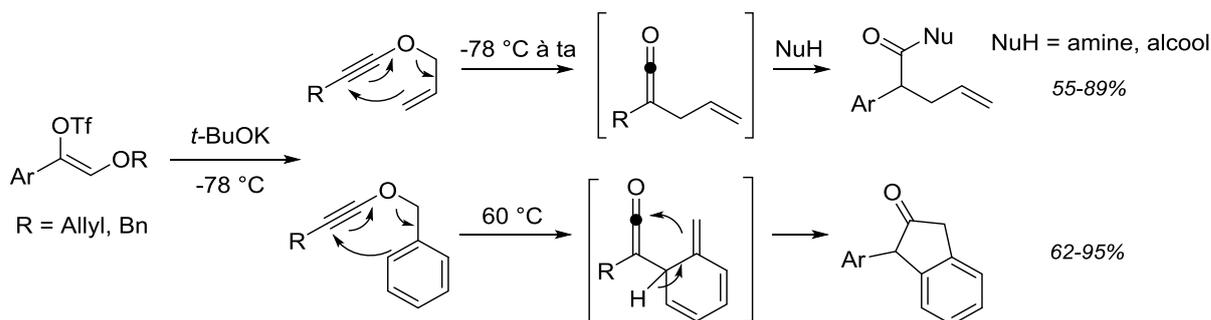


Schéma 136 : Réarrangement sigmatropique des éthers acétyléniques d'allyle et de benzyle

Les silyloxyalcynes ont aussi été utilisés dans des processus similaires. La capacité du silicium à stabiliser une charge positive permet la génération de cétène-oxoniums à partir de ces dérivés silylés en présence d'acides de Brønsted ou de Lewis (Schéma 137).

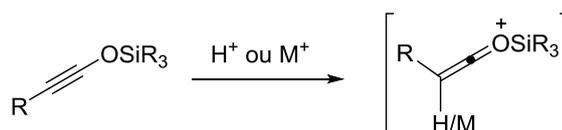


Schéma 137 : Conversion des silyloxyalcynes en cétène-oxoniums en présence d'acides

Ce type d'espèce cationique a été utilisé par Kozmin dans des réactions d'additions électrophiles intramoléculaires sur alcènes, alcynes et arènes (Schéma 138).<sup>148</sup> C'est dans ce cas le trifluorométhanesulfonimide qui s'est avéré le plus efficace pour l'activation des éthers d'ynols silylés. L'acide peut être utilisé en quantité catalytique pour la réaction avec les aromatiques, mais doit être stoechiométrique pour les cyclisations avec les alcènes et les alcynes. Les conditions catalytiques permettent d'isoler l'éther d'énol silylé alors que les énonones sont directement obtenues avec un équivalent d'acide. Le cas de la réaction avec les

<sup>147</sup> a) Sosa J. R., Tudjarian A. A., Minehan T. G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5091; b) Tudjarian A. A., Minehan T. J. *Org. Chem.* **2011**, *76*, 3576.

<sup>148</sup> Zhang L., Sun J., Kozmin S. A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11371.

alcynes est particulier puisqu'il génère un cation vinylique très réactif qui peut arracher un halogénure du dichlorométhane, ou d'autres dérivés halogénés, et former l'halogénure de vinyle correspondant.

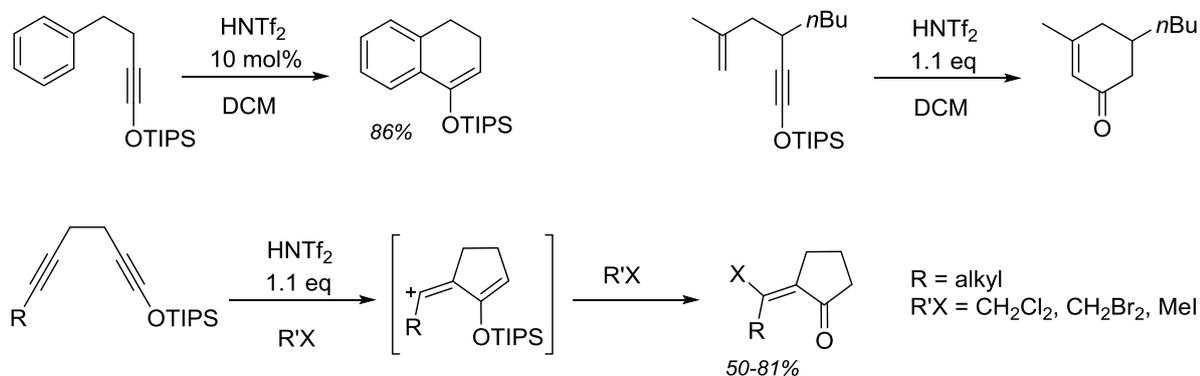


Schéma 138 : Cyclisation des silyloxyalcynes avec les alcènes, arènes et alcynes

L'activation des éthers d'ynols silylés par le triflimidate d'argent a elle aussi été rapportée. Une étude RMN à basse température a permis à Kozmin de mettre en évidence l'interaction réversible de la triple liaison avec le sel d'argent. Le complexe possède selon les auteurs une forme intermédiaire entre le métallacyclopropène **182** et le cétène-oxonium métallé **183**. Cette dernière forme explique bien sa réactivité en cycloaddition formelle [2+2] avec les alcènes appauvris en électrons (Schéma 139).<sup>149</sup> L'anion cétényle est capable de réaliser une addition conjuguée pour générer une espèce zwitterionique qui va cycliser immédiatement en fixant la stéréochimie du cyclobutène en *trans*. La réaction est très efficace et surtout hautement diastéréosélective, peu importe la stéréochimie de l'alcène de départ, montrant bien que la transformation n'est pas concertée.

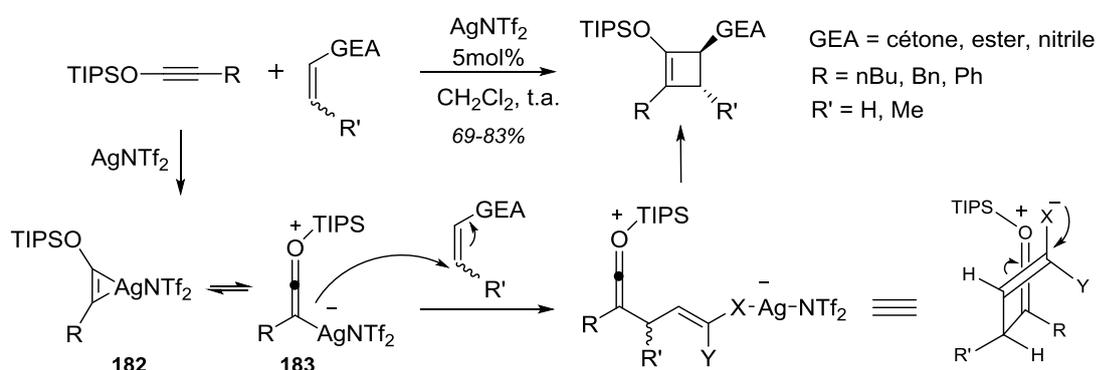


Schéma 139 : Cycloaddition formelle des éthers d'ynols silylés catalysée par l'argent

<sup>149</sup> Sweis R. F., Schramm M. P., Kozmin S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7442.

Ces conditions ont aussi été appliquées à la cycloaddition formelle [4+2] des silyloxyalcynes avec les 1,2-diazines.<sup>150</sup> Le catalyseur d'argent va cette fois activer les deux partenaires et l'addition 1,2 de l'anion cétényle sur l'hétérocycle est immédiatement suivie de la cyclisation (Schéma 140). L'intermédiaire diazabicyclo[2.2.2]octatriène obtenu évolue spontanément pour générer un cycle aromatique avec perte d'azote moléculaire.

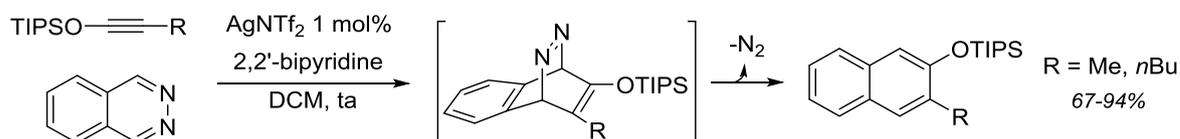


Schéma 140 : Cycloaddition formelle [4+2] des silyloxyalcynes avec les diazines

Enfin, l'activation des éthers d'ynols silylés par le triflimidate d'argent a aussi permis à Kozmin de réaliser l'hydroamination intermoléculaire de la triple liaison.<sup>151</sup> Des amides et des oxazolidinones ont été additionnés dans ces conditions pour conduire à des cétène-aminals difficiles d'accès par d'autres voies de synthèse.

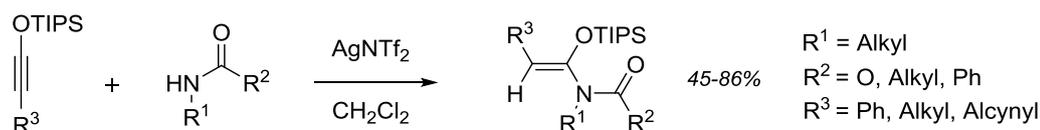


Figure 17 : Hydroamination des silyloxyalcynes en présence de triflimidate d'argent

### I.C. Réactions de cycloisomérisations

Dans la chimie des éthers acétyléniques, les quelques exemples de cycloisomérisations publiés se limitent à l'utilisation de sels et de complexes d'or. Kozmin a été le premier à rapporter la cycloisomérisation des 1-silyloxy-1,5-enynes en cyclohexadiènes (Schéma 141).<sup>152</sup>

Le traitement des éne-silyloxyalcynes du type **XVII** par AuCl conduit très efficacement aux cyclohexa-1,4-diènes lorsqu'un proton est porté par la position propargylique alors que le cyclohexa-1,3-diène est obtenu lorsque cette position est quaternaire. La cyclisation procède par une activation électrophile de la triple liaison par le métal, de la même manière que peut le faire l'argent, mais elle est cette fois suivie par la

<sup>150</sup> Türkmen Y., Montavon T. J., Kozmin S. A., Rawal V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9062.

<sup>151</sup> Sun J., Kozmin S. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4991.

<sup>152</sup> Zhang L., Kozmin S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11806.

formation d'un carbène d'or qui va subir une suite de réarrangements cationiques pour conduire aux composés cyclisés.

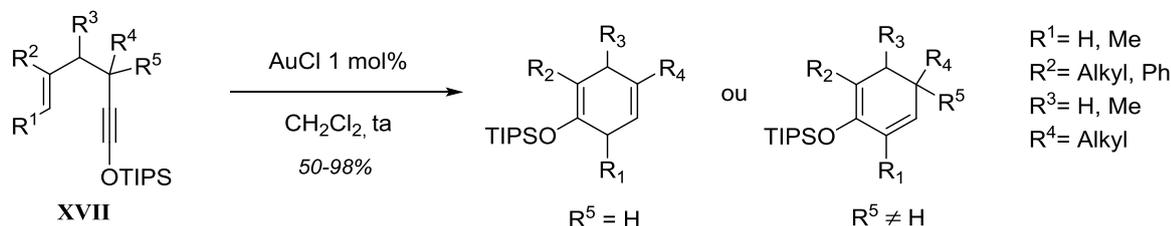


Schéma 141 : Cycloisomérisation des 1-silyloxy-1,5-énynes catalysée par l'or

Le groupe d'Hashmi s'est intéressé à la cyclisation furane-ynol catalysée par l'or (Schéma 142). Deux cas distincts ont été développés : lorsque l'éther acétylénique est « endo », la réaction avec le trichlorure d'or conduit au dihydrobenzofurane ou pyrane hydroxylé selon le substrat utilisé.<sup>153</sup> Dans le cas où l'éther est « exo », un complexe d'or<sup>I</sup>-phosphine est alors capable de déclencher la formation d'un tétracycle plus complexe, impliquant l'alkylation de l'aromatique porté par l'oxygène de l'éther acétylénique.<sup>154</sup>

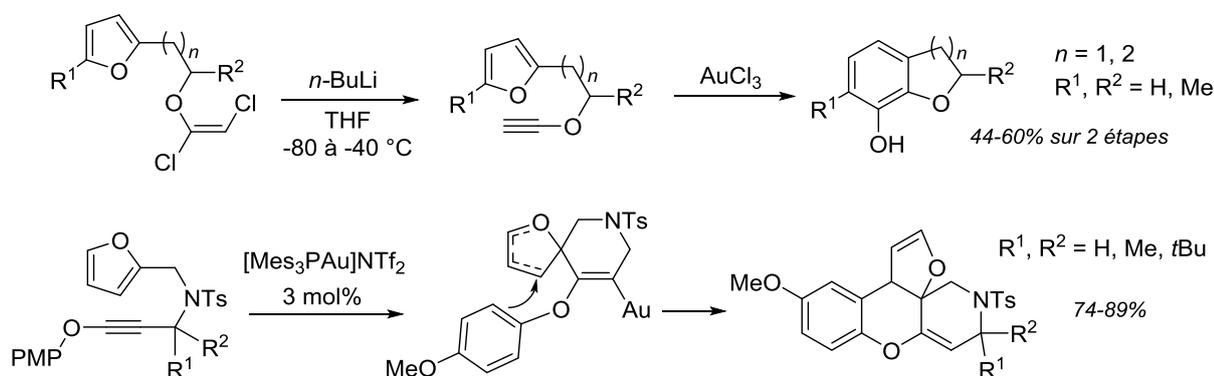


Schéma 142 : Cycloisomérisations furane-éther d'ynol catalysées par l'or

## I.D. Réactions d'oléfinations

### • Réaction avec les carbonyles

L'oléfination de dérivés carbonylés est une transformation classique de la chimie organique. Sa version la plus populaire, la réaction de Wittig, donne un accès stéréocontrôlé à des oléfines substituées en une étape. Depuis les travaux d'Arens rapportant l'oléfination de

<sup>153</sup> Hashmi S. K., Rudolph M., Bats J. W., Frey W., Rominger F., Oeser T. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6672.

<sup>154</sup> Hashmi S. K., Rudolph M., Huck J., Frey W., Bats J., Hamzic M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5848.

cétones par les alkoxyacétylènes en présence de trifluorure de bore,<sup>155</sup> de nombreuses recherches ont visé à développer la réaction entre alcynes oxygénés et carbonyles.

En 1965, Middleton parvient à isoler l'intermédiaire issu de la réaction entre l'hexafluoroacétone et l'éthynyl-éthyl éther (Schéma 143).<sup>156</sup> L'électrophilie du partenaire carbonyle est telle que la réaction est spontanée, même à basse température. L'espèce alors isolée est un oxète qui évolue en ester  $\alpha,\beta$ -insaturé lors du stockage à température ambiante, montrant que la réaction procède via une cycloaddition [2+2] entre la triple liaison et le carbonyle. Ce mécanisme avait à l'origine été postulé par Arens, sans preuve de sa véracité.

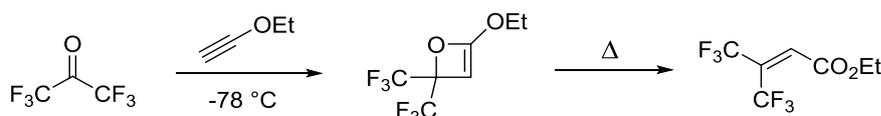


Schéma 143 : Isolation de l'intermédiaire d'oléfination par l'éthoxyéthynyle

Les travaux de Miginiac ont par la suite montré que la réaction d'oléfination était toujours *E*-sélective avec les aldéhydes, mais que les cétones conduisent la plupart du temps à des mélanges d'oléfines.<sup>157</sup> La réaction fonctionne aussi avec les chlorures d'acides permettant la préparation d'oléfines chlorées avec une excellente sélectivité. De plus, il a montré la meilleure efficacité de la réaction en présence de TiCl<sub>4</sub>, permettant même d'étendre sa méthodologie à l'oléfination directe d'acétals (Schéma 144).

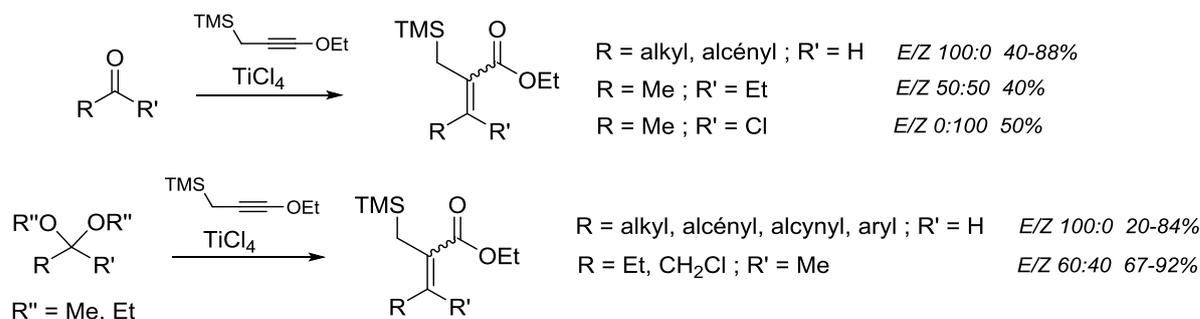


Schéma 144 : Oléfination des carbonyles et des acétals par l'éthoxyéthynyle en présence de TiCl<sub>4</sub>

Cette transformation a depuis été utilisée en synthèse totale comme alternative à la réaction de Wittig. On peut par exemple citer les travaux de Crich, qui a employé cette méthodologie dans son étude vers la synthèse du cycle A du Taxol (Schéma 145).<sup>158</sup> Dans ce

<sup>155</sup> Vieregge H., Bos J. T., Arens J. F. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1959**, 78, 664.

<sup>156</sup> Middleton W. J. *J. Org. Chem.* **1965**, 1307.

<sup>157</sup> a) Pornet J., Khouz B., Miginiac L. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1861; b) Pornet J., Rayadh A., Miginiac L. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5479.

<sup>158</sup> Crich D., Crich J. Z. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2469.

dernier cas, c'est l'encombrement du carbone en  $\alpha$  qui permet un bon contrôle de la stéréochimie de l'oléfine obtenue.

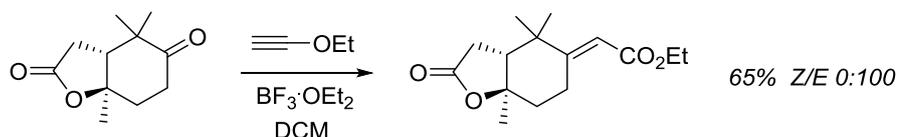


Schéma 145 : Application de l'oléfination par l'éthoxyéthynyle à la synthèse du cycle A de Taxol

Les silyloxyalcynes ont eux aussi été utilisés comme réactifs d'oléfination. Kowalski a montré que  $\text{TiCl}_4$  est capable de promouvoir leur réaction avec les aldéhydes de la même manière que précédemment.<sup>159</sup> Les rendements isolés sont toutefois moyens et aucun exemple sur cétone n'a été publié (Schéma 146).

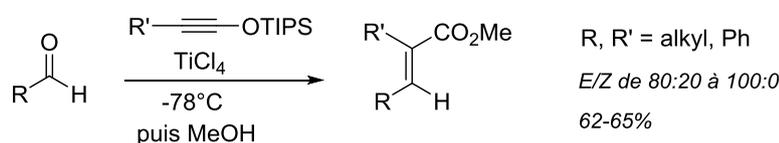


Schéma 146 : Oléfination d'aldéhydes par les silyloxyalcynes en présence de  $\text{TiCl}_4$

### • Oléfination via un alcool propargylique

Le réarrangement d'alcools propargyliques en dérivés carbonyles  $\alpha,\beta$ -insaturés, aussi connu sous le nom de réaction de Meyer-Schuster, est relativement peu utilisé en synthèse organique du fait des conditions acides dures qu'il requiert, incompatibles avec la présence de certains groupements fonctionnels. De plus, il est parfois peu sélectif puisque l'utilisation d'acides protiques ou d'acides de Lewis oxophiles va générer un carbocation susceptible de conduire à des produits secondaires, notamment issus du réarrangement de Rupe (Schéma 147).

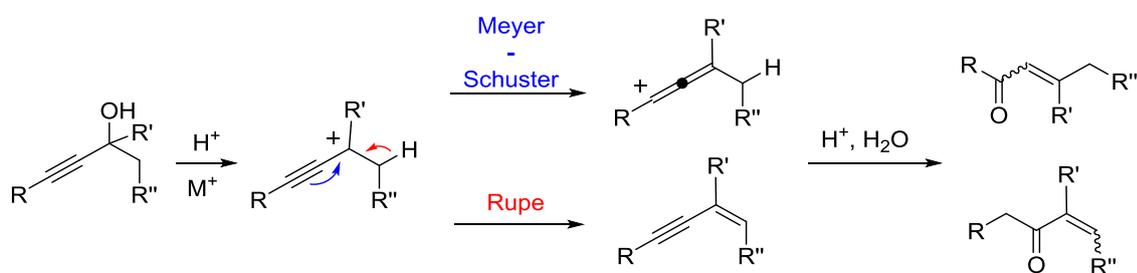


Schéma 147 : Réarrangements de Meyer-Schuster et de Rupe

<sup>159</sup> Kowalski C. J., Sakdarat S. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1977.

La limitation de la formation de sous-produits est le point crucial pour réaliser ce réarrangement de façon efficace, ainsi la génération d'un cation allénique doit être favorisée. Les alcynes riches en électrons que sont les éthers acétyléniques sont donc des substrats de choix dans cette transformation, la présence de l'atome d'oxygène pouvant stabiliser l'allénylation intermédiaire (Schéma 148).

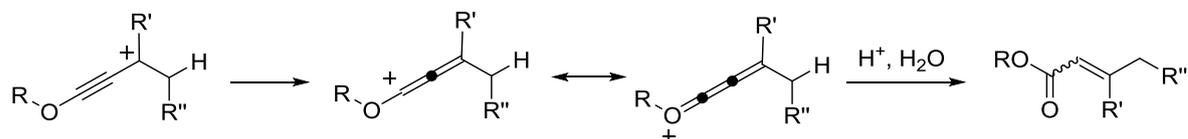


Schéma 148 : Réarrangement de Meyer-Schuster d'un éther acétylénique – Stabilisation de l'allényl cation

Plusieurs groupes se sont intéressés au développement de cette réaction en série alkoxyalcyne. Arens fut le premier à décrire le réarrangement d'un carbinol alkoxypropargylique en cinnamate d'éthyle lors d'un traitement par l'acide chlorhydrique à 80 °C, et isola l'acide correspondant après saponification (Schéma 149).<sup>110</sup>

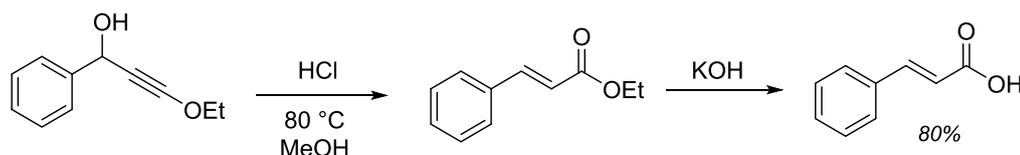


Schéma 149 : Premier exemple de réarrangement de Meyer-Schuster avec un éthoxyalcyne

L'intérêt de développer cette réaction est de réaliser l'oléfination de cétones encombrées, souvent peu efficace avec les méthodes classiques telles que la réaction de Wittig ou sa modification selon Wadsworth-Emmons. En effet, les alcools propargyliques, même encombrés, sont facilement accessibles par addition de l'éthoxyacétylure de lithium, un puissant nucléophile très peu sensible à la gêne stérique puisqu'il possède une géométrie linéaire. D'autre part, la nécessité de mettre au point des conditions réactionnelles plus douces pour réaliser le réarrangement a conduit les chimistes à s'orienter vers la catalyse par les métaux de transition. Dans ce domaine, les acides de Lewis mous, capables d'interagir avec la triple liaison plutôt que l'hydroxyle, se sont avérés particulièrement efficaces.

Le groupe de Dudley a développé une procédure d'oléfination en deux étapes, et démontré son applicabilité à de nombreux aldéhydes et quelques cétones encombrées (Schéma 150).<sup>111f</sup> Le réarrangement catalysé par le trichlorure d'or s'est montré très efficace bien que la sélectivité *E/Z* soit souvent moyenne.

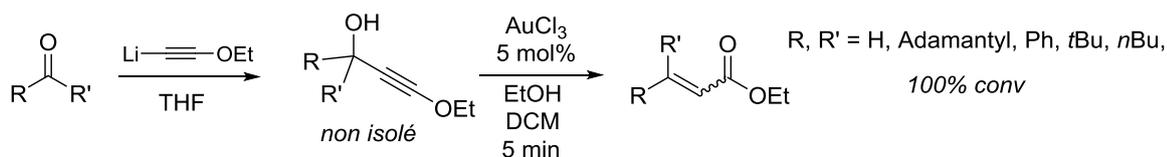
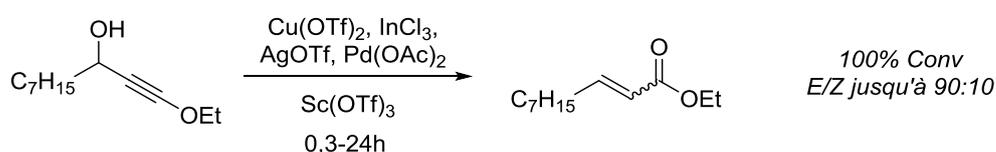


Schéma 150 : Oléfination des carbonyles en deux étapes : Addition d'acétylure – Meyer-Schuster

Un screening d'autres acides de Lewis a montré la capacité de nombreux métaux à catalyser cette transformation avec des cinétiques et surtout des sélectivités différentes.<sup>160</sup> Le triflate de scandium s'est avéré particulièrement efficace et sélectif par rapport aux autres métaux testés, y compris pour le réarrangement de carbinols encombrés (Schéma 151).



**Réactivité** : AgOTf > Sc(OTf)<sub>3</sub> > Cu(OTf)<sub>2</sub> >> InCl<sub>3</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>  
**Sélectivité** : Sc(OTf)<sub>3</sub> > Cu(OTf)<sub>2</sub> > InCl<sub>3</sub> >> Pd(OAc)<sub>2</sub> > AgOTf

Schéma 151 : Réarrangement catalysé par différents acides de Lewis

## I.E. Préparation d'éthers d'énols substitués

La préparation stéréocontrôlée d'éthers d'énols *O*-alkyl substitués n'est pas triviale. Cependant, les éthers acétyléniques en sont de très bons précurseurs, la triple liaison très réactive de ces derniers pouvant subir des additions d'hydrures et d'organométalliques. Ainsi de nombreux travaux décrivant la conversion de cette triple liaison en éther d'énols ont été publiés.

### • Réduction contrôlée de la triple liaison

La réduction stéréocontrôlée des éthers d'ynols a permis à notre laboratoire d'accéder très sélectivement à des éthers d'énols de stéréochimie *Z* ou *E*, en utilisant des conditions classiques de la chimie des alcynes.<sup>106</sup> L'hydrogénation ménagée des éthers acétyléniques par un catalyseur empoisonné conduit aux éthers d'énols de configuration *Z* alors que leur réduction par LiAlH<sub>4</sub> ou par le lithium dans l'ammoniac conduit exclusivement à la configuration *E*. Cette méthodologie a depuis été appliquée à la préparation d'éthers d'énols

<sup>160</sup> Douglas A. E., Lopez S. S., Dudley G. B. *Tetrahedron* **2008**, 64, 6988.

chiraux utilisés dans la synthèse totale de plusieurs composés naturels dans notre laboratoire.<sup>44,161</sup>

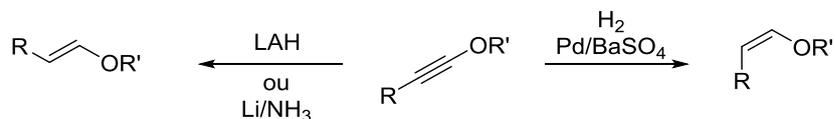


Schéma 152 : Réductions contrôlée des alkoxyalcynes

Les alkoxyalcynes peuvent aussi subir des réactions d'hydroborations. Le groupe d'Hoffmann a réalisé l'addition du pinacolborane sur des éthers acétyléniques (Schéma 153).<sup>162</sup> La réaction nécessite un chauffage, peu compatible avec la présence d'un alkoxyalcyne, mais peut être réalisée à température ambiante avec une catalyse par le réactif de Schwartz. Les éthers d'énols borylés sont obtenus avec de bon rendement et une stéréochimie *E*, conséquence de la *syn* addition du pinacolborane sur l'insaturation.

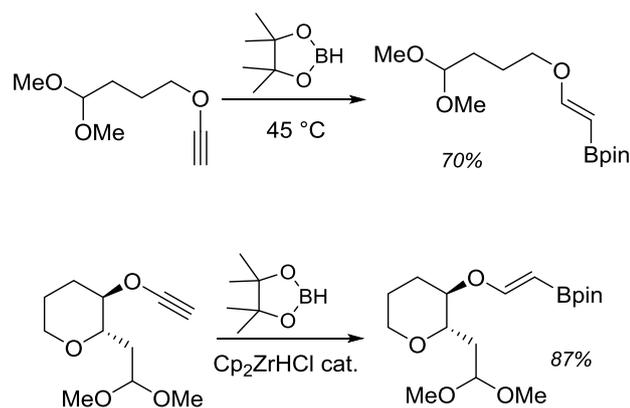


Schéma 153 : Hydroboration des éthers d'ynols

Un exemple très récent décrit l'hydroboration d'éthers d'ynols, suivi d'un couplage palladocatalysé monotope pour construire des éthers d'énols trisubstitués (Schéma 154).<sup>163</sup> La réaction est efficace et les iodures et bromures d'aryles et d'alcényles sont utilisables dans cette transformation.

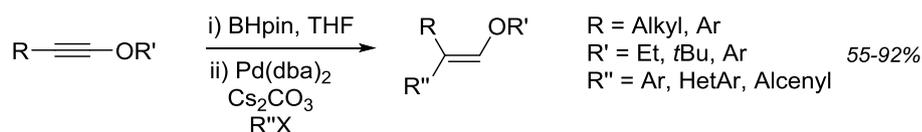


Schéma 154 : Hydroboration des éthers d'ynols et couplage palladocatalysé monotope

<sup>161</sup> Ceccon J., Danoun G., Greene A. E., Poisson J.-F. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 2029.

<sup>162</sup> Hoffmann R. W., Krüger J., Brückner D. *New. J. Chem.* **2001**, 25, 102.

<sup>163</sup> Cui W., Mao M., Zhu G. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 9815.

## • Carbométallation des alkoxyalcynes

La carbométallation des éthers d'ynols est un outil puissant pour la préparation d'éthers d'énols hautement substitués. En effet, l'addition d'organométalliques sur la triple liaison conduit à un vinyl-métal trisubstitué capable de réagir avec un autre partenaire pour introduire un nouveau substituant sur l'insaturation. Le défi repose sur le contrôle de la réaction, puisque deux régioisomères peuvent être obtenus, chacun de configuration *E* ou *Z*. Ainsi, quatre produits sont susceptibles de se former lors de la réaction (Schéma 155).

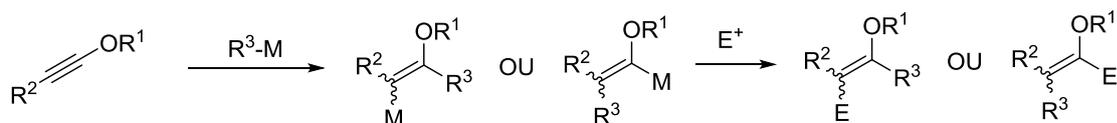


Schéma 155 : Carbométallation des éthers d'ynols – Schéma général

Le groupe de Normant fut l'un des premiers à s'intéresser à la carbométallation des alcynes hétérosubstitués (Schéma 156).<sup>164</sup> Il a été montré que les organocuvriques s'additionnent à basse température sur les éthers d'ynols, conduisant à une espèce instable à température ambiante, qui peut être protonnée à basse température pour isoler l'éther d'énol correspondant. La réaction d'organocuvrique avec l'éthoxyéthynyle est totalement régiosélective, en accord avec la polarité naturelle de la triple liaison, et l'addition *syn* sélective procure exclusivement l'éther d'énol *Z*. Par contre, la réaction avec des éthers acétyléniques substitués par un groupement alkyle conduit à un mélange presque équimolaire des deux régioisomères. Cette tendance peut être expliquée par les effets électroniques opposés des substituants alkyl et alkoxy sur la triple liaison.

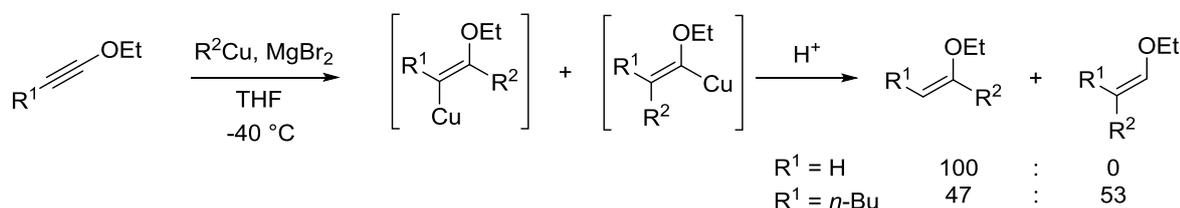


Schéma 156 : Régiosélectivité de la carbocupration des éthoxyalcynes

La nucléophilie du vinyl-cuivre intermédiaire a par la suite été exploitée afin de conduire aux éthers d'énols disubstitués présentés dans le Schéma 157.

<sup>164</sup> Alexakis A., Cahiez G., Normant J. F., Villieras J. *Bull. Soc. Chim. Fr* **1977**, 693.

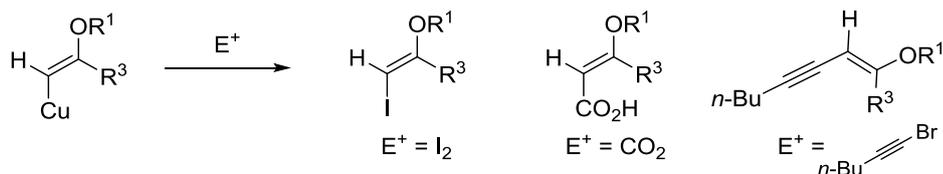


Schéma 157 : Fonctionnalisation directe du vinyl-cuivre intermédiaire

Le groupe de Marek s'est beaucoup intéressé à ces réactions de carbocupration en parvenant à contrôler leur régiosélectivité.<sup>165</sup> La réaction d'un cuprozincique, formé *in situ* à partir d'un organomagnésien et d'un sel de cuivre<sup>1</sup> en présence de bromure de zinc, sur l'éther d'ynol **184** conduit quasi-exclusivement à l'éther d'énol **185**, issu de l'addition sur le carbone électrophile de la triple liaison. La régiosélectivité inverse a pu être obtenue en jouant sur l'effet orienteur d'un hétéroatome introduit sur le substituant de l'éther d'ynol. Ainsi la carbocupration du dérivé THP **186** a été réalisée dans des conditions plus classiques avec une régiosélectivité totale pour former **187** (Schéma 158).

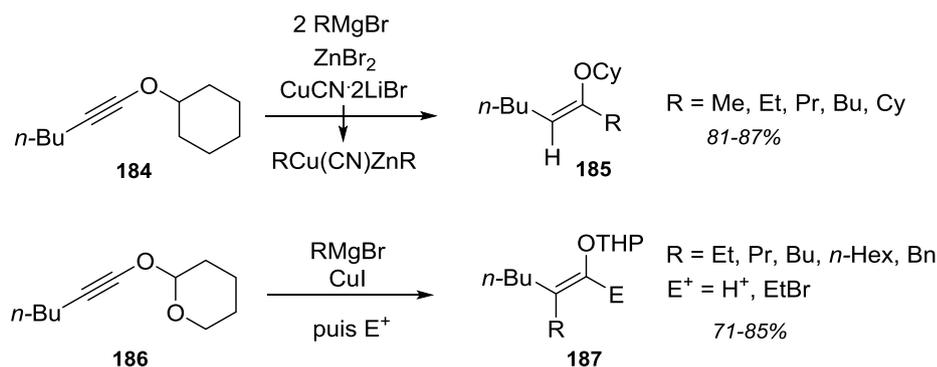


Schéma 158 : Carbocupration régiosélective des éthers acétyléniques

Les organolithiens sont eux aussi capables de s'ajouter sur les alcyne oxygénés. Cependant, lors de réactions intermoléculaires, le vinyl-lithien intermédiaire élimine facilement un alkoxyde de lithium pour générer l'alcyne correspondant (Schéma 159).<sup>166</sup>

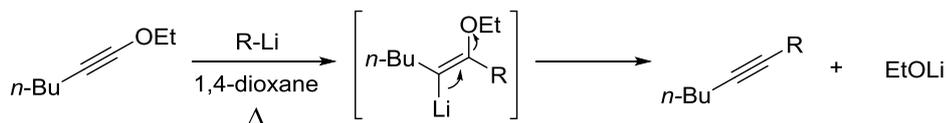


Schéma 159 : Carbolithiation intermoléculaire des éthers d'ynols

<sup>165</sup> a) Levin L., Basheer A., Marek I. *Synlett* **2010**, 329; b) Basheer A., Marek I. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, 6.

<sup>166</sup> Kooyan J. G. A., Hendriks H. P. G., Montijn P. P., Brandsma L., Arens J. F. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1968**, 87, 69.

Ainsi, seules quelques réactions intramoléculaires ont été conduites efficacement. La cyclisation de composés du type **XVIII** a été décrite par Funk, elle permet la formation de cycles à cinq et six chaînons.<sup>167</sup> La cyclisation a lieu sur le carbone électrophile de la triple liaison lorsque le carbanion n'est pas encombré. Par contre dans le cas d'un lithien encombré la cyclisation cinétiquement favorisée est obtenue conduisant au cycle à cinq chaînons (Schéma 160).<sup>168</sup>

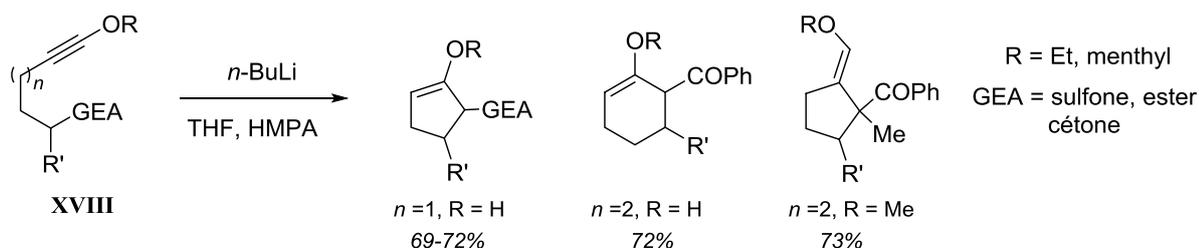


Schéma 160 : Carbolithiation intramoléculaire des alkoxyalcynes par des carbanions stabilisés

Une cyclisation analogue a été rapportée par le groupe de Daoust.<sup>169</sup> Le traitement d'un éther d'ynol iodé **188** par le *n*-butyllithium à basse température génère un carbanion qui cyclise à température ambiante. La formation exclusive du cyclopentane via une cyclisation 5-*exo* est en désaccord avec la polarité naturelle de la triple liaison, indiquant que la réaction est sous contrôle cinétique (Schéma 161). Le vinyl-lithien intermédiaire a été piégé *in situ* par différents électrophiles pour former des éthers d'énols trisubstitués.

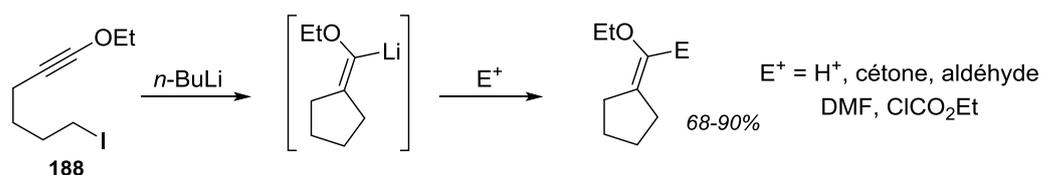


Schéma 161 : Carbolithiation des éthers d'ynols – Synthèse d'*exo*-méthylèncyclopentanes substitués

### • Additions radicalaires

L'addition d'un radical carboné sur la triple liaison des alkoxyalcynes a été rapportée par le groupe de Yoshida.<sup>170</sup> La cyclisation du composé **189** en présence d'hydrure de

<sup>167</sup> Funk R. L., Bolton G. L., Brummond K. M., Ellestad K. E., Stallman J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7023.

<sup>168</sup> Pour les règles de cyclisations anioniques et radicalaires des alcynes, voir : Alabugin I. V., Gilmore K., Manoharan M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12608.

<sup>169</sup> Hanna R., Daoust B. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 92.

<sup>170</sup> Ohnuki T., Yoshida M., Simamura O. *Chem. Lett.* **1972**, 797.

tributylétain conduit à l'*exo*-méthylèncyclopentane **190** avec un bon rendement. La régiosélectivité de la cyclisation est une nouvelle fois sous contrôle cinétique.

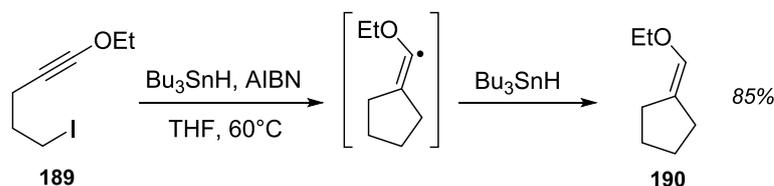


Schéma 162 : Cyclisation radicalaire du 1-éthoxy-5-iodopent-1-yne

Un processus intermoléculaire a ensuite été développé par Daoust, employant cette fois un radical stabilisé.<sup>171</sup> L'iodoacétate d'éthyle est additionné aux éthers d'ynols en présence du couple triéthylborane/O<sub>2</sub> pour former des éthers d'énols iodés trisubstitués (Schéma 163). La méthodologie a été étendue à différents radicaux stabilisés, avec toujours une bonne efficacité et une excellente stéréosélectivité en faveur de l'alcène *E*.

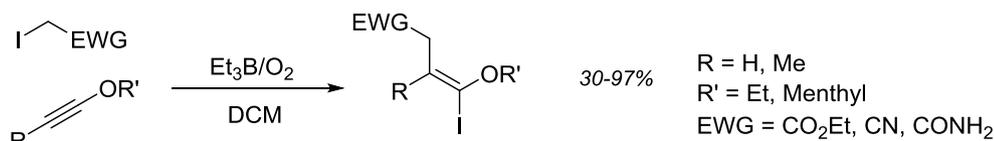


Schéma 163 : Addition intermoléculaire de radicaux stabilisés aux alkoxyalcynes

Pour conclure sur cette rapide étude bibliographique, on peut dégager quatre grands types de transformations des éthers acétyléniques : les cycloadditions, la formation de cétènes, l'oléfination de composés carbonylés et la transformation en éthers d'énols substitués. De plus, nous avons vu que la triple liaison des éthers d'ynols peut être activée par différents métaux de transition. Afin de valoriser les oxypropargylamines préparées suivant notre méthodologie, nous pouvons envisager une dérivatisation de la triple liaison pour construire des amines chirales fonctionnalisées, mais aussi une éventuelle cyclisation sur l'alcyne hétérosubstitué de la copule chirale, cette dernière possédant trois sites nucléophiles potentiels (Figure 18).

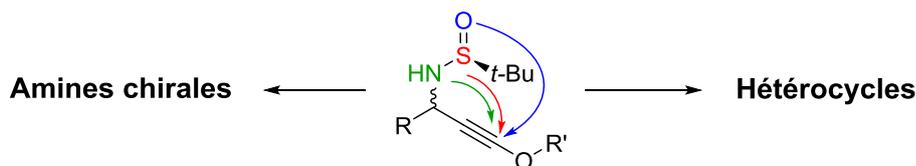


Figure 18 : Transformations des alkoxypropargylamines

<sup>171</sup> Longpré F., Rusu N., Larouche M., Hanna R., Daoust B. *Can. J. Chem.* **2008**, 86, 970.

## II. Transformation des alkoxypropargylamines

### II.A. Préparation d'amines fonctionnalisées

- Conversion en aminoesters

La première transformation envisagée fut une simple hydrolyse de l'éther d'ynol. Il est intéressant de pouvoir conserver la copule chirale lors de cette transformation afin d'obtenir des  $\beta$ -aminoesters *N*-protégés. Le groupement *tert*-butanesulfinyle est sensible aux conditions acides, notamment en présence de nucléophiles oxygénés comme des alcools. Ainsi, des conditions sélectives devaient être mises au point. Les conditions classiques pour l'hydrolyse des éthers d'ynols emploient l'acide sulfurique dilué dans l'eau, ou dans un alcool, et le composé **136a** a d'abord été soumis à ces conditions (Schéma 164). Le substrat est rapidement consommé à 0 °C, mais seule une trace de l'ester **191** a été détectée dans ces conditions.

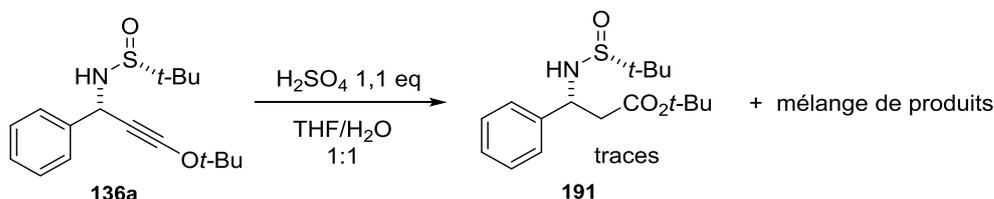


Schéma 164 : Hydrolyse de **136a** par l'acide sulfurique

D'autres acides plus doux ont alors été mis en réaction avec **136a** en présence de méthanol dans le but de générer un ester méthylique (Schéma 165). Un traitement par l'acide camphorsulfonique à 0 °C convertit complètement le produit de départ en une heure, conduisant à un mélange de produits dans lequel l'ester **192a** est minoritaire. Lorsque le substrat est laissé vingt-quatre heures dans une solution de méthanol saturée en chlorure d'ammonium, on observe la formation de l'ester désiré, accompagné de plusieurs sous-produits probablement issus de la désulfinylation du composé. Par contre, quand **136a** est traité par l'acide trifluoroacétique en présence de méthanol dans le dichlorométhane, la formation de l'ester **192a** est plus propre et il devient majoritaire dans le brut réactionnel.

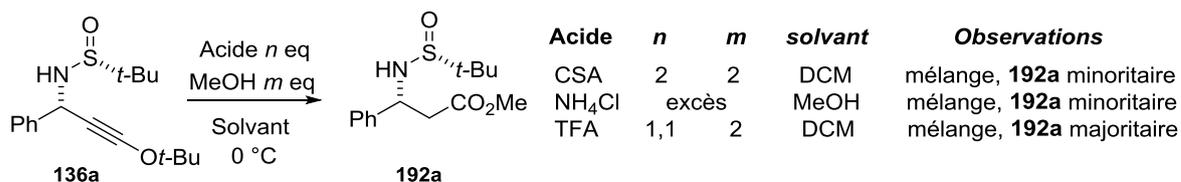
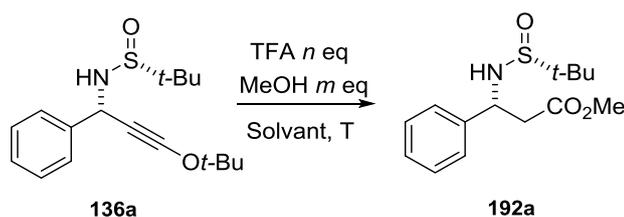


Schéma 165 : Méthanolyse en présence de différents acides

Les conditions employant le TFA ont été optimisées afin de rendre l'hydrolyse plus sélective (Tableau 12). Lorsque le solvant de réaction est le méthanol, on observe un mélange de seulement trois produits avec une conversion en ester de 65% environ, que l'on utilise un ou deux équivalents d'acide (entrées 1,2). Le traitement par deux équivalents de TFA et de méthanol à -80 °C dans le DCM aboutit à une hydrolyse beaucoup plus propre lors de la remontée en température. Ainsi, si la réaction est stoppée autour de 0 °C, on obtient un mélange de l'ester méthylique désiré et de son analogue *tert*-butylique (entrée 3). Enfin, quand cette même réaction est ensuite laissée à température ambiante durant une heure, l'ester méthylique **192a** est isolé avec un très bon rendement de 92% (entrée 4).

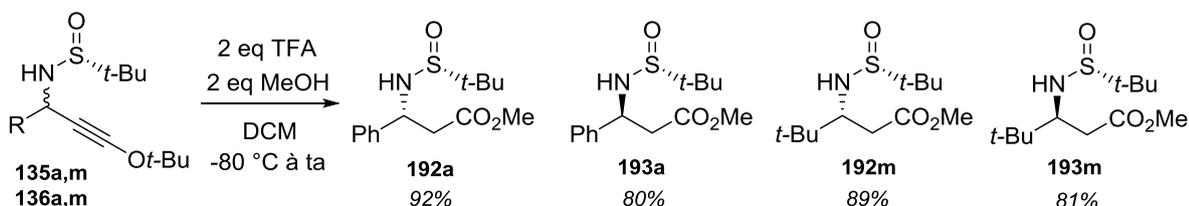


Entrée	<i>n</i>	<i>m</i>	T (°C)	Solvant	Conv (%)	Rendement (%)
1	1	excès	0	MeOH	65	
2	2	excès	0	MeOH	65	
3	2	2	-80 à 0	DCM	100	Mélange d'esters
4	2	2	-80 à ta	DCM	100	92%

Tableau 12 : Optimisation des conditions de méthanolyse de l'éther d'ynol

Ces dernières conditions ont été appliquées à plusieurs propargylamines oxygénées pour préparer les  $\beta$ -aminoesters diastéréopurs présentés dans le Schéma 166. Les deux

diastéréoisomères semblent se comporter de la même manière vis-à-vis de la réaction, et sont convertis avec des efficacités comparables. Nous avons donc mis au point une voie de synthèse alternative à l'addition d'un énolate d'ester sur les sulfinylimines, réaction décrite par Ellman en 2002,<sup>172</sup> avec toutefois une plus grande flexibilité puisque seule notre méthode ouvre l'accès aux deux diastéréoisomères des  $\beta$ -sulfinamido-esters.

Schéma 166 : Préparation de  $\beta$ -sulfinamido esters

### • Cycloaddition intramoléculaire

Inspirés par les travaux de Minehan sur la cycloaddition [2+2] de cétènes dérivés de *tert*-butoxyalcynes parus au cours de notre étude,<sup>146</sup> nous avons voulu appliquer cette transformation à notre substrat. Seul un exemple a été décrit en série azotée, et la réussite de notre cycloaddition constituerait une voie d'accès asymétrique au squelette 3-azabicyclo[3.2.0]heptan-6-one (Schéma 167).

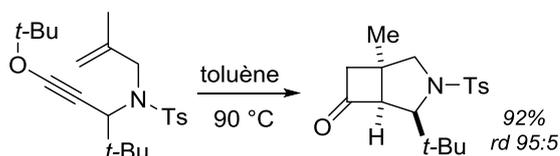


Schéma 167 : Travaux de Minehan – Application à notre substrat

Les composés **136a** et **136m** ont été *N*-méthallylés dans des conditions non-optimisées, et les produits obtenus ont été chauffés à 90 °C dans le toluène pendant deux heures (Schéma 168). L'analyse des bruts réactionnels montre clairement l'absence des groupements *tert*-butanesulfinyle et méthallyle. En outre, on observe majoritairement un mélange de deux dérivés présentant un système éthylénique *trans*, faisant penser à un système cinnamique dans le cas de **194a**.

<sup>172</sup> Tang T. P., Ellman J. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7819.

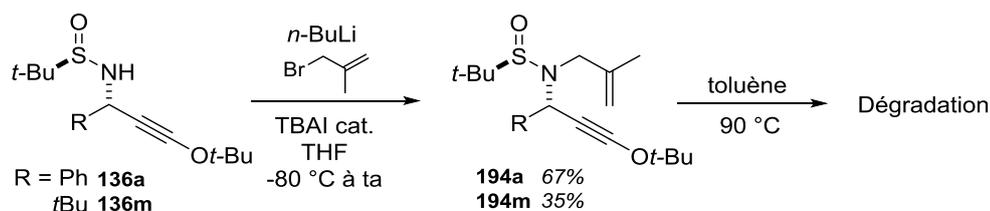


Schéma 168 : Tentative de cycloaddition [2+2] intramoléculaire

Il semblerait que la présence du groupement *tert*-butanesulfinyle soit problématique. La dégradation des propargylamines pourrait être expliquée par une interaction de la copule avec le cétène suivant une des deux voies proposées dans le Schéma 169. La cyclisation par l'atome de soufre ou d'oxygène du sulfinamide génèrerait une espèce zwitterionique, qui se réarrangerait avec la rupture de la liaison C-N et destruction du centre asymétrique carboné. Une dégradation des acyl-sulfoximines ou acyl-sulfinimides ainsi formés aboutirait aux dérivés  $\alpha,\beta$ -insaturés observés dans le brut réactionnel. Nous nous attarderons plus longuement sur l'interaction entre la copule chirale et l'éther d'ynol dans la dernière partie de ce chapitre.

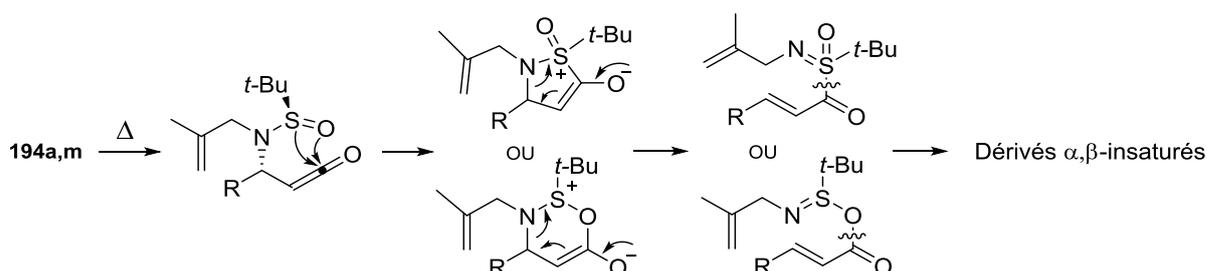


Schéma 169 : Voie de dégradation possible des substrats

Cette courte étude montre clairement que la présence du groupement sulfinyle peut être un frein à la transformation de l'éther acétylénique. Il était donc important de pouvoir sélectivement oxyder l'atome de soufre en présence de la triple liaison oxygénée afin d'obtenir les sulfonamides correspondants (Schéma 170).

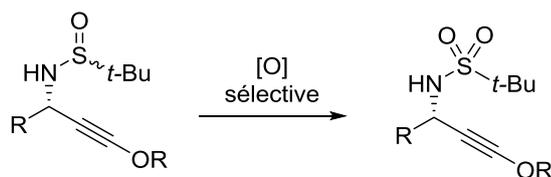


Schéma 170 : Oxydation sélective en sulfonamide

### • Oxydation en sulfonamide

L'oxydant le plus souvent décrit pour la transformation des sulfinamides en sulfonamides est l'acide *m*éto-chloroperbenzoïque. Cependant ce dernier est par définition acide et réagit avec les oléfines riches en électrons : son application à notre substrat s'annonçait donc délicate. Il existe tout de même des exemples d'oxydation sélective de *tert*-butanesulfinamides par le *m*-CPBA en présence d'alcynes, et nous avons voulu évaluer sa réaction avec le composé **136a**. Avant utilisation, le *m*-CPBA a été lavé par une solution d'hydrogénocarbonate de sodium afin d'en retirer l'acide *m*-chlorobenzoïque.

Le traitement de **136a** par le peracide purifié à 0 °C pendant cinq minutes provoque une dégradation significative du substrat (~65%) : le sulfonamide **195** est tout de même observé en mélange avec le produit de départ en proportions 1:3 (Schéma 171).

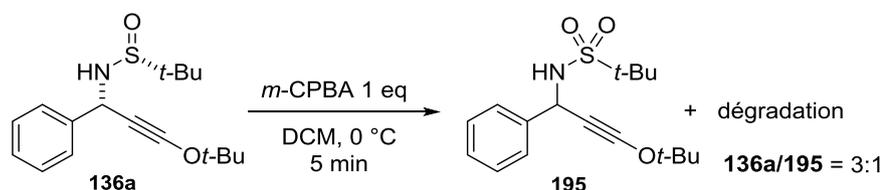
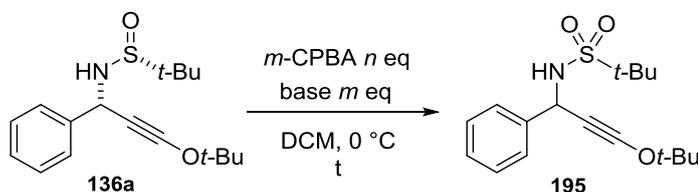


Schéma 171 : Oxydation de **136a** par le *m*-CPBA

L'acide benzoïque généré durant la réaction peut être la cause de cette dégradation, ainsi différentes bases ont été combinées à l'oxydant dans le but limiter la dégradation. Le pKa du péricide est de 7,6 et celui de l'acide correspondant de 3,8 ; la base idéale devrait donc posséder un pKa intermédiaire. L'effet de quelques bases sur l'oxydation par le *m*-CPBA a été étudié et les résultats sont présentés dans le Tableau 13.

Le traitement par un équivalent d'oxydant en présence d'un excès de NaHCO<sub>3</sub> conduit en trente minutes à une dégradation totale du substrat (entrée 1). Dans les mêmes conditions, l'utilisation de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> permet d'observer un mélange des deux composés, accompagné d'une dégradation significative (entrée 2). Lorsque la même réaction est laissée une heure à 0 °C, on obtient une conversion et une dégradation légèrement supérieures (entrée 3). Lors de l'utilisation de deux équivalents de péricide, le substrat est totalement dégradé en une heure (entrée 4). Le passage à la lutidine s'est révélé plus efficace et en vingt minutes, la sulfone désirée est majoritaire et la dégradation moins importante qu'avec les bases minérales (entrée 5). Par contre, si la réaction est laissée jusqu'à consommation totale du sulfinamide (2h), seule de la dégradation est observée dans le brut réactionnel (entrée 6). Enfin, des conditions

biphasiques utilisant une solution saturée en NaHCO<sub>3</sub> n'ont pas permis d'améliorer le rapport **136a/195** ni de limiter la dégradation du substrat (entrées 7,8).



Entrée	<i>n</i>	Base (pKa)	<i>m</i>	<i>t</i> (min)	136a/195	Dégradation estimée
1	1	NaHCO <sub>3</sub> (6,3)	2	30	0 : traces	> 95%
2	1	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (10)	2	10	3 : 1	50%
3	1	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	2	60	2,7 : 1	60%
4	2	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	3	60	0 : traces	> 95%
5	1	2,6-lutidine (6,6)	1,5	20	1 : 2	< 20%
6	1	2,6-lutidine	1,5	120	0 : 0	> 95%
7	1	aq. NaHCO <sub>3</sub>	excès	20	2,2 : 1	50%
8	3	aq. NaHCO <sub>3</sub>	excès	120	2.1 : 1	60%

Tableau 13 : Oxydation de **136a** par le *m*-CPBA en présence de bases

La présence d'acide ne semble pas être la seule cause de dégradation, qui pourrait aussi être issue de l'oxydation de la triple liaison conduisant à un mélange complexe de produits. Nous avons alors testé d'autres oxydants pour la conversion des sulfinamides en sulfonamides. Le traitement de **136a** par l'oxaziridine de Davis à 0 °C n'aboutit qu'à la dégradation totale du substrat avec formation de la tosylimine **122a** (Schéma 172).

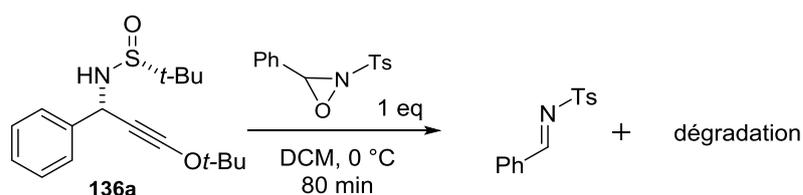
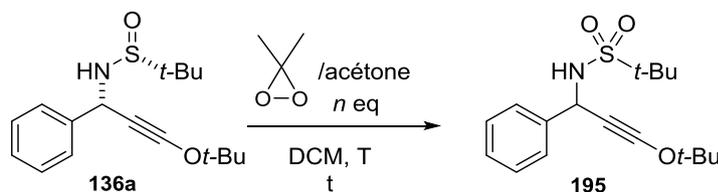


Schéma 172 : Réaction de **136a** avec l'oxaziridine de Davis

Le diméthyl-dioxirane est lui aussi capable de réaliser cette oxydation. Ainsi, une solution de DMDO dans l'acétone (~0,1 M) a été préparée suivant la méthode de

Waldemar,<sup>173</sup> puis mise en réaction avec **136a** dans le dichlorométhane (Tableau 14). Le traitement du sulfonamide par une solution fraîchement préparée de DMDO à 0 °C conduit à une dégradation quasi-totale du substrat (entrée 1). Néanmoins, un suivi CCM montre une réaction propre après cinq minutes. La même réaction a donc été arrêtée après cinq minutes et le sulfonamide est alors majoritaire dans le brut réactionnel, avec une dégradation moins importante que précédemment (entrée 2). La solution de DMDO a été séchée sur K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> et conservée vingt heures à -20 °C sur tamis moléculaire activé. La solution sèche ainsi obtenue a été dosée à 0,025 M et utilisée pour l'oxydation. À 0 °C, le traitement de **136a** par un équivalent de DMDO sec conduit au sulfonamide désiré avec une faible dégradation mais une conversion incomplète (entrée 3). Par contre lorsque la réaction est conduite à -15 °C avec un petit excès d'oxydant, la conversion est totale et les produits de dégradation minoritaires (entrée 4). La *N*-busyloxypropargylamine **195** est alors isolée avec un rendement de 87%.



Entrée	DMDO	<i>n</i>	T (°C)	<i>t</i> (min)	136a/195	Dégradation estimée	Rendement
1	Fraichement préparé (~0,1M)	1	0	10	0 : traces	> 95%	
2	Fraichement préparé (~0,1M)	1	0	5	1 : 2	< 20%	
3	Solution séchée (0,025M)	1	0	5	1 : 4,5	< 20%	
4	Solution séchée (0,025M)	1,3	-15	5	0 : 1	< 5%	87%

Tableau 14 : Oxydation sélective de **136a** par le DMDO

Des conditions pour l'oxydation sélective de **136a** en sulfonamide ont été mises au point, constituant une voie d'accès efficace aux *N*-busyl-alkoxypropargylamines énantiopures. Cette transformation permet d'envisager des versions asymétriques des réactions développées en série alkoxypropargylsulfonamide par Minehan ou encore Hashmi.

<sup>173</sup> Waldemar A., Bialas J., Hadjiarapoglou L. *Chem. Ber.* **1991**, 124, 2377.

### • Réduction contrôlée de la triple liaison

La monoréduction stéréocontrôlée des oxypropargylamines conduirait à des  $\alpha$ -sulfinamido éthers d'énols diastéréopurs de hauts potentiels synthétiques. Dans cette optique, une réduction par  $\text{LiAlH}_4$  de **136a** fut dans un premier temps envisagée afin d'obtenir sélectivement l'éther d'énol *E* (Schéma 173). Malheureusement, les conditions décrites n'ont conduit qu'à une dégradation totale du substrat de départ et aucun proton éthylénique n'a été observé par RMN du brut réactionnel.

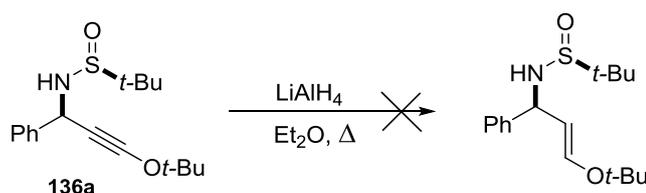


Schéma 173 : Tentative de réduction de **136a** par  $\text{LiAlH}_4$

La formation des éthers d'énols *Z* par hydrogénation ménagée a ensuite été étudiée (Schéma 174). Le sulfinamide **136a** a été mis en présence de palladium sur sulfate de baryum dans la pyridine, sous une atmosphère d'hydrogène, conditions classiques pour l'hydrogénation ménagée des alcynes. Après deux heures de réaction on observe une conversion en éther d'énol de 85% et une réaction très propre. Cependant, sur une même durée, l'utilisation de palladium sur charbon dans le THF fournit très efficacement le produit de monohydrogénation **196a**, sans trace de surréduction. Le composé **136m** a aussi été réduit dans ces conditions pour conduire à **196m** avec cette fois environ 3% de surréduction.

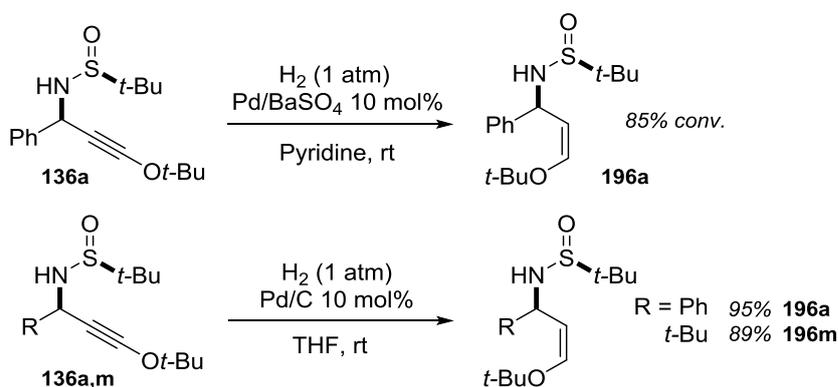
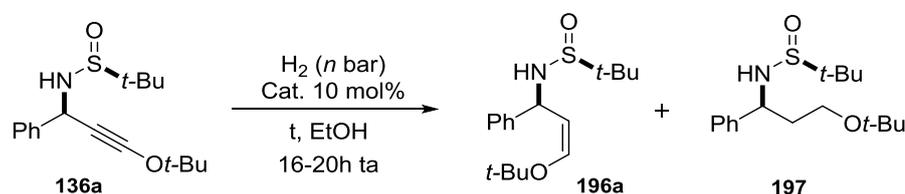


Schéma 174 : Hydrogénation ménagée des *tert*-butoxypropargylamines

L'hydrogénation ménagée de la triple liaison avec un catalyseur non empoisonné est un résultat surprenant. Ainsi, d'autres conditions et catalyseurs ont été évalués pour aller jusqu'à la double hydrogénation de **136a** (Tableau 15).

L'utilisation du palladium sur charbon dans l'éthanol sous haute pression conduit exclusivement au composé monohydrogéné après trois heures de réaction, et à environ 30% de surréduction en **197** après vingt-quatre heures (entrées 1,2). Dans des conditions similaires, l'utilisation de divers catalyseurs tels que l'hydroxyde de palladium, l'oxyde de platine ou encore le rhodium sur charbon ne procurent pas de meilleurs résultats et une dégradation significative est parfois observée (entrées 3, 4, 5). Enfin, le substrat est totalement dégradé par le complexe  $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  après vingt heures de réaction sous haute pression (entrée 6).



Entrée	Cat	<i>n</i>	<i>t</i> (h)	196a/197	Observation
1	Pd/C	80	3	100 : 0	propre
2	Pd/C	90	24	70 : 30	propre
3	Pd(OH) <sub>2</sub>	85	16	80 : 20	~10% dégradation
4	PtO <sub>2</sub>	85	16	90 : 10	propre
5	Rh/C	85	20	90 : 10	~15% dégradation
6	$[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$	85	20	0 : 0	dégradation

Tableau 15 : Tentatives de double hydrogénation de l'éther d'ynol **136a**

L'hydrogénation totale de l'éther d'ynol **136a** n'a pas été possible dans les différentes conditions testées. L'explication pourrait être un empoisonnement du catalyseur par le substrat, ce dernier possédant un atome de soufre susceptible d'interagir avec le métal. L'hydrogénation ménagée du substrat en est par conséquent facilitée et les éthers d'énols  $\alpha$ -chiraux **196a** et **196m** facilement obtenus apparaissent alors comme des substrats valorisables.

## • Transformations de l'éther d'énol **196a**

Les éthers d'énols sont capables de subir diverses transformations. La polarisation de leur double liaison en fait de bons partenaires dans des réactions de cycloadditions, et leur caractère électroenrichi permet de réaliser diverses additions électrophiles très régiosélectives. La fonctionnalisation de l' $\alpha$ -sulfinamido éther d'énol **196a** devrait créer un à deux centres asymétriques dont on peut espérer que la configuration soit contrôlée par la copule ou le centre adjacent.

### ○ Réactions de cycloadditions

La thématique historique de notre laboratoire étant la réactivité des cétones, particulièrement en cycloaddition [2+2], la réaction de **196a** avec le diméthylcétène a tout d'abord été étudiée (Schéma 175). Le cétène est généré par addition lente du chlorure d'isobutyryle sur un mélange de **196a** et de triéthylamine dans le toluène à 70 °C. La réaction est laissée douze heures à cette température et le substrat est alors entièrement consommé. L'analyse du brut réactionnel montre un mélange complexe issu de la dégradation de **196a** et aucune trace de cyclobutanone n'a été détectée. Il est possible que l'interaction du cétène avec la copule chirale soit responsable de ce résultat, les cétones étant très réactifs vis-à-vis des nucléophiles.

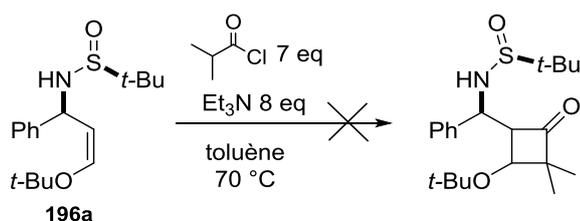


Schéma 175 : Tentative de cycloaddition [2+2] avec un cétène

La cycloaddition 1,3-dipolaire avec l'aldonitrone **198** a ensuite été étudiée. La cycloaddition des nitrones avec les éthers d'énols encombrés nécessite souvent de hautes températures, mais peuvent être conduites dans des conditions plus douces en présence d'acides de Lewis. Deux types de conditions décrites dans la littérature pour la cycloadditions d'éthers d'énols *tert*-butyliques ont donc été appliquées à **196a** (Schéma 176). La réaction en présence d'un équivalent de TMSOTf<sup>174</sup> ou d'une quantité catalytique de [PdCl<sub>2</sub>(PhCN)<sub>2</sub>]<sup>175</sup>

<sup>174</sup> Camiletti C., Dhavale D. D., Gentiluccia L., Trombini C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 3157.

<sup>175</sup> Hori K., Ito J., Ohta T., Furukawa I. *Tetrahedron* **1998**, 54, 12737

conduisent au même résultat. L'analyse des bruts réactionnels révèle l'absence du sulfinamide indiquant la dégradation du substrat, et la nitronne de départ est alors le seul composé identifiable.

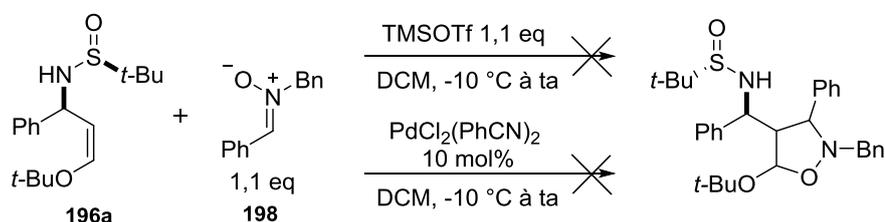


Schéma 176 : Tentative de cycloaddition 1,3-dipolaire avec une aldonitrone

Enfin, **196a** a été mis en présence de crotonaldéhyde sous haute pression afin de former un cycle par une réaction d'hétéro Diels-Alder à demande inverse (Schéma 177). Il est connu que les hautes pressions accélèrent parfois ce type de cycloadditions. Après vingt-quatre heures à température ambiante sous 15 kbar de pression, l'éther d'énol de départ **196a** est intégralement récupéré. L'addition d'un sel d'euprium décrit pour activer les hétérocyclisations [4+2] avec le crotonaldéhyde<sup>176</sup> conduit au même résultat. L'encombrement autour de la fonction éther d'énol pourrait être la cause du non-fonctionnement de cette dernière cycloaddition.

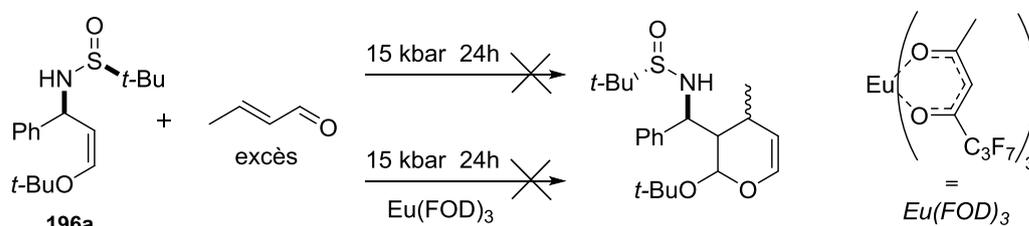


Schéma 177 : Tentative de cyclisation [4+2] avec le crotonaldéhyde

#### ○ Additions électrophiles sur l'éther d'énol

Par analogie avec la chimie des éthers d'énols silylés, la réaction de l'éther d'énol *tert*-butylique **196a** avec une source d'halogène ou d'oxygène positif pourrait permettre d'accéder à des aldéhydes  $\alpha,\beta$ -disubstitués du type **XIX** (Schéma 178).

<sup>176</sup> Dujardin G., Martel A., Brown E. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8647.

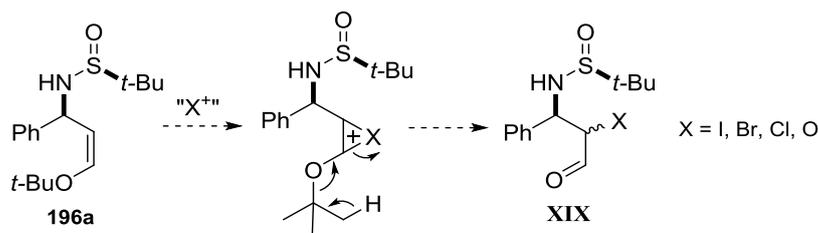


Schéma 178 : Addition électrophile sur l'éther d'énol

Le traitement de **196a** par le NIS dans le THF conduit à un mélange complexe majoritairement constitué de cinnamaldéhyde. L'utilisation du NCS aboutit à un résultat similaire alors que la réaction avec le NBS génère quasi exclusivement du cinnamaldéhyde. On peut tenter d'expliquer cette dégradation par une voie impliquant la *S*-halogénéation du sulfinamide : il est connu que les sulfoxydes sont réactifs vis-à-vis des donneurs d'halogène positifs.<sup>177</sup> L'espèce cationique ainsi formée subirait une élimination spontanée avec perte d'isobutène conduisant à l'aldéhyde  $\alpha,\beta$ -insaturé (Schéma 179).

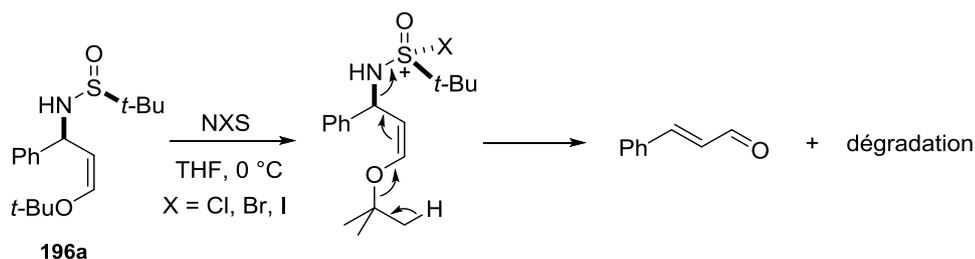
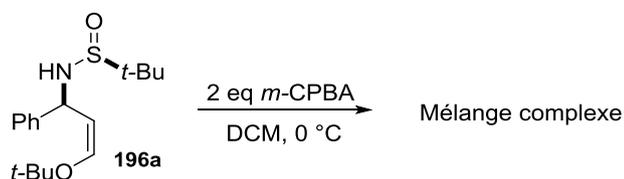


Schéma 179 : Tentative d'halogénéation de 196a

Le composé **196a** a par ailleurs été traité par deux équivalents de *m*-CPBA dans le dichlorométhane dans le but de réaliser l'oxydation du soufre ainsi que l'époxydation de l'éther d'énol. Le substrat est rapidement consommé et un mélange de produits difficilement identifiables ne présentant pas de pic d'aldéhyde dans son spectre RMN est obtenu.

Schéma 180 : Réaction de 196a avec le *m*-CPBA

<sup>177</sup> Durst T., Tin K.-C. *Can. J. Chem.* **1971**, *49*, 2374.

○ Hydroboration-oxydation

L'hydroboration-oxydation d'éthers d'énols cycliques  $\alpha$ -chiraux a récemment fait l'objet d'études dans notre laboratoire,<sup>44a</sup> et les conditions développées ont été appliquées à **196a** (Schéma 181). L'aminoalcool **199** est alors obtenu avec 66% de rendement, sous forme de deux diastéréoisomères en proportion 45:55. La faible induction par le groupement sulfinyle ne nous a pas poussés à optimiser la réaction.

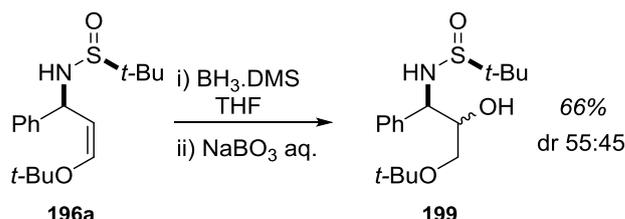


Schéma 181 : Hydroboration-oxydation de 196a

Les *tert*-butoxypropargylsulfinamides ont été convertis en  $\beta$ -aminoesters, en sulfonamide correspondant ainsi qu'en éther d'énol, et ce dernier a montré une certaine instabilité lors de plusieurs tentatives de transformation. Nous nous sommes en parallèle penchés sur l'étude de l'activation des alkoxyalcynes par des métaux de transition.

## II.B. Cyclisation par catalyse métallique

Les nombreux exemples de transformation des éthers d'ynols par catalyse métallique nous ont poussés à évaluer l'effet de quelques métaux de transition sur les alkoxypropargylsulfinamides. Nous espérons que la cyclisation du sulfinamide sur la triple liaison soit plus facilement contrôlable dans ces conditions, afin d'éviter la dégradation observée lors des tentatives de cycloaddition [2+2]. La cyclisation par l'atome d'azote pourrait produire des aziridines ou des  $\beta$ -lactames éthers d'énols. Les cyclisations par l'atome de soufre ou d'oxygène pourraient quant à elles former des hétérocycles plus exotiques (Schéma 182).

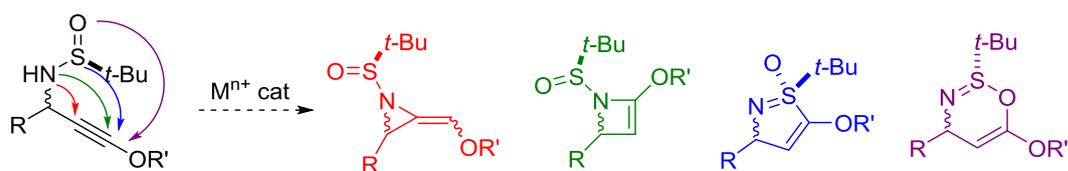
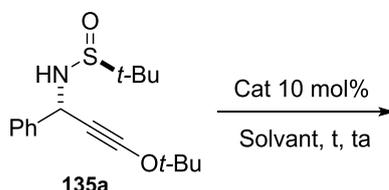


Schéma 182 : Cyclisations possibles des oxypropargylsulfinamides

### • Cyclisation des *tert*-butoxypropargylsulfinamides

Le composé **135a** a dans un premier temps été exposé à différents métaux et complexes métalliques et les résultats sont présentés dans le Tableau 16.



Entrée	Cat	Solvant	t (min)	Observation
1	AuNTf <sub>2</sub>	DCM	60.	Mélange complexe
2	AuCl <sub>3</sub>	DCM	15	Dégradation, dérivé cinnamique mino
3	Cu[MeCN] <sub>4</sub> PF <sub>6</sub>	MeCN	960	Dégradation
4	AgNTf <sub>2</sub>	DCM	60	Dégradation, dérivé cinnamique mino
5	AgOTf	DCM	60	Dégradation, dérivé cinnamique majo
6	AgSbF <sub>6</sub>	DCM	60	Cinnamate d'éthyle majo
7	AgSbF <sub>6</sub>	MeCN	30	Dégradation, dérivé cinnamique majo
8	AgNO <sub>3</sub>	THF/MeOH	10	SM majo, traces de produits secondaires
9	AgNO <sub>3</sub>	THF/MeOH	60	Dégradation, cinnamate de méthyle
10	AgSbF <sub>6</sub>	THF (+ <i>n</i> -BuLi)	960	Dégradation, dérivé cinnamique majo

Tableau 16 : Réaction de **135a** avec quelques métaux de transition

Le traitement de **135a** par le catalyseur de Gagosz<sup>178</sup> convertit pleinement le substrat en une heure de réaction (entrée 1). Le brut réactionnel présente alors un mélange complexe de produits non identifiés. Sa purification procure un composé non identifié possédant quatre groupes *tert*-butyle mais aucun aromatique. L'utilisation du trichlorure d'or dégrade elle aussi **135a** et seul un dérivé cinnamique, accompagné de dégradation, a été observés par RMN (entrée 2). La mise en réaction avec un complexe de cuivre<sup>I</sup> conduit à une dégradation totale du substrat (entrée 3).

<sup>178</sup> Mézailles N., Ricard L., Gagosz F. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4133.

Différents sels d'argent ont ensuite été testés. La réaction avec le triflimidate d'argent provoque une dégradation et deux dérivés cinnamiques semblant minoritaires sont observés (entrée 4). Le triflate d'argent conduit plus sélectivement aux dérivés cinnamiques (entrée 5). L'hexafluoroantimonate d'argent s'est avéré encore plus sélectif pour cette voie de dégradation. Son utilisation dans le dichlorométhane a permis d'isoler du cinnamate d'éthyle, dont la formation peut être due à la contamination du solvant par une trace d'éthanol (entrée 6). Ainsi, la réaction a été conduite dans l'acétonitrile et une dégradation quasi-totale du substrat est observée, avec la présence d'un dérivé cinnamique non identifié (entrée 7). Le traitement par le nitrate d'argent pendant dix minutes permet de récupérer majoritairement le composé de départ, et si la réaction est prolongée on obtient majoritairement du cinnamate de méthyle (entrées 8, 9). Enfin, dans le but de favoriser une éventuelle cyclisation par l'atome d'azote, le sulfinamide **135a** a été déprotonné puis mis en présence d'AgSbF<sub>6</sub>. La consommation du substrat est lente et il est totalement converti en seize heures, aboutissant majoritairement à un dérivé cinnamique non identifié (entrée 10).

La réaction de **135a** avec différents métaux de transition aboutit le plus souvent à la rupture de la liaison C-N et donc à la destruction du centre asymétrique carboné. Pensant que la présence d'un substituant aromatique pourrait favoriser cette rupture, le substrat aliphatique **135k** a alors été soumis à l'hexafluoroantimonate d'argent (Schéma 183). Comme précédemment, la réaction dans le dichlorométhane génère l'ester éthylique  $\alpha,\beta$ -insaturé, et la réaction dans l'acétonitrile conduit à un mélange de composés difficilement identifiables.

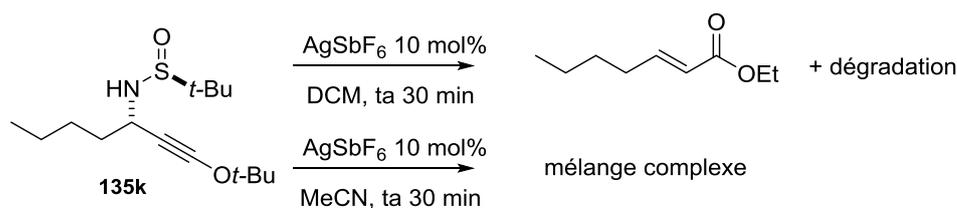
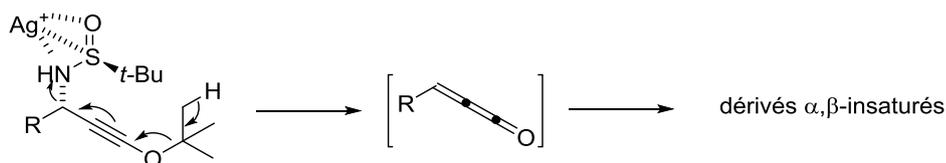


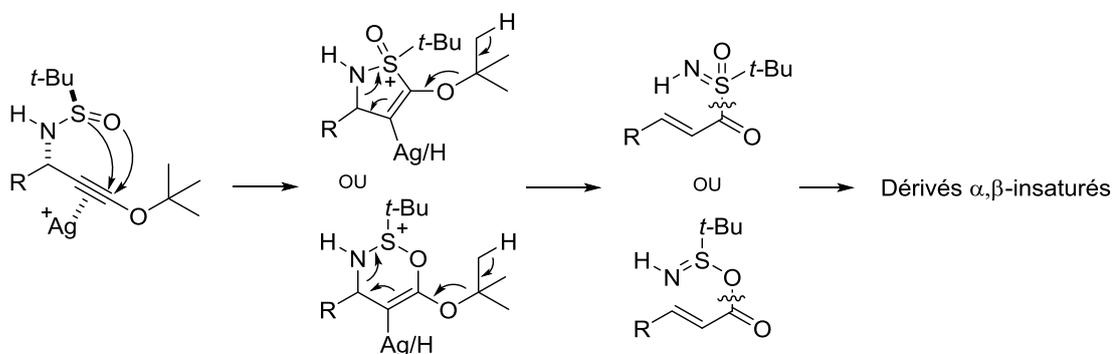
Schéma 183 : Dégradation de **135k** par l'hexafluoroantimonate d'argent

On peut proposer deux types de mécanisme plausibles pour cette dégradation :

Le premier impliquerait la complexation de l'argent avec le sulfinamide, ayant pour conséquence la fragilisation de la liaison C-N et permettant la formation d'un cumulène avec élimination d'isobutène. Cet intermédiaire subirait l'attaque d'un nucléophile externe pour conduire aux dérivés  $\alpha,\beta$ -insaturés observés (Schéma 184).

Schéma 184 : Mécanisme possible de dégradation des *tert*-butoxypropargylsulfonamides via un cumulène

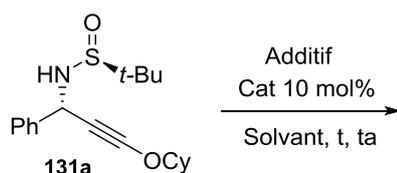
Le second est un mécanisme de dégradation analogue à celui montré dans le Schéma 169, faisant intervenir l'interaction du cation avec la triple liaison. Le sulfonamide viendrait cycliser sur l'alcyne par son atome de soufre ou d'oxygène pour conduire à une espèce cationique. Cette dernière subirait un réarrangement avec perte d'isobutène et coupure de la liaison C-N aboutissant à des dérivés  $\alpha,\beta$ -insaturés (Schéma 185).

Schéma 185 : Mécanismes possibles pour la dégradation des *tert*-butoxypropargylsulfonamides par cyclisation

La présence du substituant *tert*-butyle sur l'atome d'oxygène pourrait favoriser ces deux processus, par sa capacité à subir facilement une élimination. Ainsi, si un substituant plus robuste était présent on pourrait espérer changer l'issue de la réaction. Les cyclohexyloxypropargylsulfonamides ont donc fait l'objet d'une étude similaire.

### • Cyclisation des cyclohexyloxypropargylsulfonamides

Le composé **131a** a été à son tour exposé à différents métaux de transition. Les résultats sont présentés dans le Tableau 17. La réaction avec  $\text{PdCl}_2$  dégrade totalement le substrat en quatre-vingt-dix minutes (entrée 1), alors qu'avec  $\text{PtCl}_2$  le produit de départ est retrouvé après une heure de réaction, et totalement dégradé après quarante heures à température ambiante (entrées 2,3). Le catalyseur de Gagosz conduit à une dégradation rapide du substrat avec formation d'un composé non identifié majoritaire (entrée 4). Enfin, l'utilisation du nitrate d'argent en présence de méthanol et de nitrate de potassium permet d'isoler le produit de cyclisation du sulfonamide par son atome de soufre (entrée 4).

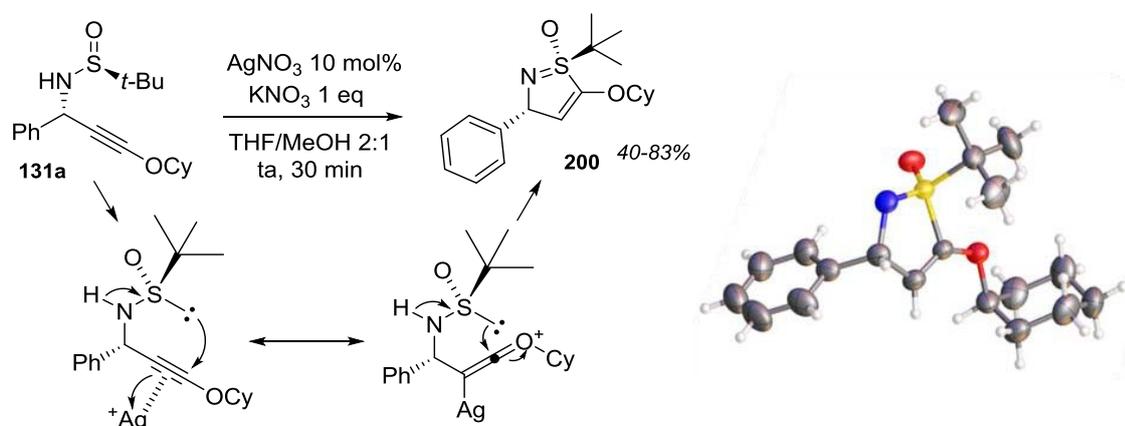


Entrée	Cat	Additif	Solvant	t (min)	Observation
1	PdCl <sub>2</sub>	aucun	MeCN	90	dégradation
2	PtCl <sub>2</sub>	aucun	DCM	60	pas de réaction
3	PtCl <sub>2</sub>	aucun	DCM	2400	dégradation
4	Au(NTf <sub>2</sub> )	aucun	DCM	60	produit non identifié majoritaire
5	AgNO <sub>3</sub>	KNO <sub>3</sub>	THF/MeOH (2 : 1)	30	cyclisation par le soufre r = 40-83% + produit secondaire

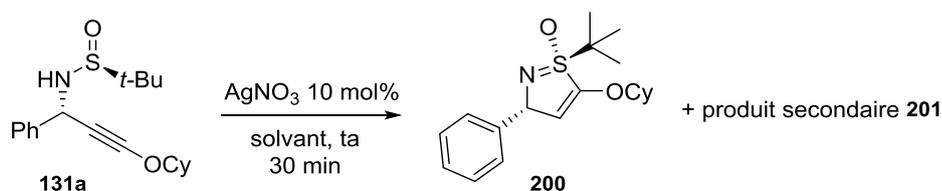
Tableau 17 : Réaction de 131a en présence de métaux de transition

Le produit est la sulfoximine cyclique **200**, issue de l'attaque nucléophile du soufre sur la triple liaison oxygénée (Schéma 186). Cette transformation et cette structure ne sont pas connues, mais on peut imaginer une activation analogue à celle décrite par Kozmin avec les silyloxyalcynes,<sup>149</sup> faisant intervenir une forme cétène-oxonium métallée dont la géométrie coude permettrait une cyclisation efficace par l'atome de soufre. Il pourrait être intéressant d'étudier l'interaction de l'argent avec la triple liaison afin de confirmer cette hypothèse.

Néanmoins, les rendements sont difficilement reproductibles, allant de 40 à 83%. De plus, un produit secondaire est souvent présent en proportions variables, accompagné de traces de la sulfinylimine **117a**.


 Schéma 186 : Mécanisme proposé pour la formation de la sulfoximine cyclique **200**

Afin de réaliser cette transformation de façon reproductible, les conditions ont été optimisées et les résultats sont résumés dans le Tableau 18. La présence de nitrate de potassium ne semble pas influencer sur la réaction (entrées 1,2), de même que son exposition à la lumière (entrée 3). L'introduction d'une faible quantité d'eau provoque une très forte dégradation du substrat avec toujours la présence du produit secondaire dans le brut réactionnel (entrée 4). La réaction dans le méthanol pur conduit à un mélange complexe de produits : **200** est observé en traces et un produit secondaire non-identifié **201** est alors majoritaire. Ce dernier est difficilement identifiable : il possède encore les groupements *tert*-butyle et cyclohexyle, ainsi qu'un proton éthylénique et un second porté par un hétéroatome. De plus, sa masse est identique à celle du produit de départ. Enfin, si la réaction est conduite dans le THF anhydre, la formation de la sulfoximine **200** est très propre, avec ou sans nitrate de potassium (entrées 6,7). Le composé cyclisé est alors isolé avec un rendement de 92% comme unique produit de la réaction.

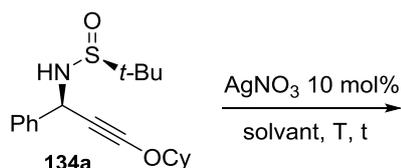


Entrée	KNO <sub>3</sub>	Solvant	Lumière	200/201	Dégradation	Rdt (%)
1	1 eq	THF/MeOH 2 : 1	oui	1 : 0,36	minoritaire	
2	sans	THF/MeOH 2 : 1	oui	1 : 0,6	minoritaire	
3	sans	THF/MeOH 2 : 1	non	1 : 0,45	minoritaire	
4	sans	THF/H <sub>2</sub> O 1000 : 1	non	1 : 0,46	forte	
5	sans	MeOH	oui	traces	très forte	
6	1 eq	THF	oui	1 : 0	traces	87
7	sans	THF	oui	1 : 0	traces	92

Tableau 18 : Optimisation de la cyclisation de 131a catalysée par le nitrate d'argent

Il était alors intéressant d'étudier la réactivité de l'autre diastéréoisomère du cyclohexyloxypropargylsulfinamide dans des conditions similaires, afin de voir s'il se comporte de la même façon (Tableau 19). Le composé **134a** a dans un premier temps été soumis aux conditions précédemment optimisées (entrée 1,2). La conversion du substrat est

plus lente, et après trente minutes, un mélange de **134a** et du produit secondaire **201** déjà observé précédemment est obtenu en proportions 1:0,15. De plus, après cinq heures de réaction à température ambiante, un mélange complexe de composés est observé, dans lequel **201** est majoritaire. Le chauffage au reflux de cette même réaction conduit à un résultat similaire avec une dégradation plus importante (entrée 3). Enfin, le traitement par le nitrate d'argent en présence de méthanol, avec ou sans nitrate de potassium, conduit assez proprement au produit **201** en trente minutes (entrées 4,5).



Entrée	Solvant	T (°C)	T (min)	Observation
1	THF	20	30	SM/ <b>201</b> . 1 : 0,15
2	THF	20	300	trace SM + <b>201</b> + dégradation
3	THF	66	300	<b>201</b> + dégradation
4	THF/MeOH (2:1)	20	30	<b>201</b> majo
5	THF/MeOH (2:1) + 1 eq KNO <sub>3</sub>	20	30	<b>201</b> majo

Tableau 19 : Tests de cyclisation du composé **134a** en présence de nitrate d'argent

Cette cyclisation présente un caractère diastéréodivergeant, puisque seul **131a** est capable de la subir efficacement. Cela pourrait être expliqué par une contrainte stérique défavorisant la conformation permettant une cyclisation : sur le composé **131a**, les groupements *tert*-butyle et phényle sont en *trans* dans la conformation qui place le doublet du soufre, l'azote et l'alcyne sur un même plan, aboutissant à la cyclisation. Par contre sur son diastéréoisomère **134a**, ces deux substituants sont en *cis*, on peut donc penser que cette conformation est défavorisée et la cyclisation par l'atome de soufre n'est pas observée (Schéma 187).

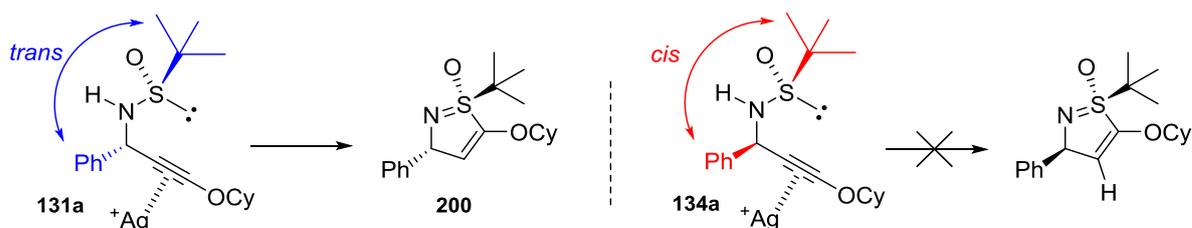
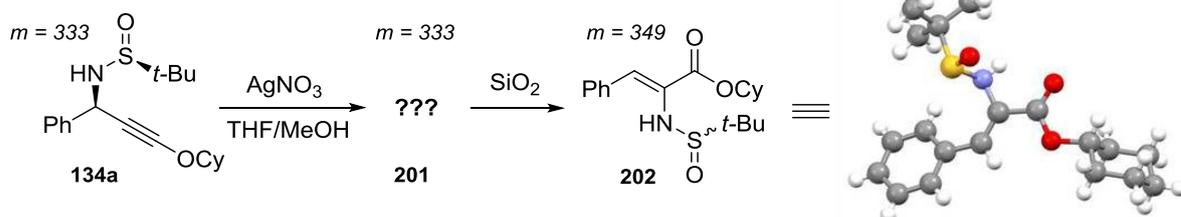


Schéma 187 : Explication possible pour la diastéréodivergence de la cyclisation

Cependant il est intéressant de remarquer que le même produit secondaire **201** est obtenu à partir des deux diastéréoisomères, indiquant la perte d'au moins un centre asymétrique lors de sa formation. La purification du composé non identifié **201** sur gel de silice (neutralisée ou non) conduit à une dégradation partielle, avec formation d'un nouveau produit plus polaire. Ce dernier a été cristallisé et la diffraction des rayons X a révélé la structure présentée dans le Schéma 188. Le composé **202** ainsi obtenu est un  $\alpha$ -sulfinamidoester  $\alpha,\beta$ -insaturé, dont l'atome de soufre est totalement racémisé, et sa masse correspond à une oxygénation de **201** sur la silice.

Schéma 188 : Identification par diffraction des rayons X d'un produit de dégradation du composé **201**

Il est difficile d'expliquer le résultat observé, qui correspond formellement à l'hydrolyse de l'éther d'ynol accompagnée par la migration du sulfinamide et de l'insaturation. Malheureusement, par manque de temps, la nature de la structure de **201** n'a pas encore été étudiée.

Les quelques catalyseurs utilisés pour la cyclisation des cyclohexyloxypropargyl-sulfinamides ont montré des résultats aussi intéressants que surprenants. La cyclisation du composé **131a** sous l'action du nitrate d'argent a permis la formation efficace d'une sulfoximine cyclique jusqu'alors inconnue possédant deux centres asymétriques. L'étude de la cyclisation du composé **134a** a révélé la formation de composés dont l'identification est délicate, mais essentielle à la maîtrise de la réactivité de nos substrats. Une étude plus poussée sur l'élucidation des structures obtenues est toutefois nécessaire à la compréhension des

mécanismes mis en jeu. Par manque de temps, ce travail reste inachevé, mais nous avons tout de même voulu examiner quelques transformations de la sulfoximine **200**.

### • Transformations de la sulfoximine cyclique

La sulfoximine **200** présente une double liaison potentiellement réactive. La présence de la fonction sulfoximine électroattractrice sur l'oléfine peut la rendre électrophile, mais la présence d'un substituant oxygéné sur cette même double liaison tendrait plutôt à la polariser dans l'autre sens.

Nous avons dans un premier temps évalué la réactivité de **200** vis-à-vis de nucléophiles en additions conjuguées. Son traitement par le méthyllithium ou le bromure de méthylmagnésium à basse température ne provoque aucune réaction, même après remontée à température ambiante, indiquant la faible électrophilie de la double liaison (Schéma 189).

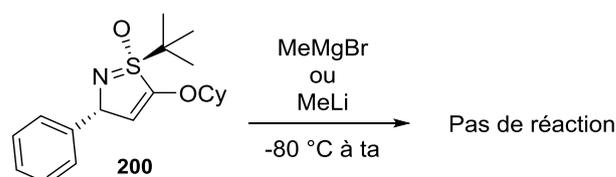


Schéma 189 : Tentatives d'additions conjuguées sur la sulfoximine **200**

L'utilisation des mêmes organométalliques en présence de trifluorure de bore pour activer la sulfoximine ne conduit pas à une addition conjuguée, mais à un nouveau composé issu de la *détert*-butylation de **200**. Cette réaction est aussi effective en l'absence de nucléophile, et conduit au sulfinamide cyclique **203** sous forme d'un seul diastéréoisomère, qui est alors isolé avec un rendement de 96% après chromatographie (Schéma 190).

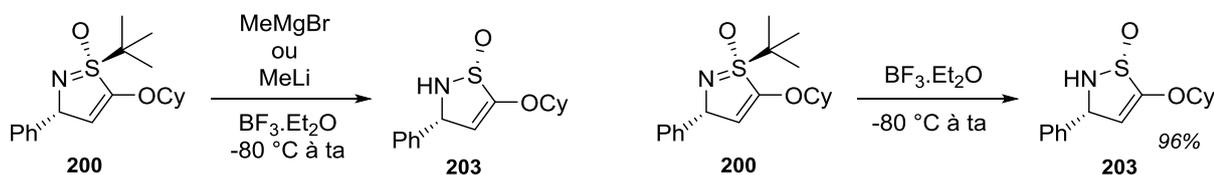


Schéma 190 : *détert*-butylation de **200** par le trifluorure de bore

Une étude plus approfondie sur la réactivité de **200** vis-à-vis d'agents oxydants ou de donneurs d'halogènes pourrait être intéressante, mais encore une fois le manque de temps ne nous a pas permis de poursuivre ce type de transformation.

### III. Conclusion

L'exploration de la réactivité des propargylsulfonamides oxygénés obtenus par additions d'acétylures sur les sulfinylimines d'Ellman a permis de valoriser ces composés.

Leur méthanolyse forme très sélectivement des  $\beta$ -aminoesters avec de bons rendements, leur hydrogénation ménagée est efficace et conduit aux  $\alpha$ -amino-éthers d'énols correspondants, et nous avons montré la possibilité d'oxyder sélectivement l'atome de soufre donnant accès aux propargylsulfonamides oxygénés énantiopurs (Schéma 191).

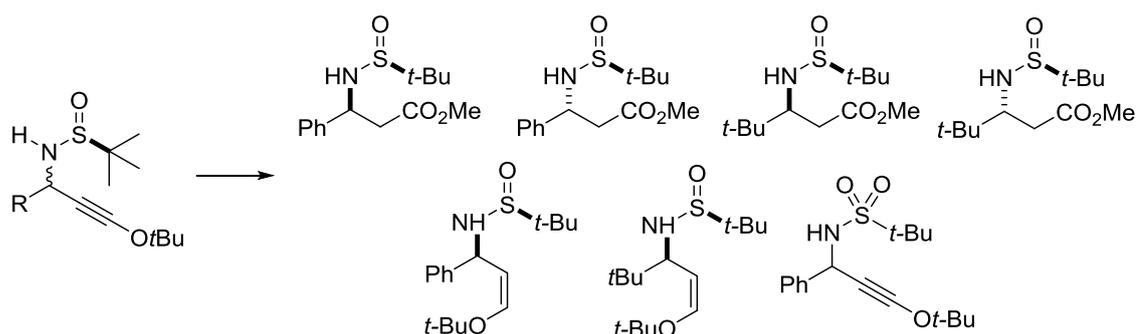


Schéma 191 : Transformations classiques des *tert*-butoxypropargylsulfonamides

D'autre part, l'étude de l'activation de la triple liaison par différents métaux de transition a permis de mettre au point une voie d'accès à des sulfoximines cycliques alors inconnues, dont une éventuelle exploitation synthétique sera détaillée dans la conclusion de ce manuscrit. Un travail conséquent reste à fournir dans l'optique d'identifier les composés formés lors des tests de catalyse, ce qui permettrait de mieux comprendre la réactivité de nos substrats afin de l'exploiter dans un but synthétique (Schéma 192).

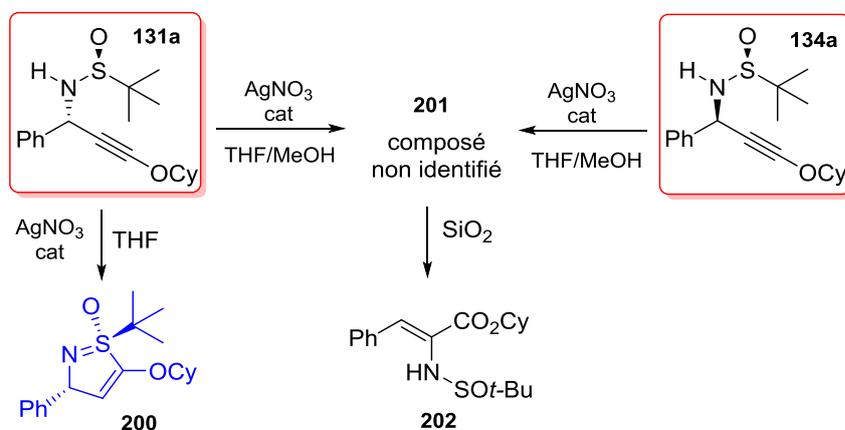


Schéma 192 : Transformations catalytiques des cyclohexyloxypropargylsulfonamides

Enfin, il serait intéressant d'engager les aryloxypropargylsulfonamides dans les réactions développées en série alkyle afin d'en évaluer la réactivité, ou même de découvrir d'autres voies de transformations de nos substrats (Schéma 193).

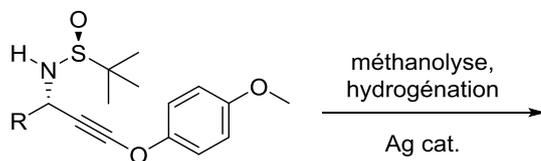


Schéma 193 : Transformations des aryloxypropargylsulfonamides

# **Conclusions et perspectives**



# Chapitre VI Conclusion et perspectives

## I. Conclusion

Le travail présenté dans ce manuscrit s'est principalement intéressé à l'étude d'une voie de synthèse originale permettant d'accéder aux dérivés de la lycorine par métathèse tandem d'oléfines oxygénées. La séquence réactionnelle envisagée reposait sur l'utilisation du *tert*-butanesulfonamide pour la construction asymétrique du précurseur acyclique de double métathèse (Schéma 194). Nous avons fait le choix de développer de nouvelles transformations afin de mettre au point une séquence rapide et efficace permettant la construction stéréocontrôlée des trois centres asymétriques contigus du diène-yne oxygéné.

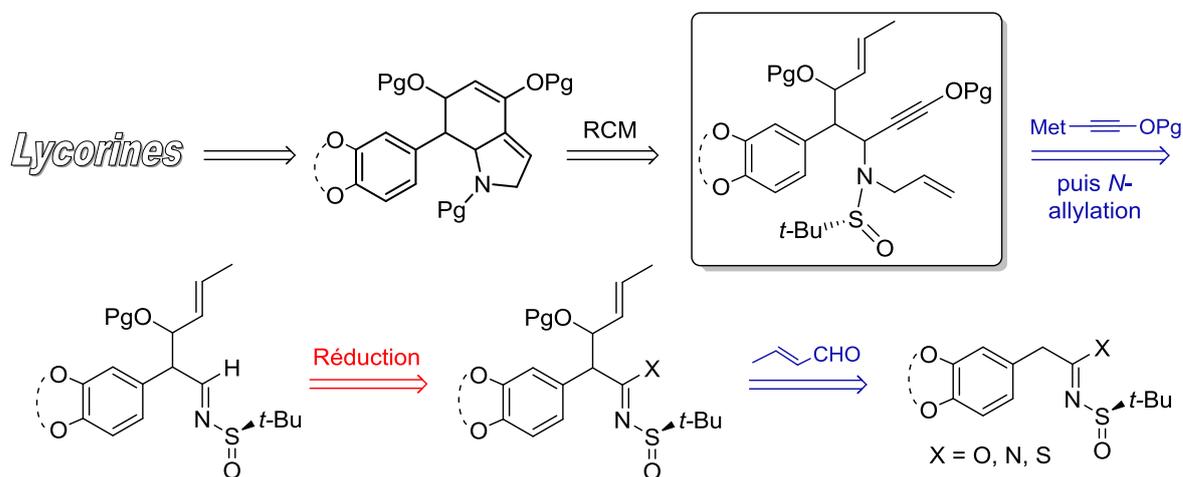


Schéma 194

Après avoir validé l'approche en réalisant la métathèse tandem sur un substrat modèle non-oxygéné racémique, l'étape d'addition diastéréosélective d'acétylure oxygéné sur des *N*-sulfonaldimines a été étudiée. L'utilisation d'éthers d'énols dichlorés comme précurseurs d'acétylures oxygénés a permis de réaliser très efficacement cette transformation, avec un bon contrôle de la diastéréosélectivité. L'emploi d'additifs a par la suite donné la possibilité de renforcer ou même d'inverser la diastéréosélectivité de l'addition, et les conditions optimisées se sont montrées généralisables à tout type d'aldimines (Schéma 195).

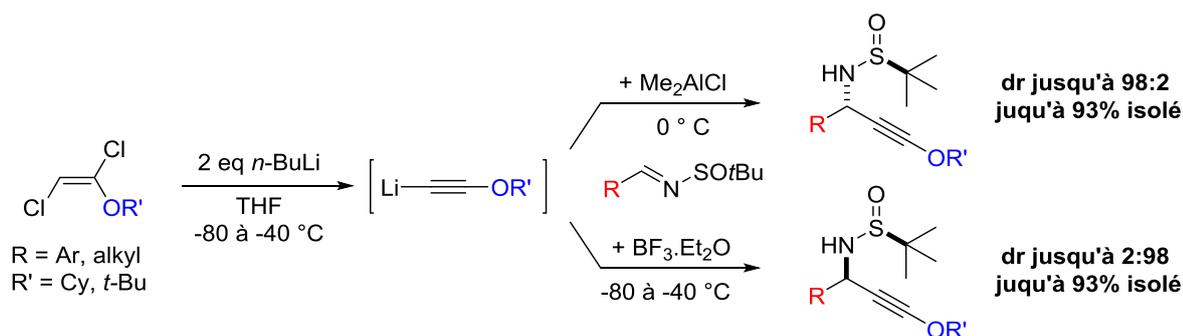


Schéma 195

L'utilisation d'aryloxyacétyles dans cette réaction a ensuite été étudiée. La stratégie utilisant un éther d'énol dichloré s'est à nouveau avérée efficace et la diastéréosélectivité de l'addition a pu être inversée par l'utilisation de trifluorure de bore (Schéma 196).

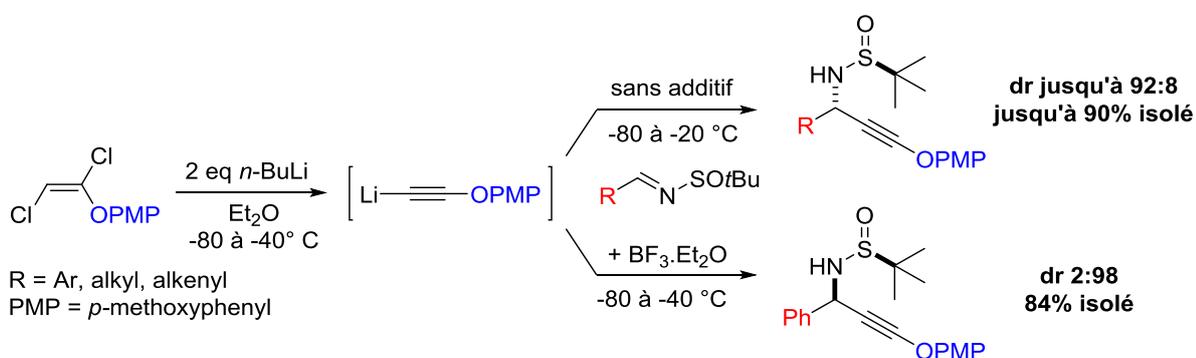


Schéma 196

Afin de nous rapprocher de la synthèse totale, nous avons voulu évaluer l'influence d'un centre asymétrique adjacent à l'imine et l'addition des alkoxyacétyles a été réalisée sur des modèles d'imines  $\alpha$ -chirales énantiopures dérivées de l'acide mandélique. Les résultats obtenus montrent que le contrôle par la copule chirale domine sur l'effet du groupement silyloxy en  $\alpha$  du centre électrophile. Ainsi, les quatre diastéréoisomères potentiellement attendus peuvent être sélectivement obtenus. Cette flexibilité conférée par le *tert*-butanesulfonamide pourrait être mise à profit lors de la synthèse totale, puisqu'elle ouvre la voie aux composés naturels possédant une jonction de cycles **BC** à la fois *cis* et *trans* (Schéma 197).

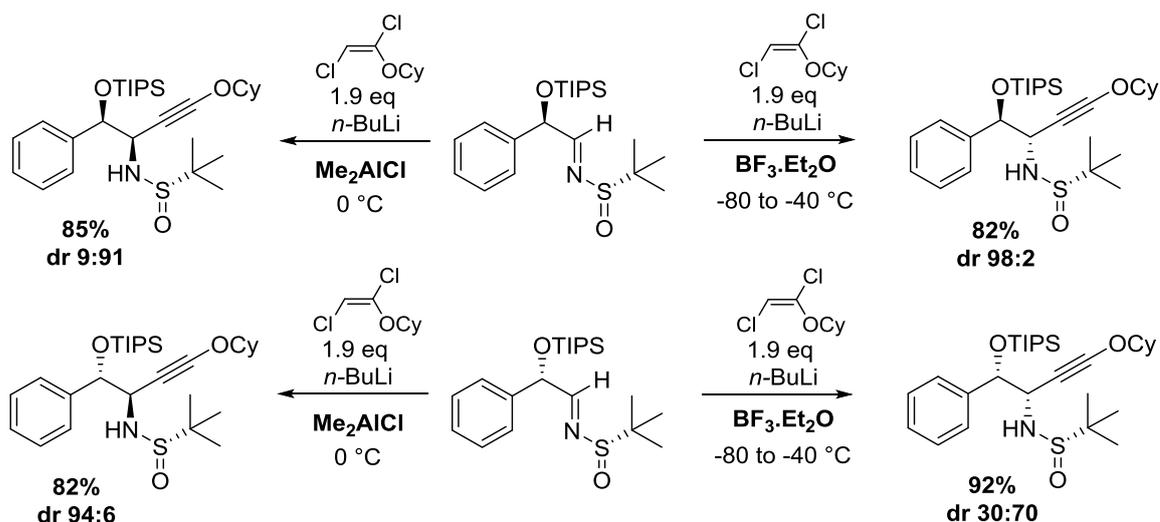


Schéma 197

L'application à la synthèse de la réaction développée a ensuite été envisagée, mais pour cela il était nécessaire de pouvoir réduire un  $\beta$ -hydroxysulfonylimidate  $\alpha$ -chiral en l'aldimine correspondante. Cette étape cruciale de réduction ménagée n'a pas pu être menée à bien malgré les différentes stratégies testées, et la formation de sulfonylaldimines  $\alpha$ -branchées énantiopures est actuellement à l'étude au laboratoire (Schéma 198).

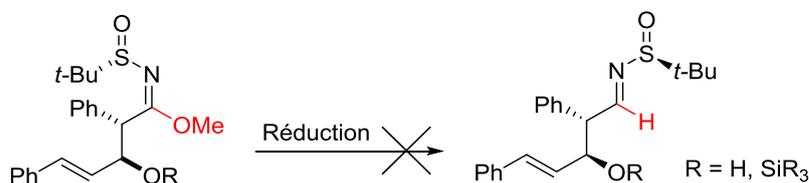


Schéma 198

En parallèle du projet de synthèse totale, une méthode verte pour la synthèse d'imines et d'imidates à partir de diméthylacétals et d'orthoesters a été mise au point (Schéma 199). L'utilisation de l'énergie micro-ondes et l'absence de solvant de réaction ou d'agent activant simplifie les procédures mises en œuvre, de même que la purification des composés formés. Les temps de réaction sont très courts, permettant la préparation rapide et efficace d'un grand nombre de substrats.

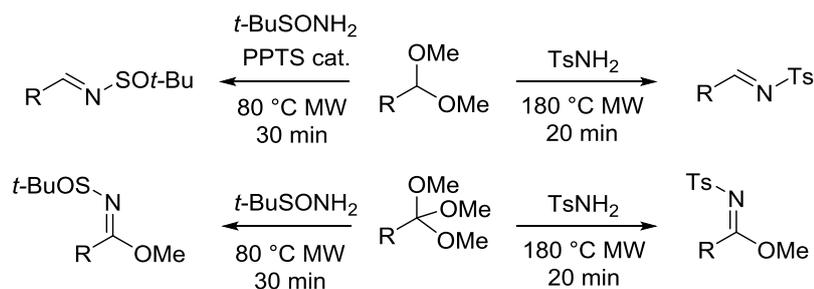


Schéma 199

Enfin, dans une dernière partie du travail présenté dans ce manuscrit, nous nous sommes intéressés à la valorisation des propargylsulfonamides oxygénés obtenus par addition nucléophile sur sulfynylimine (Schéma 200). Différentes transformations ont été réalisées permettant d'accéder à des  $\beta$ -aminoesters, des  $\alpha$ -sulfonamido-éthers d'énols ou encore aux sulfonamides correspondants. La transformation de ces composés par catalyse métallique a finalement été étudiée et des résultats très prometteurs ont été obtenus. La cyclisation inattendue du sulfonamide par son atome de soufre sous l'action du nitrate d'argent a conduit à la sulfoximine cyclique **200**. Cette transformation inconnue ouvre l'accès à de nouveaux hétérocycles chiraux.

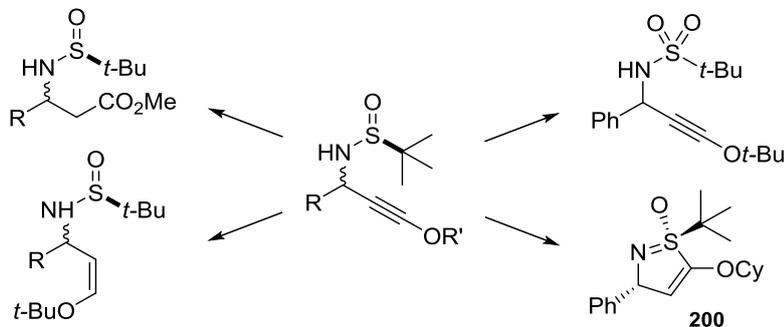


Schéma 200

## II. Perspectives

Le projet de synthèse totale de dérivés de la lycorine n'en est qu'à son commencement, et une partie de la méthodologie a été développée avec succès. Cependant, outre l'exploration de la voie thio-imidate évoquée dans le troisième chapitre, un travail conséquent reste à fournir afin de garantir l'aboutissement de notre voie de synthèse.

Les quelques tentatives d'extension de la méthodologie d'addition d'acétylures oxygénés à la série silyloxyalcyne ont été des échecs, mais il serait intéressant de prendre le

temps de mettre au point une méthode fiable pour la formation et l'addition de silyloxyacétylures sur les imines d'Ellman. Une stratégie envisageable pour la formation de ces acétylures est présentée dans le Schéma 201. L'hydroxyacétaldéhyde, dont la fonction alcool serait d'abord silylée, serait converti en son triflate d'énol pour conduire à un éther d'énol silylé porteur d'un bon groupe partant. Un traitement basique devrait alors provoquer une élimination pour générer la triple liaison oxygénée.

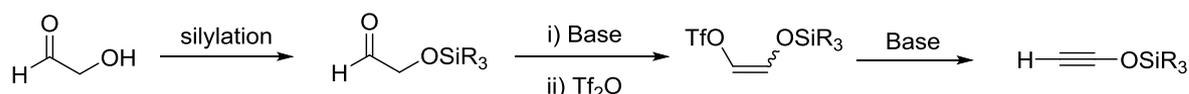


Schéma 201

Dans un second temps, il est essentiel de réaliser une étude sur la réaction de métathèse tandem avec des alcynes oxygénés. Nous avons vu qu'il existe peu d'exemples de métathèse impliquant les éthers d'ynols, et cette étude pourrait participer à la meilleure compréhension de leur comportement dans la réaction de métathèse cyclisante. Dans cette optique, l'établissement d'une bibliothèque de substrats devrait permettre d'examiner l'influence de deux facteurs principaux, à savoir la nature de l'éther acétylénique et celle du catalyseur de métathèse employé, afin de trouver une combinaison optimale en vue de son application à la synthèse totale de lycorines (Schéma 202).

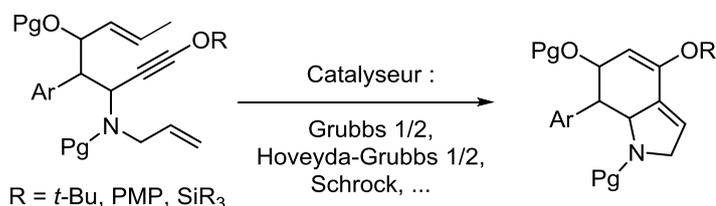


Schéma 202

Dans un tout autre contexte, il pourrait être particulièrement intéressant de continuer l'étude de la cyclisation des propargylsulfonamides oxygénés par catalyse métallique. Tout d'abord, l'identification de tous les composés obtenus lors des premiers tests de cyclisation représente une étape capitale dans la compréhension et la maîtrise de la réactivité de ce motif jusqu'alors inconnu. Le screening de catalyseurs pourrait alors être poursuivi dans le but de contrôler la formation des différents composés encore non-identifiés. On peut aussi envisager de faire varier les différents groupements autour du motif oxypropargylsulfonamide, notamment en utilisant les dérivés aromatiques déjà synthétisés ou en introduisant un substituant sur l'atome d'azote. Selon la nature des substituants ou des catalyseurs nous

pouvons espérer obtenir une cyclisation non plus sur la copule mais avec un des substituants présents sur le composé (Schéma 203).

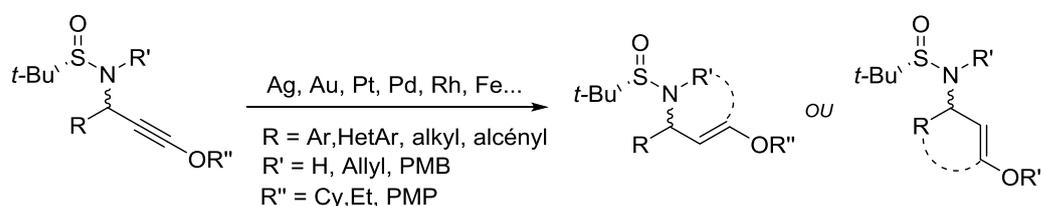


Schéma 203

D'autre part, la sulfoximine obtenue par cyclisation en présence de nitrate d'argent pourrait être exploitée. Il existe dans la littérature quelques exemples de ligands de métaux de transition basés sur le motif sulfoximine, principalement développés par le groupe de Bolm (Figure 19).<sup>179</sup> Ces ligands ont été engagés dans des complexes de cuivre, de palladium, de rhodium ou encore d'irridium pour diverses réactions asymétriques catalysées. Cependant aucun d'entre eux n'utilise une *tert*-butanesulfoximine.

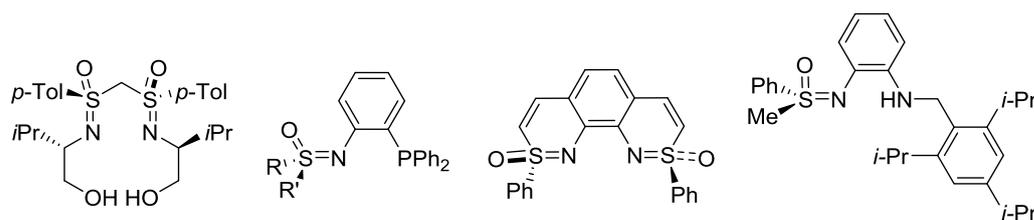


Figure 19

Ainsi, nous pouvons imaginer construire différents types de ligands à partir de bis-sulfinylimines ou encore d'hydroxysulfinylimines. Des analogues soufrés des ligands bis-oxazolines type BOX ou PyBOX pourraient entre autres être obtenus, et il serait intéressant d'évaluer leur capacité à induire des transformations asymétriques via la complexation à des métaux (Figure 20).

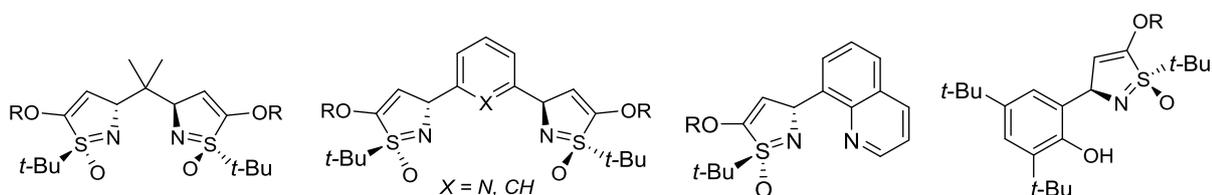


Figure 20

<sup>179</sup> a) Frings M., Atodiresei I., Wang Y., Runsink J., Raabe G., Bolm C. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4577; b) Harmata M., Ghosh S. K. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3321; c) Langner M., Bolm C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5984; d) Bolm C., Martin M., Simic O., Verrucci M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 427.

# **Partie**

# **Expérimentale**



# Chapitre VII Partie expérimentale

## I. Procédures générales

Les réactions sont réalisées sous agitation magnétique en utilisant des solvants distillés dans une verrerie préalablement séchée sous vide au décapeur thermique.

**Solvants et réactifs** : L'éther diéthylique, le dichlorométhane et le toluène anhydre sont obtenus avec le distributeur MBRAUN par filtration sur alumine. Le THF anhydre est obtenu par distillation sur sodium/benzophénone. Le méthanol anhydre est obtenu par distillation sur magnésium/diiodure. Les amines, le tétrachlorure de titane et les tétra-alkoxydes de titane sont distillés sur hydrure de calcium. Le NCS, NBS, NIS, l'imidazole ont été recristallisés avant utilisation. Les autres produits commerciaux ont été généralement utilisés sans purification préalable.

**Chromatographie** : Les chromatographies analytiques sur couches minces (CCM) ont été réalisées sur gel de silice sur feuille d'aluminium Merck (gel de silice Kieselgel 60F<sub>254</sub>-0.2mm). Les plaques ont été ensuite révélées par UV ( $\lambda$  365 et 312 nm) puis au moyen d'un révélateur adapté : avec une solution à 10% d'acide phosphomolybdique dans l'éthanol, avec une solution de p-anisaldéhyde (80 mL d'éthanol 95%, 2.9 mL d'H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 0.86 mL d'AcOH et 2.1 mL de p-anisaldéhyde), avec une solution de ninhydrine dans l'éthanol ou avec une solution basique de KMnO<sub>4</sub> dans l'eau. Les chromatographies sur colonnes «flash» ont été réalisées sous pression d'air sur un gel de silice Merck Kieselgel Geduran SI60 (40-60).

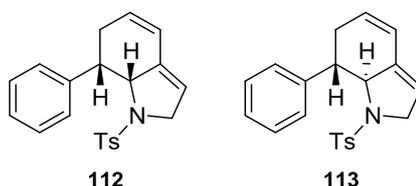
**Points de fusion** : Les points de fusions ont été mesurés en tube capillaire sur un appareil Büchi B-545 et ne sont pas corrigés.

**Caractérisation de produits par spectroscopie** : Les spectres RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C ont été enregistrés à température ambiante (sauf indication contraire) sur un spectromètre Bruker AV300 et AV400 ou sur un VARIAN Unity+ 500. Tous les déplacements chimiques <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C sont rapportés au pic résiduel du solvant et sont en ppm. Les abréviations utilisées sont :

= singulet ; d = doublet ; t = triplet ; q = quadruplet ; quint = quintuplet ; sept = septuplet ; m = multiplet ou massif ;  $J$  = constante de couplage en Hertz (Hz);  $\delta$  = déplacement chimique en ppm. Les pouvoirs rotatoires ont été déterminés avec un polarimètre Perkin-Elmer 341. Un spectromètre infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) a été utilisé pour réaliser les spectres IR. Les spectres de masse ont été réalisés par ionisation électrospray (ESI) et chimique (DCI) sur un appareil Brücker Esquire 3000 plus. Les spectres de masse haute résolution ont été réalisés sur un Q-TOF maXis de chez Brücker couplé à une chaîne Ultimate 3000 RSLC de chez Dionex.

**Nomenclature** : La nomenclature utilisée pour les produits de la partie expérimentale est la nomenclature IUPAC générée avec ChemDraw 13.0.

## II. Description des produits



To a degazed solution of **111** (21.3 mg, 0.054 mmol, mixture of isomers) in toluene was added Grubbs II catalyst (10 mol%, 4.6 mg) and the reaction mixture was heated at 100 °C for 20 minutes. The mixture was then filtered on a short column of silica (eluting DCM) and concentrated under reduce pressure. The crude material was purified by flash chromatography (AcOEt/pentane 5→10%) and the *cis* (**112**) and *trans* (**113**) isomers were separated, affording 18 mg (0.051 mmol, 94%) of cyclised compounds as colourless oils.

**(7*S*\*,7*aR*\*)-7-phenyl-1-tosyl-2,6,7,7a-tetrahydro-1*H*-indole (**112**).**

**IR** 3027, 2843, 1494, 1158, 1096  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  (ppm)  $\square$  7.72 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.39 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.31 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.26-7.17 (m, 3H), 6.22 (ps dd,  $J = 9.9, 2.6$  Hz, 1H), 6.03-5.96 (m, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.63 (ps tt,  $J = 5.4, 2.5$  Hz, 1H), 3.92 (ps dd,  $J = 10.8, 4.6$  Hz, 2H), 3.64 (ps dd,  $J = 14.9, 5.4$  Hz, 1H), 2.91-2.77 (m, 1H), 2.56 (dd,  $J = 19.4, 5.4$  Hz, 1H), 2.42 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 143.9, 140.5, 135.0, 134.2, 131.6, 130.1, 129.8, 128.0, 127.9, 126.7, 122.9, 117.9, 68.1, 56.3, 43.1, 31.7, 21.9.

MS (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  352,2.

**(7*S*\*,7*aS*\*)-7-phenyl-1-tosyl-2,6,7,7*a*-tetrahydro-1*H*-indole (113).**

IR 3028, 2868, 1494, 1157, 1091  $\text{cm}^{-1}$ .

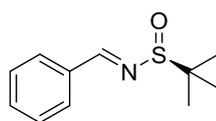
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 7.36-7.29 (m, 5H), 7.27 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.15 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 6.21 (dd,  $J = 9.6, 1.6$  Hz, 1H), 5.92-5.84 (m, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.78 (dd,  $J = 11.3, 4.8$  Hz, 1H), 4.36 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 4.10 (dd,  $J = 15.8, 4.8$  Hz, 1H), 2.95 (dt,  $J = 11.3, 4.8$  Hz, 1H), 2.70 (dd,  $J = 18.5, 11.3$  Hz, 1H), 2.45 (td,  $J = 9.9, 4.8$  Hz, 1H), 2.37 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 143.2, 141.8, 139.8, 136.1, 131.4, 129.7, 129.5, 128.3, 127.7, 127.2, 122.2, 117.1, 70.6, 56.9, 50.6, 34.9, 21.8.

MS (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  352,2.

#### General procedure for the microwave-assisted synthesis of *N*-*tert*-butanesulfinylimines :

A microwave-tube was charged with *tert*-butanesulfonamide, dimethylacetal (1.2 eq), PPTS (10 mol%) and a magnetic stirrer. The reaction mixture was heated at 80 °C for 30 minutes using the power-max mode of the reactor. The crude material was then purified by flash chromatography on silica gel pretreated with 2.5% of triethylamine (eluent ethyl acetate/pentane) to afford the pure *N*-*tert*-butanesulfinylimine.



117a

#### **(*S,E*)-*N*-Benzylidene-2-methylpropane-2-sulfinamide (117a).**

*tert*-Butanesulfonamide **114** (121.2 mg, 1 mmol) and benzaldehyde dimethylacetal **116a** (183 mg, 1.2 mmol) afforded 186 mg (89 %) of imine **117a** as a yellow pale oil.

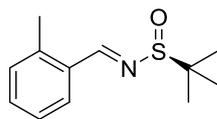
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 117.5$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ) [litt  $R_s$  -122].<sup>57</sup>

IR (neat) 2978, 2924, 1605, 1572, 1082,  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 8.55 (s, 1H), 7.82-7.78 (m, 2H), 7.49-7.38 (m, 3H), 1.22 (s, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 126.7, 134.0, 132.4, 129.3, 128.9, 57.7, 22.6.

**MS (ESI)**  $m/z$  210,1  $[M+H]^+$ , 232,0  $[M+Na]^+$ .



117b

**(S,E)-2-Methyl-N-(2-methylbenzylidene)propane-2-sulfinamide (117b).**

*tert*-Butanesulfinamide **114** (121.2 mg, 1 mmol) and 2-méthylbenzaldehyde diméthylacétal **116b** (200 mg, 1.2 mmol) afforded 197 mg (88 %) of imine **117b** as a colourless oil.

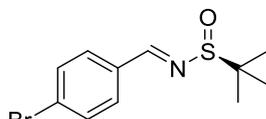
$[\alpha]_D^{20} +138.7$  ( $c$  1.0,  $CHCl_3$ ) [litt +135.2 ( $c$  1.15,  $CHCl_3$ )].<sup>180</sup>

**IR (neat)** 2958, 2924, 1589, 1566, 1080  $cm^{-1}$ .

**$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )** :  $\delta$  (ppm) 8.86 (s, 1H), 7.94-7.87 (m, 1H), 7.39 (dt,  $J = 7.5, 1.4$  Hz, 1H), 7.33-7.22 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.27 (s, 9H).

**$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )** :  $\delta$  (ppm) 161.6, 139.4, 132.2, 132.0, 131.4, 129.5, 126.3, 57.4, 22.6, 19.9.

**MS (ESI)**  $m/z$  224.1  $[M+H]^+$ , 246.1  $[M+Na]^+$ .



117c

**(S,E)-4-Methyl-N-(4-bromobenzylidene)propane-2-sulfinamide (117c).**

*tert*-Butanesulfinamide **114** (121.2 mg, 1 mmol) and 4-bromobenzaldehyde diméthylacétal **116-c** (277 mg, 1.2 mmol) afforded 216 mg (75 %) of imine **117c** as colourless oil.

$[\alpha]_D^{20} +60.4$  ( $c$  1.0,  $CHCl_3$ ).

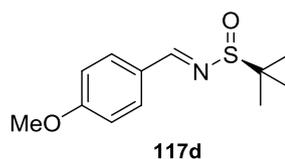
**IR (neat)** 2959, 2923, 1586, 1561, 1068,  $cm^{-1}$ .

**$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )** :  $\delta$  (ppm) 8.49 (s, 1H), 7.71-7.62 (m, 2H), 7.60-7.52 (m, 2H), 1.21 (s, 9H).

**$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )** :  $\delta$  (ppm) 161.6, 132.9, 132.3, 130.6, 127.2, 27.9, 22.6.

**MS (ESI)**  $m/z$  287.9  $[M+H]^+$ , 309.9  $[M+Na]^+$  ( $^{79}Br$ ).

<sup>180</sup> Maji M. S., Fr hlich R., Studer A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1847.



**(*S,E*)-4-Methyl-*N*-(4-methoxybenzylidene)propane-2-sulfinamide (117d).**

*tert*-Butanesulfinamide **114** (121.2 mg, 1 mmol) and 4-methoxybenzaldehyde dimethylacetal **116d** (219 mg, 1.2 mmol) afforded 213 mg (89 %) of imine **117d** as a white solid.

**m.p.** 90-92° C [litt. 91-93 °C].<sup>57</sup>

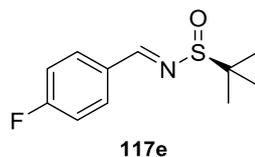
$[\alpha]_D^{20}$  +66.8 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>) [litt Rs -70,2].<sup>57</sup>

**IR (neat)** 2981, 2958, 1589, 1568, 1078, cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  (ppm) 8.42 (s, 1H), 7.74-7.68 (m, 2H), 6.92-6.84 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 1.16 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  (ppm) 163.3, 161.9, 131.5, 127.5, 114.6, 57.7, 55.7, 22.8.

**MS (ESI)** *m/z* 240.1 [M+H]<sup>+</sup>, 262.0 [M+Na]<sup>+</sup>.



**(*S,E*)-4-Methyl-*N*-(4-fluorobenzylidene)propane-2-sulfinamide (117e).**

*tert*-Butanesulfinamide **114** (121.2 mg, 1 mmol) and 4-fluorobenzaldehyde dimethylacetal **116e** (204 mg, 1.2 mmol) afforded 213 mg (83 %) of imine **117e** as a colourless oil.

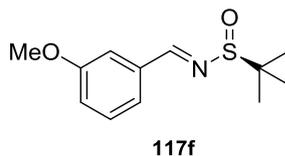
$[\alpha]_D^{20}$  +113.1 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

**IR (neat)** 2983, 2961, 1600, 1580, 1078 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  (ppm) 8.48 (s, 1H), 7.83-7.74 (m, 2H), 7.14-7.03 (m, 2H), 1.18 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  (ppm) 165.2 (d, *J*<sub>F-C</sub> = 253 Hz), 161.3, 131.5 (d, *J*<sub>F-C</sub> = 9 Hz), 130.5 (d, *J*<sub>F-C</sub> = 3 Hz), 116.1 (d, *J*<sub>F-C</sub> = 22 Hz), 57.7, 22.5.

**MS (ESI)** *m/z* 228.1 [M+H]<sup>+</sup>, 250.1 [M+Na]<sup>+</sup>.

**(S,E)-4-Methyl-N-(3-methoxybenzylidene)propane-2-sulfinamide (117f).**

*tert*-Butanesulfinamide **114** (121.2 mg, 1 mmol) and 3-methoxybenzaldehyde dimethylacetal **116f** (219 mg, 1.2 mmol) afforded 213 mg (89 %) of imine **117f** a colourless oil.

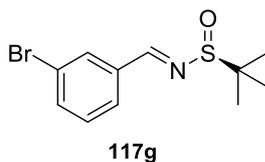
$[\alpha]_D^{20} +65.0$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

**IR (neat)** 2984, 2959, 1607, 1576, 1078, cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  (ppm) 8.49 (s, 1H), 7.39-7.27 (m, 3H), 7.02-6.97 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.20 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  (ppm) 162.6, 160.0, 135.3, 130.0, 122.5, 118.7, 113.2, 57.7, 55.3, 22.6.

**MS (ESI)** *m/z* 240.1 [M+H]<sup>+</sup>, 262.0 [M+Na]<sup>+</sup>.

**(S,E)-4-Methyl-N-(3-bromobenzylidene)propane-2-sulfinamide (117g).**

*tert*-Butanesulfinamide **114** (121.2 mg, 1 mmol) and 3-bromobenzaldehyde dimethylacetal **116g** (277 mg, 1.2 mmol) afforded 110 mg (38 %) of imine **117g** as colourless oil.

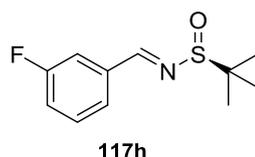
$[\alpha]_D^{20} +59.5$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

**IR (neat)** 2958, 2925, 1597, 1561, 1081 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  (ppm) 8.50 (s, 1H), 7.99 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.33 (ps t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 1.25 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  (ppm) 161.4, 135.9, 135.2, 131.6, 130.5, 128.4, 123.2, 58.0, 22.6.

**MS (ESI)** *m/z* 287.9 [M+H]<sup>+</sup>, 309.9 [M+Na]<sup>+</sup> (<sup>79</sup>Br).



**(*S,E*)-4-Methyl-*N*-(3-fluorobenzylidene)propane-2-sulfinamide (117h).**

*tert*-Butanesulfinamide **114** (121.2 mg, 1 mmol) and 3-fluorobenzaldehyde dimethylacetal **116h** (204 mg, 1.2 mmol) afforded 91 mg (40 %) of imine **117h** as a colourless oil.

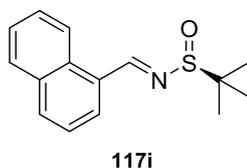
$[\alpha]_D^{20} +96.8$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

**IR** (*neat*) 2996, 2927, 1605, 1578, 1084 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (ppm) 8.47 (s, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.40-7.33 (m, 1H), 7.16-7.08 (m, 1H), 1.19 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (ppm) 163.1 (d,  $J_{F-C}$  = 246 Hz), 161.6, (d,  $J_{F-C}$  = 3 Hz), 136.2 (d,  $J_{F-C}$  = 7 Hz), 130.7 (d,  $J_{F-C}$  = 8 Hz), 125.8 (d,  $J_{F-C}$  = 3 Hz), 119.5 (d,  $J_{F-C}$  = 22 Hz), 115.1 (d,  $J_{F-C}$  = 22 Hz), 58.0, 22.7.

**MS** (ESI) *m/z* 228.1 [M+H]<sup>+</sup>.



**(*S,E*)-2-Methyl-*N*-(naphthalen-1-ylmethylene)propane-2-sulfinamide (117i).**

*tert*-Butanesulfinamide **114** (121.2 mg, 1 mmol) and 1-naphthaldehyde dimethylacetal **116i** (243 mg, 1.2 mmol) afforded 215 mg (83 %) of imine **117i** yellow oil.

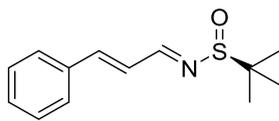
$[\alpha]_D^{20} +10.0$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>) [litt Rs -4,5 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>)].<sup>63</sup>

**IR** (*neat*) 2977, 2959, 1596, 1581, 1078 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (ppm) 9.12 (s, 1H), 8.97 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.97 (dd,  $J$  = 7.2, 0.9 Hz, 1H), 7.91 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.83 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.58 (ddd,  $J$  = 8.6, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.49 (dt,  $J$  = 8.0, 4.2 Hz, 2H), 1.28 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (ppm) 162.3, 133.7, 133.2, 131.8, 131.1, 129.2, 128.7, 127.9, 126.4, 125.1, 124.2, 57.5, 22.5.

**MS** (ESI) *m/z* 260.1 [M+H]<sup>+</sup>, 282.0 [M+Na]<sup>+</sup>.



117j

**(S)-2-Methyl-N-((1E,2E)-3-phenylallylidene)propane-2-sulfonamide (117j).**

*tert*-Butanesulfonamide **114** (121.2 mg, 1 mmol) and cinnamaldehyde dimethylacetal **116j** (214 mg, 1.2 mmol) afforded 209 mg (89 %) of imine **117j** as a brown solid.

**m.p.** 58-60 °C.

$[\alpha]_D^{20}$  +287.1 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>) [litt +329 (*c* 1.1, CHCl<sub>3</sub>)].<sup>63</sup>

**IR (neat)** 2960, 2924, 1579, 1568, 1072 cm<sup>-1</sup>.

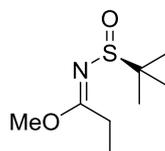
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  (ppm) 8.37 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.56-7.47 (m, 2H), 7.42-7.33 (m, 3H), 7.22 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 15.9, 9.2 Hz, 1H), 1.23 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  (ppm) 164.1, 146.7, 135.4, 130.6, 129.3, 128.3, 125.9, 57.9, 22.8.

**MS (ESI)** *m/z* 236.1 [M+H]<sup>+</sup>, 258.0 [M+Na]<sup>+</sup>.

**General procedure for the microwave-assisted synthesis of *N-tert*-butanesulfinylimidates**

A microwave-tube was charged with *tert*-butanesulfonamide, trimethylorthoester (1.2 eq), and a magnetic stirrer. The reaction mixture was heated at 80 °C for 30-60 minutes using the power-max mode of the reactor. The crude material was then purified by flash chromatography on silica gel (eluent ether/pentane) to afford the pure *N-tert*-butanesulfinylimidates.



120a

**Methyl (S,E)-N-(tert-butylsulfinyl)propionimide (120a).**

*tert*-Butanesulfonamide **114** (121.2 mg, 1 mmol) and 1,1,1-trimethoxypropane **119a** (161 mg, 1.2 mmol) afforded 175 mg (91 %) of imidate **120a** as colourless oil.

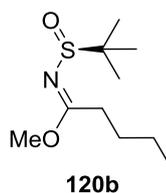
$[\alpha]_D^{20}$  +125.1 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>) [litt Rs -120.3 (*c* 2,9 CHCl<sub>3</sub>)].<sup>53a</sup>

**IR (neat)** 2979, 2947, 1606, 1071, cm<sup>-1</sup>.

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 3.77 (s, 3H), 2.76-2.62 (m, 2H), 1.21 (s, 9H), 1.20 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 178.3, 56.0, 54.4, 26.6, 22.2, 11.1.

**MS (ESI)**  $m/z$  192.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



**Methyl (*S,E*)-*N*-(*tert*-butylsulfinyl)pentanimidate (120b).**

*tert*-Butanesulfinamide **114** (121.2 mg, 1 mmol) and 1,1,1-trimethoxypentane **119b** (161 mg, 1.2 mmol) afforded 201 mg (92 %) of imidate **120b** as colourless oil.

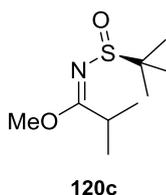
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +81.1$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ) [litt -112,3 ( $c$  5.0  $\text{CHCl}_3$ )].<sup>53a</sup>

**IR (neat)** 2957, 2866, 1608, 1077,  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 3.75 (s, 3H), 2.72-2.60 (m, 2H), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.41-1.30 (m, 2H), 1.21 (s, 9H), 0.91 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 177.7, 56.0, 54.4, 32.7, 28.8, 22.8, 22.2, 14.0.

**MS (ESI)**  $m/z$  220.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 242.1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .



**Methyl (*S,E*)-*N*-(*tert*-butylsulfinyl)isobutyrimidate (120c).**

*tert*-Butanesulfinamide **114** (121.2 mg, 1 mmol) and 1,1,1-trimethoxy-2-methylpropane **120c** (161 mg, 1.2 mmol) afforded 178 mg (87 %) of imidate **120c** as colourless oil.

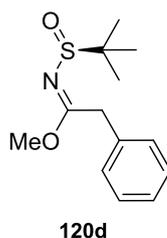
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +102.5$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

**IR (neat)** 2975, 2947, 1602, 1073,  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 3.76 (s, 3H), 3.42 (sept,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 1.21 (s, 9H), 1.21 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.16 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 180.9, 55.9, 54.4, 32.4, 22.2, 20.2, 19.8.

**MS (ESI)**  $m/z$  206.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 228.1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .



**Methyl (*S,E*)-*N*-(*tert*-butylsulfinyl)-2-phenylacetimidate (**120d**).**

*tert*-Butanesulfinamide **114** (121.2 mg, 1 mmol) and (2,2,2-trimethoxyethyl)benzene **119d** (235 mg, 1.2 mmol) afforded 235 mg (93 %) of imidate **120d** as colourless oil.

$[\alpha]_D^{20} +142.5$  (*c* 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ) [litt Rs -171].<sup>54</sup>

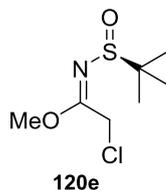
**HPLC** diacel chiralpak OD-H, 90:10 hexane/*i*PrOH, 0,5 L/min, 254 nm,  $R_S$  **120d**  $t_R = 14,3$  min,  $S_S$  **120d**  $t_R = 16,6$  min.

**IR (neat)** 3029, 2979, 2946, 1611, 1598, 1073  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  (ppm) 7.35-7.28 (m, 3H), 7.27-7.21 (m, 2H), 4.09 (d,  $J = 14.2$  Hz, 1H), 3.95 (d,  $J = 14.2$  Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 1.20 (s, 9H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  (ppm) 174.2, 134.8, 129.7, 128.9, 127.4, 56.5, 54.7, 38.9, 22.3.

**MS (ESI)**  $m/z$  254.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 276.0  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .



**Methyl (*S,E*)-*N*-(*tert*-butylsulfinyl)-2-chloroacetimidate (**120e**).**

*tert*-Butanesulfinamide **114** (121.2 mg, 1 mmol) and 2-chloro-1,1,1-trimethoxyethane **119e** (186 mg, 1.2 mmol) afforded 91 mg (43 %) of imidate **120e** as yellow pale oil.

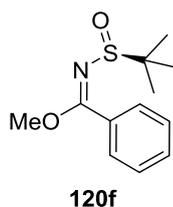
$[\alpha]_D^{20} +263.2$  (*c* 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ) [litt Rs  $[\alpha]_D^{20} -247.8$  (*c* 1.2,  $\text{CHCl}_3$ )].<sup>70</sup>

**IR (neat)** 2980, 2948, 1633, 1599, 1075,  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  (ppm) 4.60 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.30 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.24 (s, 9H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  (ppm) 167.6, 57.4, 55.3, 38.0, 22.4.

**MS (ESI)**  $m/z$  212.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 234.0  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .



**Methyl (*S,E*)-*N*-(*tert*-butylsulfinyl)-benzimidate (**120f**).**

*tert*-Butanesulfinamide **114** (121.2 mg, 1 mmol) and (trimethoxymethyl)benzene **119f** (219 mg, 1.2 mmol) afforded 125 mg (52 %) of imidate **120f** as yellow pale oil.

$[\alpha]_D^{20} +41.3$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

**IR** (*neat*) 3062, 2948, 1589, 1573, 1070, cm<sup>-1</sup>.

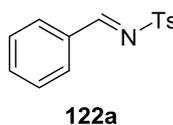
**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (ppm) 7.71-7.67 (m, 2H), 7.55-7.48 (m, 1H), 7.48-7.43 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 1.23 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (ppm) 174.5, 131.8, 131.6, 129.2, 128.7, 56.3, 55.3, 22.3.

**MS** (ESI) *m/z* 240.1 [M+H]<sup>+</sup>, 262.1 [M+Na]<sup>+</sup>.

**General procedure for the microwave-assisted synthesis of *N*-Sulfonylimines :**

A microwave-tube was charged with 4-methylbenzenesulfonamide (1 eq), dimethylacetal (1.2 eq), and a magnetic stirrer. A leaky septum filled with 4Å MS was placed 3 cm above the top of the tube and the reaction mixture was heated at 180 °C for 20 minutes. The crude imine was then recrystallized (pentane/AcOEt) and a filtration afforded the pure *N*-sulfonylimine.



**(*E*)-*N*-Benzylidene-4-methylbenzenesulfonamide (**122a**).**

4-Methylbenzenesulfonamide **121** (171.2 mg, 1 mmol) and benzaldehyde dimethylacetal **116a** (183 mg, 1.2 mmol) afforded 239 mg (92 %) of imine **122a** as a white solid.

**m.p.** 114-116 °C [litt. 114-116°C].<sup>181</sup>

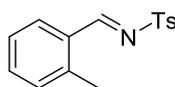
**IR** (*neat*) 3071, 3003, 1595, 1573, 1316, 1154 cm<sup>-1</sup>.

<sup>181</sup> Jin T., Feng G., Yang M., Li T. *Synth. Commun.* **2004**, 34, 1277.

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 9.03 (s, 1H), 7.93 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.89 (d,  $J = 8.2$ , 2H), 7.62 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.49 (ps t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.35 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 2.44 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 170.5, 144.9, 135.6, 135.3, 132.8, 131.7, 130.2, 129.5, 128.5, 22.0.

**MS (ESI)**  $m/z$  260.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 282.0  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .



**122b**

**(E)-4-Methyl-N-(2-methylbenzylidene)benzenesulfonamide (122b).**

4-methylbenzenesulfonamide **121** (171.2 mg, 1 mmol) and 2-Methylbenzaldehyde dimethylacetal **116b** (200 mg, 1.2 mmol) afforded 242 mg (89%) of imine **122b** as a white solid.

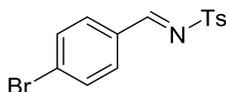
**m.p.** 95-97 °C.

**IR (neat)** 3074, 3034, 1586, 1561, 1318, 1152  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 9.37 (s, 1H), 8.03 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.50 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.31 (ps t,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 187.0, 144.8, 142.5, 135.7, 134.9, 131.9, 131.0, 130.7, 130.1, 128.3, 126.9, 22.0, 20.0.

**MS (ESI)**  $m/z$  273.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 296.1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .



**122c**

**(E)-N-(4-Bromobenzylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (122c).**

4-Methylbenzenesulfonamide **121** (171.2 mg, 1 mmol) and 4-bromobenzaldehyde dimethylacetal **116c** (277 mg, 1.2 mmol) afforded 332 mg (98 %) of imine **122c** as a white solid.

**m.p.** 195-197 °C [litt. 200-210 °C].<sup>182</sup>

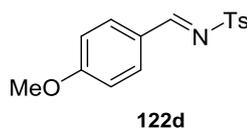
<sup>182</sup> Vaas A., Dudas J., Rajender S. V. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4951.

**IR (neat)** 3064, 3037, 1605, 1586, 1315, 1158  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  (ppm) 8.98 (s, 1H), 7.88 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.78 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.64 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.35 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 2.44 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  (ppm) 169.1, 145.14, 135.3, 133.0, 132.7, 131.6, 130.6, 130.2, 128.5, 22.0.

**MS (ESI)**  $m/z$  338.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 359.9  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  ( $^{79}\text{Br}$ ).



**(E)-N-(4-Methoxybenzylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (122d).**

4-Methylbenzenesulfonamide **121** (171.2 mg, 1 mmol) and 4-methoxybenzaldehyde dimethylacetal **116d** (219 mg, 1.2 mmol) afforded 275 mg (95 %) of imine **122d** as a white solid.

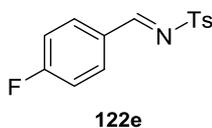
**m.p.** 127-128  $^{\circ}\text{C}$  [litt. 126-127  $^{\circ}\text{C}$ ].<sup>181</sup>

**IR (neat)** 3068, 2940, 1592, 1557, 1315, 1154  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  (ppm) 8.94 (s, 1H), 7.93-7.83 (m, 4H), 7.33 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 6.97 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  (ppm) 169.5, 165.6, 144.6, 136.2, 134.1, 130.1, 128.3, 125.6, 115.0, 56.0, 22.0.

**MS (ESI)**  $m/z$  290.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 312.1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .



**(E)-N-(4-Fluorobenzylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (122e).**

4-Methylbenzenesulfonamide **121** (171.2 mg, 1 mmol) and 4-fluorobenzaldehyde dimethylacetal **116e** (204 mg, 1.2 mmol) afforded 260 mg (93 %) of imine **122e** as a white solid.

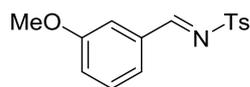
**m.p.** 116-117  $^{\circ}\text{C}$ .

**IR (neat)** 3116, 3090, 1581, 1318, 1149  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 9.00 (s, 1H), 8.00-7.91 (m, 2H), 7.88 (d,  $J = 8.24$  Hz, 1H), 7.33 (dd,  $J = 15.90, 5.54$  Hz, 2H), 7.22-7.13 (m, 2H), 2.44 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 168.8, 167.3 (d,  $J_{F-C} = 257$  Hz), 145.0, 135.5, 134.1 (d,  $J_{F-C} = 10$  Hz), 130.2, 129.2 (d,  $J_{F-C} = 3$  Hz), 128.5, 117.4 (d,  $J_{F-C} = 22$  Hz), 22.0.

**MS (ESI)**  $m/z$  278.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 300.0  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .



122f

**(E)-N-(3-Methoxybenzylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (122f).**

4-Methylbenzenesulfonamide **121** (171.2 mg, 1 mmol) and 3-methoxybenzaldehyde dimethylacetal **116f** (219 mg, 1.2 mmol) afforded 269 mg (93%) of imine **122f** as a white solid.

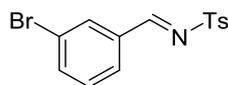
**m.p.** 73-74 °C [litt. 78-79 °C].<sup>183</sup>

**IR (neat)** 3070, 3004, 1595, 1574, 1319, 1153  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 8.99 (s, 1H), 7.89 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.49-7.32 (m, 5H), 7.22-7.16 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 170.4, 160.4, 145.0, 135.4, 134.0, 130.4, 130.1, 128.4, 125.6, 122.5, 113.6, 55.8, 22.0.

**MS (ESI)**  $m/z$  290.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 312.1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .



122g

**(E)-N-(3-Bromobenzylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (122g).**

4-Methylbenzenesulfonamide **121** (171.2 mg, 1 mmol) and 3-bromobenzaldehyde dimethylacetal **116g** (277 mg, 1.2 mmol) afforded 315 mg (93 %) of imine **122g** as a white solid.

**m.p.** 94-95 °C.

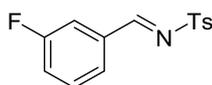
**IR (neat)** 3059, 1607, 1557, 1319, 1159  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>183</sup> Ruano J. L. G., Allemen J., Cid M. B., Parra A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 179

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 8.96 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.89 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.82 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.72 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.40-7.33 (m, 3H), 2.45 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 168.8, 145.3, 137.9, 135.1, 134.6, 133.6, 131.0, 130.5, 130.2, 128.6, 123.7, 22.0.

**MS (ESI)**  $m/z$  338.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 359.9  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  ( $^{79}\text{Br}$ ).



122h

**(E)-N-(3-Fluorobenzylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (122h).**

4-Methylbenzenesulfonamide **121** (171.2 mg, 1 mmol) and 3-fluorobenzaldehyde dimethylacetal **116h** (204 mg, 1.2 mmol) afforded 249 mg (90 %) of imine **122h** as a white solid.

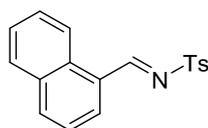
**m.p.** 100-102 °C.

**IR (neat)** 3088, 1608, 1573, 1319, 1157  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 9.00 (s, 1H), 7.89 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.67 (ps t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.52-7.44 (m, 1H), 7.36 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.34-7.27 (m, 1H), 2.45 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 169.0 (d,  $J_{\text{F-C}} = 3$  Hz), 163.2 (d,  $J_{\text{F-C}} = 248$  Hz), 145.2, 135.2, 134.9 (d,  $J_{\text{F-C}} = 8$  Hz), 131.2 (d,  $J_{\text{F-C}} = 8$  Hz), 130.2, 128.5, 128.1 (d,  $J_{\text{F-C}} = 3$  Hz), 122.2 (d,  $J_{\text{F-C}} = 22$  Hz), 116.9 (d,  $J_{\text{F-C}} = 22$  Hz), 22.0.

**MS (ESI)**  $m/z$  278.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 300.0  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .



122i

**(E)-4-Methyl-N-(naphthalen-1-ylmethylene)benzenesulfonamide (122i).**

4-Methylbenzenesulfonamide **121** (171.2 mg, 1 mmol) and 1-naphtaldehyde dimethylacetal **116i** (243 mg, 1.2 mmol) afforded 257 mg (83 %) of imine **122i** as a white solid.

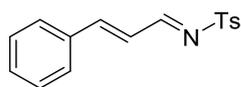
**m.p.** 137-138 °C.

**IR (neat)** 3065, 3034, 1586, 1315, 1118  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 9.59 (s, 1H), 8.97 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 8.11 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 8.07 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.96 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.89 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.65 (t,  $J = 7.5$ , Hz, 1H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.34 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 2.42 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 170.1, 144.8, 136.4, 135.7, 135.4, 134.0, 132.0, 130.1, 129.3, 129.2, 128.3, 127.8, 127.2, 125.4, 124.5, 21.9.

**MS (ESI)**  $m/z$  310.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 332.0  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .



122j

#### 4-Methyl-*N*-((1*E*,2*E*)-3-phenylallylidene)benzenesulfonamide (122j).

4-Methylbenzenesulfonamide **121** (171.2 mg, 1 mmol) and cinnamaldehyde dimethylacetal **116j** (214 mg, 1.2 mmol) afforded 274 mg (96 %) of imine **122j** as a yellow pale solid.

**m.p.** 115-117 °C [litt. 110 °C].

**IR (neat)** 3046, 2923, 1578, 1508, 1312, 1150,  $\text{cm}^{-1}$ .

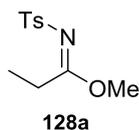
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 8.78 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 7.86 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.52-7.39 (m, 4H), 7.34 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 6.99 (dd,  $J = 15.8, 9.4$  Hz, 1H), 2.44 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 171.2, 154.1, 144.8, 135.8, 134.6, 132.0, 130.2, 129.6, 129.0, 128.3, 125.2, 22.0.

**MS (ESI)**  $m/z$  286.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 308.0  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

#### General procedure for the microwave-assisted synthesis of *N*-sulfonylimidates :

A microwave-tube was charged with 4-methylbenzenesulfonamide, trimethylorthoester (1.2 eq), and a magnetic stirrer. A leaky septum filled with 4 Å MS was placed 3 cm above the top of the tube and the reaction mixture was heated at 180 °C for 10-30 minutes. The crude material was then purified by flash chromatography on silica gel (eluent ether/pentane) to afford the pure *N*-sulfonylimidate.

**Methyl (*E*)-*N*-tosylpropionimidate (128a).**

4-Methylbenzenesulfonamide **121** (171.2 mg, 1 mmol) and 1,1,1-trimethoxypropane **119a** (161 mg, 1.2 mmol) afforded 238 mg (99 %) of imidate **128a** as a white solid.

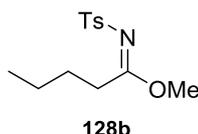
**m.p.** 42-44 °C [litt. 46 °C].<sup>83</sup>

**IR (neat)** 3093, 2952, 1596, 1328, 1148 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ (ppm) 7.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.94 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.24 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ (ppm) 177.8, 143.5, 139.6, 129.7, 127.0, 55.7, 27.8, 21.9, 10.4.

**MS (ESI)** *m/z* 242.1 [M+H]<sup>+</sup>, 264.1 [M+Na]<sup>+</sup>.

**Methyl (*E*)-*N*-tosylpentanimidate (128b).**

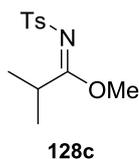
4-Methylbenzenesulfonamide **121** (171.2 mg, 1 mmol) and 1,1,1-trimethoxypentane **119b** (195 mg, 1.2 mmol) afforded 264 mg (98 %) of imidate **128b** as a colourless oil.

**IR (neat)** 3028, 2957, 1597, 1302, 1152 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ (ppm) 7.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.94-2.85 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.68 (tt, *J* = 7.8, 6.7 Hz, 2H), 1.31-1.48 (td, *J* = 7.4, 6.7 Hz, 2H), 0.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ (ppm) 177.2, 143.4, 139.7, 129.7, 127.0, 55.6, 33.9, 28.4, 22.8, 21.9, 14.0.

**MS (ESI)** *m/z* 270.1 [M+H]<sup>+</sup>, 292.1 [M+Na]<sup>+</sup>.

**Methyl (*E*)-*N*-tosylisobutyrimidate (128c).**

4-Methylbenzenesulfonamide **121** (171.2 mg, 1 mmol) and 1,1,1-trimethoxy-2-methylpropane **119c** (178 mg, 1.2 mmol) afforded 232 mg (91 %) of imidate **128c** as a white solid.

**m.p.** 57-58 °C.

**IR (neat)** 3043, 2981, 1600, 1298, 1148 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ (ppm) 7.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 3.75 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.23 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ (ppm) 180.4, 143.4, 139.8, 129.7, 127.0, 55.7, 33.7, 21.9, 19.8.

**MS (ESI)** *m/z* 256.1 [M+H]<sup>+</sup>, 278.1 [M+Na]<sup>+</sup>.

**Methyl (*E*)-2-phenyl-*N*-tosylacetimidate (128d).**

4-Methylbenzenesulfonamide **121** (171.2 mg, 1 mmol) and (2,2,2-trimethoxyethyl)benzene **119d** (235 mg, 1.2 mmol) afforded 297 mg (98 %) of imidate **128d** as a white solid.

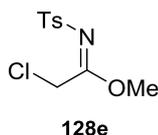
**m.p.** 80-82 °C.

**IR (neat)** 3034, 2958, 1592, 1576, 1308, 1147 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ (ppm) 7.84(d, *J* = 8.3, 2H), 7.26-7.37 (m, 7H), 4.25 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ (ppm) 174.0, 143.7, 139.4, 133.9, 130.0, 129.7, 129.0, 127.6, 127.1, 56.0, 39.9, 21.9.

**MS (ESI)** *m/z* 304.1 [M+H]<sup>+</sup>, 326.1 [M+Na]<sup>+</sup>.

**Methyl (*E*)-2-chloro-*N*-tosylacetimidate (128e).**

4-Methylbenzenesulfonamide **121** (171.2 mg, 1 mmol) and 2-chloro-1,1,1-trimethoxyethane **119e** (186 mg, 1.2 mmol) afforded 241 mg (92 %) of imidate **128e** as a white solid.

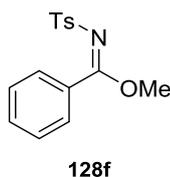
**m.p.** 44-45 °C.

**IR (neat)** 3037, 2951, 1615, 1279, 1145 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ (ppm) 7.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ (ppm) 168.7, 144.3, 138.3, 129.9, 127.3, 56.8, 38.9, 21.9.

**MS (ESI)** *m/z* 262.0 [M+H]<sup>+</sup>, 284.0 [M+Na]<sup>+</sup>.

**Methyl (*E*)-*N*-tosylbenzimidate (128f).**

4-Methylbenzenesulfonamide **121** (171.2 mg, 1 mmol) and (trimethoxymethyl)benzene **119f** (219 mg, 1.2 mmol) afforded 242 mg (84 %) of imidate **128f** as a white solid.

**m.p.** 113-115 °C.

**IR (neat)** 3069, 2953, 1594, 1569, 1281, 1151 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ (ppm) 7.83-7.79 (m, 2H) 7.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.60-7.53 (m, 1H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ (ppm) 170.5, 143.3, 139.9, 132.8, 131.6, 129.7, 129.6, 128.4, 127.0, 56.4, 21.9.

**MS (ESI)** *m/z* 290.1 [M+H]<sup>+</sup>, 312.1 [M+Na]<sup>+</sup>.

**General procedure A for the diastereoselective addition of lithium alkoxyacetylide to *N*-*tert*-butanesulfinylimines :**

To a solution of dichloroenol ether (2 eq) in dry THF (0.3 M) at -80 °C was added dropwise a solution of *n*-BuLi (1.6 M/hexane, 3.8 eq). The reaction mixture was allowed to warm to -20 °C over 45 min and cooled to -80 °C. A solution of imine (1 eq) in dry THF (0.3 M)

precooled to  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  was then added dropwise via a cannula, and flask containing the imine was rinsed twice with dry THF. The reaction mixture was allowed to warm to  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  over 3 hours. After complete disappearance of the starting material (TLC: pentane/EtOAc, 65:35), the reaction was quenched with MeOH (1 mL) and diluted with EtOAc. The organic phase was washed with  $\text{NaHCO}_3$  sat., and brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and concentrated under reduced pressure (bath temperature kept below  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). The residue was purified by flash chromatography ( $\text{SiO}_2/2.5\% \text{Et}_3\text{N}$ ) to afford the *N-tert*-butylsulfonamide.

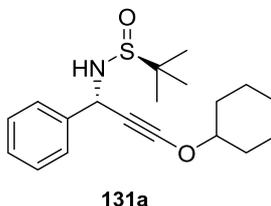
**General procedure B for the diastereoselective addition of Aluminium alkoxyacetylde to *N-tert*-butanesulfinylimines :**

To a solution of dichloroenol ether (4 eq) in dry THF (0.3 M) at  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  was added dropwise a solution of *n*-BuLi (2.5 M/hexane, 7.8 eq). The reaction mixture was allowed to warm to  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  over 45 min and cooled to  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ . A solution of  $\text{Me}_2\text{AlCl}$  (0.9 M in heptane, 4 eq) was then added dropwise and then stirred for 30 minutes at  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ . A solution of sulfinylimine (1 eq) in dry THF (0.3 M) was then added dropwise via a cannula, and flask containing the imine was rinsed twice with dry THF. The reaction mixture was placed at  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 3-6 h. After complete disappearance of the starting material (TLC: pentane/EtOAc, 65:35), the reaction was cooled to  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  and quenched with diluted  $\text{NaHCO}_3$  and diluted with EtOAc. The organic phase was washed several times with Rochel salt, water and brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and concentrated under reduced pressure (bath temperature kept below  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). The residue was purified by flash chromatography ( $\text{SiO}_2/2.5\% \text{Et}_3\text{N}$ ) to afford the *N-tert*-butanesulfonamide.

**General procedure C for the diastereoselective addition of lithium alkoxyacetylde to *N-tert*-butanesulfinylimines precomplexed with  $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$  :**

To a solution of dichloroenol ether (2 eq) in dry THF (0.3 M) at  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  was added dropwise a solution of *n*-BuLi (1.6M/hexane, 3.8 eq). The reaction mixture was allowed to warm to  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  over 45 min and cooled to  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ . A cold ( $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) solution of imine (1 eq) and  $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$  (1.1 eq) in dry THF (0.3 M) was slowly added to the reaction mixture via a cannula. The cooling bath was allowed to warm to  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  over 3 hours. After complete disappearance of the starting material, the reaction was quenched with sat.  $\text{NaHCO}_3$  and diluted with EtOAc. The aqueous phase was extracted with EtOAc and the combined organic layers were washed with  $\text{NaHCO}_3$  sat. and brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and concentrated under reduced

pressure (bath temperature below 30 °C). The residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>/2.5% Et<sub>3</sub>N) to afford the *N-tert*-butylsulfonamide.



**(*S,S*)-*N*-(3-(Cyclohexyloxy)-1-phenylprop-2-yn-1-yl)-2-methylpropane-2-sulfonamide (131a).**

Procedure A : sulfinylimine **117a** (63 mg, 0.3 mmol) and enol ether **129a** (117 mg, 0.6 mmol) afforded 89 mg (89%, dr = 89:11) of sulfonamide. A diastereopure sample of **131a** was isolated as a white solid.

**m.p.** 89-91 °C (decomp).

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** +28.0 (*c* = 1, CHCl<sub>3</sub>)

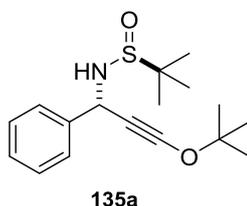
**IR (neat)** 2272, 3212 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ (ppm) 7.52-7.46 (m, 2H), 7.38-7.24 (m, 3H), 5.24 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.00-4.20 (m, 1H), 3.52 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 2.02-1.90 (m, 2H), 1.81-1.68 (m, 2H), 1.68-1.55 (m, 2H), 1.55-1.44 (m, 1H), 1.39-1.22 (m, 3H), 1.19 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ (ppm) 141.0, 128.8, 128.2, 128.0, 94.4, 87.0, 56.4, 51.2, 38.9, 22.9, 31.3, 25.4, 23.4.

**MS (ESI)** *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 334.2.

**HRMS (FT, ESI)** calcd for C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>NNaO<sub>2</sub>S: 356.16547. Found: 356.16589.



**(*S,S*<sup>\*</sup>)-*N*-(3-(*tert*-Butoxy)-1-phenylprop-2-yn-1-yl)-2-methylpropane-2-sulfonamide (135a).**

Procedure A : sulfinylimine **117a** (63 mg, 0.3 mmol) and enol ether **129b** (100 mg, 0.6 mmol) afforded 88 mg (95%, dr = 88:12) of sulfinamide. A diastereopure sample of **135a** was isolated as a white solid.

Procedure B : sulfinylimine **117a** (63 mg, 0.3 mmol) and enol ether **129b** (201 mg, 1.2 mmol) afforded 85 mg (92%, dr = 98:2) of sulfinamide **135a** as a white solid.

**m.p.** 84-86 °C (decomp).

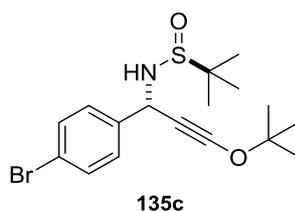
**IR (neat)** 2254, 3034  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  (ppm) 7.50-7.47 (m, 2H), 7.37-7.23 (m, 3H), 5.25 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 3.50 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.19 (s, 9H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  (ppm) 141.1, 128.7, 128.2, 127.9, 92.4, 87.2, 56.4, 51.5, 40.8, 27.5, 22.9.

**MS (ESI)**  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  308.1.

**HRMS (FT, ESI)** calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NNaO}_2\text{S}$ : 330.14982. Found: 330.15012.



**( $S_S^*$ ,  $S^*$ )-*N*-(1-(4-Bromophenyl)-3-(*tert*-butoxy)prop-2-yn-1-yl)-2-methylpropane-2-sulfinamide (**135c**).**

Procedure A : sulfinylimine **117c** (45 mg, 0.16 mmol) and enol ether **129b** (54 mg, 0.32 mmol) afforded 56 mg (95%, dr = 88:12) of sulfinamide. A diastereopure sample of **135c** could be isolated as a yellow pale solid.

Procedure B : sulfinylimine **117c** (86.6 mg, 0.3 mmol) and enol ether **129b** (219 mg, 1.3 mmol) afforded 106 mg (91%, dr = 96:4) of sulfinamide **135c** as a yellow pale solid.

**m.p.** 86-88 °C (decomp).

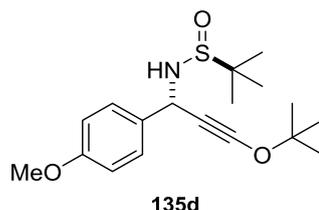
**IR (neat)** 2264, 3141  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  (ppm) 7.46 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.36 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 5.20 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 3.50 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.19 (s, 9H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  (ppm) 140.3, 131.9, 129.7, 122.2, 92.6, 87.5, 56.5, 50.8, 40.4, 27.4, 22.9.

**MS (ESI)**  $m/z$   $[\text{M}-\text{H}]^-$  385.9.

**HRMS (FT, ESI)** calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{BrNNaO}_2\text{S}$ : 408.06033. Found: 408.06138.



**(*S<sub>S</sub><sup>\*</sup>*,*S<sup>\*</sup>*)-*N*-(3-(*tert*-Butoxy)-1-(4-methoxyphenyl)prop-2-yn-1-yl)-2-methylpropane-2-sulfinamide (**135d**).**

Procedure A : sulfinylimine **117d** (39 mg, 0.16 mmol) and enol ether **129a** (54 mg, 0.32 mmol) afforded 50.3 mg (91%, dr = 92:8) of sulfinamide. A diastereopure sample of **135d** was isolated as a white solid.

Procedure B : sulfinylimine **117d** (68 mg, 0.28 mmol) and enol ether **129b** (201 mg, 1.2 mmol) afforded 74 mg (77%, dr = 98:2) of sulfinamide **135d** was isolated as a white solid.

**m.p.** 82-84 °C (decomp).

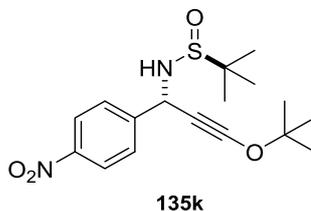
**IR (neat)** 2257, 3197 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ (ppm) 7.39 (d, *J* = 8.7, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.7, 2H), 5.18 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.47 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.17 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ (ppm) 159.5, 133.2, 129.1, 114.0, 92.1, 87.0, 56.3, 55.5, 50.8, 40.9, 27.4, 22.8.

**MS (ESI)** *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 338.2.

**HRMS (FT, ESI)** calcd for C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>NNaO<sub>3</sub>S: 360.16039. Found: 360.16092.



**(*S<sub>S</sub><sup>\*</sup>*,*S<sup>\*</sup>*)-*N*-(3-(*tert*-Butoxy)-1-(4-nitrophenyl)prop-2-yn-1-yl)-2-methylpropane-2-sulfinamide (**135k**).**

Procedure A : sulfinylimine **117k** (48.1 mg, 0.189 mmol) and enol ether **129b** (84.0 mg, 0.50 mmol) afforded 37.7 mg (56 %, dr = 55:46) of sulfinamide. A diastereopure sample of **135k** was isolated as a yellow pale solid.

Procedure B : sulfinylimine **117k** (88.2 mg, 0.34 mmol) and enol ether **129b** (222.9 mg, 1.33 mmol) afforded 110 mg (90 %, dr = 97:3) of sulfinamide **135k** as a yellow pale solid.

**m.p.** 83-85 °C (decomp).

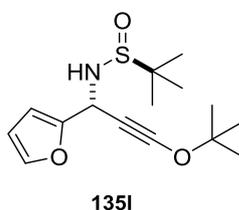
**IR (neat)** 2261, 3122  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  (ppm) 8.17-8.14 (m, 2H), 7.67-7.62 (m, 2H), 5.32 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 3.62 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.18 (s, 9H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  (ppm) 148.3, 147.8, 128.8, 124.0, 93.3, 87.9, 56.6, 50.7, 39.8, 27.4, 22.8.

**MS (ESI)**  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  353.2.

**HRMS (FT, ESI)** calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{NaO}_4\text{S}$ : 375.13490. Found: 375.13522.



**( $S_S^*$ ,  $S^*$ )-*N*-(3-(*tert*-Butoxy)-1-(furan-2-yl)prop-2-yn-1-yl)-2-methylpropane-2-sulfinamide (**135l**).**

Procedure A : sulfinylimine **117l** (63 mg, 0.32 mmol) and enol ether **129b** (110 mg, 0.65 mmol) afforded 88 mg (78%, dr = 90:10) of sulfinamide. A diastereopure sample of **135l** was isolated as a yellow pale solid.

Procedure B : sulfinylimine **117l** (56.8 mg, 0.29 mmol) and enol ether **129b** (205 mg, 1.22 mmol) afforded 72 mg (85%, dr = 95:5) of sulfinamide **135l** as a yellow pale solid.

**m.p.** 61-63 °C.

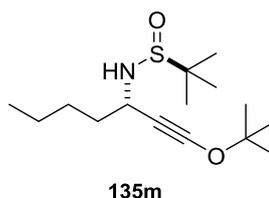
**IR (neat)** 2268, 3151  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  (ppm) 7.36 (ps t,  $J = 1.9$ , 1H), 6.37 (ps d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 6.31 (dd,  $J = 3.1, 1.9$  Hz, 1H), 5.28 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 3.49 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.20 (s, 9H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  (ppm) 153.6, 142.8, 110.5, 107.7, 91.2, 87.4, 56.5, 45.8, 38.4, 27.4, 22.7.

**MS (ESI)**  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  298.2.

**HRMS (FT, ESI)** calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NNaO}_3\text{S}$ : 320.12909. Found: 320.12941.



**( $S_S^*$ ,  $S^*$ )-*N*-(3-(*tert*-Butoxy)hept-1-yn-3-yl)-2-methylpropane-2-sulfinamide (135m).**

Procedure A : sulfinylimine **117m** (65 mg, 0.34 mmol) and enol ether **129m** (114 mg, 0.68 mmol) afforded 84 mg (84%, dr = 85:15) of sulfinamide. A diastereopure sample of **135m** could be isolated as a white solid.

Procedure B : sulfinylimine **117m** (56.3 mg, 0.3 mmol) and enol ether **129b** (204 mg, 1.2 mmol) afforded 70 mg (83%, dr = 93:7) of sulfinamide **135m** as a white solid.

**m.p.** 39-40 °C.

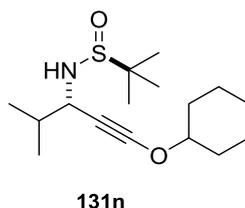
**IR (neat)** 2257, 3027  $\text{cm}^{-1}$

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  (ppm) 4.02 (td,  $J = 7.2, 5.9$  Hz, 1H), 3.14 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 1.71-1.54 (m, 2H), 1.45-1.23 (m, 4H), 1.37 (s, 9H), 1.18 (s, 9H), 0.87 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  (ppm) 90.4, 86.5, 56.1, 48.1, 41.6, 37.9, 28.2, 27.4, 22.9, 22.6, 14.3.

**MS (ESI)**  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  288.2.

**HRMS (FT, ESI)** calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{NNaO}_2\text{S}$ : 310.18112. Found: 310.18133.



**( $S_S^*$ ,  $S^*$ )-*N*-(1-(Cyclohexyloxy)-4-methylpent-1-yn-3-yl)-2-methylpropane-2-sulfinamide (131n).**

Procedure A : sulfinylimine **117n** (70.1 mg, 0.4 mmol) and enol ether **129a** (155 mg, 0.8 mmol) afforded 98 mg (82%, dr = 91:9) of sulfinamide. A diastereopure sample of **131n** could be isolated as a colourless oil.

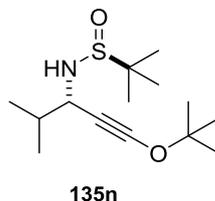
**IR (neat)** 2264, 3225  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  (ppm) 4.09-3.97 (m, 1H), 3.93 (dd,  $J = 5.8, 4.9$  Hz, 1H), 3.14 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 2.01-1.23 (m, 11H), 1.20 (s, 9H), 0.94 (dd,  $J = 6.7, 4.9$  Hz, 6H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 93.2, 86.6, 56.2, 53.8, 37.6, 31.3, 31.2, 34.2, 25.5, 23.5, 23.0, 19.5, 17.6.

MS (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  308.1.

HRMS (FT, ESI) calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{NNaO}_2\text{S}$ : 322.46173. Found: 322.46240.



**$(S_S^*, S^*)$ -N-(3-(*tert*-Butoxy)-4-methylpent-1-yn-3-yl)-2-methylpropane-2-sulfinamide (135n).**

Procedure A : sulfinylimine **117n** (64 mg, 0.37 mmol) and enol ether **129b** (125 mg, 0.74 mmol) afforded 84 mg (83%, dr = 88:12) of sulfinamide. A diastereopure sample of **135** could be isolated as a colourless oil.

Procedure B : sulfinylimine **117n** (58.5 mg, 0.33 mmol) and enol ether **1a** (214 mg, 1.27 mmol) afforded 98 mg (83%, dr = 94:6) of sulfinamide **135n** as a colourless oil.

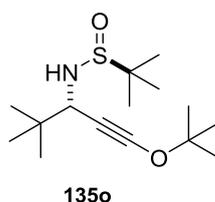
IR (neat) 2255, 3200  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 3.91 (dd,  $J = 6.1, 4.9$  Hz, 1H), 3.11 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 1.85 (dhept.,  $J = 6.7, 4.9$  Hz, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.17 (s, 9H), 0.93 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 0.92 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 91.0, 86.4, 56.2, 54.0, 39.6, 34.2, 27.4, 22.9, 19.4, 17.6.

MS (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  274.2.

HRMS (FT, ESI) calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{NNaO}_2\text{S}$ : 296.16547. Found: 296.16575.



**$(S_S^*, S^*)$ -N-(3-(*tert*-Butoxy)-4,4-dimethylpent-1-yn-3-yl)-2-methylpropane-2-sulfinamide (135o).**

Procedure A : sulfinylimine **117m** (60 mg, 0.32 mmol) and enol ether **129b** (102 mg, 0.61 mmol) afforded 81 mg (89%, dr = 85:15) of sulfinamide. A diastereopure sample of **135o** could be isolated as a white solid.

Procedure B : sulfinylimine **117o** (56.2 mg, 0.3 mmol) and enol ether **129b** (211 mg, 1.26 mmol) afforded 71 mg (83%, dr = 95:5) of sulfinamide **135o** as a white solid.

**m.p.** 90-92 °C (decomp).

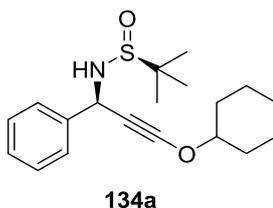
**IR (neat)** 2255, 3207  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  (ppm) 3.67 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 3.01 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.20 (s, 9H), 0.95 (s, 9H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  (ppm) 91.2, 86.4, 59.0, 56.7, 40.4, 36.8, 27.5, 26.5, 23.1.

**MS (ESI)**  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  288.2.

**HRMS (FT, ESI)** calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{NNaO}_2\text{S}$ : 310.18112. Found: 310.18137.



**(*S,S,R*)-*N*-(3-(Cyclohexyloxy)-1-phenylprop-2-yn-1-yl)-2-methylpropane-2-sulfinamide (134a).**

Procedure C : sulfinylimine **117a** (468 mg, 2.24 mmol) and enol ether **129a** (783 mg, 4.03 mmol) afforded 612 mg (83%, dr = 2:98) of sulfinamide **134a** as a white solid.

**m.p.** 92-94 °C (decomp).

**$[\alpha]_D^{20}$**  +58.4 ( $c = 1.0$   $\text{CHCl}_3$ ).

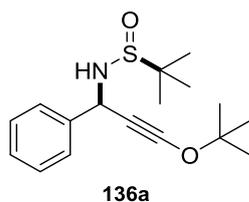
**IR (neat)** 2263, 3220  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  (ppm) 7.53-7.44 (m, 2H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.30-7.23 (m, 1H), 5.30 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 4.14-4.00 (m, 1H), 3.45 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 2.01-1.87 (m, 2H), 1.79-1.68 (m, 2H), 1.68-1.54 (m, 2H), 1.53-1.41 (m, 1H), 1.39-1.23 (m, 3H), 1.21 (s, 9H)

**$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  (ppm) 141.0, 128.8, 128.3, 127.7, 94.5, 86.6, 55.8, 51.0, 37.9, 31.1, 25.3, 23.3, 22.2.

**MS (ESI)**  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  334.2.

**HRMS (FT, ESI)** calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NNaO}_2\text{S}$ : 356.16547. Found: 356.16570.



**(*S<sub>S</sub><sup>\*</sup>*,*R<sup>\*</sup>*)-*N*-(3-(*tert*-Butoxy)-1-phenylprop-2-yn-1-yl)-2-methylpropane-2-sulfinamide (136a).**

Procedure C : sulfinylimine **117a** (59 mg, 0.31 mmol) and enol ether **129b** (100 mg, 0.6 mmol) afforded 81 mg (92%, dr = 2:98) of sulfinamide **136a** could be isolated as a white solid.

**m.p.** 79-81 °C (decomp).

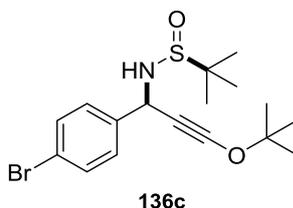
**IR (neat)** 2252, 3031 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ (ppm) 7.52-7.50 (m, 2H), 7.43-7.17 (m, 3H), 5.33 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.56 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.21 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ (ppm) 141.0, 128.6, 128.1, 127.5, 92.3, 86.5, 55.5, 50.9, 39.7, 27.1, 22.6.

**MS (ESI)** *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 308.1.

**HRMS (FT, ESI)** calcd for C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>NNaO<sub>2</sub>S: 330.14982. Found: 330.14977.



**(*S<sub>S</sub><sup>\*</sup>*,*R<sup>\*</sup>*)-*N*-(1-(4-Bromophenyl)-3-(*tert*-butoxy)prop-2-yn-1-yl)-2-methylpropane-2-sulfinamide (136c)**

Procedure C : sulfinylimine **117c** (45 mg, 0.16 mmol) and enol ether **129b** (54 mg, 0.32 mmol) afforded 56 mg (95%, dr = 10:90) of sulfinamide. A diastereopure sample of **136c** could be isolated as a yellow pale solid.

**m.p.** 88-90 °C (decomp).

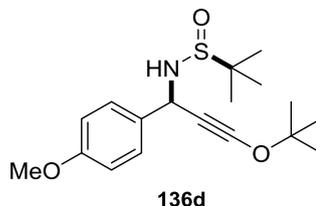
**IR (neat)** 2258, 3139 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ (ppm) 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.26 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 3.43 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.19 (s, 9H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 140.3, 132.1, 129.6, 122.4, 92.9, 87.2, 56.0, 50.8, 39.5, 27.4, 22.9.

MS (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  385.9.

HRMS (FT, ESI) calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{BrNNaO}_2\text{S}$ : 408.06033. Found: 408.06156.



***(S^\*,R^\*)*-N-(3-(*tert*-Butoxy)-1-(4-methoxyphenyl)prop-2-yn-1-yl)-2-methylpropane-2-sulfonamide (136d).**

Procedure C : sulfinylimine **117d** (73 mg, 0.3 mmol) and enol ether **129b** (133 mg, 0.78 mmol) afforded 85 mg (83%, dr = 2:98) of sulfonamide **136d** as a white solid.

m.p. 77-78 °C (decomp).

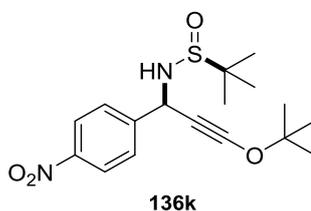
IR (neat) 2251, 3195  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 7.41 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.85 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 5.27 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.36 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.19 (s, 9H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 159.7, 133.4, 129.1, 114.2, 92.4, 86.8, 55.8, 55.6, 50.1, 40.1, 27.4, 22.9.

MS (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  338.2.

HRMS (FT, ESI) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NNaO}_3\text{S}$ : 360.16039. Found: 360.16071.



***(S^\*,R^\*)*-N-(3-(*tert*-Butoxy)-1-(4-nitrophenyl)prop-2-yn-1-yl)-2-methylpropane-2-sulfonamide (136k).**

Procedure C : sulfinylimine **117k** (73 mg, 0.29 mmol) and enol ether **129b** (105 mg, 0.63 mmol) afforded 55 mg (56%, dr = 30:70) of sulfonamide. A diastereopure sample of **136k** could be isolated as a yellow solid.

**m.p.** 90-92 °C (decomp).

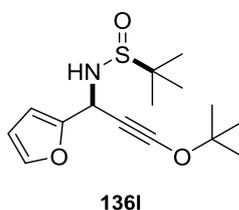
**IR (neat)** 2258, 3121  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  (ppm) 8.19 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.69 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 5.39 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 3.58 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.21 (s, 9H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  (ppm) 148.3, 148.0, 128.8, 124.2, 93.8, 87.8, 56.3, 51.0, 38.9, 27.5, 22.9.

**MS (ESI)**  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  353.2.

**HRMS (FT, ESI)** calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{NaO}_4\text{S}$ : 375.13490. Found: 375.13534.



**$(S_S^*, R_R^*)$ -N-(3-(*tert*-Butoxy)-1-(furan-2-yl)prop-2-yn-1-yl)-2-methylpropane-2-sulfinamide (136l)**

Procedure C : sulfinylimine **117l** (56 mg, 0.28mmol) and enol ether **129b** (100 mg, 0.6mmol) afforded 78 mg (94%, dr = 2:98) of sulfinamide **136l** as a yellow pale solid.

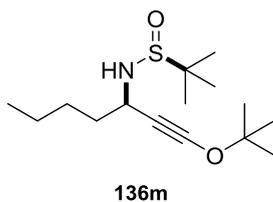
**m.p.** 83-86 °C (decomp).

**IR (neat)** 2261, 3186  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  (ppm) 7.36 (t,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 6.40 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 6.32 (dd,  $J = 3.2, 1.9$  Hz, 1H), 5.35 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 3.59 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.20 (s, 9H).  **$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  (ppm) 153.4, 142.9, 110.7, 108.0, 91.5, 87.4, 56.2, 42.3, 37.7, 27.5, 22.8.

**MS (ESI)**  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  298.2.

**HRMS (FT, ESI)** calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NNaO}_3\text{S}$ : 356.12909. Found: 320.12914.



**$(S_S^*, R_R^*)$ -N-(3-(*tert*-Butoxy)hept-1-yn-3-yl)-2-methylpropane-2-sulfinamide (136m).**

Procedure C : sulfinylimine **117m** (58 mg, 0.31 mmol) and enol ether **129b** (109 mg, 0.64 mmol) afforded 76 mg (85%, dr = 5:95) of sulfinamide **136m** as a white solid.

**m.p.** 66-68 °C.

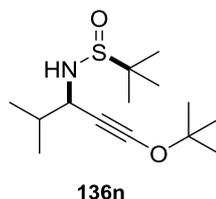
**IR (neat)** 2259, 3028  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  (ppm) 4.12 (td,  $J = 8.0, 5.2$ , 1H), 3.17 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 1.74-1.58 (m, 2H), 1.50-1.26 (m, 4H), 1.38 (s, 9H), 1.20 (s, 9H), 0.89 (t,  $J = 7.2$ , Hz, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  (ppm) 90.6, 86.3, 55.8, 48.2, 40.7, 38.4, 28.3, 27.3, 22.9, 22.6, 14.3.

**MS (ESI)**  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  288.2.

**HRMS (FT, ESI)** calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{NNaO}_2\text{S}$ : 310.18112. Found: 310.18125.



**( $S_S^*, R^*$ )-N-(3-(*tert*-Butoxy)-4-methylpent-1-yn-3-yl)-2-methylpropane-2-sulfinamide (136n)**

Procedure C : sulfinylimine **117n** (64 mg, 0.37 mmol) and enol ether **129b** (125 mg, 0.74 mmol) afforded 84 mg (83%, dr = 88:12) of sulfinamide **136n** as a colourless oil.

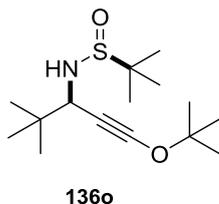
**IR (neat)** 2252, 3215  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  (ppm) 4.04 (ps t,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 3.19 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 1.85 (dd,  $J = 6.6, 4.7$  Hz, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.20 (s, 9H), 0.97 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  (ppm) 91.6, 86.3, 56.0, 54.0, 38.3, 35.0, 27.4, 23.0, 19.7, 17.4.

**MS (ESI)**  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  274.2.

**HRMS (FT, ESI)** calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{NNaO}_2\text{S}$ : 296.16547. Found: 296.16555.



**(*S<sub>S</sub><sup>\*</sup>, R<sup>\*</sup>*)-*N*-(3-(*tert*-Butoxy)-4,4-dimethylpent-1-yn-3-yl)-2-methylpropane-2-sulfinamide (136o).**

Procedure C : sulfinylimine **117o** (72 mg, 0.38 mmol) and enol ether **129b** (134 mg, 0.8 mmol) afforded 99 mg (91%, dr = 2:98) of sulfinamide **136o** as white solid.

**m.p.** 64-67 °C.

**IR (neat)** 2254, 3207 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ (ppm) 3.86 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 3.30 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.22 (s, 9H), 0.99 (s, 9H).

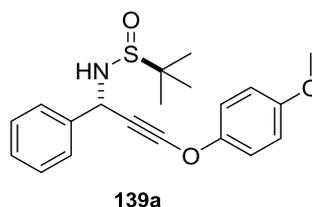
**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ (ppm) 92.2, 86.4, 57.7, 56.0, 38.6, 36.4, 27.5, 26.4, 23.1.

**MS (ESI)** *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 288.2.

**HRMS (FT, ESI)** calcd for C<sub>15</sub>H<sub>29</sub>NNaO<sub>2</sub>S: 310.18112. Found: 310.18124.

**General procedure for the diastereoselective addition of lithium aryloxyacetylide to *N*-*tert*-butanesulfinylimines :**

Preparation of a 0.25M solution of lithiated ynol ether in Et<sub>2</sub>O/hexane (4/1): to the dichloroenol ether **137** at -80 °C in diethyl ether was slowly added a solution of *n*-BuLi (2.5M/hexane, 1.9 eq). This solution was allowed to warm to -40 °C, stirred for 90 min, and cooled down to -80 °C. A portion of the above cold solution of lithiated ynol ether (2 eq/sulfinylimine) was added to the sulfinylimine in THF (0.06 M) at -80 °C. The reaction mixture was allowed to warm to -20 °C over 3 hours. After disappearance of the starting material (monitored by TLC, eluent AcOEt/pentane 35:65), isopropanol was added and the mixture transferred into a separatory funnel. The organic phase was washed with water and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>/2.5% Et<sub>3</sub>N v/v) to afford the *N*-*tert*-butylsulfinamide.



**(*S*<sup>\*</sup>)-*N*-((*S*<sup>\*</sup>)-3-(4-Methoxyphenoxy)-1-phenylprop-2-yn-1-yl)-2-methylpropane-2-sulfonamide (**139a**).**

Sulfinylimine **117a** (67.5 mg, 0.32mmol) and dichoroenol ether **137** afforded 87.7 mg (78%, dr = 86:14) of sulfonamide. A diastereopure sample of **139a** could be isolated as a pale yellow oil.

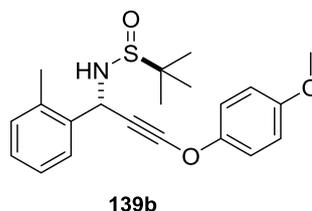
**IR (neat)** 2280, 3117 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ (ppm) 7.55 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.42-7.28 (m, 3H), 7.23 (m, 2H), 6.90-6.82 (m, 2H), 5.36 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 1.23 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ (ppm) 156.8, 150.2, 140.3, 129.0, 128.6, 128.0, 116.3, 115.1, 90.3, 56.7, 56.1, 51.2, 43.7, 22.9.

**MS (ESI)** *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 358.3.

**HRMS (FT, ESI)** calcd for C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>3</sub>S: 358.147141. Found: 358.147181.



**(*S*<sup>\*</sup>)-*N*-((*S*<sup>\*</sup>)-3-(4-Methoxyphenoxy)-1-(*o*-tolyl)prop-2-yn-1-yl)-2-methylpropane-2-sulfonamide (**139b**)**

Sulfinylimine **117b** (73.7 mg, 0.33 mmol) and enol ether **137** afforded 108.9 mg (88 %, dr = 87:13) of sulfonamide. A diastereopure sample of **139b** could be isolated as a pale yellow oil.

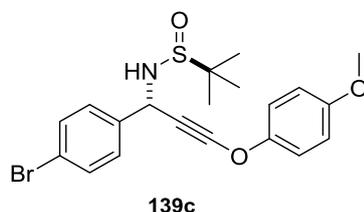
**IR (neat)** 2273, 3296 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ (ppm) 7.68-7.61 (m, 1H), 7.27-7.15 (m, 5H), 6.90-6.83 (m, 2H), 5.51 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.53 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.21 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ (ppm) 156.7, 150.2, 138.0, 136.3, 131.1, 128.6, 128.1, 126.7, 116.3, 115.0, 89.8, 56.6, 56.0, 48.5, 43.7, 22.9, 19.5.

**MS (ESI)** *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 372.3.

**HRMS (FT, ESI)** calcd for  $C_{21}H_{26}NO_3S$ : 372.162791. Found: 372.163058.



**( $S_S^*$ )-*N*-(( $S^*$ )-1-(4-Bromophenyl)-3-(4-methoxyphenoxy)prop-2-yn-1-yl)-2-methylpropane-2-sulfonamide (**139c**).**

Sulfinylimine **117c** (86.3 mg, 0.30 mmol) and enol ether **137** afforded 108.0 mg (83 %, dr = 70:30) of sulfonamide. A diastereopure sample of **139c** could be isolated as a yellow pale oil.

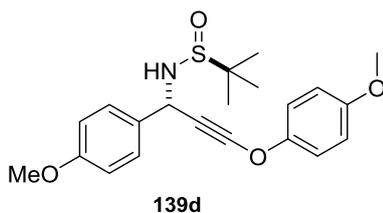
**IR (neat)** 2272, 3183  $cm^{-1}$ .

**$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )** :  $\delta$  (ppm) 7.54-7.46 (m, 2H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.23-7.16 (m, 2H), 6.91-6.82 (m, 2H), 5.31 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.62 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 1.22 (s, 9H).

**$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )** :  $\delta$  (ppm) 156.8, 150.0, 139.3, 132.1, 129.7, 122.6, 116.2, 115.1, 90.4, 56.7, 56.04, 50.5, 43.1, 22.9.

**MS (ESI)**  $m/z$   $[M+H]^+$  438.2.

**HRMS (FT, ESI)** calcd for  $C_{20}H_{23}BrNO_3S$ : 436.057653. Found: 436.057732.



**( $S_S^*$ )-*N*-(( $S^*$ )-3-(4-Methoxyphenoxy)-1-(4-methoxyphenyl)prop-2-yn-1-yl)-2-methylpropane-2-sulfonamide (**139d**).**

Sulfinylimine **117d** (75.5 mg, 0.316 mmol) and enol ether **137** afforded 110.6 mg (90 %, dr = 91:9) of sulfonamide. A diastereopure sample of **139d** could be isolated as a yellow pale oil.

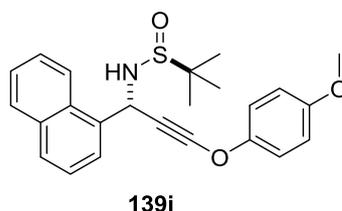
**IR (neat)** 2274, 3200  $cm^{-1}$ .

**$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )** :  $\delta$  (ppm) 7.49-7.42 (m, 2H), 7.25-7.18 (m, 2H), 6.92-6.83 (m, 4H), 5.31 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.61 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 1.22 (s, 9H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 159.9, 156.7, 150.2, 132.3, 129.2, 116.3, 115.1, 114.3, 90.1, 56.5, 56.1, 55.6, 50.6, 43.9, 22.9.

MS (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  388.3.

HRMS (FT, ESI) calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_4\text{S}$ : 388.157706. Found: 388.157746.



**$(S_S^*)$ -N-(( $S^*$ )-3-(4-Methoxyphenoxy)-1-(naphthalen-1-yl)prop-2-yn-1-yl)-2-methylpropane-2-sulfonamide (139i).**

Sulfinylimine **117i** (91.2 mg, 0.35 mmol) and enol ether **137** afforded 96.4 mg (67 %, dr = 55:45) of sulfonamide. A diastereopure sample of **139i** could be isolated as a yellow oil.

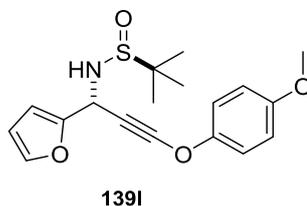
IR (neat) 2272, 3189  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 8.31 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.92-7.82 (m, 3H), 7.59-7.44 (m, 3H), 7.30-7.18 (m, 2H), 6.87-6.82 (m, 2H), 6.02 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.73 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 1H), 1.18 (s, 9H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 156.7, 150.2, 135.0, 134.5, 130.8, 129.6, 129.2, 126.46, 126.43, 126.2, 125.6, 124.5, 116.3, 115.0, 90.6, 56.6, 56.0, 49.4, 43.7, 22.9.

MS (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  408.3.

HRMS (FT, ESI) calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{S}$ : 408.162791. Found: 408.162963.



**$(S_S^*)$ -N-(( $R^*$ )-1-(Furan-2-yl)-3-(4-methoxyphenoxy)prop-2-yn-1-yl)-2-methylpropane-2-sulfonamide (139l).**

Sulfinylimine **117l** (78.2 mg, 0.39 mmol) and enol ether **137** afforded 89.1 mg (66 %, dr = 92:8) of sulfonamide. A diastereopure sample of **139l** could be isolated as a yellow pale oil.

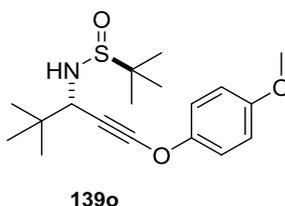
IR (neat) 2278, 3189  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 7.41-7.39 (m, 1H), 7.25-7.19 (m, 2H), 6.90-6.83 (m, 2H), 6.43 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 6.34 (dd,  $J = 3.4, 1.9$  Hz, 1H), 5.39 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.63 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 1.22 (s, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 156.8, 152.6, 150.0, 143.1, 116.3, 115.0, 110.7, 108.2, 89.0, 56.8, 56.0, 45.6, 41.4, 22.8.

**MS (ESI)**  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  348.3.

**HRMS (FT, ESI)** calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{S}$  : 348.126406. Found: 348.126504.



**( $S_S^*$ )-*N*-(( $S^*$ )-1-(4-Methoxyphenoxy)-4,4-dimethylpent-1-yn-3-yl)-2-methylpropane-2-sulfonamide (139o).**

Sulfinylimine **117o** (70.8 mg, 0.374 mmol) and enol ether **137** afforded 112.3 mg (90 %, dr = 85:15) of sulfonamide. A diastereopure sample of **139o** could be isolated as a yellow pale oil.

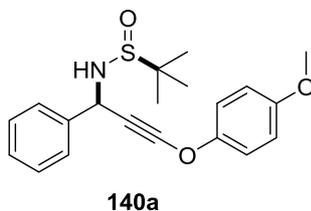
**IR (neat)** 2271, 3212  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 7.24-7.17 (m, 2H), 6.87-6.80 (m, 2H), 3.77 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.17 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 1.22 (s, 9H), 0.99 (s, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 156.5, 150.3, 116.1, 114.9, 89.2, 58.6, 56.8, 55.9, 43.4, 36.6, 26.5, 23.0.

**MS (ESI)**  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  338.3.

**HRMS (FT, ESI)** calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{NO}_3\text{S}$  : 338.178441. Found: 338.178578.



**( $S_S^*$ )-*N*-(( $R^*$ )-3-(4-Methoxyphenoxy)-1-phenylprop-2-yn-1-yl)-2-methylpropane-2-sulfonamide (140a).**

Imine **117a** was precomplexed with  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (1.1 eq) at room temperature in THF before the addition of the lithiated ynol ether at  $-80\text{ }^\circ\text{C}$ . The reaction was quenched with a saturated solution of  $\text{NaHCO}_3$  instead of isopropanol. Sulfinylimine **117a** (84.0 mg, 0.40 mmol) and enol ether **137** afforded 119.7 mg (84 %, dr > 2:98) of sulfinamide **140a** as a yellow pale oil.

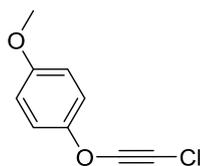
**IR (neat)** 2273, 3188  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  (ppm) 7.61-7.49 (m, 2H), 7.43-7.29 (m, 3H), 7.23-7.16 (m, 2H), 6.89-6.82 (m, 2H), 5.43 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.57 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 1.23 (s, 9H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  (ppm) 156.7, 150.1, 140.3, 129.1, 128.7, 127.9, 116.1, 115.0, 90.3, 56.1, 56.0, 50.9, 42.9, 22.9.

**MS (ESI)**  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  358.3.

**HRMS (FT, ESI)** calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{S}$ : 358.147141. Found: 358.147396.



**142**

#### **1-((Chloroethynyl)oxy)-4-methoxybenzene (142).**

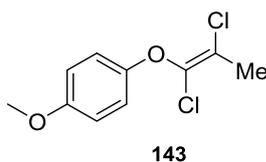
To a  $-80\text{ }^\circ\text{C}$  solution of dichloroenol ether **137** (157.6 mg, 0.72 mmol) in dry  $\text{Et}_2\text{O}$  was added dropwise 1.0 equivalent of  $n\text{BuLi}$  (2.4 M in hexane, 0.3 mL) and the reaction mixture was allowed to warm to  $0\text{ }^\circ\text{C}$  over 3h. The reaction was quenched with isopropanol and extracted with pentane. The organic layer was washed with water, brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduce pressure to afford a yellow oil. The crude material was rapidly filtered on desactivated silica ( $\text{SiO}_2/2.5\%$   $\text{Et}_3\text{N}$ ) to afford 101 mg, 0.55 mmol (77%) of pure chloroynol ether **142** as a yellow pale oil.

**IR (neat)** 2263  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  (ppm) 7.11-7.05 (m, 2H), 6.83-6.74 (m, 2H), 3.71 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  (ppm) 156.9, 150.0, 116.2, 115.0, 109.1, 73.5, 56.1.

**MS (APCI)**  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  183.1



**(E)-1-((1,2-Dichloroprop-1-en-1-yl)oxy)-4-methoxybenzene (143).**

To a -80 °C solution of dichloroenol ether **XX** (131.9 mg, 0.60 mmol) in THF was added dropwise a 2.4 M solution of *n*BuLi (1 eq, 0.25 mL). After 15 minutes, MeI (1.5 eq, 56 µL) was added and the reaction mixture was allowed to warm to -30 °C over 2 h. The reaction was quenched with isopropanol and extracted with pentane. The organic layer was washed with water, brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduce pressure to afford a colourless oil. The crude material was rapidly filtered on desactivated silica (SiO<sub>2</sub>/2.5% Et<sub>3</sub>N) to afford 143 mg, 0.6 mmol (quant.) of pure dichloroenol ether **143** as a colourless oil.

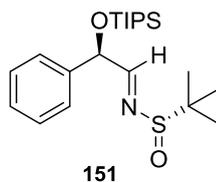
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) 7.01-6.93 (m, 2H), 6.90-6.84 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) 160.7, 156.2, 148.2, 117.8, 115.5, 114.7, 55.7, 21.56.

MS (APCI) *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 232.1.

**Procedure for the synthesis of α-silyloxysulfinylimines :**

To solution of *S*<sub>S</sub>-*tert*-butanesulfinamide (1.5 eq) and aldehyde (1 eq) in dry THF was added freshly distilled Ti(OEt)<sub>4</sub> (3 eq). The reaction mixture was stirred for 5h at room temperature and 5 drops of brine were added at 0 °C with a strong agitation. The mixture was then filtered on celite to remove the titanium salts and rinsed with ethyl acetate. The crude material was concentrated under reduce pressure and purified on silica gel (AcOEt./Pentane 3 to 10 %) to afford the pure α-silyloxysulfinylimines.



**(*S*)-2-Methyl-*N*-((*R,E*)-2-phenyl-2-((triisopropylsilyl)oxy)ethylidene)propane-2-sulfinamide (151).**

Aldehyde **149** (664 mg, 2.27 mmol) and *S,S*-*tert*-butanesulfinamide (412 mg, 3.4 mmol) afforded 541 mg (1.36 mmol, 60%) of sulfinylimine **151** as a colourless oil.

$[\alpha]_D^{20} + 138.8$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

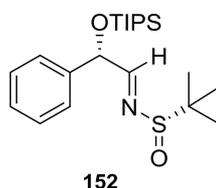
**IR (neat)** 2943, 2866, 1622, 1063 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  (ppm) 8.03 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.33 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.25 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.59 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 1.20-1.09 (m, 3H), 1.09-0.97 (m, 27 H).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  (ppm) 170.0, 140.4, 128.7, 128.3, 126.5, 77.2, 57.5, 22.5, 18.1, 12.3.

**MS (ESI)** *m/z* [M+H]<sup>+</sup> 396.4.

**HRMS (FT, ESI)** calcd for C<sub>21</sub>H<sub>38</sub>NO<sub>2</sub>SSi : 396.238703. Found : 396.238841.



**(*S*)-2-Methyl-*N*-((*S,E*)-2-phenyl-2-((triisopropylsilyl)oxy)ethylidene)propane-2-sulfinamide (152).**

Aldehyde **150** (368 mg, 1.26 mmol) and *S,S*-*tert*-butanesulfinamide (230 mg, 1.9 mmol) afforded 235 mg (0.59 mmol, 47%) of sulfinylimine **152** as a colourless oil.

$[\alpha]_D^{20} + 145.4$  (*c* 0.99, CHCl<sub>3</sub>).

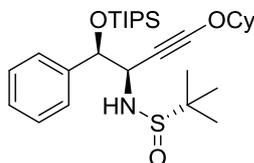
**IR (neat)** 2943, 2865, 1622, 1064 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  (ppm) 7.99 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.35 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.56 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 1.21 (s, 9H), 1.17-1.06 (m, 3H), 1.06-0.98 (m, 18H).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  (ppm) 169.9, 140.2, 128.9, 128.5, 126.9, 77.4, 57.4, 22.9, 18.2, 12.5.

**MS (ESI)  $m/z$   $[M+H]^+$  396.4.**

**HRMS (FT, ESI) calcd for  $C_{21}H_{38}NO_2SSi$  : 396.238703. Found : 396.238900.**



**(*S,S*)-*N*-((1*R*,2*R*)-4-(Cyclohexyloxy)-1-phenyl-1-((triisopropylsilyl)oxy)but-3-yn-2-yl)-2-methylpropane-2-sulfonamide (**155a**).**

Using the procedure B for the addition of alkoxyacetylides, sulfinylimine **151** (94 mg, 0.24 mmol) and dichloroenol ether **129a** (206 mg, 1.0 mmol) afforded 104 mg (85%) of sulfonamide as mixture of diastereoisomers (dr 91:9). A diastereopure sample of **155a** could be isolated as a colourless oil.

$[\alpha]_D^{20} +12.5$  ( $c$  1.96,  $CHCl_3$ ).

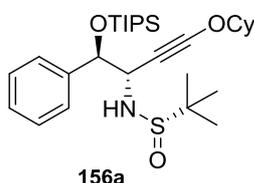
**IR (neat)** 3218, 2272, 1078  $cm^{-1}$ .

**$^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )** :  $\delta$  (ppm) 7.42-7.34 (m, 2H), 7.32-7.22 (m, 3H), 4.88 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 4.24 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H), 4.02-3.94 (m, 1H), 3.39 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 1.93-1.82 (m, 2H), 1.76-1.64 (m, 2H), 1.59-1.42 (m, 3H), 1.36-1.20 (m, 3H), 1.15 (s, 9H), 1.10-0.94 (m, 21H).

**$^{13}C$  NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ )** :  $\delta$  (ppm) 141.4, 128.1, 127.9, 127.8, 94.3, 86.5, 78.3, 56.5, 55.3, 37.0, 31.19, 31.17, 25.5, 23.4, 22.9, 18.4, 18.3, 12.8.

**MS (ESI)  $m/z$   $[M+H]^+$  520.5.**

**HRMS (FT, ESI) calcd for  $C_{29}H_{50}NO_3SSi$  : 520.327518. Found : 520.327483.**



**(*S,S*)-*N*-((1*R*,2*S*)-4-(Cyclohexyloxy)-1-phenyl-1-((triisopropylsilyl)oxy)but-3-yn-2-yl)-2-methylpropane-2-sulfonamide (**156a**).**

Using the procedure C for the addition of alkoxyacetylides, sulfinylimine **151** (63 mg, 0.16 mmol) and dichloroenol ether **129a** (82 mg, 0.4 mmol) afforded 68 mg (82%) of sulfonamide **156a** as single diastereoisomer.

$[\alpha]_D^{20} + 43.9$  ( $c$  3.04,  $\text{CHCl}_3$ ).

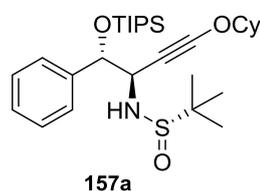
**IR (neat)** 3219, 2268, 1082  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  (ppm) 7.46-7.39 (m, 2H), 7.33-7.25 (m, 3H), 4.97 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 4.53-4.50 (m, 1H), 3.99-3.93 (dd,  $J = 3.2, 4.2$  Hz, 1H), 3.80 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 1.95-1.79 (m, 2H), 1.79-1.67 (m, 2H), 1.59-1.44 (m, 3H), 1.36-1.22 (m, 3H), 1.16 (s, 9H), 1.14-1.06 (m, 3H), 1.06-0.99 (m, 18H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  (ppm) 140.1, 128.4, 128.0, 127.5, 95.5, 86.6, 77.9, 55.7, 53.1, 35.6, 31.2, 31.1, 25.4, 23.5, 22.9, 18.3, 18.2, 12.5.

**MS (ESI)**  $m/z$   $[\text{M}-\text{H}]^-$  518.4.

**HRMS (FT, ESI)** calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{NO}_3\text{SSi}$  : 520.327518. Found : 520.327518.



**(*S*)-*N*-((1*S*,2*R*)-4-(Cyclohexyloxy)-1-phenyl-1-((triisopropylsilyl)oxy)but-3-yn-2-yl)-2-methylpropane-2-sulfinamide (157a).**

Using the procedure B for the addition of alkoxyacetylides, sulfinylimine **152** (84 mg, 0.21 mmol) and dichloroenol ether **129a** (178 mg, 0.9 mmol) afforded 90 mg of sulfinamide as a mixture of unseparable diastereoisomers showing traces of degradation.

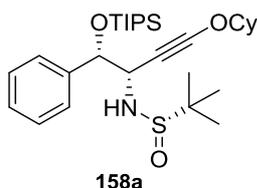
**IR (neat)** 3225, 2277, 1079  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  (ppm) 7.40-7.32 (m, 2H), 7.26-7.16 (m, 3H), 4.83 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 4.17 (dd,  $J = 8.7, 4.0$  Hz, 1H), 4.01-3.91 (m, 1H), 2.87 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 1.91-1.78 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.54-1.40 (m, 3H), 1.31-1.17 (m, 3H), 1.08 (s, 9H), 0.98-0.86 (m, 21H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  (ppm) 140.2, 127.9, 127.7, 127.5, 94.3, 86.4, 78.1, 56.3, 55.4, 37.2, 30.97, 30.94, 25.1, 23.16, 22.7, 18.0, 17.9, 12.3.

**MS (ESI)**  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  520.5.

**HRMS (FT, ESI)** calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{NO}_3\text{SSi}$  : 520.327518. Found : 520.327532.



**(*S,S*)-*N*-((1*S*,2*S*)-4-(Cyclohexyloxy)-1-phenyl-1-((triisopropylsilyl)oxy)but-3-yn-2-yl)-2-methylpropane-2-sulfinamide (**158a**).**

Using the procedure C for the addition of alkoxyacetylides, sulfinylimine **152** (66 mg, 0.17 mmol) and dichloroacetal ether **129a** (75 mg, 0.38 mmol) afforded 79 mg of sulfinamide **158a** (92%, 0.15 mmol) as a mixture of unseparable diastereoisomers showing traces of degradation.

**IR (neat)** 3217, 2272, 1081  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  (ppm) 7.44-7.38 (m, 2H), 7.33-7.23 (m, 3H), 4.76 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.32 (dd,  $J = 7.8, 4.0$  Hz, 1H), 3.89 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 3.89-3.82 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.70-1.59 (m, 2H), 1.49-1.35 (m, 3H), 1.29-1.18 (m, 12H), 1.04-0.89 (m, 21H).

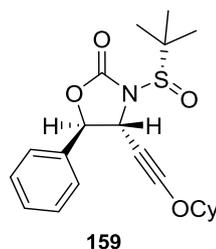
**$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  (ppm) 141.3, 128.4, 128.2, 128.1, 94.5, 86.5, 79.2, 55.7, 54.6, 35.5, 31.1, 31.0, 25.4, 23.4, 23.1, 18.4, 18.2, 12.7.

**MS (ESI)**  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  520.5.

**HRMS (FT, ESI)** calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{NO}_3\text{SSi}$  : 520.327518. Found : 520.327327.

**General procedure for the synthesis of oxazolidinones :**

To a 0 °C solution of  $\alpha$ -silyloxysulfinamide in dry THF was added TBAF (1.3 eq) and the mixture was stirred at rt for 2h. The mixture was then cooled to 0 °C and CDI (5 eq) was added and the solution was stirred for 1h at room temperature and then poured in cold sat  $\text{NH}_4\text{Cl}$  in a separatory funnel, and extracted with AcOEt. The organic layer was washed with water, brine, dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) and filtered. After concentration under reduce pressure, the crude material was purified by chromatography on deactivated silica ( $\text{SiO}_2/2.5\%$   $\text{Et}_3\text{N}$ ) to afford the pure oxazolidinones.



**(4*R*,5*R*)-3-((*S,S*)-*tert*-Butylsulfinyl)-4-((cyclohexyloxy)ethynyl)-5-phenyloxazolidin-2-one (159).**

Sulfinamide **155a** (25.7 mg, 0.05 mmol) afforded 17.8 mg (0.046 mmol, 92%) of oxazolidinone **159** as a viscous colourless oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 111.4$  (*c* 0.02, CHCl<sub>3</sub>).

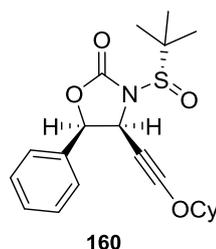
**IR** (neat) 2937, 2861, 2264, 1764, 1074 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (ppm) 7.47-7.32 (m, 5H), 5.46 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.14-4.07 (m, 1H), 1.99-1.88 (m, 2H), 1.81-1.70 (m, 2H), 1.66-1.55 (m, 2H), 1.55-1.47 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.38-1.21 (m, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (ppm) 157.6, 136.7, 129.8, 129.3, 126.0, 95.1, 87.6, 85.1, 59.6, 49.6, 37.0, 31.31, 31.29, 25.3, 23.4, 23.2.

**MS (ESI)** *m/z* [M+Na]<sup>+</sup> 412.3.

**HRMS (FT, ESI)** calcd for C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>4</sub>S : 390.173355. Found : 390.173336.



**(4*S*,5*R*)-3-((*S,S*)-*tert*-Butylsulfinyl)-4-((cyclohexyloxy)ethynyl)-5-phenyloxazolidin-2-one (160).**

Sulfinamide **156a** (36.6 mg, 0.07 mmol) afforded 21.4 mg (0.055 mmol, 78%) of oxazolidinone **160** as a viscous colourless oil.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 95.2$  (*c* 0.03, CHCl<sub>3</sub>).

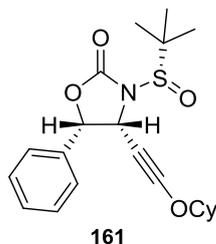
**IR** (neat) 2935, 2861, 2269, 1761, 1076 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (ppm) 7.47-7.30 (m, 5H), 5.63 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.74-3.56 (m, 1H), 1.69-1.49 (m, 4H), 1.45-1.37 (m, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.30-1.10 (m, 5H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 155.3, 134.4, 129.1, 128.5, 126.8, 97.3, 87.3, 80.4, 61.0, 53.6, 33.2, 30.92, 30.87, 25.2, 23.4, 23.1.

MS (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  412.2.

HRMS (FT, ESI) calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{NO}_4\text{S}$  : 390.173355. Found : 390.173171.



**(4*R*,5*S*)-3-((*S*)-*tert*-Butylsulfinyl)-4-((cyclohexyloxy)ethynyl)-5-phenyloxazolidin-2-one (161).**

Sulfonamide **157a** (23 mg, 0.04 mmol) afforded 14 mg (0.036 mmol, 90%) of oxazolidinone **161** as a viscous colourless oil.

$[\alpha]_D^{20} + 12.3$  ( $c$  0.005,  $\text{CHCl}_3$ ).

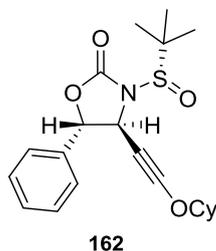
IR (neat) 2938, 2861, 2265, 1171, 1081  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 7.45-7.31 (m, 5H), 5.67 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 5.18 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 3.61-3.46 (m, 1H), 1.65-1.50 (m, 6H), 1.39 (s, 9H), 1.26-1.09 (m, 4H).

$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 157.5, 135.0, 129.0, 128.6, 126.5, 96.9, 87.4, 83.0, 59.5, 46.9, 34.4, 34.3, 30.9, 25.2, 23.4, 23.2.

MS (ESI)  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  412.3.

HRMS (FT, ESI) calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{NO}_4\text{S}$  : 390.173355. Found : 390.173155.



**(4*S*,5*S*)-3-((*S*)-*tert*-Butylsulfinyl)-4-((cyclohexyloxy)ethynyl)-5-phenyloxazolidin-2-one (162).**

Sulfonamide **158a** (19 mg, 0.037 mmol) afforded 8.1 mg (0.021 mmol, 58%) of oxazolidinone **162** as a viscous colourless oil.

$[\alpha]_D^{20} + 54.8$  ( $c$  0.01,  $\text{CHCl}_3$ ).

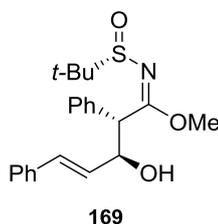
**IR (neat)** 2939, 2861, 2268, 1771, 1084  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  (ppm) 7.47-7.34 (m, 5H), 5.39 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 4.73 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 4.22-4.09 (m, 1H), 2.04-1.90 (m, 2H), 1.82-1.71 (m, 2H), 1.70-1.58 (m, 2H), 1.55-1.46 (m, 1H), 1.41-1.30 (m, 3H), 1.27 (s, 9H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  (ppm) 154.3, 136.6, 129.6, 129.3, 125.5, 95.4, 87.8, 83.6, 61.1, 56.4, 35.1, 31.3, 31.2, 25.4, 23.6, 23.4.

**MS (ESI)**  $m/z$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  412.3.

**HRMS (FT, ESI)** calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{NO}_4\text{S}$  : 390.173355. Found : 390.173103.



**(2*S*,3*R*)-Methyl-*N*-((*S*)-*tert*-butylsulfinyl)-3-hydroxy-2,5-diphenylpent-4-enimide (169).**

Triethylamine (66  $\mu\text{L}$ , 0.472 mmol, 4.0 eq.) was added dropwise to a stirring solution of the imide **120d** (30 mg, 0.118 mmol, 1.0 eq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.5 mL) under argon at room temperature. A pre-formed solution of cinnamaldehyde (22  $\mu\text{L}$ , 0.177 mmol, 1.5 eq.) and  $\text{TiCl}_2(\text{O}^i\text{Pr})_2$  (0.354 mL, 0.354 mmol, 3.0 eq., 1 M solution in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.5 mL) was then added dropwise *via* cannula over approximately 10 minutes and the resultant solution stirred at room temperature until TLC analysis indicated the absence of starting material (4 hours). The reaction was poured into a mixture of ice and saturated sodium chloride and the organic layer separated. The aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL) and the combined organic fractions dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography to afford pure **169** as colourless needles (41.0 mg, 0.105 mol, 88%).

**m.p.** 115-116°C.

$[\alpha]_D^{20} + 73.3$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 0.75$ ).

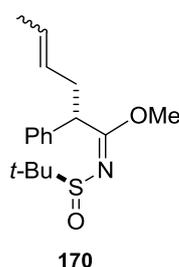
**IR (neat)** 3341, 3054, 3029, 1596, 1584, 1264  $\text{cm}^{-1}$ .

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  (ppm) 7.41-7.38 (2H, m), 7.34-7.27 (3H, m), 7.22-7.14 (5H, m), 6.57 (1H, dd,  $J = 16.1, 1.0$ ), 6.02 (1H, dd,  $J = 16.1, 5.5$ ), 4.80 (1H, dd,  $J = 9.5, 5.5$ ), 4.65 (1H, d,  $J = 9.5$ ), 3.83 (3H, s), 1.25 (9H, s).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  (ppm) 174.1, 136.9, 135.5, 131.4, 129.9, 129.8, 128.8, 128.5, 128.1, 127.5, 126.7, 73.3, 57.4, 56.8, 55.0, 22.1.

**MS (ESI)**  $m/z$  386.1 [M+H]<sup>+</sup>, [M+Na]<sup>+</sup>.

**HRMS (FT, ESI)** calcd for C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>3</sub>S : 386.178441. Found : 386.178350.



**Methyl (*S*<sup>\*</sup>,1*E*)-*N*-((*S*<sup>\*</sup>)-*tert*-butylsulfinyl)-2-phenylhex-4-enimide (**170**).**

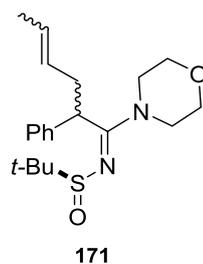
To a 0.5 M solution of KHMDS (1.2 eq, 10.06 mL, 5.03 mmol) in toluene was added THF (7 mL) (2:3 THF/0.5 M solution KHMDS in toluene (v/v)), and the solution was cooled to -78 °C. Methyl *N*-*tert*-butanesulfinyl phenylacetimidate **120d** (1 eq, 1.06 g, 4.19 mmol) in THF (8 mL) was slowly added, and the resulting solution was stirred for 45 min at -78 °C. Crotyl bromide (1.3 eq, 0.56 mL, 5.45 mmol) was then added, and the reaction mixture was stirred at -78 °C for 1.5 h. To the reaction mixture was added 2N AcOH/THF (10 mL), which was cooled to the same temperature as the reaction vessel before the addition. A saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) was then added to the mixture upon stirring. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 × 15 mL). The combined organic layers were dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered, and evaporated in vacuo. The crude product was purified by flash chromatography to yield 1,22 g (4 mmol; 95%) of pure **170** as a colourless oil.

**IR (neat)** 2978, 2944, 2861, 1625, 1608, 1596, 1072 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), 15:85 mixture of *Z/E* olefin** :  $\delta$  (ppm) 7.43-7.08 (m, 5H), 5.51-5.34 (m, 1H), 5.34-5.17 (m, 1H), 4.66-4.47 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.77-2.58 (m, 1H), 2.53-2.33 (m, 1H), 1.59-1.45 (m, 3H), 1.03 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>), 15:85 mixture of *Z/E* olefin** :  $\delta$  (ppm) 175.3, 139.4, 139.3, 128.9, 128.8, 128.7, 128.2, 127.8, 127.7, 127.6, 126.9, 126.8, 56.4, 54.7, 54.6, 49.1, 48.8, 36.8, 31.3, 22.4, 22.3, 18.2.

**MS (ESI)**  $m/z$  308.4 [M+H]<sup>+</sup>.



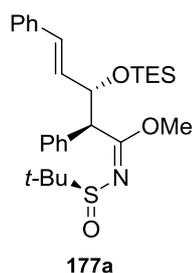
**(S)-2-Methyl-N-((1E)-1-morpholino-2-phenylhex-4-en-1-ylidene)propane-2-sulfonamide (171).**

A solution of imidate **170** (19 mg, 0.061 mmol) in dry THF (1 mL) was cooled to -80 °C. A freshly prepared solution of morpholine lithium amide (0.27 M, 0.3 mL, 1.35 eq) in dry THF/HMPA (3:1) was slowly added and the reaction was monitored by TLC (eluent AcOEt/Pentane/Et<sub>3</sub>N 3:6:1). After 5h at -80 °C, the reaction was quenched with diluted NaHCO<sub>3</sub> and diluted with dichloromethane. The organic phase was washed with water, brine, dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography (eluent eluent AcOEt/Pentane/Et<sub>3</sub>N 3:6:1 to 5:4:1) to afford **171** (7.7 mg, 0.02 mmol, 35%).

**IR (neat)** 2962, 2912, 2857, 1525, 1057 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), mixture of diastereoisomers :** δ (ppm) 7.37-7.20 (m, 3H), 7.19-7.10 (m, 2H), 5.67-5.51 (m, 1H), 5.28-5.07 (m, 1H), 3.52-3.17 (m, 8H), 2.97-2.78 (m, 1H), 2.72-2.45 (m, 1H), 1.69-1.53 (m, 3H), 1.18 (s, 9H).

**MS (ESI)** *m/z* 363.5 [M+H]<sup>+</sup>.



**Methyl (1E,2S,3S,4E)-N-((S)-tert-butylsulfinyl)-2,5-diphenyl-3-((triethylsilyloxy)pent-4-enimidate (177a).**

To a solution of imidate **169** (97 mg, 0.25 mmol) at 0 °C in dichloromethane (3mL) was added 2,6-lutidine (2 eq, 0.5 mmol, 59 μL) and triethylsilyltrifluoromethanesulfonate (1.5 eq, 0.37 mmol, 85 μL). The reaction was allowed to warm to room temperature, stirred for 1h and the reaction was monitored by TLC (eluent AcOEt/Pentane 3:7). After disappearance of the

starting material, the reaction was quenched with sat.  $\text{NaHCO}_3$  and extracted with AcOEt/Pentane (1:1). The organic layer was washed with sat.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , water, brine, dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered and concentrated under reduce pressure. The purification of the crude material by flash chromatography afforded pure **177a** (107.7 mg, 0.22 mmol, 86%) as a colourless viscous oil.

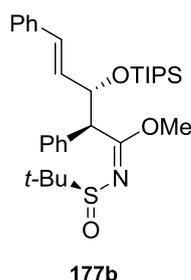
$[\alpha]_D^{20} +82.2$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**IR (neat)** 2941, 2872, 1628, 1601, 1069  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  (ppm) 7.26 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.20-7.00 (m, 8H), 6.14 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 5.81 (dd,  $J = 15.9, 7.4$  Hz, 1H), 4.84 (dd,  $J = 9.5, 7.4$  Hz, 1H), 4.74 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.02 (s, 9H), 0.88 (t,  $J = 8.0$  Hz, 9H), 0.52 (td,  $J = 8.0, 4.8$  Hz, 6H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  (ppm) 172.3, 137.1, 136.1, 132.0, 130.6, 129.6, 128.9, 128.7, 127.9, 127.7, 126.6, 75.5, 56.7, 56.6, 54.4, 22.4, 7.1, 5.4.

**MS (ESI)**  $m/z$  500.7  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



**Methyl (1E,2S,3S,4E)-N-((S)-tert-butylsulfinyl)-2,5-diphenyl-3-((triisopropylsilyl)oxy)pent-4-enimidate (177b).**

To a solution of imidate **169** (93.2 mg, 0.24 mmol) at 0 °C in dichloromethane (3 mL) was added 2,6-lutidine (2 eq, 0.48 mmol, 56  $\mu\text{L}$ ) and triisopropylsilyltrifluoromethanesulfonate (1.5 eq, 0.36 mmol, 97  $\mu\text{L}$ ). The reaction was allowed to warm to room temperature, stirred for 1h and the reaction was monitored by TLC (eluent AcOEt/Pentane 3:7). After disappearance of the starting material, the reaction was quenched with sat.  $\text{NaHCO}_3$  and extracted with AcOEt/Pentane (1:1). The organic layer was washed with sat  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , water, brine, dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered and concentrated under reduce pressure. The purification of the crude material by flash chromatography afforded pure **177b** (121 mg, 0.22 mol, 93%) as a colourless viscous oil.

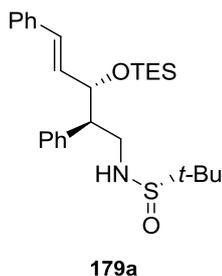
$[\alpha]_D^{20} +124.4$  ( $c = 2$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**IR (neat)** 2944, 2865, 1623, 1599, 1073  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 7.36-7.29 (m, 2H), 7.26-7.18 (m, 4H), 7.18-7.12 (m, 2H), 7.12-7.07 (m, 2H), 6.09 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 5.93 (dd,  $J = 16.0, 8.2$  Hz, 1H), 5.03 (dd,  $J = 9.3, 8.2$  Hz, 1H), 4.82 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.12-1.02 (m, 30H).

$^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 172.9, 136.9, 136.1, 132.5, 130.7, 129.6, 128.8, 128.7, 127.9, 127.8, 126.6, 76.4, 56.8, 56.5, 54.4, 22.4, 18.5, 13.0.

$\text{MS (ESI)}$   $m/z$  542.8  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

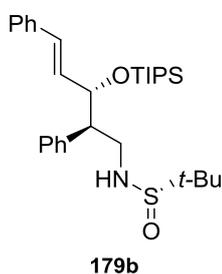


**(*S*)-*N*-((2*R*,3*S*,*E*)-2,5-Diphenyl-3-((triethylsilyloxy)pent-4-en-1-yl)-2-methylpropane-2-sulfinamide (179a).**

$\text{IR (neat)}$  3213, 2924, 2874, 1588, 1061  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 7.25-7.07 (m, 10H), 6.24 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 5.96 (dd,  $J = 15.9, 7.0$  Hz, 1H), 4.38 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 3.63-3.55 (m, 1H), 3.55-3.48 (m, 1H), 3.15 (dd,  $J = 8.6, 4.5$  Hz, 1H), 2.95 (td,  $J = 8.6, 6.7$  Hz, 1H), 1.01 (s, 9H), 0.86 (t,  $J = 7.9$  Hz, 9H), 0.50 (td,  $J = 8.1, 4.6$  Hz, 6H).

$\text{MS (ESI)}$   $m/z$  472.8  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



**(*S*)-*N*-((2*R*,3*S*,*E*)-2,5-Diphenyl-3-((triisopropylsilyloxy)pent-4-en-1-yl)-2-methylpropane-2-sulfinamide (179b)**

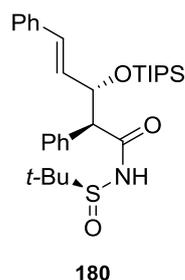
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +54.0$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 1.0$ ).

$\text{IR (neat)}$  3199, 2942, 2865, 1583, 1058  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 7.23-7.17 (m, 4H), 7.17-7.11 (m, 4H), 7.09 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 6.17 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 5.91 (dd,  $J = 16.0, 7.9$  Hz, 1H), 4.58-4.47 (m, 1H), 3.68-3.45 (m, 2H), 3.08-2.95 (m, 2H), 1.03 (s, 9H), 1.01-0.93 (m, 21H).

$^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 139.3, 137.0, 131.3, 129.4, 128.9, 128.6, 127.9, 127.3, 126.7, 77.0, 55.9, 55.1, 47.2, 22.9, 18.5, 18.4, 12.9.

**MS (ESI)**  $m/z$  514.9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



**(2*S*,3*S*,*E*)-*N*-((*S*)-*tert*-Butylsulfinyl)-2,5-diphenyl-3-((triisopropylsilyloxy)pent-4-enamide (180).**

To a solution of imidate **177b** (24.9 mg, 0.46 mmol) in THF/DMF (2:1, 0.05 M) was added benzylmercaptan (5 eq, 0.23 mmol, 27  $\mu\text{L}$ ) and a solution of KHMDS (0.5 M/toluene, 4 eq, 0.37 mL) was then added dropwise. The reaction was stirred for 24 h at room temperature, monitoring the disappearance of the starting material by TLC (eluent AcOEt/Pentane 15 %). The reaction was quenched with diluted  $\text{NH}_4\text{Cl}$  and extracted with AcOEt. The organic layer was washed with water, brine, dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography to afford the pure *N*-sulfinylamide **180** as a white solid (20.4 mg, 0.39 mmol, 84 %).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +16.4$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 1.0$ ).

**IR (neat)** 2934, 2865, 1707, 1563, 1061  $\text{cm}^{-1}$ .

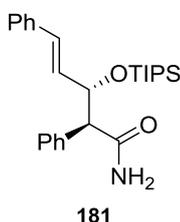
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), mixture of rotamers :  $\delta$  (ppm) 7.51 (br s, 1H), 7.31-7.03 (br m, 10H), 6.28 (br d,  $J = 14.7$  Hz, 1H), 6.07 (br s, 1H), 4.95 (br s, 1H), 1.14 (br s, 9H), 0.96 (br s, 21H).

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, Toluene- $D_8$ , 80  $^\circ\text{C}$ ) :  $\delta$  (ppm) 7.34 (br s, 1H), 7.21 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.07 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.03-6.83 (m, 6H), 6.29 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 6.10 (dd,  $J = 15.9, 7.6$  Hz, 1H), 5.14 (ps t,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 3.90 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 1.08 (s, 21H), 0.86 (s, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) 171.15, 136.7, 135.6, 132.6, 130.0, 129.3, 129.0, 128.9, 128.2, 128.1, 126.9, 76.5, 60.7, 57.3, 22.4, 18.4, 12.9.

**MS (ESI)**  $m/z$  526.7 [M-H]<sup>-</sup>.

**HRMS (FT, ESI)** calcd for C<sub>30</sub>H<sub>46</sub>NO<sub>3</sub>SSi : 528.296218. Found : 528.295813.



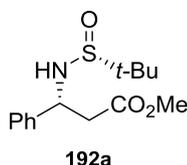
**(2*S*,3*S*,*E*)-2,5-Diphenyl-3-((triisopropylsilyloxy)pent-4-enamide (181).**

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** :  $\delta$  (ppm) 7.40-7.33 (m, 2H), 7.32-7.17 (m, 8H), 6.37 (d,  $J$  = 16.0 Hz, 1H), 6.20 (br s, 1H), 6.13 (dd,  $J$  = 16.0, 7.6 Hz, 1H), 5.39 (br s, 1H), 5.01 (ps t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 3.63 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 1H), 1.08-0.99 (m, 21H).

**MS (ESI)**  $m/z$  422.0 [M-H]<sup>-</sup>.

#### **Procedure for the synthesis of $\beta$ -aminoesters :**

To a solution of alkoxypropagyl sulfinamide (1 eq) in dry dichloromethane (0.1 M) at -80 °C was added methanol (2 eq) and trifluoacetic acid (2 eq). The reaction mixture was allowed to warm to room temperature over 1h. After disappearance of starting material the reaction was quenched with sat. NaHCO<sub>3</sub>. The aqueous phase was extracted with EtOAc, and the combined organic layers were washed with water and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by flash chromatography on silica gel yielded the  $\beta$ -aminoester.



**(*S*<sup>\*</sup>,*S*<sup>\*</sup>)-Methyl-3-(1,1-dimethylethylsulfinamido)-3-phenylpropanoate (192a).**

*tert*-Butoxypropagyl sulfinamide **136a** (39.5 mg, 0.129 mmol) afforded 33.8 mg (92%) of  $\beta$ -amino ester **192a** as a colourless oil.

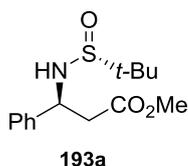
**IR (neat)** 3218, 1735 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ (ppm) 7.38-7.25 ( m, 5H), 4.86 (td, *J* = 7.8, 5.8 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.01 (dd, *J* = 15.6, 7.8 Hz, 1H), 2.80 (dd, *J* = 15.6, 6.1 Hz, 1H), 1.19 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ (ppm) 171.5, 141.2, 129.2, 128.5, 127.4, 56.6, 56.4, 52.2, 42.2, 22.9.

**MS (ESI)** *m/z* 284.1 [M+H]<sup>+</sup>.

**HRMS (FT, ESI)** calcd for C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>S : 306.11344. Found : 306.11274.



**(*S<sub>S</sub><sup>\*</sup>, R<sup>\*</sup>*)-Methyl-3-(1,1-dimethylethylsulfonamido)-3-phenylpropanoate (193a).**<sup>172</sup>

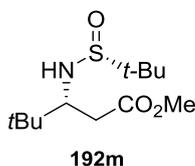
*tert*-Butoxypropagyl sulfonamide **135a** (25.6 mg, 0.083 mmol) afforded 19.0 mg (80%) of β - amino ester **193a** as a colourless oil.

**IR (neat)** 3278, 1736 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ (ppm) 7.39-7.25 (m, 5H), 4.82-4.74 (m, 1H), 4.66 (s, 3H), 3.66 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 2.92-2.83 (m, 2H), 1.22 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ (ppm) 171.7, 140.6, 128.6, 127.9, 127.1, 55.6, 55.5, 51.9, 42.0, 22.6.

**MS (ESI)** *m/z* 284.1 [M+H]<sup>+</sup>.



**(*S<sub>S</sub><sup>\*</sup>, S<sup>\*</sup>*)-Methyl-3-((*S*)-1,1-dimethylethylsulfonamido)-4,4-dimethylpentan-oate (192m).**

*tert*-Butoxypropagyl sulfonamide **136m** (16.8 mg, 0.058 mmol) afforded 13.7 mg (89 %) of β - amino ester **192m** as a white solid.

**m.p.** 78-80 °C.

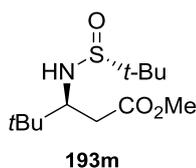
**IR (neat)** 3273, 1739 cm<sup>-1</sup>.

**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  (ppm) 3.66 (s, 3H), 3.53 (ddd,  $J = 9.9, 7.8, 3.4$  Hz, 1H), 3.34 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 2.59 (dd,  $J = 15.4, 3.4$  Hz, 1H), 2.37 (dd,  $J = 15.4, 9.9$  Hz, 1H), 1.17 (s, 9H), (s, 9H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  (ppm) 172.8, 63.3, 56.6, 52.0, 38.1, 34.9, 27.2, 23.0.

**MS (ESI)**  $m/z$  264.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**HRMS (FT, ESI)** calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{NNaO}_3\text{S}$  : 286.14474. Found : 286.14472.



**( $S_S^*, R^*$ )-Methyl-3-(1,1-dimethylethylsulfonamido)-4,4-dimethylpentanoate (193m)** : *tert*-Butoxypropargyl sulfonamide **135m** (37.2 mg, 0.129 mmol) afforded 25.7 mg (81%) of  $\beta$ -amino ester **193m** as a colourless oil.

**IR (neat)** 3278, 1736  $\text{cm}^{-1}$ .

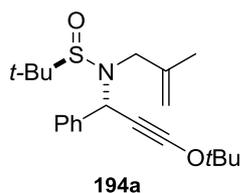
**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  (ppm) 4.02 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.37 (ddd,  $J = 8.8, 6.8, 4.8$  Hz, 1H), 2.72 (dd,  $J = 15.3, 4.8$  Hz, 1H), 2.53 (dd,  $J = 15.3, 6.8$  Hz, 1H), 1.23 (s, 9H), 0.90 (s, 9H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  (ppm) 173.2, 63.0, 52.3, 37.2, 36.2, 26.7, 26.9, 23.5.

**MS (ESI)**  $m/z$  264.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**HRMS (FT, ESI)** calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{NNaO}_3\text{S}$  : 286.14474. Found : 286.14481.

**Procedure for the methallylation of *tert*-butoxypropargylsulfonamides 136a,m** : To a  $-80$   $^\circ\text{C}$  solution of sulfonamide (1 eq) in dry THF (0.1 M) was added dropwise *n*-BuLi (2.5 M/hexane, 1 eq). Methallyl bromide (3 eq) and TBAI (0.1 eq) were then added, the reaction was allowed to warm to room temperature and stirred for 5 more hours. The reaction was quenched with sat.  $\text{NaHCO}_3$  and extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with water, brine, dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered and concentrated under reduced pressure. Purification of the crude material by flash chromatography (silica gel pretreated with 2.5% triethylamine) afforded the pure méthallylated sulfonamides.



**(*R<sub>S</sub>\**)-*N*-((*S*<sup>\*</sup>)-3-(*tert*-butoxy)-1-phenylprop-2-yn-1-yl)-2-methyl-*N*-(2-methylallyl)propane-2-sulfonamide.**

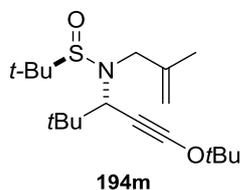
Sulfonamide **136a** (85 mg, 0.28 mmol) afforded 67 mg (0.19 mmol, 67%) of methallylated sulfonamide **194a** as a colourless viscous oil.

**IR (neat)** 3052, 3012, 2933, 1663, 1075 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ (ppm) 7.52 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.35-7.17 (m, 3H), 5.20 (s, 1H), 5.03 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 3.87 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 3.32 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.50 (s, 9H), 0.85 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ (ppm) 141.9, 139.7, 130.1, 128.2, 128.0, 113.4, 92.2, 87.0, 57.5, 56.6, 49.9, 37.3, 27.5, 23.0, 21.4.

**MS (ESI)** *m/z* 362.6 [M+H]<sup>+</sup>.



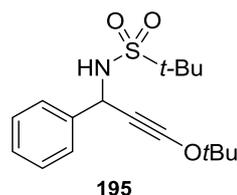
**(*R<sub>S</sub>\**)-*N*-((*S*<sup>\*</sup>)-1-(*tert*-butoxy)-4,4-dimethylpent-1-yn-3-yl)-2-methyl-*N*-(2-methylallyl)propane-2-sulfonamide (**194m**).**

Sulfonamide **136m** (78 mg, 0.27 mmol) afforded 32 mg (0.9 mmol, 35%) of methallylated sulfonamide **194** as a colourless viscous oil.

**IR (neat)** 2948, 1634, 1068 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ (ppm) 4.98 (d, *J* = 20.5 Hz, 2H), 3.78 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.27 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.27 (s, 9H), 1.01 (s, 9H).

**MS (ESI)** *m/z* 342.6 [M+H]<sup>+</sup>.



***N*-(3-(*tert*-Butoxy)-1-phenylprop-2-yn-1-yl)-2-methylpropane-2-sulfonamide (**195**).**

To a solution of sulfinamide **136a** (37 mg, 0.12 mmol) in dry dichloromethane (0.02 M) at –20 °C was added a solution of DMDO (0.156 mL, 1.3 eq, 0.024 M in acetone, dried over 4 Å MS, concentration determined by oxidation of the thioanisole). After 5 minutes, the reaction was diluted with Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>sat. The aqueous phase was extracted with dichloromethane, and the combined organic layer were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. Purification of the crude material by flash chromatography (silica gel pretreated with 2.5% triethylamine ; eluent, EtOAc/pentane 2:8) afforded 34 mg of the *N*-busyl*tert*-butoxypropargylamine **195** (86 %).

**m.p.** 85-87 °C (decomp.)

**IR (neat)** 3282, 2257 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ (ppm) 7.61-7.55 (m, 2H), 7.41-7.22 (m, 3H), 5.45 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.43 (s, 9H).

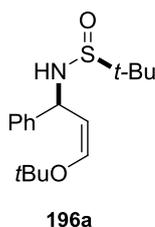
**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ (ppm) 141.0, 128.9, 128.3, 127.4, 91.8, 87.1, 60.4, 50.5, 40.2, 27.5, 24.6.

**MS (ESI)** *m/z* 346.2 [M+Na]<sup>+</sup>.

**HRMS (FT, ESI)** calcd for C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>NNaO<sub>3</sub>S: 346.14474. Found: 346.14491.

**Procedure for the hydrogenation of 136a,m :**

A mixture of *tert*-butoxypropargylsulfonamide and Pd/C (10 mol%) in dry THF was placed under 1 atm of H<sub>2</sub>. After completion of the reaction (2 hours), the mixture was filtered over celite, which was washed with EtOAc. The combined organic layers were concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by flash chromatography (silica gel pretreated with 2.5% triethylamine) afforded the enol ethers.



**(*S<sub>S</sub>\**,*S\**)-*N*-(*Z*-3-(*tert*-Butoxy)-1-phenylallyl)-2-methylpropane-2-sulfinamide (196a).**

*tert*-Butoxypropagyl sulfinamide **136a** (80.2 mg, 0.26 mmol) afforded 77.0 mg (95 %) of enol ether **196a** as a white solid.

**m.p.** 70-71°C.

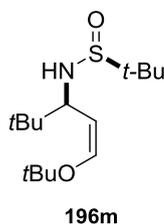
**IR (neat)** 3216, 2974, 1667 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ (ppm) 7.43-7.37 (m, 2H), 7.36-7.28 (m, 2H), 7.28-7.21 (m, 1H), 6.35 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.54 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 4.62 (dd, *J* = 8.9, 6.1 Hz, 1H), 3.52 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 1.29 (s, 9H), 1.24 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ (ppm) 143.6, 141.5, 128.8, 127.6, 127.2, 108.5, 76.9, 55.7, 53.5, 28.3, 23.0.

**MS (ESI)** *m/z* 310.2 [M+H]<sup>+</sup>.

**HRMS (FT, ESI)** calcd for C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>NNaO<sub>2</sub>S: 332.16547. Found: 332.16530.



**(*S<sub>S</sub>\**,*S\**)-*N*-(*Z*-1-(*tert*-Butoxy)-4,4-dimethylpent-1-en-3-yl)-2-methylpropane-2-sulfinamide (196m).**

*tert*-Butoxypropagyl sulfinamide **136m** (16.0 mg, 0.056 mmol) afforded 15.6 mg (95 %) of enol ether **196m** as a white solid.

**m.p.** 72-74°C °C.

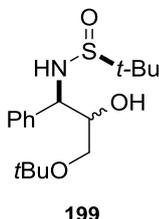
**IR (neat)** 3308, 2869, 1653 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ (ppm) 6.36 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 9.4, 6.5 Hz, 1H), 4.06 (dd, *J* = 9.4, 3.7 Hz, 1H), 3.39 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 1.26 (s, 9H), 1.19 (s, 9H), 0.91 (s, 9H).

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ (ppm) 142.2, 104.8, 60.2, 58.5, 55.8, 35.8, 28.4, 26.4, 23.0.

**MS (ESI)**  $m/z$  290.2  $[M+H]^+$ .

**HRMS (FT, ESI)** calcd for  $C_{15}H_{31}NNaO_2S$ : 312.19677. Found: 312.19681.



**( $S_S^*$ )-*N*-(( $1R^*$ )-3-(*tert*-Butoxy)-2-hydroxy-1-phenylpropyl)-2-methylpropane-2-sulfonamide (199), mixture of diastereoisomers (55:45).**

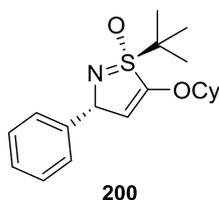
To a solution of **196a** (13.5 mg, 0.044 mmol, 1 eq) in dry THF (1 mL) was added  $BH_3 \cdot Me_2S$  (10 eq, 0.44 mmol, 42  $\mu$ L). After disappearance of the starting material (monitored by TLC, eluent AcOEt/pentane 40:60), water was added dropwise at 0 °C and  $NaBO_3$  (30 eq, 1.3 mmol, 201 mg) was added in 4 portions and the reaction mixture was stirred 12h at room temperature. The reaction was quenched with sat.  $Na_2S_2O_3$  and extracted with AcOEt. The organic layer was washed with water, brine, dried ( $Na_2SO_4$ ), filtered and concentrated under reduced pressure. Purification of the crude material by chromatography on silica gel afforded 9.2 mg (0.028 mmol, 66%) of aminoalcohol **199** as a mixture of unseparable diastereoisomers (dr 55:45) as a white solid.

**$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**

**Major diastereoisomer :**  $\delta$  (ppm) 7.45-7.24 (m, 5H), 5.03 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 4.69 (dd,  $J = 8.3, 4.9$  Hz, 1H), 3.97-3.87 (br s, 1H), 3.37 (dd,  $J = 9.6, 3.5$  Hz, 1H), 3.18 (dd,  $J = 9.6, 3.5$  Hz, 1H), 3.14 (br s, 1H), 1.21 (s, 9H), 1.15 (s, 9H).

**Minor diastereoisomer :**  $\delta$  (ppm) 7.45-7.24 (m, 5H), 4.47 (ps t,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 4.40 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 4.00 (ps dd,  $J = 9.5, 5.2$  Hz, 1H), 3.39 (dd,  $J = 9.5, 4.0$  Hz, 1H), 3.28 (dd,  $J = 9.5, 5.2$  Hz, 1H), 3.14 (br s, 1H), 1.19 (s, 9H), 1.15 (s, 9H)

**MS (ESI)**  $m/z$  328.5  $[M+H]^+$ .



**(1*R*,3*R*)-1-(*tert*-Butyl)-5-(cyclohexyloxy)-1-(λ<sup>1</sup>-oxidanyl)-3-phenyl-3*H*-1λ<sup>5</sup>-isothiazole (200).**

To a solution of **131a** (0.1 mmol, 33 mg) in dry THF (2.5 mL) at room temperature was added silver nitrate (10 mol%, 0.01 mmol, 1.7 mg) and the reaction was stirred for 30 minutes. Disappearance of the starting material was monitored by TLC (eluent AcOEt/Pentane 40:60) and the reaction mixture was filtered over celite, rinsed with dichloromethane and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography on silica gel to afford pure **200** (30.6 mg, 0.92 mmol, 92%) as a white solid.

**m.p.** 110-115 °C (decomp)

$[\alpha]_D^{20}$  +102.2 (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 1.0).

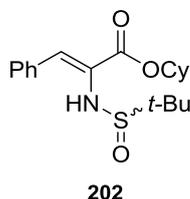
**IR (neat)** 3062, 2934, 2859, 1636, 1218, 1199, 1104 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ (ppm) 7.40-7.33 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 1H), 5.93 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.23 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.10-4.02 (m, 1H), 2.02-1.84 (m, 2H), 1.81-1.69 (m, 2H), 1.69-1.57 (m, 2H), 1.56-1.44 (m, 10H), 1.41-1.27 (m, 3H)

**<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ (ppm) 151.0, 142.5, 128.8, 127.6, 127.0, 116.9, 82.4, 69.2, 62.2, 31.2, 31.1, 25.6, 24.3, 23.6, 23.4.

**MS (ESI)** *m/z* 334.2 [M+H]<sup>+</sup>.

**HRMS (FT, ESI)** calcd for C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>2</sub>S : 334.183527. Found : 334.183836.

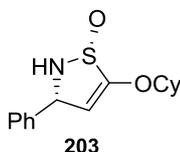


**Cyclohexyl (Z)-2-((*tert*-butylsulfinyl)amino)-3-phenylacrylate (202).**

**IR (neat)** 3261, 2936, 1859, 1715, 1699, 1253 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ (ppm) 7.56 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.33-7.20 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.90-4.81 (m, 1H), 1.93-1.80 (m, 2H), 1.76-1.65 (m, 2H), 1.54-1.43 (m, 2H), 1.41-1.23 (m, 4H), 1.20 (s, 9H).

**MS (ESI)**  $m/z$  350.3  $[M+H]^+$ .



**(R)-5-(Cyclohexyloxy)-1-( $\lambda^1$ -oxidanyl)-3-phenyl-2,3-dihydro-1H-1 $\lambda^3$ -isothiazole (203).**

To a cold -80 °C solution of sulfoximine **200** (27.1 mg, 0.081 mmol) in dry THF (2 mL) was added dropwise  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (1.1 eq, 0.89 mmol, 13  $\mu\text{L}$ ). The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred one more hour. The reaction was quenched with diluted  $\text{NaHCO}_3$  and extracted with  $\text{AcOEt}$ . The organic layer was washed with water, brine, dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered and concentrated under reduce pressure. The purification of the crude material by flash chromatography on silica gel yielded the pure cyclic sulfinamide **203** (21.6 mg, 0.78 mmol, 96%) as a white solid.

**m.p.** 149-151 °C.

$[\alpha]_D^{20}$  -8.2 ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 2.0$ ).

**IR (neat)** 3266, 3058, 2931, 2862, 1640, 1047 $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  (ppm) 7.50-7.44 (m, 2H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 1H), 5.38 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 5.32 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.09-4.00 (m, 1H), 2.03-1.88 (m, 2H), 1.85-1.71 (m, 2H), 1.66-1.45 (m, 3H), 1.40-1.18 (m, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** :  $\delta$  (ppm) 161.4, 140.4, 129.1, 128.4, 127.6, 104.4, 81.1, 70.0, 31.4, 31.2, 25.7, 23.8, 23.7.

**MS (ESI)**  $m/z$  278.3  $[M+H]^+$ .

**HRMS (FT, ESI)** calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{S}$  : 278.120926 . Found : 278.121174.



# **Annexes**



# Annexes

## Références bibliographiques

- <sup>1</sup> Newman D. J., Cragg G. M. *J. Nat. Prod.* **2012**, 75, 311.
- <sup>2</sup> Jin Z. *Nat. Prod. Rev.* **2005**, 22, 111.
- <sup>3</sup> Hesse M. *Alkaloids, Nature's Curse or Blessing ?*, Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.
- <sup>4</sup> Bhat S. V., Nagasampagi B. A., Sivakumar M. *Chemistry of natural products*, Narosa publishing house, **2005**.
- <sup>5</sup> a) Jin Z., *Nat. Prod. Rep.* **2013**, 30, 849; b) Jin Z., *Nat. Prod. Rep.* **2011**, 28, 1126; c) Jin Z., *Nat. Prod. Rep.* **2009**, 26, 363; d) Jin Z., *Nat. Prod. Rep.* **2007**, 24, 886.
- <sup>6</sup> Kornienko A., Evidente A. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 1982.
- <sup>7</sup> a) Battersby A. R., Fales H. M., Wildman W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 4098; b) Barton D. H. R., Kirby G. W., Taylor J. B., Thomas G. M. *J. Chem. Soc.* **1963**, 4545; c) Battersby A. R., Binks R., Breuer S. W., Fales H. M., Wildman W. C. *J. Chem. Soc.* **1964**, 1595; d) Fuganti C., Mazza M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 19, 1196; e) Eichorn J., Takada T., Kita Y., Zenk M. H. *Phytochemistry* **1998**, 49, 1037; f) Mattar-Laurain D., Chapleur Y., Guillou C., Barre E. *J. Nat. Prod.* **2011**, 74, 2356.
- <sup>8</sup> Evidente R., Kornienko A. *Phytochem. Rev.* **2009**, 2, 449.
- <sup>9</sup> Citoglu G., Acikar B., Yilmaz O. S., Ozbek H. *Fitoterapia*, **2012**, 83, 81.
- <sup>10</sup> Sener B., Orhan I., Satayavivad J. *Phytother. Res.* **2003**, 19, 1220.
- <sup>11</sup> a) Li S.-Y., Chen C., Zhang H.-Q., Guo H.-Y., Wang H., Wang L., Zhang X., Hua S.-N., Yu J., Xiao P.-G., Li R.-S., Tan X. *Antiviral Research* **2005**, 67, 18; b) He J., Qi W. B., Tian J., Jiao P. R., Liu G. Q., Zhang C. H., Liao M. *J. Anim. Vet. Adv.* **2012**, 14, 2485.
- <sup>12</sup> Nakagawa Y., Uyeo S., Yayima H. *Chem. In.* **1956**, 1238.
- <sup>13</sup> Ieven M., Vlietinck A. J., Vanden Berghe D. A., Totte J. J. *Nat. Prod.* **1982**, 45, 564.
- <sup>14</sup> Du F.Y., Xiao X.H., Li G. K. *Chin. J. Anal. Chem.* **2007**, 35, 1570.
- <sup>15</sup> Zhao M., Xiong H., Li X., Xiong Y., Wen Z. *Chemistry & Bioengineering* **2011**, 8, 33.
- <sup>16</sup> a) McNulty J., Nair J. J., Little J. R. L., Brennan J. D., Bastida J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 5290; b) Nair J. J., Van Staden J. *Nat. Prod. Commun.* **2012**, 7, 959.
- <sup>17</sup> Arrigoni O., De Gara L., Paciolla C., Evidente A., de Pinto M. C., Liso R. *J. Plant. Phys.* **1997**, 150, 362.
- <sup>18</sup> a) Ieven M., Vandenbergh D. A., Vlietinck A. J. *Planta Med.* **1979**, 36, 254; b) Liu J., Yang Y., Xu Y., Ma C., Qin C., Zhang L. *Virology Journal* **2011**, 8, 483.
- <sup>19</sup> a) Cedrón J. C., Gutiérrez D., Flores N., Ravelo Á. G., Estévez-Braun A. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 4694; b) Giordani R. B., Junior C. O. R., de Andrade J. P., Bastida J., Zuanazzi J. A. S., Tasca T., de Almeida M. V. *Chem. Biol. Drug. Des.* **2012**, 80, 129.
- <sup>20</sup> Tan C.-X., Schrader K. K., Mizuno C. S., Rimando A. M. *J. Agr. Food Chem.* **2011**, 59, 5977.
- <sup>21</sup> a) Evidente A., Kornienko A. *Phytochem. Rev.* **2009**, 8, 449 ; Lamoral-Theys D., Andolfi A., Van Goietsenoven G., Cimmino A., Le Calve B., Wauthoz N., Megalizzi V., Gras T., Bruyere C., Dubois J., Mathieu V., Kornienko A., Kiss R., Evidente A. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 6244; b) Evdokimov N. M., Lamoral-Theys D., Mathieu V., Andolfi A., Frolova L. V., Pelly S. C., Van Otterlo W. A. L., Magedov I. V., Kiss R., Evidente A., Kornienko A. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 7252; c) Liu, R. Cao, Z., Tu J., Pan Y., Shang B., Zhang G., Bao M., Zhang S., Yang P., Zhou Q. *Pigm. Cell. Melan. Res.* **2012**, 25, 630.
- <sup>22</sup> Lamoral-Theys D., Decaestecker C., Mathieu V., Dubois J., Kornienko A., Kiss R., Evidente A., Pottier L. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2010**, 10, 41.

- <sup>23</sup> Hill R. K., Joule J. A., Loeffler L. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 4951.
- <sup>24</sup> Ganem B. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *44*, 4108.
- <sup>25</sup> Tsuda Y., Sano T., Taga J. I., Isobe K., Toda J., Irie H., Tanaka H., Takagi S., Yamaki M., Murata M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 933.
- <sup>26</sup> Arnold R. T., Coyner E. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 1542.
- <sup>27</sup> Irie, H. Nagai Y., Tamoto K., Tanaka H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 302.
- <sup>28</sup> Tsuda Y., Sano T., Taga J., Isobe K., Toda J., Takagi S., Yamaki M., Murata M., Irie H., Tanaka H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1979**, 1358.
- <sup>29</sup> Boeckman K. R., Goldstein S. W., Walters M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8250.
- <sup>30</sup> Schultz G. A., Holboski M. A., Smyth M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7904.
- <sup>31</sup> Schultz G. A., Holboski M. A., Smyth M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6210.
- <sup>32</sup> Moller O., Steinberg E.-M., Torssell K. *Acta Chem. Scand. B.* **1978**, 98.
- <sup>33</sup> Biechy A., Hachisu H., Quiclet-Sire B., Ricard L., Zard S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1436.
- <sup>34</sup> Yamada K., Yamashita M., Sumiyoshi T., Nishimura K., Tomioka K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1631.
- <sup>35</sup> Liu D., Chen J., Ai L., Zhang H., Liu J. *Org. Lett.* **2012**, *15*, 410.
- <sup>36</sup> Evidente A., Andolfi A., Abou-Donia A. H., Touema S. M., Hammada H. M., Shawky E., Motta A. *Phytochemistry* **2004**, *65*, 2113.
- <sup>37</sup> Nguyen S. T., Johnson L. K., Grubbs R. H., Ziller J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974.
- <sup>38</sup> Pour une revue récente sur le sujet : Kotha S., Dipak M. K. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 397.
- <sup>39</sup> Fujimura O., Fu G. C., Grubbs R. H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4029.
- <sup>40</sup> Nicolaou K. C., Postema M. H. D., Clairborne C. F. *J. A. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1565.
- <sup>41</sup> Sturino C. F., Wong J. C. Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 963.
- <sup>42</sup> Clark J. S., Kimber M. C., Robertson J., Wilson C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 615.
- <sup>43</sup> Okada A., Ohshima T., Shibasaki M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8023.
- <sup>44</sup> a) Cecon J., Danoun G., Greene A. E., Poisson J.-F. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2029; b) Danoun G., Cecon J., Greene A. E., Poisson J.-F. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4221.
- <sup>45</sup> a) Schramm M. P., Reddy D. S., Kozmin S. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4274; b) Reddy D. S., Kozmin S. A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4860.
- <sup>46</sup> Clark J. S., Elustondo F., Trevitt G P., Boyall D., Robertson J., Wilson C., Stammen B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1973.
- <sup>47</sup> Pour une revue sur le sujet voir : Robak M. T., Herbage M. A., Ellman J. A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3600.
- <sup>48</sup> Ding C-H., Chen D-D., Luo Z-B., Dai L-X., Hou X-L. *Synlett* **2006**, *8*, 1272.
- <sup>49</sup> Chen B-L., Lin G-Q., Wang B. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 941.
- <sup>50</sup> Lettan R. B., Scheidt K. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3227.
- <sup>51</sup> a) Kochi T., Tang T. P., Ellman J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6518; b) Pelletier H. M., Ellman J. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7342.
- <sup>52</sup> Schenkel L. B., Ellman J. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 362.
- <sup>53</sup> a) Colpaert F., Mangelinckx S., Verniest G., De Kimpe N. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3792; b) Colpaert F., Mangelinckx S., De Kimpe N. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1904.
- <sup>54</sup> Kochi T., Ellman J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15652.
- <sup>55</sup> a) Davis F. A., Friedman A. J., Kluger E. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5000; b) Pour une revue sur les *p*-tolylsulfinylimines voir Zhou P., Chen B.-C., Davis F. A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8003.
- <sup>56</sup> Liu G., Cogan D. A., Ellman J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9913.
- <sup>57</sup> Liu G., Cogan D. A., Owens T. D., Tang T. P., Ellman J. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1278.
- <sup>58</sup> Higashibayashi S., Tohmiya H., Mori T., Hashimoto K., Nakata M. *Synlett* **2004**, 457.

- <sup>59</sup> Huang Z., Zhang M., Wang Y., Qin Y. *Synlett* **2005**, 1334.
- <sup>60</sup> Jiang Z.-Y., Chan W. H., Lee A. W. M., *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1081.
- <sup>61</sup> Ardej-Jakubisiak M., Kawęcki R., Świetlińska A. *Tetrahedron Asym.* **2007**, 18, 2507.
- <sup>62</sup> Fan R., Pu D., Wen F., Ye Y., Wang X. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3623.
- <sup>63</sup> Collados J. F., Toledano E., Guijarro D, Yus M. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 5744.
- <sup>64</sup> Owens T. D., Souers A. J., Ellman J. A. *J. Org. Chem.* **2002**, 68, 3.
- <sup>65</sup> Albrecht R., Kresze G., Mlakar B. *Chem. Ber.* **1964**, 97, 32.
- <sup>66</sup> Clerici A., Pastori N., Porta O. *Tetrahedron* **1998**, 54, 15679.
- <sup>67</sup> Mc Elvain S. M., Venerable J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 1661.
- <sup>68</sup> Tawunidjaj L. Peltier H. M., Lewis J. C., Schenkel L. B., Ellman J. A. *Synthesis* **2007**, 3385.
- <sup>69</sup> Pour une discussion sur de l'existence d'un effet micro-onde non-thermique voir : a) Kuhnert N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1863; b) Kappe C. O., Pieber B., Dallinger D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 1088.
- <sup>70</sup> Colpaert F., Mangelinckx S., De Brabandere S., De Kimpe N. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 2204.
- <sup>71</sup> Vishwakarma L. C., Stringer O. D., Davis F. A. *Org. Synth.* **1987**, 66, 203.
- <sup>72</sup> Jennings W. B., Lovely C. J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3725.
- <sup>73</sup> Love B. E., Prasad S. R., Williams T. C. *Synlett* **1994**, 493.
- <sup>74</sup> Ruano J. L. G., Allemen J., Cid M. B., Parra A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 179.
- <sup>75</sup> Trost B. M., Marrs C. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6468.
- <sup>76</sup> Georg G. I., Harriman G. C. B., Peterson S. A. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7366.
- <sup>77</sup> Chemla F., Hebbe V., Normant J.-F. *Synthesis* **2000**, 75.
- <sup>78</sup> Li Z., Ren X., Wei P., Wan H., Si Y., Ouyang P. *Green Chem.* **2006**, 8, 433.
- <sup>79</sup> Sarma B. S., Suman L. J. *J. Mol. Cat. A : Chem.* **2005**, 239, 92.
- <sup>80</sup> Wu X-F., Vovard C., Bechki L., Darcel C. *Tetrahedron* **2009**, 65, 7380.
- <sup>81</sup> Deng G. S., Zou J. Y., Sun T. F. *Chin. Chem. Lett.* **2011**, 22, 511.
- <sup>82</sup> Barber H. J. *J. Chem. Soc.* **1943**, 101.
- <sup>83</sup> Matsubara R., Berthiol F., Kobayashi S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 1804.
- <sup>84</sup> Yoo E. J., Bae I., Cho S. H., Han H, Chang S. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1347.
- <sup>85</sup> Baghbanzadeh M., Kappe O. *Aust. J. Chem.* **2009**, 62, 244.
- <sup>86</sup> a) Nakano J., Masuda K., Yamashita Y., Kobayashi S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 9525; b) Matsubara R., Masuda K., Nakano J., Kobayashi S. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 8662; c) Matsubara R., Berthiol F., Kobayashi S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 1804.
- <sup>87</sup> Han X-J., Yao M., Lu C-D. *Org. Lett.* **2012**, 14, 2906.
- <sup>88</sup> Ferreira F., Botuha C., Chemla F., Pérez-Luna A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 1162.
- <sup>89</sup> Pour des exemples récents de synthèses totales d'alcaloïdes utilisant les tert-butanesulfinylimines voir : a) Zaho S., Andrade R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 13334; b) Watkin S., Camp N., Brown R. C. D. *Org. Lett.* **2013**, 15, 4596; c) Cutter A. C., Miller I. R., Keily J. F., Ballingham R. K., Light M. E., Brown R. C. D. *Org. Lett.* **2011**, 13, 3988.
- <sup>90</sup> Pour une revue sur la chimie des ynolates voir : Shindo M. *Tetrahedron* **2007**, 63, 10.
- <sup>91</sup> Stang P. J., Roberts K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7125.
- <sup>92</sup> a) Kowalski C. J., Lal G. S., Haque M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7127; b) Kowalski C. J., Reddy R. E. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 7194.
- <sup>93</sup> Pour la formation des tosylates d'ynols voir : Stang P. J., Surber B. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 1452.
- <sup>94</sup> Julia M., Pfeuty Saint-James V., Plé K., Verpeaux J-N. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1996**, 133, 15.
- <sup>95</sup> Akai S., Kitagaki S., Naka T., Yamamoto K., Tsuzuki Y., Matsumoto K., Kita Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1996**, 1705.
- <sup>96</sup> Maas G., Brückmann R. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2802.

- <sup>97</sup> Tanaka K., Shiraishi S., Nakai T. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *34*, 3103.
- <sup>98</sup> Sosa J. R., Tudjarian A. A., Minehan T. G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5091.
- <sup>99</sup> a) Gray V. J., Slater B., Wilden J. D. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 15582; b) Marzo L., Parra A., Frias M., Alemen J., Ruano J. L. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4405.
- <sup>100</sup> Jouvin K., Coste A., Bayle A., Legrand F., Karthikeyan G., Tadiparthi K., Evano G. *Organometallics* **2012**, *31*, 7933.
- <sup>101</sup> Danheiser R. L., Nishida A., Savariar S., Trova M. P. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4917.
- <sup>102</sup> Pirrung M., Hwu J. R. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 565.
- <sup>103</sup> Jacobs T. L., Cramer R., Hanson J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 223.
- <sup>104</sup> Newman M. S., Geib J. R., Stalick W. M. *Org. Prep. Proc. Int.* **1972**, *4*, 89.
- <sup>105</sup> Normant J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1963**, 1876.
- <sup>106</sup> Moyano A., Charbonnier F., Greene A. E. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2919.
- <sup>107</sup> Darses B., Milet A., Philouze C., Greene A. E., Poisson J. F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4445.
- <sup>108</sup> Pericas M. A., Serratos F., Valenti E. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2316.
- <sup>109</sup> Cabezas J. A., Oehlschlager A. C. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7523.
- <sup>110</sup> Postma J. C. W., Arens J. F. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1956**, *75*, 1408.
- <sup>111</sup> a) Tankard M. H., Whitehurst J. S. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 451; b) Raucher S., Bray B. L. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2332; c) Loeffler A., Himbert G. *Synthesis* **1992**, 495; d) MaGee D. I., Rameseshan M., Leach J. D. *Can. J. Chem.* **1995**, *73*, 2111; e) Clark J. S., Elustondo F., Trevitt G. P., Boyall D., Robertson J., Blake A., Wilson C., Stammen B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1973; f) Engel D. A., Dudley G. B. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4027; g) Rieder C. J., Windberg K. J., West F. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7504-7505; h) Darses, B., Greene A. E., Poisson J. F. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1710.
- <sup>112</sup> a) Hashmi A. S. K., Rudolph M., Frey W., Hamzic M., Huck J., Bats J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5848; b) Tran V., Minehan T. G. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6588.
- <sup>113</sup> Bharatam P. V., Uppal P., Kaur A., Kaur D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2000**, 43.
- <sup>114</sup> Verrier C., Carret S., Poisson J.-F. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5122.
- <sup>115</sup> Pratt L. M. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2004**, *1*, 209.
- <sup>116</sup> Verrier C., Carret S., Poisson J.-F. *Monatsh. Chem.* **2013**, *144*, 455.
- <sup>117</sup> a) Evans J. W., Ellman J. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9948; b) Guerrini A., Varchi G., Battaglia A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6785; c) Voituriez A., Perz-Luna A., Ferreira F., Bothua C., Chemla F. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 931.
- <sup>118</sup> a) Prakash G. K. S., Mandal M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6538; b) Liu J., Li Y., Hu J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3119.
- <sup>119</sup> Futagawa S., Inui T., Shiba T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 3308.
- <sup>120</sup> a) Cornforth J. W., Cornforth M. R. H., Matthew K. K. *J. Chem. Soc.* **1959**, 112; b) Evans D. A., Siska S. J., Cee V. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *115*, 1803.
- <sup>121</sup> Owens T. D., Souers A. J., Ellman J. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *68*, 3.
- <sup>122</sup> Wang J., Zhou Y., Zhang L., Li Z., Chen X., Liu H. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1508.
- <sup>123</sup> Abe T., Haga H., Negi S., Morite Y., Takayanagi K., Hamamura K. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2701.
- <sup>124</sup> a) Mukaiyama T., Hayashi M., Naraska K. *Chem. Lett.* **1973**, 291; b) Mukaiyama T., Shiono M., Watanabe M., Onaka M. *Chem. Lett.* **1975**, 711.
- <sup>125</sup> Fukuyama T., Lin S. C., Li L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7050.
- <sup>126</sup> Mc Murry J. E. *Organic Reactions* **1976**, *24*, 187.
- <sup>127</sup> Schelder D. J. A., Godfrey A. G., Ganem B. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5035.
- <sup>128</sup> Pelletier G., Bechara W. S., Charette A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12817.
- <sup>129</sup> Cheng C., Brookhart M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11304.

- <sup>130</sup> Nieuwenhuis J., Arens J. F. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1958**, 77, 1153.
- <sup>131</sup> Wasserman H. H., Eckehard D. *Tetrahedron Lett.* **1962**, 23, 1031.
- <sup>132</sup> Danheiser R. L., Gee S. K. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 1674.
- <sup>133</sup> Smith A. B., Adams C. M., Kozmin S. A., Paone D. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5925.
- <sup>134</sup> Danheiser R. L., Casebier D. S., Firooznia F. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 8341.
- <sup>135</sup> Dudley G. B., Takaki K. S., Cha D. D., Danheiser R. L. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3407.
- <sup>136</sup> Maas G., Regitz M., Rahm R., Schneider J., Stang P., Critell C. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1456.
- <sup>137</sup> Qi X., Ready J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 7068.
- <sup>138</sup> Tsuda T., Kunisada K., Nagahama N., Morikawa S., Saegusa T. *Synth. Commun.* **1989**, 19, 1575.
- <sup>139</sup> a) Komine Y., Kamisawa A., Tanaka K. *Org. Lett.* **2009**, 11, 2361; b) Komine Y., Tanaka K. *Org. Lett.* **2010**, 12, 1312.
- <sup>140</sup> Yamasaki R., Terashima N., Sotome I., Komogawa S., Saito S. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 480.
- <sup>141</sup> Van Daalen J. J., Kraak A., Arens J. F. *Rec. Trav. Chim. Pays-bas* **1961**, 80, 810.
- <sup>142</sup> Liang L., Ramaseshan R., MaGee D. I. *Tetrahedron* **1993**, 49, 2159.
- <sup>143</sup> Moslin R. M., Jamison T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 15106.
- <sup>144</sup> MaGee D. I., Rameseshan M. *Synlett* **1994**, 743.
- <sup>145</sup> MaGee D. I., Rameseshan M., Leach J. *Can. J. Chem.* **1995**, 73, 2111.
- <sup>146</sup> Tran V., Minehan T. G. *Org. Lett.* **2011**, 13, 6588.
- <sup>147</sup> a) Sosa J. R., Tudjarian A. A., Minehan T. G. *Org. Lett.* **2008**, 10, 5091; b) Tudjarian A. A., Minehan T. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 3576.
- <sup>148</sup> Zhang L., Sun J., Kozmin S. A. *Tetrahedron* **2006**, 62, 11371.
- <sup>149</sup> Sweis R. F., Schramm M. P., Kozmin S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 7442.
- <sup>150</sup> Türkmen Y., Montavon T. J., Kozmin S. A., Rawal V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 9062.
- <sup>151</sup> Sun J., Kozmin S. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4991.
- <sup>152</sup> Zhang L., Kozmin S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 11806.
- <sup>153</sup> Hashmi S. K., Rudolph M., Bats J. W., Frey W., Rominger F., Oeser T. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 6672.
- <sup>154</sup> Hashmi S. K., Rudolph M., Huck J., Frey W., Bats J., Hamzic M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 5848.
- <sup>155</sup> Vieregge H., Bos J. T., Arens J. F. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1959**, 78, 664.
- <sup>156</sup> Middleton W. J. *J. Org. Chem.* **1965**, 1307.
- <sup>157</sup> a) Pornet J., Khouz B., Miginiac L. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1861; b) Pornet J., Rayadh A., Miginiac L. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5479.
- <sup>158</sup> Crich D., Crich J. Z. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2469.
- <sup>159</sup> Kowalski C. J., Sakdarat S. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1977.
- <sup>160</sup> Douglas A. E., Lopez S. S., Dudley G. B. *Tetrahedron* **2008**, 64, 6988.
- <sup>161</sup> Cecon J., Danoun G., Greene A. E., Poisson J.-F. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 2029.
- <sup>162</sup> Hoffmann R. W., Krüger J., Brückner D. *New. J. Chem.* **2001**, 25, 102.
- <sup>163</sup> Cui W., Mao M., Zhu G. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 9815.
- <sup>164</sup> Alexakis A., Cahiez G., Normant J. F., Villieras J. *Bull. Soc. Chim. Fr* **1977**, 693.
- <sup>165</sup> a) Levin L., Basheer A., Marek I. *Synlett* **2010**, 329; b) Basheer A., Marek I. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, 6.
- <sup>166</sup> Kooyan J. G. A., Hendriks H. P. G., Montijn P. P., Brandsma L., Arens J. F. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1968**, 87, 69.

- <sup>167</sup> Funk R. L., Bolton G. L., Brummond K. M., Ellestad K. E., Stallman J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7023.
- <sup>168</sup> Pour les règles de cyclisations anioniques et radicalaires des alcynes, voir : Alabugin I. V., Gilmore K., Manoharan M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12608.
- <sup>169</sup> Hanna R., Daoust B. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 92.
- <sup>170</sup> Ohnuki T., Yoshida M., Simamura O. *Chem. Lett.* **1972**, 797.
- <sup>171</sup> Longpré F., Rusu N., Larouche M., Hanna R., Daoust B. *Can. J. Chem.* **2008**, *86*, 970.
- <sup>172</sup> Tang T. P., Ellman J. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7819.
- <sup>173</sup> Waldemar A., Bialas J., Hadjiarapoglou L. *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 2377.
- <sup>174</sup> Camiletti C., Dhavale D. D., Gentiluccia L., Trombini C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 3157.
- <sup>175</sup> Hori K., Ito J., Ohta T., Furukawa I. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12737
- <sup>176</sup> Dujardin G., Martel A., Brown E. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8647.
- <sup>177</sup> Durst T., Tin K.-C. *Can. J. Chem.* **1971**, *49*, 2374.
- <sup>178</sup> Mézailles N., Ricard L., Gagosz F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4133.
- <sup>179</sup> a) Frings M., Atodiresei I., Wang Y., Runsink J., Raabe G., Bolm C. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4577; b) Harmata M., Ghosh S. K. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3321; c) Langner M., Bolm C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5984; d) Bolm C., Martin M., Simic O., Verrucci M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 427.
- <sup>180</sup> Maji M. S., Frhlich R., Studer A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1847.
- <sup>181</sup> Jin T., Feng G., Yang M., Li T. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 1277.
- <sup>182</sup> Vaas A., Dudas J., Rajender S. V. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4951.
- <sup>183</sup> Ruano J. L. G., Allemen J., Cid M. B., Parra A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 179

## **Publications**

### Asymmetric Addition of Alkoxy Ethynyl Anion to Chiral N-Sulfinyl Imines

Charlie Verrier, Sébastien Carret and Jean-François Poisson *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5122.

### Asymmetric addition of aryloxy ethynyl lithium derivatives to N-sulfinyl imines

Charlie Verrier, Sébastien Carret and Jean-François Poisson *Monatsch. Chem.* **2013**, *144*, 455.

### Highly Diastereoselective Addition of Alkoxyethynyl Aluminium Reagents to *N-tert-Butanesulfinyl* Aldimines

Charlie Verrier, Sébastien Carret and Jean-François Poisson *Org. Biomol. Chem.* **2014**  
DOI:10.1039/C3OB42352B

Asymmetric Addition of Alkoxy Ethynyl  
Anion to Chiral *N*-Sulfinyl Imines

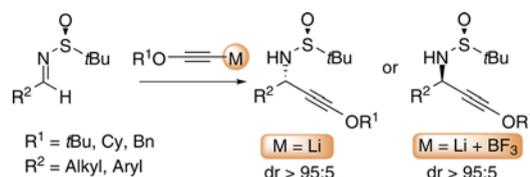
Charlie Verrier, Sébastien Carret, and Jean-Francois Poisson\*

Département de Chimie Moléculaire (SERCO), UMR-5250, ICMG FR-2607, CNRS,  
Université Joseph Fourier, BP 53, 38041 Grenoble Cedex 9, France

jean-francois.poisson@ujf-grenoble.fr

Received August 30, 2012

## ABSTRACT



The addition of lithiated ynol ethers to chiral *N*-sulfinyl imines proceeds in high yield and diastereoselectivity. The selectivity is completely reversed by the addition of boron trifluoride. These alkoxypropargyl sulfinamides can be reduced to afford enol ethers, selectively oxidized to busyl derivatives, or the ynol ether can be hydrolyzed to afford  $\beta$ -amino esters.

Heterosubstituted alkynes such as ynamines, ynamides,<sup>1</sup> and ynol ethers have received considerable attention over the past decade due to their particular structure and synthetic potential as versatile key intermediates in organic chemistry. While the synthetic utility of ynamides has been particularly studied,<sup>2</sup> their oxygenated analogues, ynol ethers, are still underexploited. These oxygenated

electron-rich alkynes have recently found applications in cycloadditions, gold catalysis, or carbocupration.<sup>3</sup> The ynol ether moiety is generally formed from a pre-existing function on the molecule, mainly by two methods: from an ester or a carbonyl derivative,<sup>4</sup> or by oxidation of a terminal alkyne.<sup>5</sup> In a complementary fashion, the ynol ether can be introduced by nucleophilic addition of an alkoxy ethynyl anion to a carbonyl derivative. This second strategy is very much underdeveloped, with only a few reports on the addition of lithiated alkoxy ethyne to ketone<sup>6</sup> and tosylimine.<sup>7</sup>

(1) For reviews, see: (a) DeKorver, K. A.; Li, H. Y.; Lohse, A. G.; Hayashi, R.; Lu, Z. J.; Zhang, Y.; Hsung, R. P. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5064–5106. (b) Evano, G.; Coste, A.; Jouvin, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 2840–2859. (c) Zifcick, C. A.; Mulder, J. A.; Hsung, R. P.; Rameshkumar, C.; Wei, L. L. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7575–7606.

(2) For a selection of recent examples, see: (a) Smith, D. L.; Goundry, W. R. F.; Lam, H. W. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1505–1507. (b) Saito, N.; Ichimaru, T.; Sato, Y. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1914–1917. (c) Kerr, D. J.; Miletic, M.; Chaplin, J. H.; White, J. M.; Flynn, B. L. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1732–1735. (d) Garcia, P.; Evanno, Y.; George, P.; Sevrin, M.; Ricci, G.; Malacria, M.; Aubert, C.; Gandon, V. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4337–4344. (e) DeKorver, K. A.; Wang, X. N.; Walton, M. C.; Hsung, R. P. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1768–1771. (f) Dateer, R. B.; Shaibu, B. S.; Liu, R. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 113–117. (g) Cao, J.; Xu, Y. P.; Kong, L.; Cui, Y. M.; Hu, Z. Q.; Wang, G. H.; Deng, Y.; Lai, G. Q. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 38–41. (h) Schotes, C.; Mezzetti, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 3072–3074.

(3) For selected recent examples, see: (a) Minami, Y.; Shiraiishi, Y.; Yamada, K.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6124–6127. (b) Tran, V.; Minehan, T. G. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6588–6591. (c) Miyauchi, Y.; Kobayashi, M.; Tanaka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 10922–10926. (d) Mejuch, T.; Botoshansky, M.; Marek, I. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3604–3607. (e) Davies, P. W.; Cremonesi, A.; Martin, N. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 379–381. (f) Yamasaki, R.; Terashima, N.; Sotome, I.; Komagawa, S.; Saito, S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 480–483. (g) Qi, X.; Ready, J. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 7068–7070. (h) Engel, D. A.; Dudley, G. B. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4027–4029. See also: References 6 and 7.

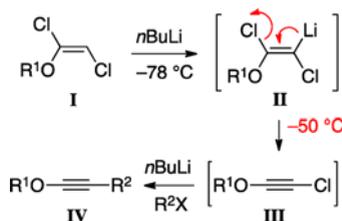
(4) (a) Sosa, J. R.; Tudjarian, A. A.; Minehan, T. G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5091–5094. (b) Kowalski, C. J.; Lal, G. S.; Haque, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7127–7128. See also: (c) Jouvin, K.; Bayle, A.; Legrand, F.; Evano, G. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1652–1655.

(5) (a) Julia, M.; Saint-Jalmes, V. P.; Plé, K.; Verpeaux, J.-N.; Hollingworth, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1996**, *133*, 15–24. (b) Julia, M.; Saint-Jalmes, V. P.; Verpeaux, J.-N. *Synlett* **1993**, *1993*, 233–234. (c) Pericas, M. A.; Serratos, F.; Valentí, E. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2311–2316. (d) Stang, P. J.; Surber, B. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1452–1453.

(6) (a) Darses, B.; Greene, A. E.; Poisson, J. F. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1710–1721. (b) Rieder, C. J.; Windberg, K. J.; West, F. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7504–7505. (c) Clark, J. S.; Elustondo, F.; Trevitt, G. P.; Boyall, D.; Robertson, J.; Blake, A.; Wilson, C.; Stammen, B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1973. (d) MaGee, D. I.; Rameseshan, M.; Leach, J. D. *Can. J. Chem.* **1995**, *73*, 2111–2118. (e) Loeffler, A.; Himbert, G. *Synthesis* **1992**, 495. (f) Raucher, S.; Bray, B. L. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2332–2333. (g) Tankard, M. H.; Whitehurst, J. S. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 451–454.

(7) (a) Mak, X. Y.; Ciccolini, R. P.; Robinson, J. M.; Tester, J. W.; Danheiser, R. L. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9381–9387. (b) Hashmi, A. S. K.; Rudolph, M.; Huck, J.; Frey, W.; Bats, J. W.; Hamzić, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 5848–5852.

Our research group has acquired expertise in ynol ether chemistry for the formation of chiral enol ethers.<sup>8</sup> The ynol ether is conveniently formed by treatment of a dichloroenol ether<sup>9</sup> with two equivalents of *n*-butyllithium: after a first deprotonation, the intermediate lithiated species **II** undergoes a  $\beta$ -elimination upon warming, leading to a chloroynol ether **III**; a subsequent chlorine lithium exchange with a second equivalent of *n*-butyllithium leads to the lithiated ethynyl ether which can be trapped by electrophiles (Figure 1).<sup>9b</sup> In the present study, we report the unprecedented selective addition of various ethynyl ether anions to *N*-sulfinyl imines,<sup>10</sup> offering a variety of useful substrates.



**Figure 1.** Ynol ethers formed from dichloroenol ethers.

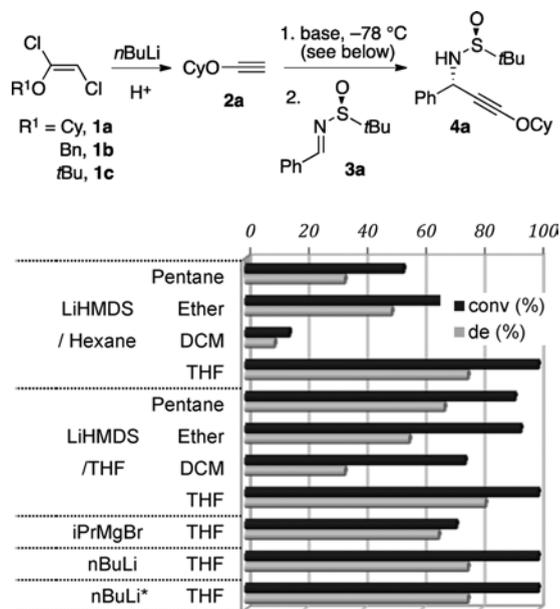
We started our study with the synthesis of different ethynyl ethers. The dichloroenol ethers (**1a–c**), obtained by treatment of trichloethylene with the potassium alkoxides, were treated with *n*-butyllithium followed by hydrolysis. The obtained ethynyl ethers showed very different stabilities: the cyclohexyl ethyne ether **2a** could be purified by distillation and proved stable for weeks at  $-15\text{ }^\circ\text{C}$ , in contrast to the benzyl derivative **2b** which proved unstable and the *tert*-butyl ether **2c** that could not be isolated in a pure form. With pure ynol ether **2a** in hand, we studied its addition to the sulfinyl imine **3a**. Using LiHMDS in hexane as the base, a solvent screening showed that THF was the most suitable: diethyl ether and pentane gave both lower yield and selectivity, whereas dichloromethane was inefficient (Figure 2). Using a THF solution of LiHMDS led to an increase in yield and selectivity in every solvent; the reaction in just THF afforded **4a** with the best diastereoselectivity ( $\text{dr} = 91:9$ ) in 92% yield. Surprisingly, the Grignard derivative led to poorer results in terms of both efficiency and selectivity. Using *n*-butyllithium as the base was nearly as selective, a result that prompted us to investigate the direct conversion of dichloroenol ether **1a**

(8) (a) Darses, B.; Greene, A. E.; Poisson, J. F. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3994–3997. (b) Ceccon, J.; Danoun, G.; Greene, A. E.; Poisson, J. F. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2029–2031. (c) Reddy, P. V.; Koos, P.; Veyron, A.; Greene, A. E.; Delair, P. *Synlett* **2009**, 1141–1143. (d) Darses, B.; Greene, A. E.; Coote, S. C.; Poisson, J. F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 821–824. (e) Reddy, P. V.; Veyron, A.; Koos, P.; Bayle, A.; Greene, A. E.; Delair, P. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1170–1172. (f) Ceccon, J.; Greene, A. E.; Poisson, J. F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4739–4742. (g) Moyano, A.; Charbonnier, F.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2919–2922.

(9) (a) Darses, B.; Philouze, C.; Greene, A. E.; Poisson, J. F. *J. Chem. Cryst.* **2011**, *41*, 1053–1059. (b) Darses, B.; Milet, A.; Philouze, C.; Greene, A. E.; Poisson, J. F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4445–4447. (c) Normant, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1963**, 1876.

(10) For a review, see: Robak, M. T.; Herbage, M. A.; Ellman, J. A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3600–3740.

to sulfinamide **4a**. Treatment of dichloroenol ether **1a** with *n*-butyllithium (2 equiv) followed by the addition of sulfinyl imine **3a** afforded the alkoxypropargylamine **4a** in similar yield and selectivity ( $\text{dr} = 89:11$ ) compared to the two-step sequence. Overall, this one-pot procedure is much more attractive in terms of both efficiency and simplicity, allowing the formation of *tert*-butyl ynol ether derivatives.

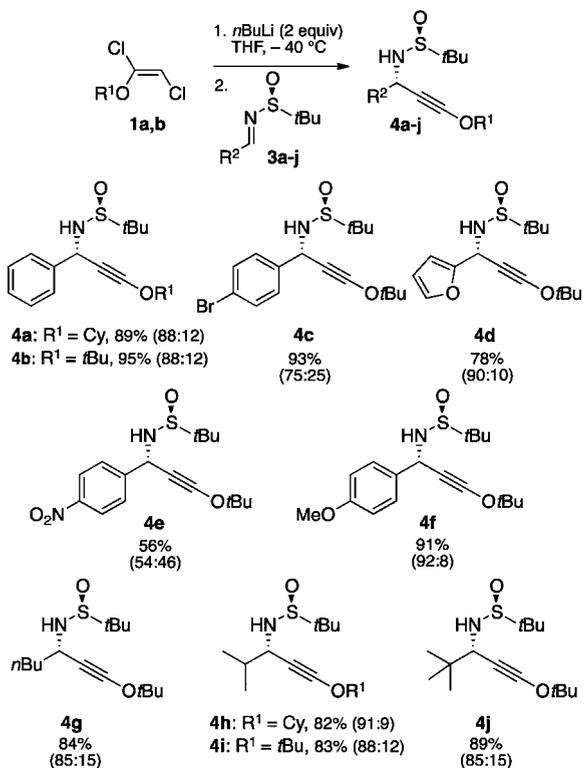


**Figure 2.** Optimization of the addition of the ynol ether anion to chiral *N*-sulfinyl imines. Ether: diethyl ether. DCM: dichloromethane. \*Reaction sequence directly from **1a**.

The best reaction conditions were next applied to the addition of dichloroenol ether **1a,b** to a variety of sulfinyl imines (**3a–j**) (Scheme 1). The sequence is efficient starting with both the cyclohexyl (**1a**) and the *tert*-butyl (**1b**) dichloroenol ether, affording the sulfinamides in good yields and selectivities ranging from 92:8 with *p*-methoxybenzyl sulfinyl imine **3d** to a nearly 1:1 mixture with the *p*-nitrobenzyl imine **3e**. The interesting furan derivative **4d** was formed very efficiently with no influence of the heteroatom on the diastereoselectivity. There was no notable stability differences between the cyclohexyl or the *tert*-butyl ynol ethers **4a** and **4b**: both could be stored neat in a freezer ( $-18\text{ }^\circ\text{C}$ ) for weeks. In contrast, any reactions attempted with the benzyl derivative **1c** led to a crude addition product which could not be purified, as the substrate decomposed very quickly. Using primary, secondary, and tertiary alkyl sulfinyl imines afforded the addition product in slightly lower selectivity.

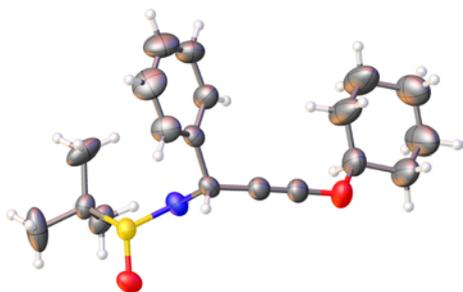
The two diastereoisomers are, in all cases, easily separated by flash chromatography, and the  $S_S,S$  relative configuration of the crystalline major diastereoisomer **4a** could be assigned by X-ray analysis (Figure 3). The formation of this product can be explained by the attack of the sulfinyl imine by the ynol ether anion through a

**Scheme 1.** Lithiated Ynol Ether Addition to *N*-Sulfinyl Imines<sup>a</sup>



<sup>a</sup>All yields refer to the combined isolated yield of separated, pure, diastereoisomers; diastereoisomeric ratios were measured on the <sup>1</sup>H NMR spectra of the crude product.

six-membered cyclic transition state, where the lithium coordinated both the amine and the oxygen of the sulfonide, as previously proposed for the addition of other lithiated species to chiral *N*-sulfinyl imines.<sup>11</sup>

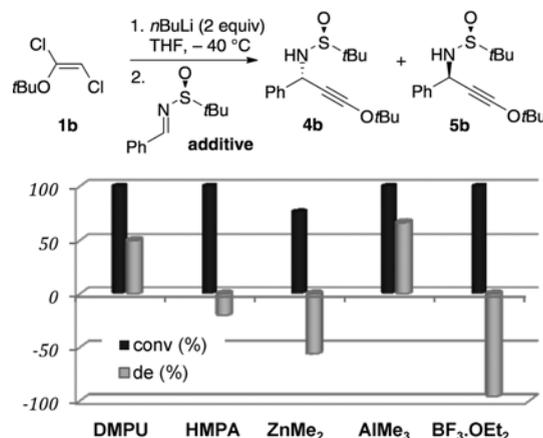


**Figure 3.** X-ray Ortep of the major diastereoisomer **4a**.

As it would be very interesting to synthesize both isomers from the same enantiomer of the sulfinamide, we

(11) For the proposed transition states, see the Supporting Information. See also: (a) Ferreira, F.; Botuha, C.; Chemla, F.; Pérez-Luna, A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1162–1186. (b) Chen, X.-Y.; Qiu, X.-L.; Qing, F.-L. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2301–2306.

looked for additives in order to reverse the diastereoselectivity (Figure 4).<sup>10,12</sup> The addition of DMPU led to a substantial decrease in selectivity, whereas the *S<sub>S</sub>,R* isomer became the major product upon addition of HMPA. The organozincate, generated by addition of dimethylzinc to the lithioacetylenic ether, also led to an inversion of selectivity, but this was still unsatisfactory (dr = 22:78). Despite the high sensitivity of the acetylenic ether, we next tested the influence of Lewis acids. The sulfinyl imine was precomplexed with AlMe<sub>3</sub>, but no reversal of the diastereoselectivity was observed. Switching to boron trifluoride diethyl etherate was much more rewarding, affording the *S<sub>S</sub>,R* isomer with a complete inversion of selectivity in an excellent yield, showing an unexpected and productive compatibility of ynol ethers with strong Lewis acids.



**Figure 4.** Influence of additives on diastereoselectivity.

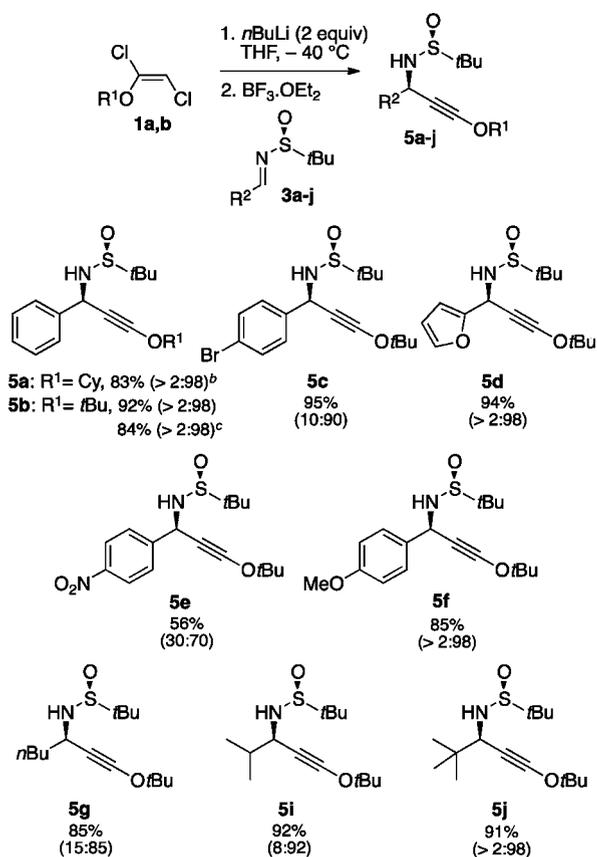
The inversion of diastereoselectivity proved general for all the tested sulfinyl imines **3a–j**, either aromatic or aliphatic, affording the sulfinamides **5a–j** in excellent yield (Scheme 2). In addition, in all cases the selectivity is much higher compared to the reaction without Lewis acid. This reaction could be performed on gram-scale, with the formation of 600 mg of sulfinamide **5a** (83%) and 1.4 g of **5b** (84%), both still obtained as single diastereoisomers (dr > 2:98).

With these new substrates in hand, their potential transformations were next investigated. The hydrolysis of the ynol ethers **4b,j** and **5b,j** was selectively achieved using trifluoroacetic acid and methanol in dichloromethane, affording respectively the  $\beta$ -amino esters **6b,j** and **7b,j** in excellent yield as single diastereoisomers (Scheme 3). No sulfinamide cleavage was observed under these reaction conditions. The addition of ynol ethers to chiral *N*-sulfinyl imines thus affords a direct entry to  $\beta$ -amino acids.

We pursued investigations by a selective reduction of the triple bond by catalytic hydrogenation leading to the enol

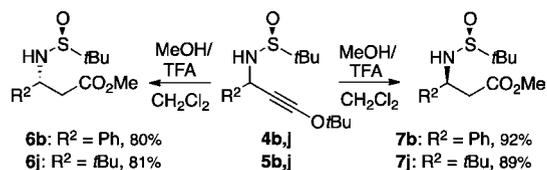
(12) Jiang, W. L.; Chen, C.; Marinkovic, D.; Tran, J. A.; Chen, C. W.; Arellano, L. M.; White, N. S.; Tucci, F. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8924.

**Scheme 2.** Lithiated Ynol Ethers Addition to *N*-sulfinyl Imines **3a–j** Precomplexed with  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ <sup>a</sup>



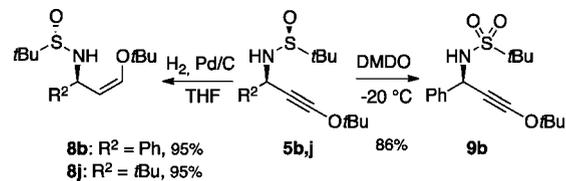
<sup>a</sup>All yields refer to combined isolated yield of separated pure diastereoisomers. <sup>b</sup>Performed on 600 mg scale. <sup>c</sup>Reaction on gram scale (synthesis of 1.4 g of **5b**).

**Scheme 3.** Synthesis of  $\beta$ -Amino Esters **6** and **7**



ether **8b,j** (95%, Scheme 4).<sup>13</sup> Finally, we have found that the selective oxidation of the sulfinamide to the sulfonamide, in the presence of the ynol ether, could be cleanly achieved using DMDO at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ , affording the busyl protected amine **9b** (86%). This transformation offers an additional option for the derivatization of this class of compounds.

**Scheme 4.** Reduction and Oxidation of Alkoxypropargyl Sulfinamide **5**



In conclusion, we have reported the addition of lithiated ynol ethers to chiral *N*-sulfinyl imines producing functionalized alkoxypropargyl sulfinamide in good yield and selectivity; with or without boron trifluoride, a complete reversal of the diastereoselectivity is observed. These new densely functionalized substrates can be selectively reduced at the triple bond, oxidized at the sulfur, and upon hydrolysis afford  $\beta$ -amino esters in a very efficient manner. We are pursuing the study of the reactivity of these substrates, and the results will be reported in due course.

**Acknowledgment.** We thank the CNRS, the University Joseph Fourier, and the ANR (Project Lycomet ANR-11-JS-07-006-01) for financial support as well as Dr. C. Philouze and Dr. B. Baptiste (Département de Chimie Moléculaire) for X-ray analysis. C.V. acknowledges the Ministère de la Recherche for a PhD fellowship.

**Supporting Information Available.** Detailed diastereoisomeric ratios for Figures 2 and 4, complete characterization data and <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra for all new compounds. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

(13) Enol ether **8j** was obtained with 10% of over-reduction product.

The authors declare no competing financial interest.

# Asymmetric addition of aryloxy ethynyl lithium derivatives to *N*-sulfinyl imines

Charlie Verrier · Sébastien Carret ·  
Jean-François Poisson

Received: 17 October 2012 / Accepted: 16 December 2012 / Published online: 5 March 2013  
© Springer-Verlag Wien 2013

**Abstract** Aryloxy ethynyl lithium species can be generated in diethyl ether and efficiently added to aliphatic and aromatic *N*-sulfinyl imines in THF, affording aryloxy-propargyl sulfinamides in good yield, and in most cases high diastereoselectivity. The diastereoselectivity can be reversed by precomplexation of the *N*-sulfinyl imine with  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ .

**Keywords** Nucleophilic additions · Organometallic compounds · Solvent effect · Asymmetric synthesis · Ynol ethers

## Introduction

Ynol ethers are valuable building blocks for synthesis; they can afford esters by hydrolysis, enol ethers by partial reduction, ethers by complete reduction, and they can also undergo a variety of transition metal catalyzed transformations [1–3]. The ynol ethers can be synthesized from esters [4],  $\beta$ -hydroxy ketones [5], *gem*-dibromoalkenes [6], by oxidation of terminal alkynes [7–10] or from dichloroenol ethers [11–17]. Among these available methods, the synthesis of ethynyl ethers can be efficiently achieved using the latter. Upon treatment with two equivalents of *n*-butyllithium, dichloroenol ethers evolve to lithiated ethynyl ethers, which can react in situ with electrophiles [18–21]. However, the addition of these ethynyl ether anions to carbonyl or imine derivatives has surprisingly

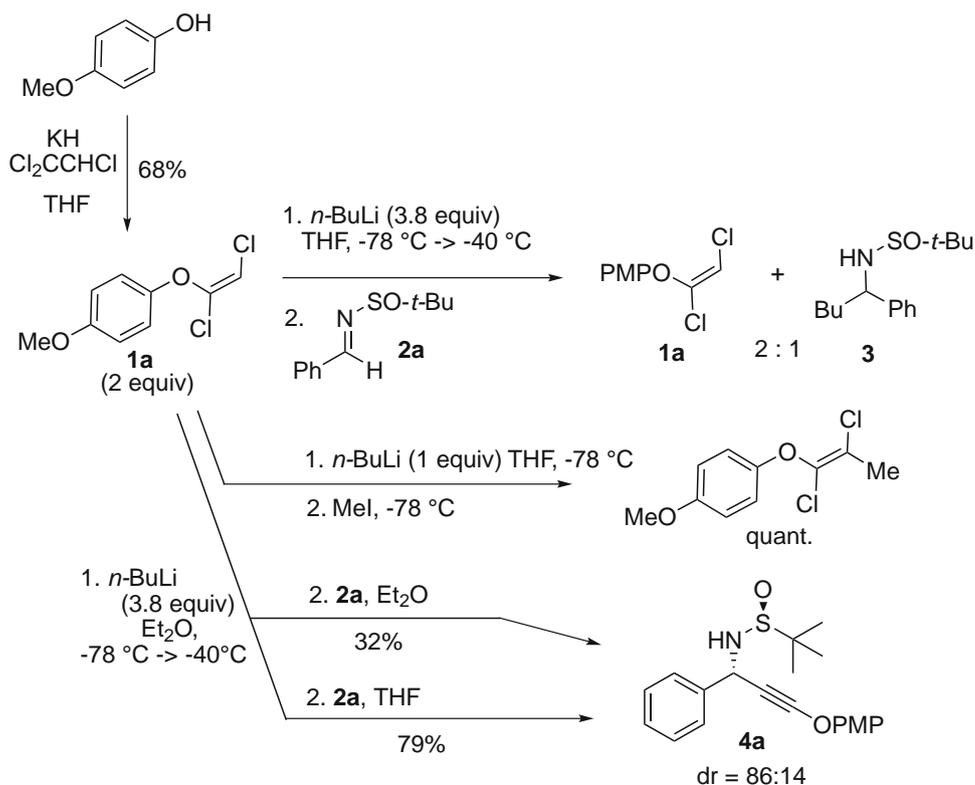
been little studied [22, 23]. We have recently reported the diastereoselective addition of such lithiated ethynyl ethers to chiral *N*-sulfinyl imines affording the alkoxypropargyl sulfinamides in high yield and in most cases in very good diastereoselectivity [24]. Remarkably, the selectivity could be completely reversed by adding the strong Lewis acid boron trifluoride. In this reaction, the best solvent was THF, necessary for both the transformation of the dichloroenol ether into the lithiated ynol ether, and to obtain high diastereoselectivities. Aiming at bringing some diversity to the substrates, we decided to explore the addition of aryloxy ethynyl derivatives. We herein present the results of this study.

## Results and discussion

We started by forming the *p*-methoxyphenyl dichloroenol ether **1a** [23] by treating the corresponding potassium phenoxide with trichloroethylene. With no surprise, the reaction was much slower compared to the reaction with an alkoxide, requiring 24 h for completion. The second step proved much more surprising: when the *p*-methoxyphenyl dichloroenol ether **1a** was reacted with *n*-butyllithium in THF ( $-78^\circ\text{C}$  to  $-40^\circ\text{C}$ ), and subsequently treated with *N*-sulfinyl imine **2a**, the starting dichloroenol ether **1a** was recovered intact accompanied by the product of addition of *n*-butyllithium to the *N*-sulfinyl imine (**3**, Scheme 1). This result showed that no lithiated ethynyl ether had been formed under these reaction conditions, albeit standardly used for alkoxy derivatives [24]. Repeating the experiment without adding an electrophile, we could indeed notice that no ynol ether was formed after hydrolysis, even upon warming the reaction to  $0^\circ\text{C}$ . We could secure the role of the first equivalent of *n*-butyllithium by trapping the

C. Verrier · S. Carret · J.-F. Poisson (✉)  
Département de Chimie Moléculaire (SERCO), UMR-5250,  
ICMG FR-2607, CNRS, Université Joseph Fourier, BP 53,  
38041 Grenoble Cedex 9, France  
e-mail: jean-francois.poisson@ujf-grenoble.fr

Scheme 1



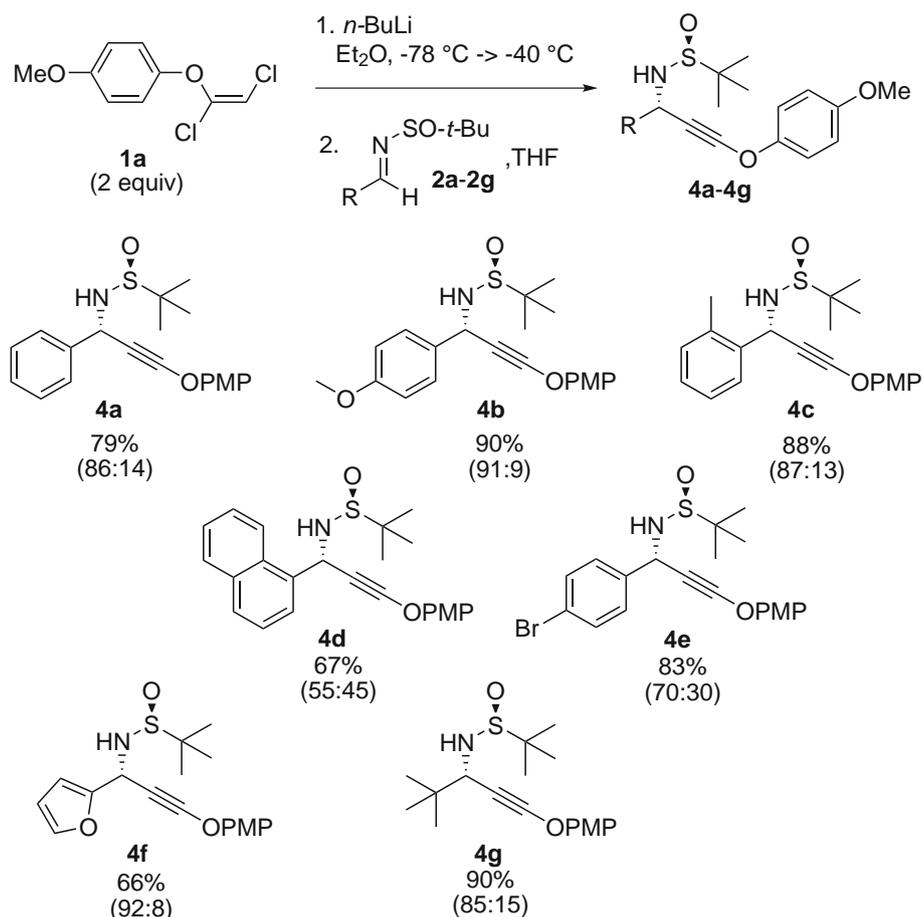
resulting vinyl anion with methyl iodide, forming the methyl dichloroether in a quantitative yield (Scheme 1). The fact that this intermediate vinyl lithium, obtained by deprotonation of the aryloxy dichloroether, does not evolve to the ynol derivative by  $\beta$ -elimination is very surprising. Greene had previously reported the formation of naphthyl ethynyl ether in THF [17]. However, Hashmi had used diethyl ether in his experiments involving the formation of aryloxy ethynyl ethers [23]. Performing the deprotonation in diethyl ether indeed led to the lithiated ethynyl ether, as evidenced by the formation of 30 % of the phenoxypropargyl sulfinamide **4a** after addition of the *N*-sulfinyl imine **2a** (Scheme 1). This difference of behavior of the intermediate vinyl lithium species generated in THF or in diethyl ether is very surprising and no satisfying explanation has been found so far. During our previous study of addition of alkoxy ethynyl lithium derivatives to *N*-sulfinyl imines, we had observed that the presence of THF was crucial for good yields, and that the best diastereoselectivity required the exclusive use of THF [24]. As diethyl ether is compulsory for the formation of the aryloxy ethynyl lithium derivative, we decided to add the ethereal ethynyl lithium solution to a THF solution of *N*-sulfinyl imine **2a** (with a final  $\text{Et}_2\text{O}/\text{THF}$  ratio of 1/2). This procedure proved rewarding as the *p*-methoxyphenoxypropargyl sulfinamide **4a** was isolated this time in 79 % yield as a 86:14 mixture of diastereoisomers. The diastereoselectivity of the reaction was determined on the crude

$^1\text{H}$  NMR spectrum, by the relative integration of the propargylic proton of each diastereoisomer. The assignment of the stereochemistry of the major isomer as  $S,S,S$  was reasonably attributed based on our previous studies [24].

This procedure was next applied to a variety of *N*-sulfinyl imines **2a–2g**. With the *p*-methoxyphenyl *N*-sulfinyl imine **2b**, the yield was enhanced to 90 % and the diastereoselectivity increased to 91:9. The procedure is compatible with benzylic protons as the *o*-tolyl derivative **4c** could be obtained in high yield. Nevertheless, with the 1-naphthyl *N*-sulfinyl imine **2d**, the yield dropped to 67 %, with the formation of two diastereoisomers **4d** and **5d**, in nearly equal amount. With an electron poor aromatic derivative, the 4-bromophenyl *N*-sulfinyl imine **2e**, the alkoxypropargyl sulfinamide **4e** was obtained with a high diastereoselectivity, whereas the furyl derivative **4g** was formed with a slightly lower efficiency. Finally, the *tert*-butyl derivative **4f** was also formed in good yield and reasonable selectivity (Scheme 2).

We had also shown with alkoxy ethynyl lithium that precomplexing the *N*-sulfinyl imine with  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  resulted in a complete inversion of diastereoselectivity [24–26]. We therefore next investigated this procedure with aryloxy ethynyl lithium species. Precomplexing the *N*-sulfinyl imine **2a** with  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  in THF, followed by addition of the ethereal solution of the lithiated ethynyl ether, afforded the diastereoisomer **5a** in very good yield (84 %), with a

Scheme 2



complete inversion and greater selectivity ( $dr = 2:98$ ). Hence, with or without Lewis acid, the diastereoselectivity can again be reversed to obtain both diastereoisomers in very high yield (Scheme 3).

We also synthesized other aryloxy dichloroethynyl ether derivatives: the phenyl and the 3,5-dimethyl-4-chlorophenyl dichloroethynyl ethers. Whereas these dichloroethynyl ethers **1b**, **1c** were formed efficiently using the condensation of their potassium phenoxide with trichloroethylene, the subsequent reaction was unproductive. With the phenyl derivative **1b**, the formation of the intermediate ynoyl ether is incomplete in diethyl ether and the crude product is obtained as a mixture of the expected sulfinamide **4h** and an unidentified, inseparable by-product in an estimated 70:30 ratio. The same result was unfortunately obtained with dichloroethynyl ether **1c** (Scheme 4).

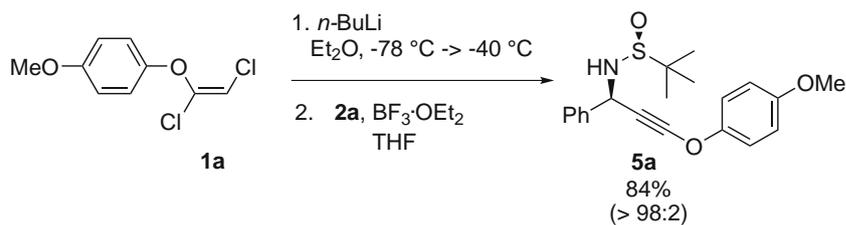
As a conclusion, we have found that *p*-methoxyphenoxy ethynyl lithium species, generated from the corresponding dichloroethynyl ether using diethyl ether as a solvent, can subsequently react stereoselectively with *N*-sulfinyl imines in THF. This solvent combination is crucial for the outcome of the reaction. With other aromatic substituents, the formation of the lithiated ethynyl ether is incomplete. Both the

influence of the solvent, and the nature of the aromatic are very surprising, and further work is ongoing to understand the origin of such a difference in behavior in the formation of lithiated alkyl or aryl ethynyl ethers.

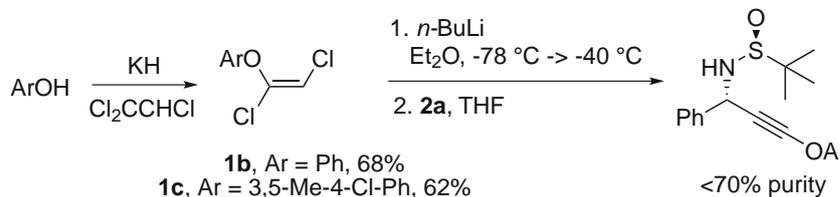
## Experimental

Reactions were carried out under argon in oven-dried glassware. Standard inert atmosphere techniques were used in handling all air and moisture sensitive reagents. Commercial reagents were used without any further purification unless otherwise stated. Dry THF and diethyl ether were distilled from sodium/benzophenone. Thin-layer chromatography was performed on 0.2 mm silica sheets, which were visualized under ultraviolet light and by heating the plate after treatment, generally with phosphomolybdic acid in ethanol. Silica gel (0.040–0.063 mm) was employed for flash column chromatography. A Fourier transform infrared spectrometer was used to record IR spectra. <sup>1</sup>H NMR and <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded on either an AV 300, 400, or 500 MHz apparatus. All shifts for <sup>1</sup>H spectra were referenced to the residual solvent peak and are reported in

Scheme 3



Scheme 4



ppm. When ambiguous, proton and carbon assignments were established through COSY, HMQC, and/or DEPT experiments. Mass spectra were recorded by using ESI techniques. HRMS were recorded on an Orbitrap apparatus (ESI).

#### General procedure for the diastereoselective addition of lithium aryloxy acetylide to *N*-tert-butyl sulfinyl imines

Preparation of a 0.25 M solution of lithiated ynol ether in Et<sub>2</sub>O/hexane (4/1): to the dichloroenol ether **1a** at  $-80^\circ\text{C}$  in diethyl ether was slowly added a solution of *n*-BuLi (2.5 M/hexane, 1.9 equiv). This solution was allowed to warm to  $-40^\circ\text{C}$ , stirred for 90 min, and cooled down to  $-80^\circ\text{C}$ .

A portion of the above cold solution of lithiated ynol ether (2 equiv/sulfinylimine) was added to the sulfinylimine **2a–2g** in THF (0.06 M) at  $-80^\circ\text{C}$ . The reaction mixture was allowed to warm to  $-20^\circ\text{C}$  over 3 h. After disappearance of the starting material (monitored by TLC, eluent AcOEt/pentane 35:65), isopropanol was added and the mixture transferred into a separatory funnel. The organic phase was washed with water and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>/2.5% Et<sub>3</sub>N v/v) to afford the *N*-tert-butyl sulfinamide **4a–4g**.

#### (*S*<sub>S</sub><sup>\*</sup>)-*N*-[(*S*<sup>\*</sup>)-3-(4-Methoxyphenoxy)-1-phenylprop-2-yn-1-yl]-2-methylpropane-2-sulfinamide (**4a**, C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>S)

Sulfinylimine **2a** (67.5 mg, 0.32 mmol) and dichloroenol ether **1a** afforded 87.7 mg of sulfinamide **4a** (78 %, *dr* = 86:14). A diastereopure sample of **4a** could be isolated as a pale yellow oil. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.55 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.42–7.28 (m, 3H), 7.23 (m, 2H), 6.90–6.82 (m, 2H), 5.36 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.77

(s, 3H), 3.67 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 1.23 (s, 9H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 156.8, 150.2, 140.3, 129.0, 128.6, 128.0, 116.3, 115.1, 90.3, 56.7, 56.1, 51.2, 43.7, 22.9 ppm; IR (neat):  $\bar{\nu}$  = 2,280, 3,117 cm<sup>-1</sup>; MS (ESI): *m/z* = 358.3 (M + H)<sup>+</sup>; HRMS calcd for C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>3</sub>S 358.147141, found 358.147181.

#### (*S*<sub>S</sub><sup>\*</sup>)-*N*-[(*S*<sup>\*</sup>)-3-(4-Methoxyphenoxy)-1-(4-methoxyphenyl)prop-2-yn-1-yl]-2-methylpropane-2-sulfinamide (**4b**, C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>S)

Sulfinylimine **2b** (75.5 mg, 0.316 mmol) and enol ether **1a** afforded 110.6 mg of sulfinamide **4b** (90 %, *dr* = 91:9). A diastereopure sample of **4b** could be isolated as a pale yellow oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.49–7.42 (m, 2H), 7.25–7.18 (m, 2H), 6.92–6.83 (m, 4H), 5.31 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.61 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 1.22 (s, 9H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 159.9, 156.7, 150.2, 132.3, 129.2, 116.3, 115.1, 114.3, 90.1, 56.5, 56.1, 55.6, 50.6, 43.9, 22.9 ppm; IR (neat):  $\bar{\nu}$  = 2,274, 3,200 cm<sup>-1</sup>; MS (ESI): *m/z* = 388.3 (M + H)<sup>+</sup>; HRMS calcd for C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>4</sub>S 388.157706, found 388.157746.

#### (*S*<sub>S</sub><sup>\*</sup>)-*N*-[(*S*<sup>\*</sup>)-3-(4-Methoxyphenoxy)-1-(*o*-tolyl)prop-2-yn-1-yl]-2-methylpropane-2-sulfinamide (**4c**, C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>S)

Sulfinylimine **2c** (73.7 mg, 0.33 mmol) and enol ether **1a** afforded 108.9 mg of sulfinamide **4c** (88 %, *dr* = 87:13). A diastereopure sample of **4c** could be isolated as a pale yellow oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.68–7.61 (m, 1H), 7.27–7.15 (m, 5H), 6.90–6.83 (m, 2H), 5.51 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.53 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.21 (s, 9H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 156.7, 150.2, 138.0, 136.3, 131.1, 128.6, 128.1, 126.7, 116.3, 115.0, 89.8, 56.6, 56.0, 48.5, 43.7, 22.9, 19.5 ppm; IR (neat):  $\bar{\nu}$  = 2,273, 3,296 cm<sup>-1</sup>; MS (ESI): *m/z* = 372.3 (M + H)<sup>+</sup>; HRMS calcd for C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>3</sub>S 372.162791, found 372.163058.

(*S<sub>S</sub>*)-*N*-[(*S*<sup>\*</sup>)-3-(4-Methoxyphenoxy)-1-(naphthalen-1-yl)prop-2-yn-1-yl]-2-methylpropane-2-sulfinamide (**4d**, C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>S)

Sulfinylimine **2d** (91.2 mg, 0.35 mmol) and enol ether **1a** afforded 96.4 mg of sulfinamide **4d** (67 %, *dr* = 55:45). A diastereopure sample of **4d** could be isolated as a yellow oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.92–7.82 (m, 3H), 7.59–7.44 (m, 3H), 7.30–7.18 (m, 2H), 6.87–6.82 (m, 2H), 6.02 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.73 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.18 (s, 9H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 156.7, 150.2, 135.0, 134.5, 130.8, 129.6, 129.2, 126.46, 126.43, 126.2, 125.6, 124.5, 116.3, 115.0, 90.6, 56.6, 56.0, 49.4, 43.7, 22.9 ppm; IR (neat):  $\bar{\nu}$  = 2,272, 3,189 cm<sup>-1</sup>; MS (ESI): *m/z* = 408.3 (M + H)<sup>+</sup>; HRMS calcd for C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>3</sub>S 408.162791, found 408.162963.

(*S<sub>S</sub>*)-*N*-[(*S*<sup>\*</sup>)-1-(4-Bromophenyl)-3-(4-methoxyphenoxy)prop-2-yn-1-yl]-2-methylpropane-2-sulfinamide (**4e**, C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>BrNO<sub>3</sub>S)

Sulfinylimine **2e** (86.3 mg, 0.30 mmol) and enol ether **1a** afforded 108.0 mg of sulfinamide **4e** (83 %, *dr* = 70:30). A diastereopure sample of **4e** could be isolated as a pale yellow oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.54–7.46 (m, 2H), 7.44–7.37 (m, 2H), 7.23–7.16 (m, 2H), 6.91–6.82 (m, 2H), 5.31 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.62 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 1.22 (s, 9H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 156.8, 150.0, 139.3, 132.1, 129.7, 122.6, 116.2, 115.1, 90.4, 56.7, 56.0, 50.5, 43.1, 22.9 ppm; IR (neat):  $\bar{\nu}$  = 2,272, 3,183 cm<sup>-1</sup>; MS (ESI): *m/z* = 438.2 (M + H)<sup>+</sup> (<sup>81</sup>Br); HRMS calcd for C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>BrNO<sub>3</sub>S 436.057653, found 436.057732.

(*S<sub>S</sub>*)-*N*-[(*R*<sup>\*</sup>)-1-(Furan-2-yl)-3-(4-methoxyphenoxy)prop-2-yn-1-yl]-2-methylpropane-2-sulfinamide (**4f**, C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>S)

Sulfinylimine **2f** (78.2 mg, 0.39 mmol) and enol ether **1a** afforded 89.1 mg of sulfinamide **4f** (66 %, *dr* = 92:8). A diastereopure sample of **4f** could be isolated as a pale yellow oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.41–7.39 (m, 1H), 7.25–7.19 (m, 2H), 6.90–6.83 (m, 2H), 6.43 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.34 (dd, *J* = 3.4, 1.9 Hz, 1H), 5.39 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.63 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.22 (s, 9H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 156.8, 152.6, 150.0, 143.1, 116.3, 115.0, 110.7, 108.2, 89.0, 56.8, 56.0, 45.6, 41.4, 22.8 ppm; IR (neat):  $\bar{\nu}$  = 2,278, 3,189 cm<sup>-1</sup>; MS (ESI): *m/z* = 348.3 (M + H)<sup>+</sup>; HRMS calcd for C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>4</sub>S 348.126406, found 348.126504.

(*S<sub>S</sub>*)-*N*-[(*S*<sup>\*</sup>)-1-(4-Methoxyphenoxy)-4,4-dimethylpent-1-yn-3-yl]-2-methylpropane-2-sulfinamide (**4g**, C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>S)

Sulfinylimine **2g** (70.8 mg, 0.374 mmol) and enol ether **1a** afforded 112.3 mg of sulfinamide **4g** (90 %, *dr* = 85:15). A diastereopure sample of **4g** could be isolated as a pale

yellow oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.24–7.17 (m, 2H), 6.87–6.80 (m, 2H), 3.77 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.17 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 1.22 (s, 9H), 0.99 (s, 9H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 156.5, 150.3, 116.1, 114.9, 89.2, 58.6, 56.8, 55.9, 43.4, 36.6, 26.5, 23.0 ppm; IR (neat):  $\bar{\nu}$  = 2,271, 3,212 cm<sup>-1</sup>; MS (ESI): *m/z* = 338.3 (M + H)<sup>+</sup>; HRMS calcd for C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>3</sub>S 338.178441, found 338.178578.

(*S<sub>S</sub>*)-*N*-[(*R*<sup>\*</sup>)-3-(4-Methoxyphenoxy)-1-phenylprop-2-yn-1-yl]-2-methylpropane-2-sulfinamide (**5a**, C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>S)

Imine **2a** was precomplexed with BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (1.1 eq) at room temperature in THF before the addition of the lithiated ynol ether at –80 °C. The reaction was quenched with a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> instead of isopropanol. Sulfinylimine **2a** (84.0 mg, 0.40 mmol) and enol ether **1a** afforded 119.7 mg of sulfinamide **5a** (84 %, *dr* > 2:98). A diastereopure sample of **5a** could be isolated as a pale yellow oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.61–7.49 (m, 2H), 7.43–7.29 (m, 3H), 7.23–7.16 (m, 2H), 6.89–6.82 (m, 2H), 5.43 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.57 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 1.23 (s, 9H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 156.7, 150.1, 140.3, 129.1, 128.7, 127.9, 116.1, 115.0, 90.3, 56.1, 56.0, 50.9, 42.9, 22.9 ppm; IR (neat):  $\bar{\nu}$  = 2,273, 3,188 cm<sup>-1</sup>; MS (ESI): *m/z* = 358.3 (M + H)<sup>+</sup>; HRMS calcd for C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>3</sub>S 358.147141, found 358.147396.

**Acknowledgments** We thank the CNRS, the University Joseph Fourier, and the ANR (Project Lycomet ANR-11-JS-07-006-01) for financial support. C.V. acknowledges the Ministère de la Recherche for a PhD fellowship.

## References

1. Minami Y, Shiraishi Y, Yamada K, Hiyama T (2012) *J Am Chem Soc* 134:6124
2. Miyauchi Y, Kobayashi M, Tanaka K (2011) *Angew Chem Int Ed* 50:10922
3. Mejuch T, Botoshansky M, Marek I (2011) *Org Lett* 13:3604
4. Kowalski CJ, Lal GS, Haque MS (1986) *J Am Chem Soc* 108:7127
5. Sosa JR, Tudjarian AA, Minehan TG (2008) *Org Lett* 10:5091
6. Jouvin K, Bayle A, Legrand F, Evano G (2012) *Org Lett* 14:1652
7. Julia M, Saint-Jalmes S, Ple K, Verpeaux JN, Hollingworth G (1996) *Bull Soc Chim Fr* 133:15
8. Julia M, Saint-Jalmes VP, Verpeaux J-N (1993) *Synlett* 233
9. Pericas MA, Serratos F, Valenti E (1987) *Tetrahedron* 43:2311
10. Stang PJ, Surber BW (1985) *J Am Chem Soc* 107:1452
11. Darses B, Greene AE, Poisson JF (2010) *Org Lett* 12:3994
12. Cecon J, Danoun G, Greene AE, Poisson JF (2009) *Org Biomol Chem* 7:2029
13. Reddy PV, Koos P, Veyron A, Greene AE, Delair P (2009) *Synlett* 1141
14. Darses B, Greene AE, Coote SC, Poisson JF (2008) *Org Lett* 10:821
15. Reddy PV, Veyron A, Koos P, Bayle A, Greene AE, Delair P (2008) *Org Biomol Chem* 6:1170

16. Ceccon J, Greene AE, Poisson JF (2006) *Org Lett* 8:4739
17. Moyano A, Charbonnier F, Greene AE (1987) *J Org Chem* 52:2919
18. Darses B, Greene AE, Poisson JF (2012) *J Org Chem* 77:1710
19. Darses B, Philouze C, Greene AE, Poisson JF (2011) *J Chem Crystallogr* 41:1053
20. Darses B, Milet A, Philouze C, Greene AE, Poisson JF (2008) *Org Lett* 10:4445
21. Normant J (1963) *Bull Soc Chim Fr* 1876
22. Mak XY, Ciccolini RP, Robinson JM, Tester JW, Danheiser RL (2009) *J Org Chem* 74:9381
23. Hashmi ASK, Rudolph M, Huck J, Frey W, Bats JW, Hamzić M (2009) *Angew Chem Int Ed* 48:5848
24. Verrier C, Carret S, Poisson JF (2012) *Org Lett* 14:5122
25. Jiang WL, Chen C, Marinkovic D, Tran JA, Chen CW, Arellano LM, White NS, Tucci FC (2005) *J Org Chem* 70:8924
26. Robak MT, Herbage MA, Ellman JA (2010) *Chem Rev* 110:3600 (For a general review)

Cite this: DOI: 10.1039/c0xx00000x

www.rsc.org/xxxxxx

ARTICLE TYPE

# Highly Diastereoselective Addition of Alkoxyethynyl Aluminium Reagents to *N*-*tert*-Butylsulfinyl Aldimines

Charlie Verrier, Sébastien Carret and Jean-François Poisson\*

Received (in XXX, XXX) Xth XXXXXXXXXX 20XX, Accepted Xth XXXXXXXXXX 20XX

DOI: 10.1039/b000000x

The addition of dimethylaluminium oxyacetylides to Ellman's sulfinylimines is described. The reaction proceeds with excellent diastereoselectivity and high yield to produce oxygenated propargylamines in one step starting from simple dichloroenoel ethers.

Nitrogen based natural products and drugs are ubiquitous in the agrochemical and pharmaceutical industry: there is therefore a constant need for the development of new stereoselective methods for the synthesis of chiral amines in a highly stereocontrolled fashion. In this context, the use of Ellman's *N*-*tert*-butylsulfinylimines<sup>1</sup> has proven very efficient as a chiral ammonia equivalent: the sulfinylimines are easily accessible and undergo nucleophilic addition of numerous organometallic reagents with high selectivities, and good to excellent yields, allowing the construction of a great variety of nitrogen-containing chiral scaffolds. In a recent study, we have described the diastereoselective addition of lithiated alkoxy-<sup>2</sup> and aryloxy-<sup>3</sup> ethynyl ethers to *N*-*tert*-butylsulfinyl aldimines, producing oxygenated propargylamines in high yield (Figure 1).<sup>4</sup> These products are easily converted into  $\beta$ -aminoesters, selectively oxidized to the *tert*-butylsulfonyl amine or reduced to the  $\alpha$ -amino *Z*-enol ether. We have also shown that the use of additives had a notable influence on the selectivity of the addition: the precomplexation of the imine with boron trifluoride led to direct addition of the lithio ynol ether to the imine. The addition product was obtained with good yields and excellent diastereoisomeric ratios (usually greater than 98:2). The direct addition of the lithiated ynol ethers was however less selective, affording a mixture of diastereoisomers (ranging from 54:46 to 92:8) that was in some cases only partially separable. In an effort to increase this selectivity, we decided to explore the reactivity of aluminium-alkoxyacetylides derivatives. Although aluminium acetylides<sup>5</sup> have been widely used in cycloaddition reactions,<sup>6</sup> epoxyde,<sup>7</sup> aziridine<sup>8</sup> or oxazoline<sup>9</sup> ring openings, cross coupling reactions<sup>10</sup> or nucleophilic addition to carbonyl derivatives<sup>11</sup>, only a few studies report the use of aluminium oxyacetylides, limited to the commercial ethyl-ethynyl ether.<sup>12</sup> In this study we report our results on the synthesis of such aluminium based reagents and their addition to Ellman's sulfinyl aldimines.

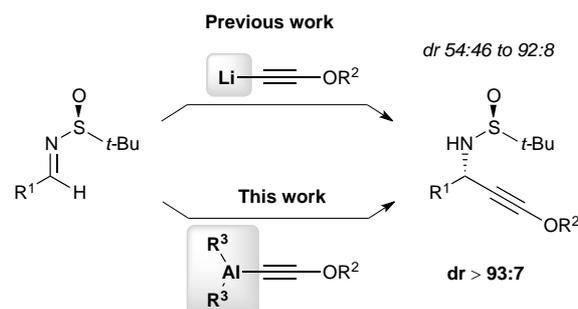
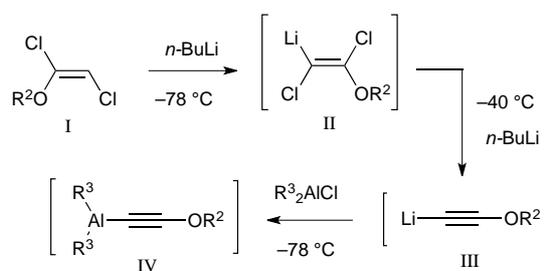


Fig 1: Diastereoselective addition of alkoxyacetylides to sulfinylimines

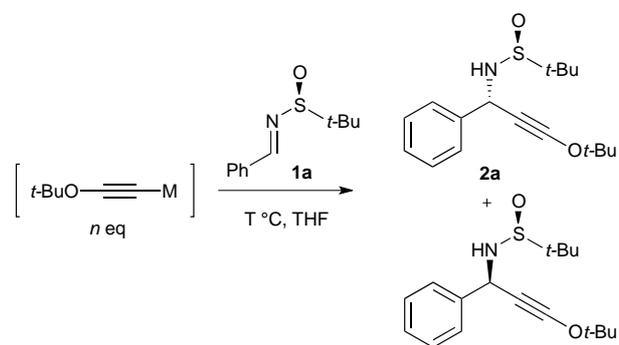
The aluminium alkoxyacetylides **IV** were prepared by transmetalation of the corresponding lithium organometallics **III**, easily generated directly from the 1,2-dichloroenoel ethers **I** upon treatment with two equivalents of *n*-butyllithium at low temperature through a  $\beta$ -*syn*-elimination followed by a lithium-chlorine exchange.<sup>13</sup> The lithiated intermediate **III** was subsequently transmetalated by reaction with dialkylaluminium chlorides at low temperature ( $-78$  °C) to generate *in situ* the dialkylaluminium alkoxyacetylides (Scheme 1).



Scheme 1: *In situ* formation of dialkylaluminium alkoxyacetylides.

We began this study with the readily available *O*-*tert*-butyl-1,2-dichloroenoel ether and phenyl *N*-*tert*-butylsulfinylimine **1a**. The direct addition of the lithium derivative led to the alkoxypropargylamine **2a**, in excellent yield with 88:12 diastereomeric ratio (Table 1, Entry 1). The addition of the sulfinylimine was carried out in THF at  $-78$  °C followed by warming to  $-20$  °C. Under similar conditions, the *in situ* generated diethylaluminium alkoxyacetylide afforded only traces of the desired product with mainly recovery of the starting sulfinylimine (Table 1, Entry 2). When the reaction was allowed

to warm to room temperature, good conversion was observed and the product was formed with a much improved diastereoselectivity (dr 96:4, Table 1, Entry 3). Switching from diethyl- to dimethylaluminium alkoxyacetylide led to a comparable diastereoselectivity (Table 1, Entry 4). After temperature optimization, it was found that the best selectivity was obtained at 0 °C: only a single diastereoisomer could be detected by <sup>1</sup>H NMR of the crude mixture (Table 1, Entry 5). However, the reaction was still incomplete, and two additional equivalents of the organometallic reagent were necessary. The use of four equivalents of dimethylaluminium alkoxyacetylide indeed gave complete conversion of the sulfinylimine, still with complete selectivity: the diastereopure alkoxypropargylamine **2a**<sup>14</sup> could be isolated in 92% yield (Entry 6). Finally, as the solvent had already shown a strong influence in the addition of aluminium acetylides to *p*-tolylsulfinylimine,<sup>11c</sup> a reaction was realized in toluene but no change in selectivity was observed (Entry 7).



20 Table 1 Optimization of the reaction conditions for the addition of aluminium alkoxyacetylide to sulfinylimine **1a**

Entry	M	n eq	T (°C)	Conv (yield)	dr
1	Li	2	-78 to -20	100 % (93 %)	88:12
2	AlEt <sub>2</sub>	2	-78 to -20	traces	/
3	AlEt <sub>2</sub>	2	-78 to rt	95% (75%)	96:4
4	AlMe <sub>2</sub>	2	-78 to rt	95%	97:3
5	AlMe <sub>2</sub>	2	0	75%	>98:2
6	AlMe <sub>2</sub>	4	0	100% (92%)	>98:2
7	AlMe <sub>2</sub>	4	0	75%	>98:2

All reactions run in THF, except for entry 7 in Toluene.

We next apply these reaction conditions to a variety of sulfinylimines and different dichloroenol ethers to test the generality of the enhancement of selectivity. The addition of the cyclohexyloxyethyl aluminium to the phenylsulfinylimine **1a** led again to the addition product with complete selectivity, albeit in a slightly lower yield. The addition proved to be efficient on an electron-rich aromatic imine (**1b**) with the formation of only one diastereoisomer **2b** in 77% yield. One of the most spectacular enhancements was obtained with electron-poor aromatic imines:

with the *p*-bromophenylsulfinylimine **1c** the diastereomeric ratio was raised to 96:4 compared to a 75:25 ratio with the lithio alkoxyacetylide (Entry 4). Even better was the result with the *p*-nitrophenylimines **1d** where the nearly completely unselective reaction now afforded a 97:3 ratio of isomers (Entry 5). The addition on the 2-furyl substituted imine **1e** was still effective and gave the desired propargylamine **2e** with a good yield and again an enhanced selectivity. This trend was confirmed with all aliphatic imines used: either primary, secondary or tertiary (**1f-h**, Entry 7, 8, 9). The extension to aryloxy ethynylacetylide proved surprisingly inefficient. Starting from the *p*-methoxyphenyl dichloroenol ether, only 15% of the product **2i** could be formed after 18 hours at room temperature (in a 1:1 mixture of diethyl ether and THF). We thus decided to isolate the *p*-methoxyphenyl ethynyl ether, which was then deprotonated with *n*-butyllithium in THF, transmetalated and reacted with the sulfinylimine **1a**: after 20 hours, only 50% conversion was observed, although the product was formed with high diastereoselectivity (dr = 97:3).

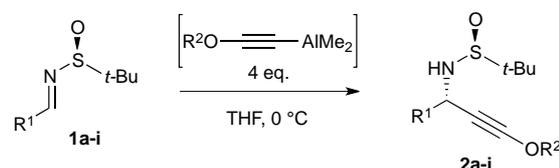


Table 2 Scope of the addition of aluminium alkoxyacetylide to sulfinylimine **1a-i**<sup>a</sup>

Entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Prod	Yield (%)	dr	dr (M = Li) <sup>2,3</sup>
1	Ph	<i>t</i> -Bu	<b>2a</b>	92	>98:2	88:12
2	Ph	Cy	<b>2a'</b>	81	>98:2	88:12
3	<i>p</i> -OMe-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>t</i> -Bu	<b>2b</b>	77	>98:2	92:8
4	<i>p</i> -Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>t</i> -Bu	<b>2c</b>	91	96:4	75:25
5	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>t</i> -Bu	<b>2d</b>	90	97:3	54:46
6	furyl	<i>t</i> -Bu	<b>2e</b>	85	95:5	90:10
7	<i>n</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	<b>2f</b>	83	93:7	85:15
8	<i>i</i> -Pr	<i>t</i> -Bu	<b>2g</b>	83	94:6	88:12
9	<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	<b>2h</b>	83	95:5	85:15
10	Ph	PMP	<b>2i</b>	50 <sup>a</sup>	97:3	86:14

55 a) All sulfinylimines are racemic, except for entry 2; b) conversion of the imine; product not isolated

To explain the enhancement of selectivity, we propose a six membered transition state analogous to the one proposed by Ellman in the presence of trimethylaluminium, in which the imine is activated by complexation with two equivalents of aluminium acetylide, one on the nitrogen atom and one on the oxygen of the sulfoxide. The alkoxyacetylide is then delivered through a chair transition state affording the S<sub>S</sub>,S product. The lower reactivity of the aluminium derivative can explain this double coordination,

and the much higher selectivity compared to the lithium derivative.

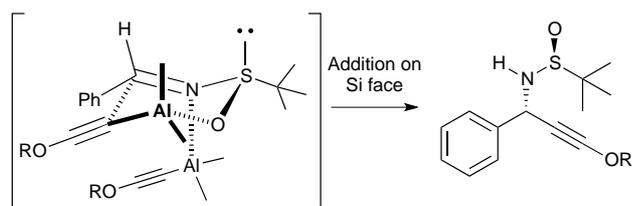
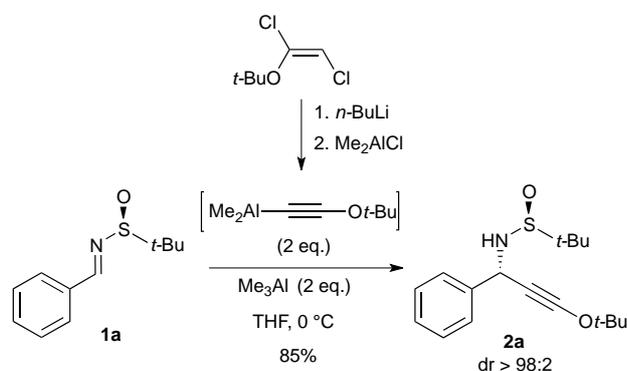


Fig 2: Proposed transition state for the aluminium alkoxyacetylide addition

The necessity for four equivalent of the acetylide could be rather limiting, especially with valuable ynol ethers. We thus decided to test the replacement of some the aluminium acetylide by trimethylaluminium, hoping for a much greater reactivity of the alkynylaluminium compared to its methyl counterpart.<sup>15</sup> Using a 1:1 ratio of aluminium alkoxyacetylide to trimethylaluminium (2 equiv. of each) pleasingly led to the addition product with complete diastereoselectivity and a 85% yield, very close to the 92% obtained under the original conditions. This procedure will be very useful for the addition of more elaborated substrates.



Scheme 2: Addition to sulfinylimine **1a** using two equivalents of aluminium alkoxyacetylide.

## Conclusions

In this study, we have shown that *in situ* generated dialkylaluminium acetylides react very selectively with Ellman's sulfinylimines. The starting dichloroolether can be easily synthesized in one step using primary, secondary or even tertiary alcohols that allows a large diversity on the alkoxyethynyl ether part. The addition of those species on any of the tested sulfinylimines afforded the alkoxypropargylamine in very good yield and with much higher selectivity to that observed with the lithio acetylide, allowing for the facile isolation of the products as single diastereoisomers. Further studies on the derivatization of those compounds will be reported in due course.

## Notes and references

<sup>a</sup> Université Joseph Fourier, Département de Chimie Moléculaire (SERCO), UMR-5250 CNRS, ICMG FR-2607, BP 53, 38041, Grenoble Cedex 9, France. E-mail: jean-francois.poisson@ujf-grenoble.fr; Fax: +33 4 76 63 57 54; Tel: +33 4 76 63 59 86

<sup>†</sup> Electronic Supplementary Information (ESI) available: Complete characterization data and <sup>1</sup>H NMR spectra. See DOI: 10.1039/b000000x/

<sup>‡</sup> Typical experimental procedure for the diastereoselective addition of dimethylaluminium alkoxyacetylide to *N-tert*-butanesulfinylimines: To a solution of dichloroole ether (4 eq) in dry THF (0.3 M) at  $-78$  °C was added dropwise a solution of *n*-BuLi (2.5 M/hexane, 7.8 eq). The reaction mixture was allowed to warm to  $-20$  °C over 45 min and cooled to  $-78$  °C. A solution of Me<sub>2</sub>AlCl (0.9 M in heptane, 4 eq) was then added dropwise and the solution stirred for 30 minutes at  $-78$  °C. A solution of sulfinylimine (**1a-h**, 1 eq) in dry THF (0.3 M) was then added dropwise via a cannula, and the flask containing the imine was washed twice with dry THF. The reaction mixture was placed at 0 °C for 3-6 h. After complete disappearance of the starting material (TLC: pentane/EtOAc, 65:35), the reaction was cooled to  $-78$  °C, subsequently quenched with NaHCO<sub>3</sub> and diluted with EtOAc. The organic phase was washed several times with Rochelle's salt, water and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure (bath temperature kept below 30 °C). The residue was purified by flash chromatography (SiO<sub>2</sub>/2.5% Et<sub>3</sub>N) to afford the *N-tert*-butanesulfinamides (**2a-i**).

- For a review on *N-tert*-butanesulfinamide see M. T. Robak, M. A. Herbage and J. A. Ellman, *Chem. Rev.*, 2010, **110**, 3600-3740. For a review on *N-tert*-butylsulfinylimine see F. Ferreira, C. Botuha, F. Chemla and A. Pérez-Luna, *Chem. Soc. Rev.*, 2009, **38**, 1162-1186.
- C. Verrier, S. Carret and J.-F. Poisson, *Org. Lett.*, 2012, **14**, 5122-5125.
- C. Verrier, S. Carret and J.-F. Poisson, *Monatsh. Chem.*, 2013, **144**, 455-460.
- For the related addition of lithiated ynamides to *N-tert*-butylsulfinylimines, see: X.-N. Wang, R. P. Hsung, R. Qi, S. K. Fox, M.-C. Lv and *Org. Lett.*, 2013, **15**, 2514-2517.
- For a convenient procedure for the synthesis of aluminium acetylides see C. Feuvrie, J. Blanchet, M. Bonin and L. Micouin, *Org. Lett.*, 2004, **6**, 2333-2336.
- Y. Zhou, T. Lecourt and L. Micouin, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2010, **49**, 2607-2610.
- For selected examples see a) W. Torres, G. Torres and J. A. Prieto, *Synlett*, 2012, **23**, 2534-2538. b) R. Tirado, G. Torres, W. Torres and J. A. Prieto, *Tetrahedron Lett.*, 2005, **46**, 797-801. c) M. Sasaki, K. Tanino and M. Miyashita, *J. Org. Chem.*, 2001, **66**, 5388-5394. d) T. Ooi, N. Kagoshima and K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, **119**, 5754-5755.
- F. Bertolini, S. Woodward, S. Crotti and M. Pineschi, *Tetrahedron Lett.*, 2009, **50**, 4515-4518.
- a) J. Blanchet, M. Bonin, L. Micouin and H. P. Husson, *J. Org. Chem.*, 2000, **65**, 6423-6426. b) J. Blanchet, M. Bonin, A. Chiaroni, L. Micouin, C. Riche and H.-P. Husson, *Tetrahedron Lett.*, 1999, **40**, 2935-2938.
- B. Wang, M. Bonin and L. Micouin, *Org. Lett.*, 2004, **6**, 3481-3484.
- a) P. Kaur, G. Shakya, H. Sun, Y. Pan and G. Li, *Org. Biomol. Chem.*, 2010, **8**, 1091-1096. b) M. Benamer, S. Turcaud and J. Royer, *Tetrahedron Lett.*, 2010, **51**, 645-648. c) S. Turcaud, F. Berhal and J. Royer, *J. Org. Chem.*, 2007, **72**, 7893-7897.
- a) P. Restorp and P. Somfai, *Eur. J. Org. Chem.*, 2005, 3946-3951. b) B. Fraser-Reid and Z. L. Benkö, *J. Carbohydr. Chem.*, 1993, **12**, 247-262. c) S. Bartel and F. Bohlmann, *Tetrahedron Lett.*, 1989, **30**, 685-688. d) S. Danishefsky, M.-Y. Tsai and T. Kitahara, *J. Org. Chem.*, 1977, **42**, 394-396. e) S. Danishefsky, T. Kitahara, M. Tsai and J. Dynak, *J. Org. Chem.*, 1976, **41**, 1669-1671. f) J. Fried, C. Lin, M. Mehra, W. Kao and P. Dalven, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1971, **180**, 38-63.
- B. Darses, A. Milet, C. Philouze, A. E. Greene and J.-F. Poisson, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 4445-4447.
- The relative configuration of this diastereoisomer has been assigned by X-ray analysis (CCDC 981519); see ref 2
- D. A. Cogan and J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, **121**, 268-269.