



HAL
open science

Synthèse d'acides alpha-aminés bêta-substitués à partir de N-sulfinylthioimidates – Synthèse totale de l'acide jomthonique

Laura Marchand

► **To cite this version:**

Laura Marchand. Synthèse d'acides alpha-aminés bêta-substitués à partir de N-sulfinylthioimidates – Synthèse totale de l'acide jomthonique. Chimie organique. Université Grenoble Alpes [2020-..], 2021. Français. NNT : 2021GRALV013 . tel-03793331

HAL Id: tel-03793331

<https://theses.hal.science/tel-03793331v1>

Submitted on 1 Oct 2022

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'UNIVERSITE GRENOBLE ALPES

Spécialité : **Chimie Organique**

Arrêté ministériel : 25 mai 2016

Présentée par

Laura MARCHAND

Thèse dirigée par **Pr Jean-François POISSON** et
Co-encadrée par **Dr Sébastien CARRET**

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

Synthèse d'acides α -aminés β -substitués à partir de *N*-sulfinylthioimidates – Synthèse totale de l'acide jomthonique

Thèse soutenue publiquement le **5 mars 2021**
devant le jury composé de :

Dr Laurence MIESCH

Directrice de recherche, Institut de Chimie - Strasbourg (Rapporteur)

Dr David GUEYRARD

Maître de conférence, ICBMS – Lyon (Rapporteur)

Pr Frédérique LOISEAU

Professeur, DCM – Grenoble (Présidente du jury)

Pr Jean François POISSON

Professeur, DCM – Grenoble (Examineur)

Dr Sébastien CARRET

Maître de conférence, DCM – Grenoble (Invité)



Table des matières

ABREVIATIONS	5
INTRODUCTION	11
INTRODUCTION GENERALE - SYNTHÈSE TOTALE ET PRODUITS NATURELS	11
CHAPITRE I: ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE – PREPARATION D’ACIDES α-AMINES β-SUBSTITUES	18
I. LES ACIDES α-AMINES β-SUBSTITUES	18
I.1. SYNTHÈSE TOTALE DE LA MANNOPEPTIMYCINE PAR CHEN	23
I.2. SYNTHÈSE TOTALE DE L’ECUMICINE PAR PAYNE	26
I.3. SYNTHÈSE TOTALE DE L’ACIDE STEPHANOTIQUE PAR JIA	29
II. ELABORATION D’UNE VOIE DE SYNTHÈSE ORIGINALE D’ACIDES AMINES β-SUBSTITUES	333
II.1. HYDROGENATION ASYMETRIQUE.....	344
II.2. FORMATION DES LIAISONS C–C OU C–N DES CENTRES α ET β	37
II.2.A. Formation de liaisons C–C.....	37
II.2.B. Formation de liaison C–N.....	40
II.3. REACTION ENZYMATIQUE.....	41
II.4. ADDITION 1,4 RADICALAIRE ASYMETRIQUE.....	488
III. OBJECTIFS DES TRAVAUX DE THESE	50
CHAPITRE II: SYNTHÈSE D’ACIDES α-AMINES β-SUBSTITUES A PARTIR DE N-SULFINYLALDIMINES	55
I. INTRODUCTION	55
II. ETAT DE L’ART	56
II.1. SYNTHÈSE DES <i>N-TERT</i> -BUTANESULFINYLALDIMINES	56
II.2. SYNTHÈSE D’ACIDES AMINES A PARTIR DE <i>N</i> -SULFINYLALDIMINES	59
II.2.A. Addition d’ion cyanure	59
II.2.B. Addition d’acétylures.....	63
II.2.C. Réactions d’additions d’anions vinyliques.....	64
II.2.C.1. Le furane.....	64
II.2.C.2. Addition d’éthers d’énols.....	66
II.2.C.3. Addition d’allénylesmétaux.....	66
II.2.D. Addition de vinyle.....	67

III. SYNTHÈSE DE N-TERTBUTANESULFINYLALDIMINES α-CHIRALES	71
III.1. VOIE D'ACCES EXISTANTES.....	71
III.2. PRÉPARATION DES N-TERT-BUTANESULFINYLALDIMINES α -CHIRALES A PARTIR DE THIOIMIDATES	77
III.2.A. Synthèse des thioimidates.....	77
III.2.B. α -Alkylation des thioimidates, le cas méthyle.....	81
III.2.C. Réduction des thioimidates α -alkylés.....	84
IV. FORMATION DES AMINO-ACIDES PAR ADDITIONS NUCLEOPHILES	86
IV.1. ADDITION ET HYDROLYSE DU GROUPEMENT CYANO.....	86
IV.1.A. Additions d'ions cyanures sur les N-sulfinylaldimines	86
IV.1.B. Hydrolyse de la fonction nitrile.....	89
IV.2. ADDITION DE TMS ACÉTYLENE.....	90
IV.3. REACTIONS D'ADDITIONS DE VINYLE POSSEDANT UN HÉTÉROATOME.....	92
IV.3.A. Additions d'allényllithiens.....	92
IV.3.B. Additions de furane.....	93
IV.3.C. Les éthers d'énols.....	93
IV.3.C.1. Additions d'anions d'éthers d'énols.....	93
IV.3.C.2. Ozonolyse des éthers d'énols.....	94
IV.4. ADDITION ET OXYDATION DE VINYL SANS HÉTÉROATOMES	95
IV.4.A. Additions de vinyles métaux	95
IV.4.B. Coupure oxydante de double liaison	96
V. CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	99
CHAPITRE III : SYNTHÈSE TOTALE DE L'ACIDE JOMTHONIQUE A.....	103
I. LES ACIDES JOMTHONIQUE	103
I.1. ISOLEMENT.....	103
I.2. DÉTERMINATION DE LA STRUCTURE : CONFIGURATION ABSOLUE ET RELATIVE	105
I.3. ACTIVITÉS BIOLOGIQUES	108
I.4. BIOSYNTHESE ET SYNTHÈSE	110
I.4.A. Voie de biosynthèse.....	110
I.4.B. Synthèse totale par <i>Dumpala</i>	111
II. APPROCHE ENVISAGÉE.....	115
III. RESULTATS ET DISCUSSION : VERS LA SYNTHÈSE TOTALE DE L'ACIDE JOMTHONIQUE A	1166
III.1. SYNTHÈSE DE L'ALDIMINE α -FONCTIONNALISÉE 228B	1166
III.2. ADDITION DE VINYLE SUR LA N-SULFINYLALDIMINE	117

III.3. COUPURE OXYDANTE DE L'ALCENE	118
III.4. SYNTHÈSE DE L'HYDROXYBUTYRATE ET DE L'ACIDE DIÉNIQUE	118
III.5. REACTION DE COUPLAGES DES DIFFÉRENTS FRAGMENTS.....	119
<i>III.5.A. Bibliographie – Réactions de Couplages</i>	119
<i>III.5.B. Résultats</i>	123
III.6. REACTION DE SAPONIFICATION.....	125
IV. CONCLUSION.....	127
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	132
I. CONCLUSION	132
II. PERSPECTIVES.....	134
EXPERIMENTAL PART.....	137
I. GENERAL PROCEDURE	137
II. PROCEDURE AND DESCRIPTION OF PRODUCTS.....	139
II.1. SYNTHESIS OF α -ALKYLATED <i>N</i> -SULFINAMIDE.....	139
<i>II.1.A. Synthesis of thionoesters</i>	139
<i>II.1.B. Synthesis of <i>N</i>-tert-butylsulfinylthioimidates</i>	141
<i>II.1.C. Synthesis of α-alkylated <i>N</i>-sulfinylthioimidates</i>	142
<i>II.1.D. Synthesis of α-alkylated aldimine</i>	147
II.2 ADDITION ON α -CHIRAL <i>N</i> -SULFINYLALDIMINE	154
<i>II.2.A. Addition of nitrile on aldimine</i>	154
<i>II.2.B. Addition of alkynyl group</i>	157
<i>II.2.C. Addition of vinyl ether on aldimine</i>	159
<i>II.2.D. Addition of vinyl on aldimine</i>	161
<i>II.2.E. Synthesis of compounds with Boc group</i>	165
<i>II.2.F. Oxidation of C=C</i>	166
III TOTAL SYNTHESIS OF JOMTHONIC ACID.....	170
BIBLIOGRAPHIE	178

Abréviations

Ac	acétyle
acac	acétylacétonate
AD	dihydroxylation asymétrique
APCI	ionisation chimique à pression atmosphérique
aq.	aqueux
ARN	acide ribonucléique
Bn	benzyle
BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbone
<i>n</i> Bu	<i>n</i> -butyle
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -butyle
<i>n</i> BuLi	<i>n</i> -butyllithium
<i>t</i> BuLi	<i>tert</i> -butyllithium
Bz	benzoyle
cat	catalytique
Cbz	carboxybenzyle
conc	concentré
CCM	chromatographie sur couche mince
COD	cyclooctadiène
coe	cyclooctène
conv	conversion
COSY	COrrélation SpectroscopY
Δ	chauffage
DABCO	diazabicyclo[2.2.2]octane
dba	dibenzylidèneacétone
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DBFOX	(<i>R,R</i>)-4,6-dibenzofurandiyl-2,2'-bis(4-phényloxazoline)
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimide
DCE	1,2-dichloroéthane
DCM	dichlorométhane
DEPT	Distortionless Enhanced Polarization Transfer

DIC	<i>N,N'</i> -diisopropylcarbodiimide
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropyléthylamine
DIAD	diisopropyl azodicarboxylate
DIPT	<i>N,N</i> -diisopropyltryptamine
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
DOPS	dihydroxyphénylserine
DPPA	azoture de diphénylphosphoryle
DTT	dithiolthréitol
DuPHOS	bisphospholane
EDCI	1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
<i>ee</i>	excès énantiomérique
eq	équivalent molaire
Et	éthyle
ESI	ionisation par électrospray
Fmoc	9-fluorénylméthoxycarbonyle
h	heure
HATU	hexafluorophosphate d'azabenzotriazole tétraméthyluronium
HFIP	hexafluoroisopropanol
HMDO	hexaméthylidisiloxane
HMDS	<i>N,N</i> -bis(triméthylsilyl)amide
HPLC	chromatographie liquide à haute performance
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
Hz	Hertz
IR	infrarouge
<i>J</i>	constante de couplage exprimée en Hz
J.-C.	Jésus-Christ
LDA	<i>N,N</i> -diisopropylamidure de lithium
liq	liquide
LR	réactif de Lawesson
LTA	<i>L</i> -thréonine aldolase
M	molarité

Me	méthyle
m.p.	melting point (point de fusion)
MW	microwave (micro-onde)
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
nd	non déterminé
NMO	<i>N</i> -oxide <i>N</i> -méthylmorpholine
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
Ns	nosyle
Nu	nucléophile
Obs	observations
PG	groupement protecteur
PGME	ester méthylique de phénylglycine
Ph	phényle
PLP	pyridoxal-5-phosphate
ppm	partie par million
PPTS	pyridinium <i>p</i> -toluènesulfonate
Pr	propyle
Pyroglu-OH	acide pyroglutamique
<i>i</i> Pr	isopropyle
Py	pyridine
Q-Phos	pentaphényl(di- <i>tert</i> -butylphosphino) ferrocène
quant.	quantitatif
rd	rapport diastéréoisomérique
rdt	rendement
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
SM	substrat de départ (starting material)
SPPS	Solid Phase Peptide Synthesis
Su	succinimide
ta	température ambiante
TBDMS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphénylsilyle
TDS	diméthylthexylsilyle
TEA	triéthylamine
Tf	trifluorométhanesulfonyle

TFA	acide trifluoroacétique
THF	tétrahydrofurane
TMS	triméthylsilyle
tol	toluène
ton/an	tonne par an
TRAP	(<i>S,S</i>)-2,2''-bis[(<i>R</i>)-1-(dialkylphosphino)éthyl]-1,1'- biferrocène
Ts	tosyle
UV	Ultra-Violet
v/v	volume/volume

Introduction

Introduction

Introduction générale - Synthèse totale et produits naturels

Assembler des molécules simples ou les construire facilement est tout un art, celui de la synthèse totale. Bien-sûr, il s'agit d'utiliser la méthode la plus efficace possible, afin d'accéder à la molécule cible, qui a souvent une origine naturelle. L'envie irrésistible d'imiter la Nature, de reproduire la complexité que l'on observe à chaque instant, nourrit la curiosité du scientifique pour son métier. Il peut mettre à profit à la fois son intuition, ses connaissances fondamentales et surtout son imagination. C'est sans doute pour cette raison que la synthèse totale passionne tant de chercheurs. En effet, quel grand défi que de réussir à construire soi-même, ce que la Nature fait elle-même depuis des millions d'années ! Et de comprendre le fonctionnement de cette dernière... Mais finalement, au cours de cette quête, le plus important n'est-il pas tant l'accès au Saint Graal mais plutôt les découvertes et les ressources mises en œuvre pour l'atteindre ? Avant de se lancer, il faut mettre au point une stratégie plus communément appelée rétro-synthèse. Cette étape du travail nécessite une gymnastique de l'esprit, car il faut être capable d'envisager ce qui est en soit inenvisageable à l'instant t. Comme certaines réactions n'ont jamais été décrites auparavant, il faudra donc développer, mettre au point de nouvelles transformations. Tout ceci pour contribuer à son enrichissement personnel ainsi qu'à celui de la Science qui ne cesse de croître. La synthèse totale¹ permet aujourd'hui, de produire en quantité un composé bioactif peu disponible possédant des propriétés biologiques très variées.

Plusieurs centaines de plantes médicinales et remèdes à base de celles-ci sont répertoriées depuis l'antiquité par exemple sur les papyrus d'Eber (Egypte 1 500 av. J.-C.), les écrits d'Hypocrate (Grèce 500 av. J.-C.).² C'est au XIX^e siècle, que la chimie fait un bond avec la mise en place d'une méthodologie scientifique très précise. Ainsi, se développe l'identification et l'isolement de composés naturels. Inspirés par la médecine traditionnelle qu'utilisent souvent guérisseurs ou chamans de l'époque, les scientifiques ont extrait des produits naturels de cellules, tissus et sécrétions de micro-organismes, de plantes et d'animaux. Il est assez vite mis en évidence que les plantes contiennent principalement des alcaloïdes et

¹ Pour une revue : Nicolaou, K. C.; Vourloumis, D.; Winssinger, N.; Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 44.

² Faye, L.; Champey, Y. *Med. Sci.* **2008**, *24*, 939.

des glycosides. La morphine est isolée par Friedrich Sertürner en 1805 à partir du pavot. Pierre-Joseph Pelletier³ et Joseph Caventou, deux pharmaciens français, isolent la quinine à partir de l'écorce de quinquina ou encore la strychnine⁴ en 1818 isolée de la noix vomique. Friedrich Wöhler fut le premier à réaliser une synthèse, celle de l'urée, en 1828. Petit à petit les structures de ces molécules furent attribuées ou réattribuées par la synthèse, comme celle de la conine entre 1881^{5a} et 1886^{2b} (Figure 1). Quelques années plus tard, en 1899, Bayer synthétise l'aspirine,⁶ qui est aujourd'hui un des médicaments les plus consommés au monde (40 000 t/an).⁷

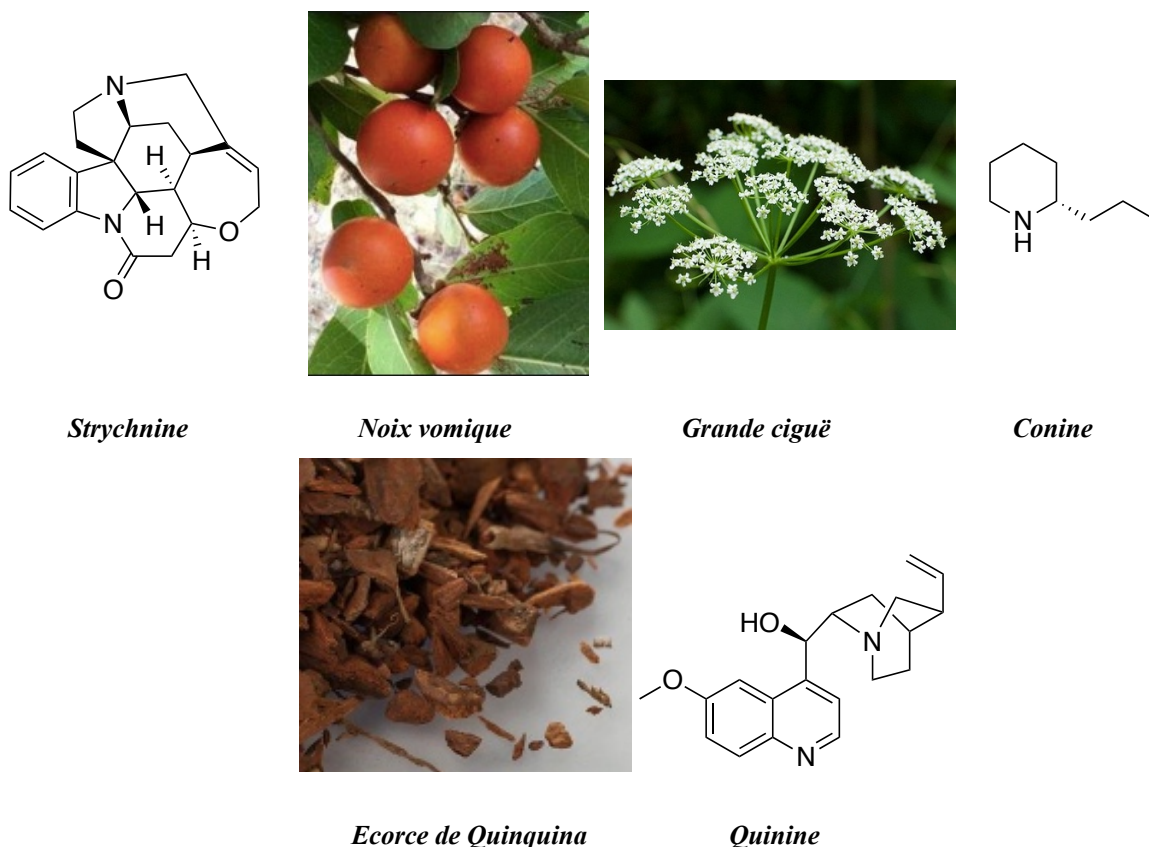


Figure 1 : Molécules isolées de plantes

A ce jour, beaucoup de structures originales ont été découvertes, possédant souvent des activités biologiques intéressantes, comme par exemple, des activités anticancéreuses, antibiotiques, antidiabétiques, etc... Parmi ces découvertes, il y a aussi de nouveaux

³ Rossignol, P. *Rev. Hist. Pharm.* **1989**, 77, 135.

⁴ (a) Pelletier, P. J.; Caventou, J. *J. Pharm.* **1819**, 5, 144. (b) Pelletier, P. J.; Caventou, J. *Ann. Chim. Phys.* **1819**, 10, 142. (c) Pelletier, P. J.; Caventou, J. *J. Pharm.* **1822**, 8, 305.

⁵ (a) Hofmann, A. W. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft.* **1881**, 14, 659. b) Ladenburg, A. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft.* **1886**, 19, 439.

⁶ Pour une revue : Lévesque, H.; Lafont, O. *Rev. Med. Interne.* **2000**, 21, 8.

⁷ <https://www.planetoscope.com/Maladie/482-consommation-mondiale-d-aspirine.html>

mécanismes d'action à comprendre afin de développer des molécules plus actives et sélectives, ou encore dans le but de combattre des résistances aux médicaments qui pourraient apparaître. Les composés bioactifs sont préparés par synthèse totale. Des tests d'activité biologique sont réalisés et mettent en évidence des résultats très intéressants au niveau de la Relation-Structure-Activité (RSA). Ces résultats permettent d'envisager la synthèse d'analogues encore plus actifs que la molécule initiale. Les laboratoires pharmaceutiques continuent d'utiliser la Nature comme source de matières premières afin de synthétiser des principes actifs. De 1981 à 2019,⁸ 1881 médicaments ont obtenu une autorisation de mise sur le marché. Parmi ces médicaments, 346 sont issus de peptides ou de protéines (B = 18%, isolés d'organismes et/ou de cellules, etc...), 463 sont purement synthétiques (S = 25%), 142 sont des vaccins (V = 7,5%), 71 sont des produits naturels (N = 4%), et 14 proviennent de produits naturels botaniques (NB = 0,8%). Les produits naturels, extraits et utilisés tels quels, ne représentent qu'un faible pourcentage pour faire des médicaments qui ont été autorisés, souvent en raison de leur faible disponibilité dans la nature ou d'une mauvaise biodisponibilité. Il y a ainsi beaucoup de médicaments dérivés de produits naturels, par exemple obtenus par synthèse totale (S = 463 ; 24,6%), ou par hémisynthèse d'un produit naturel (ND = 356 ; 18,9%). Ces synthèses ont permis la découverte de nombreux pharmacophores plus efficaces, ou possédant moins d'effets secondaires. Les médicaments issus de pharmacophores provenant de produits naturels sont au nombre de 65 (S* = 3,2%). Il y a enfin des mimés de produits naturels au nombre de 424 (12,6%) (Figure 2).

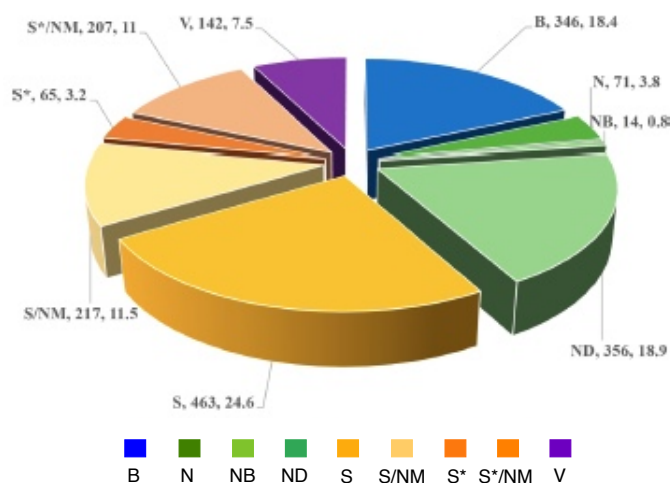


Figure 2 : Classification des médicaments approuvés entre 1981 et 2019, n = 1881.

La plupart des médicaments issus de produits naturels peu abondants ont nécessité de longues années de recherche (Figure 3). Quinze années ont été nécessaires pour obtenir le TriquinCare®, antipaludéen issu de l'artémisinine initialement extraite de l'armoise. La source

⁸ Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2020**, *83*, 770.

d'artémisinine, l'armoise issue de culture était très dépendante des conditions climatiques et menaçait donc son approvisionnement. Pour remédier à cela, Sanofi a proposé en 2011 un nouveau procédé pour la synthèse de l'artémisinine. L'acide artémisinique, obtenu à partir de simples sucres par des réactions enzymatiques, est le nouveau point de départ de la synthèse. Il est transformé en quelques étapes réalisables à grande échelle en artémisinine.⁹

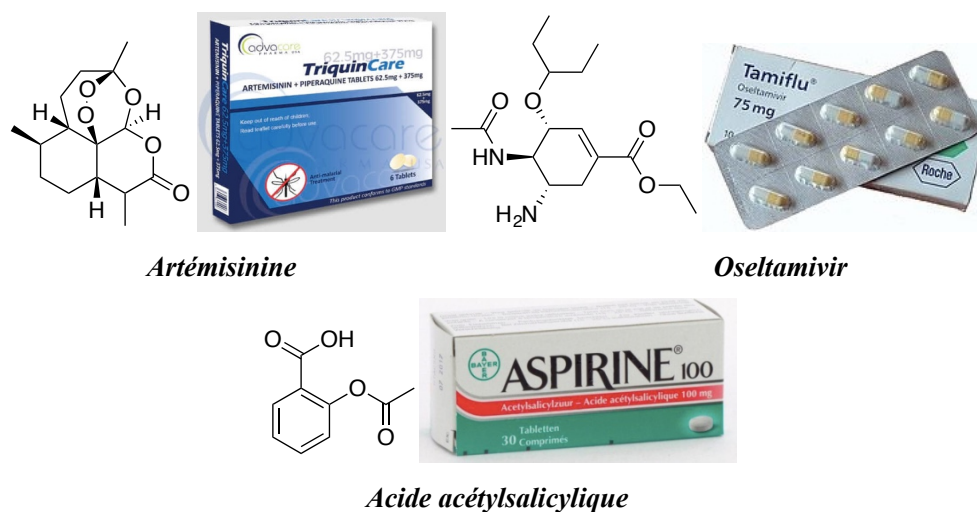


Figure 3 : Médicaments et produits naturels

Le paclitaxel, plus connu sous le nom commercial de Taxol[®], est un anticancéreux qui a connu la même problématique.² En effet, sa première origine était l'extraction de l'écorce d'ifs du pacifique centenaires (*Taxus brevifolia*), à croissance très lente et qui disparaissent petit à petit. Un précurseur du paclitaxel, la 10-désacétylbaccatine III, a pu être extraite en grande quantité des feuilles d'if européen, une ressource renouvelable et non destructive pour l'arbre (*Taxus baccata*). Un procédé a ensuite été développé pour la transformer en paclitaxel en peu d'étapes et en grande quantité. Quelques années plus tard, le docétaxel (Taxotère[®]), un analogue du paclitaxel deux fois plus puissant, a été aussi produit par hémisynthèse.¹⁰

L'acide shikimique, le précurseur synthétique de l'oseltamivir composant principal du Tamiflu[®] prescrit contre la grippe notamment lors de l'épidémie de grippe H1N1, est extraits

⁹ (a) Dhainaut, J. Dlubala, A.; Guevel, R.; Medard, A.; Oddon, G.; Raymond, N.; Turconi, J. US Patent 8507697 B2, Sanofi, **2011**. (b) Laux, D. W. *Biological Weapons Convention Meeting of Expert in Geneva*. **2013**. (c) Turconi, J.; Griolet, F.; Oddon, G.; Villa, R.; Geatti, A.; Hvala, M.; Rossen, K.; Goller, R.; Burgard, A. *Org. Process. Res. Dev.* **2014**, *18*, 417. (d) Article de presse : Turconi, J.; Mackiewicz, P. *L'actualité chimique*, **2018**, « Paludisme et hémisynthèse industrielle de l'artémisinine : du rêve à la réalité ! », n°425, 39.

¹⁰ (a) Guenard, D.; Gueritte-Voegelein, F.; Potier, P. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 160. (b) Kanazawa, A. M.; Denis, J. N.; Greene, A. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2591. (c) Merckle, L.; Dubois, J.; Place, E.; Thoret, S.; Gueritte, F.; Guenard, D.; Poupat, C.; Ahond, A.; Potier, P. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5058.

des graines d'anis. Malgré une controverse sur son efficacité dans le traitement de la grippe, l'épisode du H1N1 a mis en lumière la fragilité de la source d'acide shikimique et une voie enzymatique¹¹ a été mise au point pour l'obtenir de manière plus fiable et renouvelable.

La chimie de synthèse moderne a permis l'accès à un large panel de molécules qui ont été largement utilisées pour lutter contre de nombreuses maladies.

¹¹ (a) Zutter, U.; Iding, H.; Spurr, P.; Wirz, B. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4895. (b) Sullivan, B.; Carrera, I.; Drouin, M.; Hudlicky, T. *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4293. (c) Werner, L.; Machara, A.; Sullivan, B.; Carrera, I.; Moser, M.; Adams, D. R.; Hudlicky, T.; Andraos, J. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 10050. (d) Pour une revue : McClellan, K.; Perry, C. M. *Drugs.* **2001**, *61*, 263.

Chapitre I : Etude
bibliographique – Préparation
d'acides α -aminés β -substitués

Chapitre I : Etude bibliographique – Préparation d'acides α -aminés β -substitués

I. Les acides α -aminés β -substitués

Les premiers acides aminés sont découverts au XIX^e siècle, et isolés à partir d'asperges,¹² de calculs rénaux,¹³ ou encore du gluten, et leurs structures sont élucidées. Depuis, pas moins de 500 acides aminés¹⁴ ont été identifiés, présents dans les peptides et les protéines. Ils sont d'abord caractérisés par les séries L ou D : sur une représentation de Fischer, si l'amine est placée à gauche du carbone asymétrique le plus bas, la configuration est L. À l'inverse, si l'amine est placée à droite, la configuration est D. Les acides aminés naturels sont très largement de la série L. Il existe des exceptions avec la présence d'acides aminés D dans les parois de bactéries ou encore dans la gramicidine, un peptide non ribosomique isolé de la bactérie *Bacillus brevis*.¹⁵ Les amino acides peuvent être classés de différentes manières.^{14a} La position du groupe amine vis-à-vis de l'acide carboxylique est déterminante, conduisant à des sous-classes : α -aminés, β -aminés, γ -aminés, δ -aminés. Il est aussi possible de les classer en fonction de leur polarité, ou de la nature de leurs substituants (aliphatique, aromatique, etc...). Les acides aminés influent sur la structure, le métabolisme et la physiologie des cellules des êtres vivants puisqu'ils font partie des principaux constituants des peptides et des protéines. Ils sont également les précurseurs de neurotransmetteurs, d'hèmes, de nucléotides, etc... Les acides aminés sont présents dans le corps humain lors de la dégradation des protéines. Les liaisons peptidiques de ces dernières sont hydrolysées par des enzymes digestives, libérant les résidus, qui vont ensuite traverser la paroi intestinale et atteindre la circulation sanguine. 22 acides aminés sont dits acides aminés protéinogènes (Figure 4), c'est-à-dire qu'ils sont incorporés dans les protéines lors de la traduction de l'ARN messenger.

¹² Vauquelin, L. N.; Robiquet, P. J. *Annales de chimie*. **1806**, 57, 1.

¹³ Wollaston, W. H. *Philosophical Transaction of the Royal Society of London*. **1810**, 100, 223.

¹⁴ (a) Wagner, I.; Musso, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1983**, 22, 816. (b) Ambrogelly, A.; Palioura, S.; Söll, D. *Nat. Chem. Biol.* **2007**, 3, 29.

¹⁵ Kelkar, D. A.; Chattopadhyay, A. *Biochim. Biophys. Acta BBA - Biomembr.* **2007**, 1768, 2011.

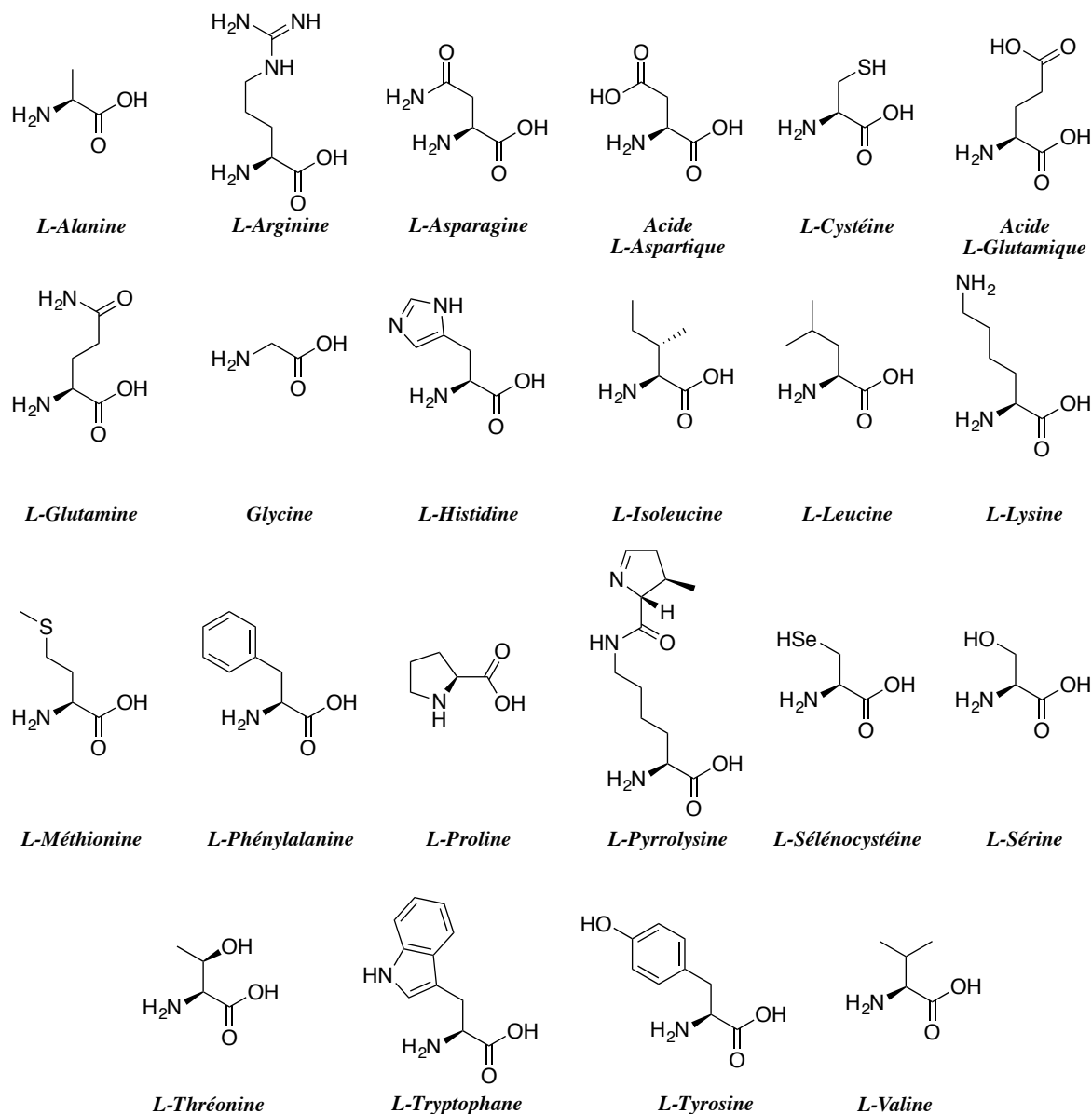


Figure 4 : Liste des 22 acides aminés communs

Un grand nombre d'acides aminés dits non protéinogènes¹⁶ sont répertoriés. Certains comme l'ornithine et la citrulline, aident à la dégradation d'acides aminés dans le cycle de l'urée. D'autres assurent la fonctionnalité ou la régulation d'une protéine (carboxylation du glutamate, hydroxylation de la proline, etc...).

Les acides aminés qui ne peuvent pas être synthétisés par l'organisme ou qui sont synthétisés à une vitesse insuffisante, sont dits essentiels, et sont au nombre de neuf : histidine, isoleucine, leucine, lysine, méthionine, phénylalanine, thréonine, tryptophane et valine. Ils doivent être apportés par l'alimentation. Les autres sont produits *in vivo*. Comme dans toute

¹⁶ Bell, E. A.; Watson, A. A.; Nash, R. J. *Nat. Prod. Commun.* **2008**, 3, 93.

grande famille de composés, plusieurs « dérivés » que l'on appellera acides aminés non-naturels, existent. Leur spécificité est qu'ils sont composés du squelette classique d'acides aminés avec divers substituants en position β . Ces dernières années, l'augmentation d'infections de tout type (bactériennes, etc...) a nécessité le développement de nouvelles molécules plus complexes les unes que les autres. Grand nombre de ces molécules comportent dans leur structure des dérivés d'acides aminés (peptides, β -lactames, etc...).

Les antibiotiques sont très utiles pour lutter contre les infections bactériennes, ils ont changé la médecine moderne et allongé la durée de vie des patients. Ces médicaments sont connus depuis plus de 100 ans. Le salvarsan fut le premier à être nommé comme tel en 1910 (Figure 5).¹⁷ La pénicilline est découverte en 1928 par Alexander Fleming,¹⁸ ce qui lance la découverte d'antibiotiques à partir de produits naturels, qui a culminé au milieu des années 50. Parmi ceux découverts entre 1945 et 1978, 55% proviennent de bactéries du type *Streptomyces*.¹⁷

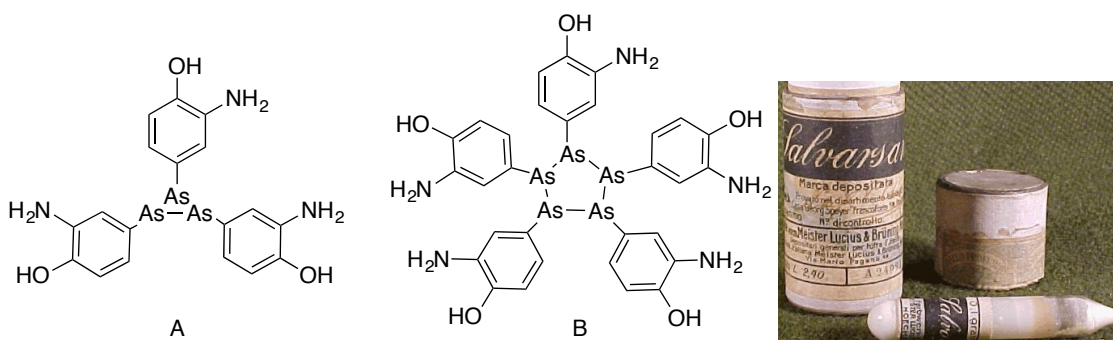


Figure 5 : Molécules de Salvarsan (mélange de forme A et B) et son contenant

Beaucoup d'antibiotiques contiennent des fragments acides aminés naturels ou non. Par exemple, la vancomycine¹⁹ (Figure 6) isolée en 1954, est un glycopeptide complexe, (1 500 à 2 000 Daltons) possédant des fragments d'acides aminés β -substitués dans sa structure (fragments en couleur sur la Figure 6). Elle a la capacité d'inhiber la synthèse de la paroi bactérienne. Elle est utilisée dans le traitement d'infections dues aux bactéries à Gram positifs, souvent utilisée comme antibiotique de dernier recours, en raison à la fois d'effets secondaires notables et d'un coût élevé.

¹⁷ Hutchings, M. I.; Truman, A. W.; Wilkinson, B. *Curr. Opin. Microbiol.* **2019**, *51*, 72.

¹⁸ Fleming, A. *Br. J. Exp. Pathol.* **1929**, *10*, 226.

¹⁹ Levine, D. P. *Clin. Infect. Dis.* **2006**, *42*, S5.

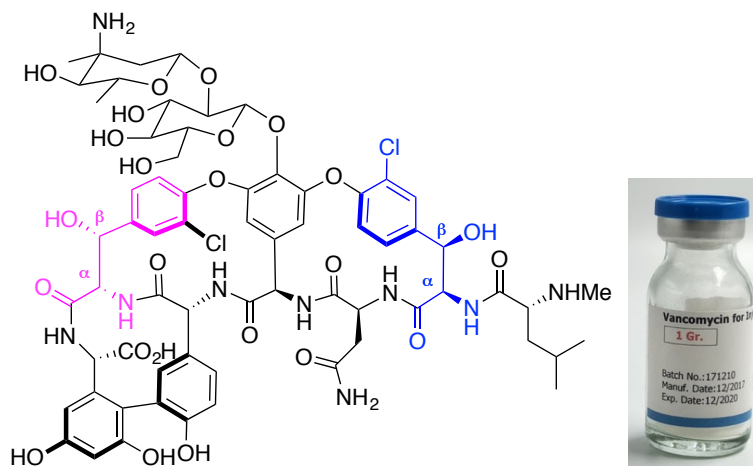


Figure 6 : La vancomycine

De nombreux autres produits naturels, étudiés et synthétisés pour leur propriétés biologiques (notamment antibactériennes) possèdent également dans leur structure des acides aminés β -substitués protéinogéniques ou non protéinogéniques, qui sont parfois originaux (Figure 7).

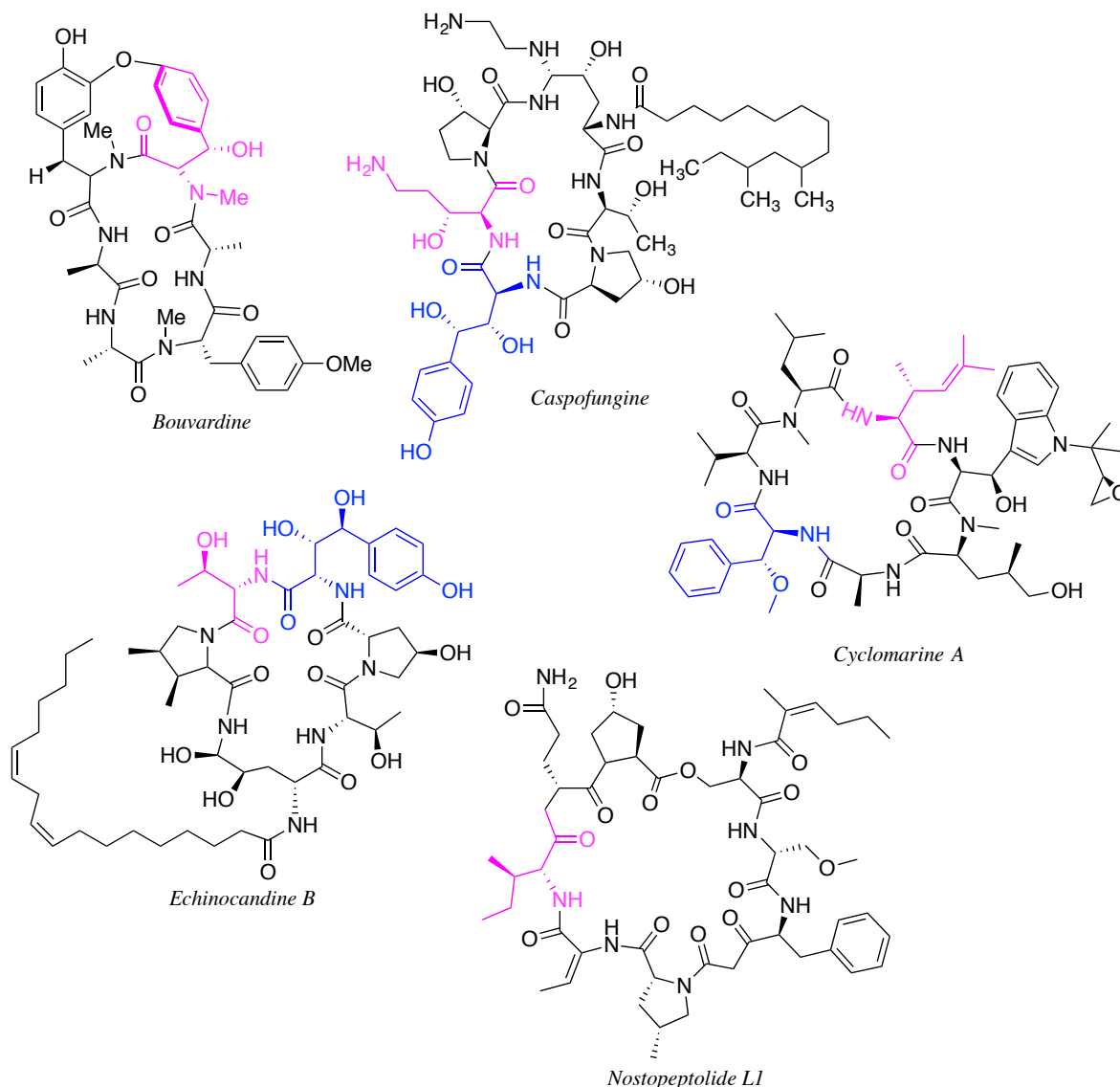


Figure 7 : Exemples de produits naturels comportant des acides aminés β -substitués

La synthèse d'acides aminés β -substitués a demandé le développement de nouvelles stratégies et de nouvelles méthodes. Dans la suite de ce document, trois synthèses de peptides contenant des acides aminés β -substitués naturels sont présentées avec un focus particulier sur les stratégies employées pour insérer des substituants en positions β comme un hydroxyle, un aromatique ou un groupe alkyle.

I.1. Synthèse totale de la mannopeptimycine par Chen

En 2016, la synthèse totale de la mannopeptimycine (Figure 8) est réalisée par l'équipe de Chen.²⁰ Cette molécule isolée de *Streptomyces hygroscopicus* est un glycopeptide naturel avec une structure non usuelle qui a des activités antibiotiques contre les bactéries à Gram positif, et plus particulièrement contre les bactéries multi-résistantes (notamment à la vancomycine). Comme précédemment des acides aminés particuliers le composent : les β -hydroxyenduracididines (*L*- et *D*- β hEnd), la *D*-Tyrosine (*D*-Tyr) *O*-glycosylée et le résidu β -méthylphénylalanine (β -MePhe).

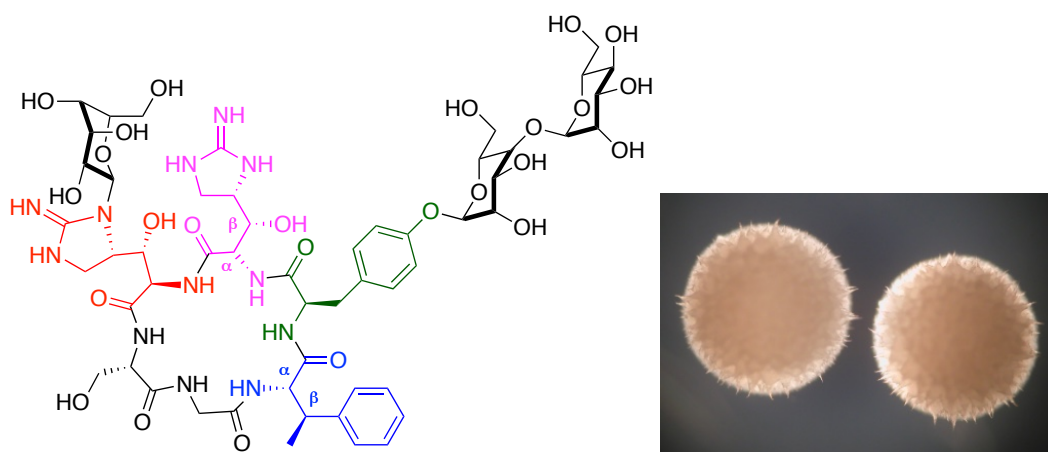


Figure 8 : Structure de la mannopeptimycine et image de *Streptomyces hygroscopicus*

La synthèse du fragment *L*- β hEnd (en rose, Figure 8) débute par une réaction de Wittig sur l'aldéhyde **1** (issu de la sérine).²¹ Une dihydroxylation asymétrique diastéréosélective de l'alcène formé conduit au diol **2**. L'hydroxyle en α du carbonyle est sélectivement nosylé (sans explications pour cette régiosélectivité). Le cycle oxazolidine et le groupement Cbz sont encombrants et doivent défavoriser la réaction du deuxième groupement hydroxyle. L'azoture **3** est obtenu par substitution nucléophile, puis réduit en amine qui est protégée par un groupement Boc. Les groupements protecteurs acétonides, Bn et Cbz du composés **4** sont coupés pour conduire à l'amine **5** qui est protégée en présence du réactif de Goodman, puis estérifiée en présence d'iodométhane. A partir de ce dérivé **6**, le cycle guanidine est formé, puis une saponification de l'ester conduit au fragment *L*- β hEnd **7**. Ce fragment acide aminé β -substitué est obtenu en 12 étapes avec 7% de rendement (Schéma 1).

²⁰ Wang, B.; Liu, Y.; Jiao, R.; Feng, Y.; Li, Q.; Chen, C.; Liu, L.; He, G.; Chen, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 3926.

²¹ Pour une revue : Liang, X.; Andersch, J.; Bols, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2001**, 2136.

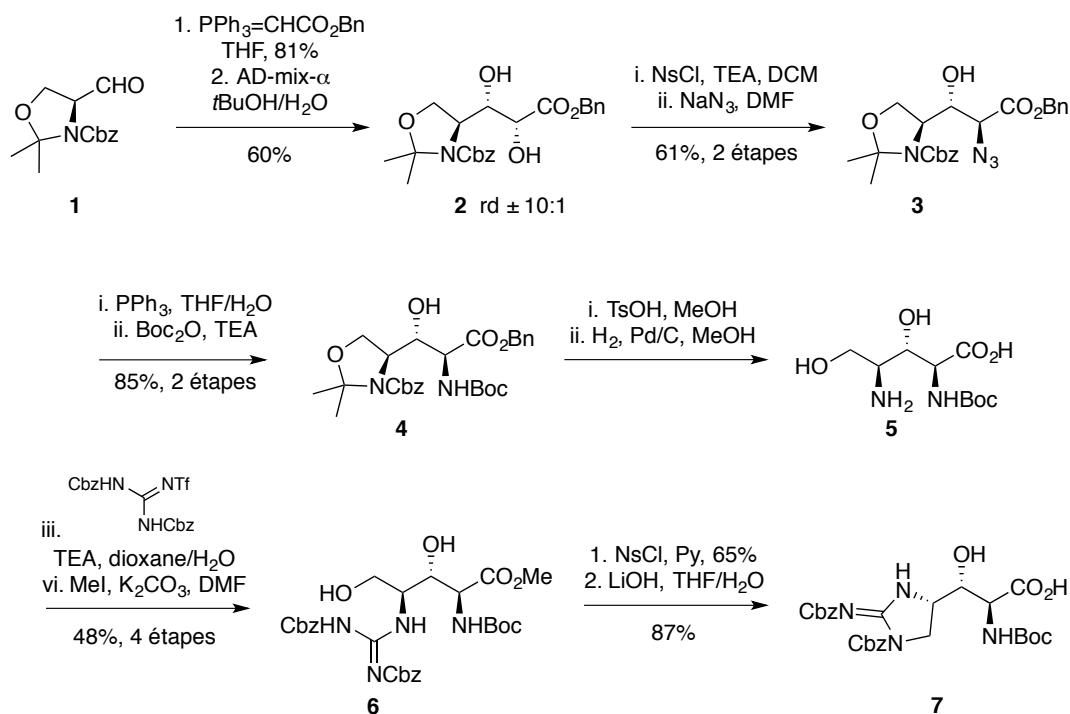
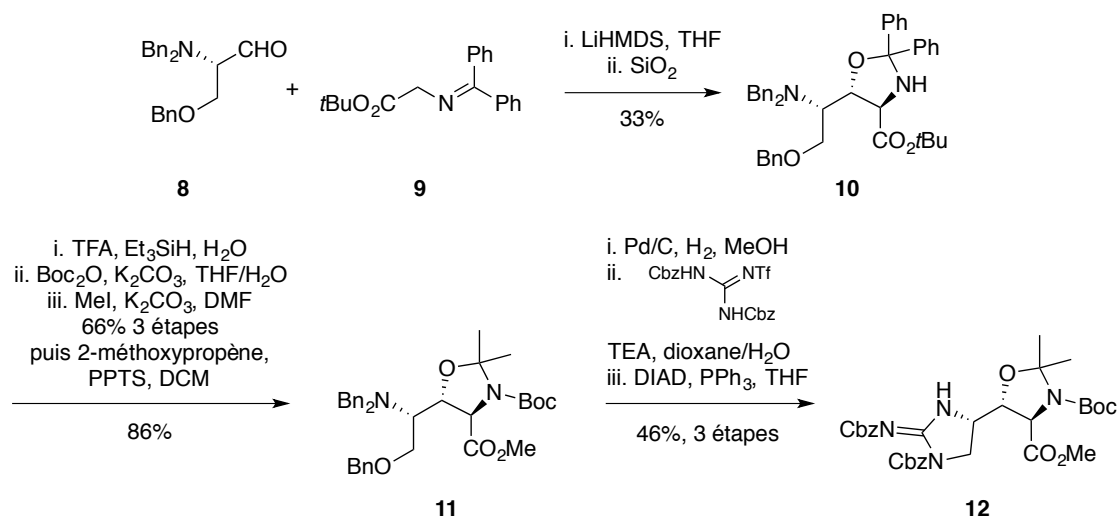


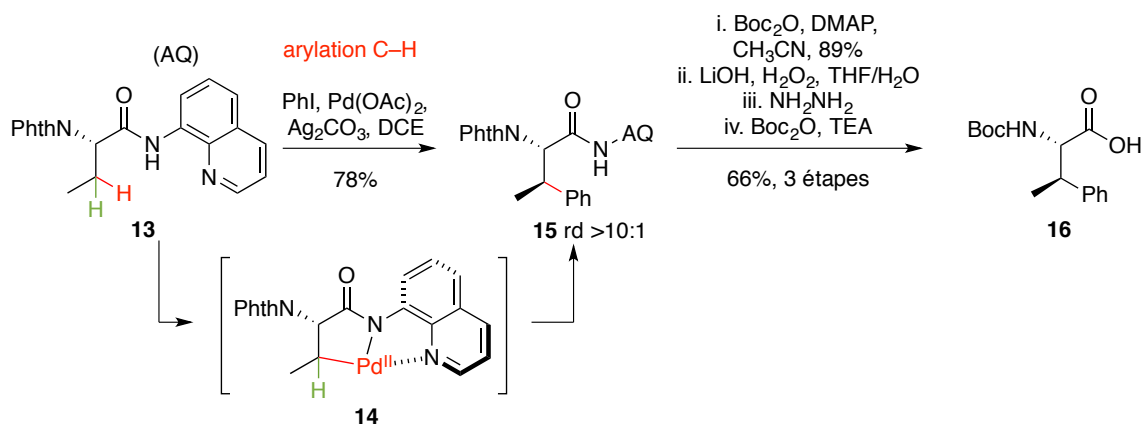
Schéma 1 : Synthèse du fragment L- βhEnd

L'isomère *D*- βhEnd **12** (en rouge, Figure 8) est obtenu par un enchaînement réactionnel impliquant la condensation diastéréosélective d'un anion d' α amino ester sur un aldéhyde chiral, permettant de former sélectivement l'acide aminé β -substitué. Une réaction tandem aldolisation diastéréosélective/cyclisation entre un aldéhyde chiral (le tribenzyl-2-aminopropanal **8**) et l'ester *tert*-butylique de la *N*-(diphénylméthylène)-glycine (**9**) conduit au composé **10** avec un excellent contrôle du nouveau centre asymétrique, (avec un modèle de sélectivité en accord avec le modèle de Felkin-Anh). Le diphenylacétal et l'ester de *tert*-butyle sont ensuite remplacés respectivement par un acétonide et un ester méthylique via une succession de déprotection/protection (composé **11**). La déprotection des groupes Bn par hydrogénolyse et la formation du cycle guanidine, avec le réactif de Goodman, donnent accès au fragment *D*- βhEnd **12** (Schéma 2).


 Schéma 2 : Synthèse du fragment *D*- β hEnd

Chen et son équipe ont ensuite synthétisé le fragment (*2S,3R*)-*threo*- β MePhe **16** (en bleu sur la Figure 8) par une arylation C–H catalysée au palladium dirigée par l' aminoquinoline (AQ).²² L' aminoquinoline en présence d'acétate de palladium (10 mol%) permet l'activation C–H sélective de la position β du phtaloyl-*L*-2-aminobutyramide **13**, suivie d'une nouvelle addition oxydante sur l'iodure de phényle et d'une élimination réductrice, avec une diastéréosélectivité en faveur du composé *anti*. Après l'activation de l'amide par Boc₂O, l'auxiliaire AQ est coupé par hydrolyse en milieu basique. Le groupement protecteur Pht est remplacé par un groupe Boc (composé Boc- β MePhe-OH (**16**)). Sur quatre étapes, le rendement global est de 51%. La stéréochimie est contrôlée par la configuration α, β -*trans* du palladacycle intermédiaire **14** (Schéma 3).

²² Zhang, S. Y.; Li, Q.; He, G.; Nack, W. A.; Chen, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12135.

Schéma 3 : Synthèse du fragment (2S,3R)-threo- β MePhe

Plusieurs de ces fragments ont pu être préparés à l'échelle du gramme. La synthèse du fragment *L*- β hEnd a nécessité une longue suite d'étapes classiques mais efficaces, tout en contrôlant les stéréosélectivités de formation des différents centres asymétriques. L'arylation C–H est une méthode originale pour insérer en position β des électrophiles particuliers comme par exemple : des aromatiques mais aussi des méthyles, des éthyles ou encore des acétates d'éthyles. Aucune racémisation du centre α n'a été observée et chaque acide aminé a pu être synthétisé en grande quantité à l'échelle du gramme.

Combinés à d'autres synthons, avec de multiples couplages peptidiques, la mannopeptimycine a pu être synthétisée.

1.2. Synthèse totale de l'écumicine par Payne

L'exemple suivant est celui de l'écumicine, provenant de l'actinobactérie *Nonomuraea* sp. MJM5123, isolée par Gao *et al.*²³ L'écumicine est un antibactérien très efficace contre *Mycobacterium tuberculosis*, responsable de la tuberculose, une infection qui a causé 1,3 millions de morts dans le monde en 2017.²⁴ Sa synthèse totale a été réalisée en 2018, par l'équipe de Payne.²⁵ La partie la plus importante de leur stratégie repose sur la synthèse de deux acides aminés non-protéinogéniques rares : le *N*-méthyl-4-méthoxy-*L*-tryptophane et la threo- β -hydroxy-*L*-phénylalanine, pour former ce depsipeptide cyclique (Figure 9).

²³ Gao, W.; Kim, J. Y.; Chen, S. N.; Cho, S. H.; Choi, J.; Jaki, B. U.; Jin, Y. Y.; Lankin, D. C.; Lee, J. E.; Lee, S. Y.; McAlpine, J. B.; Napolitano, J. G.; Franzblau, S. G.; Suh, J. W.; Pauli, G. F. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6044.

²⁴ World Health Organisation; **2018**. *Global Tuberculosis Report*.

²⁵ Hawkins, P. M. E.; Giltrap, A. M.; Nagalingam, G.; Britton, W. J.; Payne, R. J. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1019.

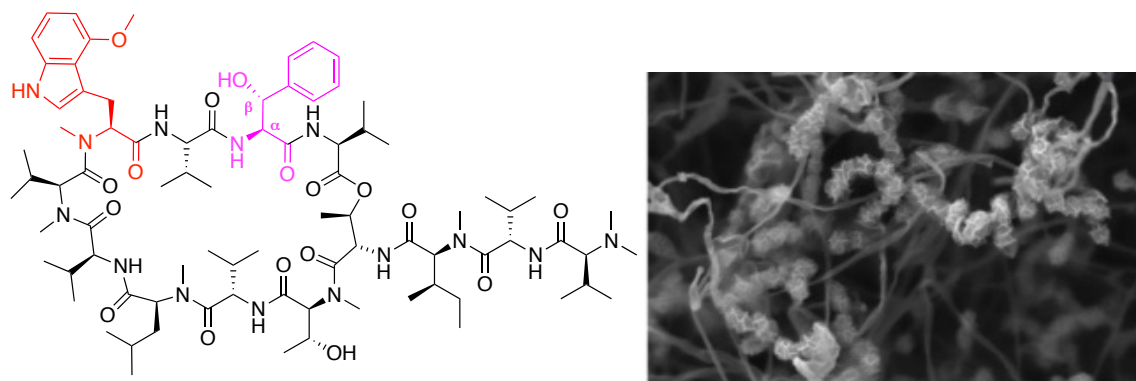
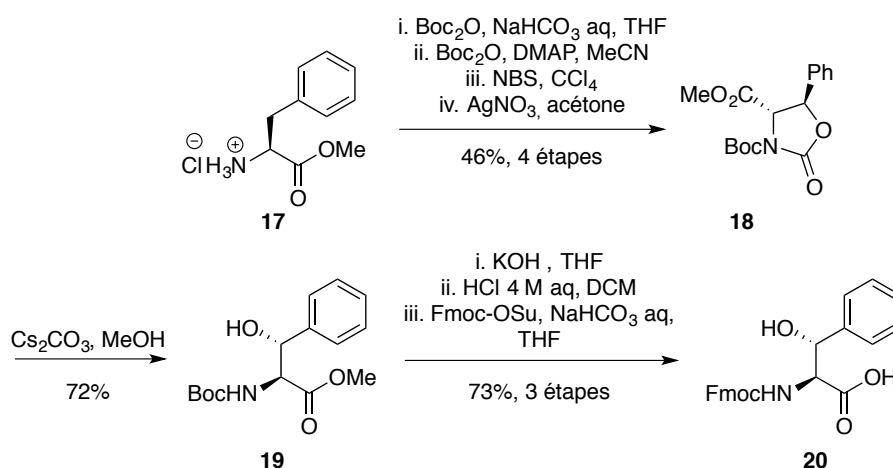


Figure 9 : Structure de l'Ecumicine et image de Nonomuraea

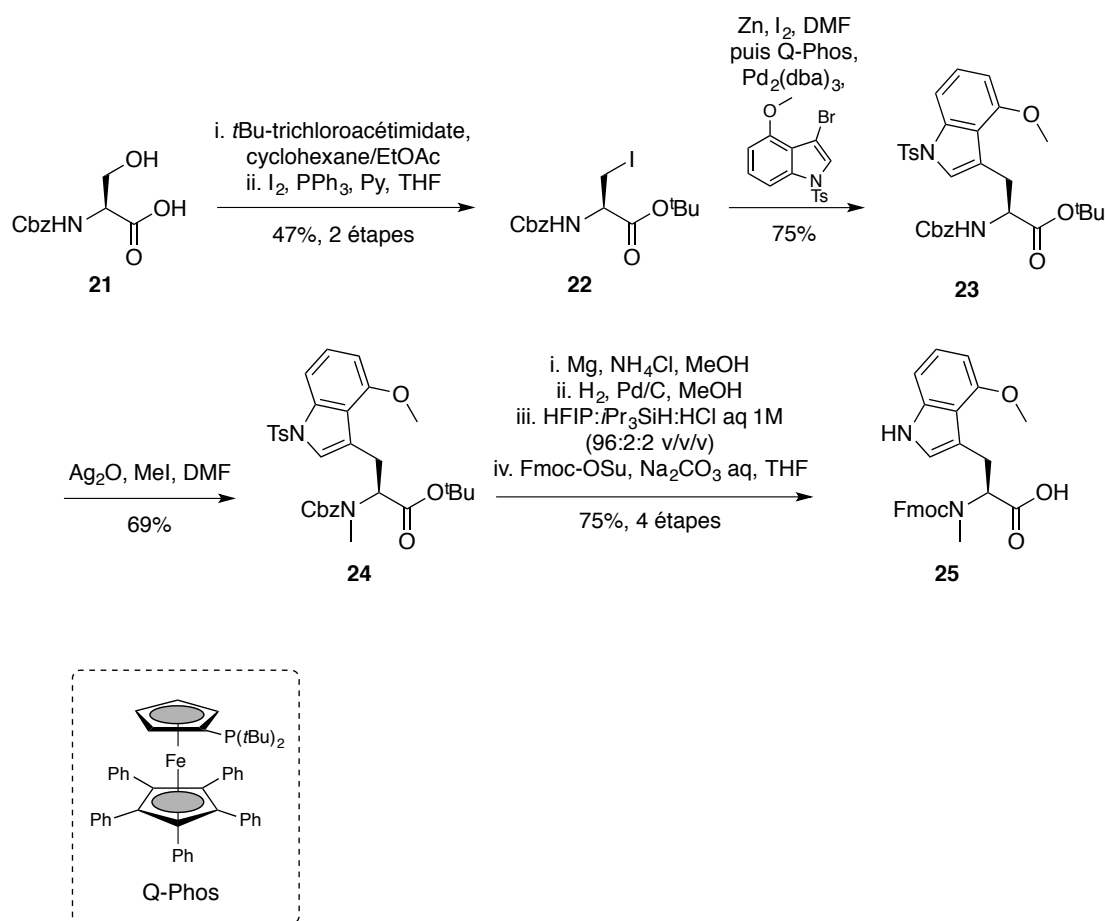
La *threo*- β -hydroxy-*L*-phénylalanine (en rose sur la Figure 9) protégée a été obtenue à partir de l'ester méthylique de la *L*-phénylalanine en suivant une séquence proposée par Crich et Banerjee en 2006.²⁶ Ainsi, l'ester méthylique de la phénylalanine **17** est converti en son dérivé di-*N-tert*-butoxycarbonyl en deux étapes. Puis l'intermédiaire formé est mis en réaction avec du NBS, pour effectuer une bromation radicalaire en position benzylique. Un mélange de deux diastéréoisomères est obtenu (1:1). L'utilisation de nitrate d'argent permet d'effectuer la cyclisation intramoléculaire du mélange précédent, conduisant majoritairement à la formation de la *trans*-oxazolidinone **18** (6 : 1). Le carbonate de césium dans le méthanol conduit à l'ester hydroxylé en β **19**. Pour finir une réaction de saponification, ainsi que la déprotection du groupe Boc précédent l'insertion du groupe Fmoc pour former l'acide aminé **20** (Schéma 4).

Schéma 4 : Synthèse de la *threo*- β -hydroxy-*L*-phénylalanine protégée

Le dérivé β -iodo-*L*-alanine **22** est synthétisé à partir de Cbz-*L*-Ser-OH (**21**) par la protection de l'acide carboxylique sous la forme d'un ester de *tert*-butyle, suivie d'une iodation.

²⁶ Crich, D.; Banerjee, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7106.

L'étape suivante est un couplage de Negishi²⁷ entre le composé **22** et un dérivé halogéné. Le produit iodé **22** est transformé *in situ* en organozincique puis couplé au *N*-tosyl-3-bromo-4-méthoxyindole par réaction catalysée au palladium en présence du ligand Q-Phos. L'acide aminé **23** obtenu est *N*-méthylé en présence d'oxyde d'argent et d'iodométhane. Après déprotection du groupement tosyl de l'indole à l'aide de magnésium dans le méthanol acide, le carbamate de benzyle est clivé par hydrogénéolyse, puis l'ester de *tert*-butyle est déprotégé par traitement acide. Enfin, un groupement Fmoc est utilisé pour protéger l'amine. L'acide aminé **25** est obtenu en 8 étapes avec un rendement global de 18% (Schéma 5).

Schéma 5 : Synthèse du *N*-méthyl-4-méthoxy-*L*-tryptophane protégé

Pour finir, l'extension de la chaîne peptidique se fait par couplage peptidique par SPPS (solid phase peptide synthesis). Les acides aminés sont immobilisés sur un support solide, des cycles de déprotection/couplage sont enchainés jusqu'à obtention du peptide souhaité. Le peptide reste accroché lors de rinçages destinés à éliminer les réactifs et sous-produits de synthèse présents dans la phase liquide. Le cycle est formé par une réaction de

²⁷ (a) King, A. O.; Okukado, N.; Negishi, E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 683. (b) Negishi, E. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 16.

macrolactamisation et l'écumicine est obtenue avec 2,4% de rendement global sur 30 étapes. Les étapes qui ont permis de synthétiser les acides aminés non protéinogéniques sont efficaces et sélectives. Cependant, le choix des groupements protecteurs a dû être étudié minutieusement afin de préserver la configuration du centre asymétrique en α du carbonyle. En effet, des réactifs même peu basiques, utilisés pour la déprotection, entraînent la racémisation du centre asymétrique.

1.3. Synthèse totale de l'acide stéphanotique par Jia

L'acide stéphanotique isolé en 2000 par Yoshikawa est un pentapeptide que l'on trouve dans la tige de *Stephanotis floribunda*, le jasmin de Madagascar (Figure 10).²⁸ Sa structure originale, présente dans de plus gros peptides comme les célogentines²⁹ et la moroidine,³⁰ ainsi que des activités biologiques (propriétés antimitotiques) importantes associées, en font une cible très intéressante.

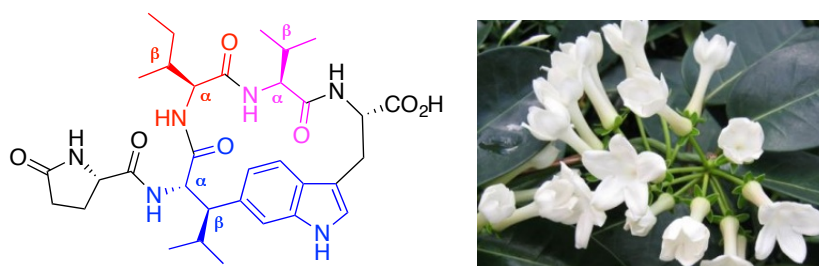


Figure 10 : Structure de l'acide stéphanotique et photo du jasmin de Madagascar

L'équipe de Jia propose une synthèse de l'acide stéphanotique en 2010.³¹ Le dérivé du tryptophane **31** est tout d'abord synthétisé à partir du *L*-tryptophane commercial **26**. Le cycle aromatique est sélectivement nitré par l'acide nitrique fumant dans l'acide acétique, conduisant au composé **27**. Puis l'acide carboxylique est estérifié et l'amine est protégée par un groupement Boc pour conduire au composé **28**. Après protection de l'azote de l'indole par un groupement Boc et introduction d'un second groupement Boc sur la Boc-amine, le groupement nitro est réduit en amine **30**, et l'intermédiaire diazonium généré par la suite est substitué par un atome d'iode pour conduire au 6-iodo-*L*-tryptophane protégé **31** (Schéma 6).

²⁸ Yoshikawa, K.; Tao, S.; Arihara, S. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 540.

²⁹ (a) Kobayashi, J.; Suzuki, H.; Shimbo, K.; Takeya, K.; Morita, H. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6626. (b) Suzuki, H.; Morita, H.; Iwasaki, S.; Kobayashi, J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5307 (c) Suzuki, H.; Morita, H.; Shiro, M.; Kobayashi, J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2489. (d) Morita, H.; Suzuki, H.; Kobayashi, J. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1628.

³⁰ (a) Leung, T. W. C.; Williams, D. H.; Barna, J. C. J.; Foti, S.; Oelrichs, P. B. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3333. (b) Kahn, S. D.; Booth, P. M.; Waltho, J. P.; Williams, D. H. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1901. (c) Kahn, S. D.; Booth, P. M.; Waltho, J. P.; Williams, D. H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8406. (d) Morita, H.; Shimbo, K.; Shigemori, H.; Kobayashi, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 469.

³¹ Hu, W.; Zhang, F.; Xu, Z.; Liu, Q.; Cui, Y.; Jia, Y. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 956.

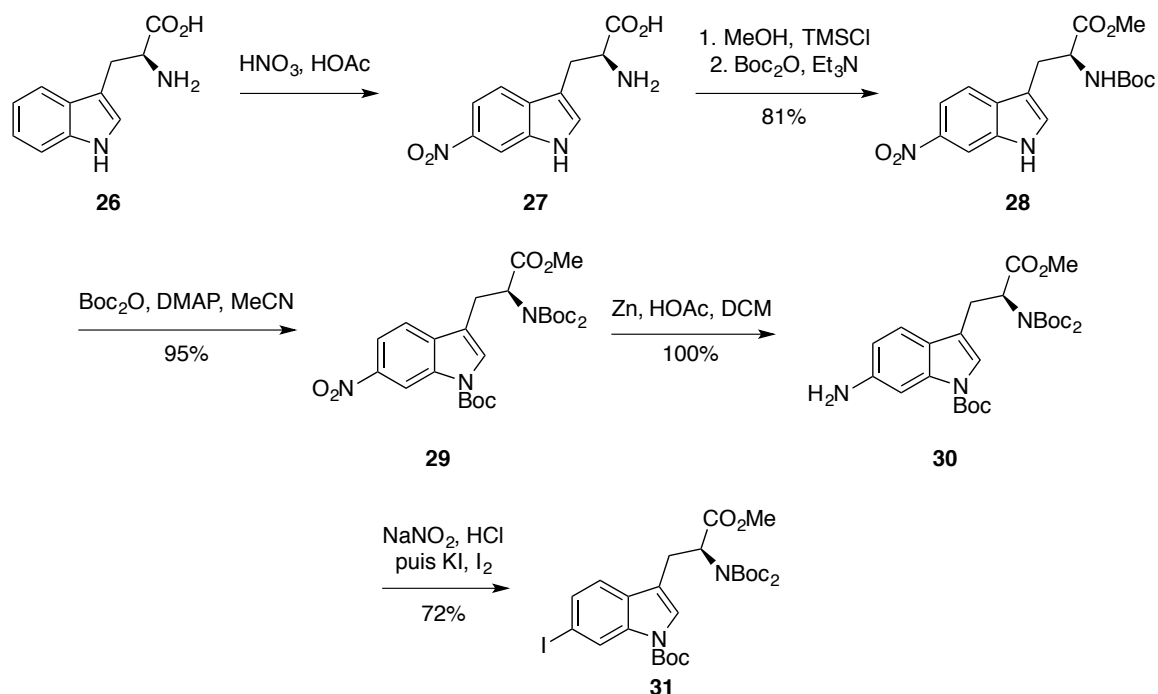


Schéma 6 : Synthèse du 6-iodo-L-tryptophane **31**

Pour l'étape suivante, les auteurs se sont basés sur les travaux de Hruby.³² Le réactif de Grignard **32** est formé par échange iode/magnésium en présence de chlorure d'isopropylmagnésium, puis en présence de $\text{CuBr} \cdot \text{Me}_2\text{S}$, l'organocuprate formé s'additionne en 1,4 sur l'amide α, β -insaturé chiral **33**. L'addition conjuguée est diastéréosélective et l'énolate formé *in situ* est également bromé en α de l'amide de façon diastéréosélective pour conduire au composé **35**, sans aucune trace des autres diastéréoisomères (Schéma 7).

³² (a) Liao, S.; Han, Y.; Qiu, W.; Bruck, M.; Hruby, V. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *37*, 7917. (b) Lin, J.; Liao, S.; Han, Y.; Qiu, W.; Hruby, V. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3213. (c) Han, G.; Lewis, A.; Hruby, V. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4601. (d) Liu, F.; Zha, H. Y.; Yao, Z. J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6679.

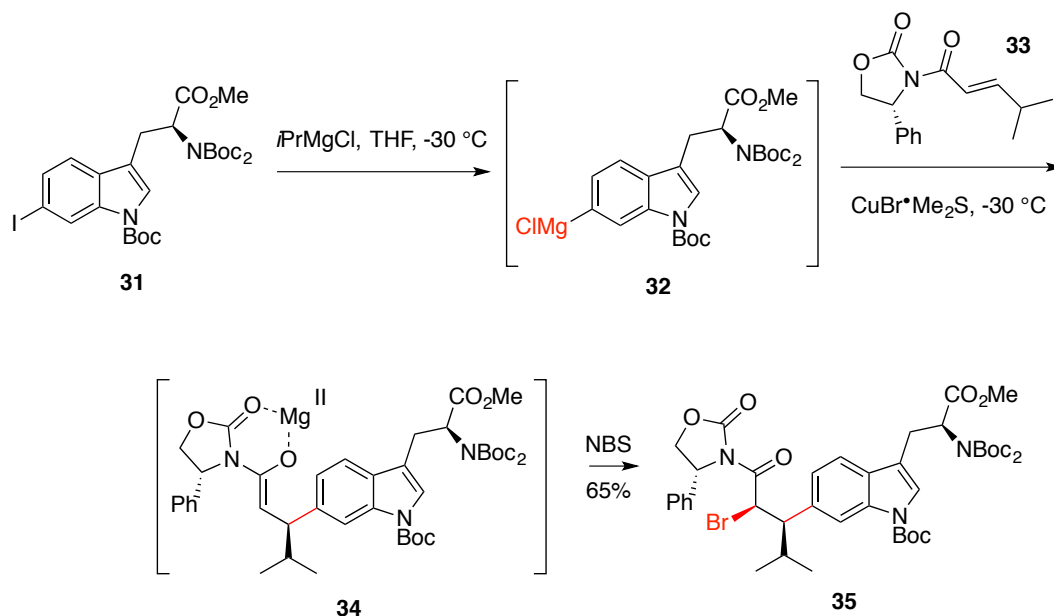


Schéma 7 : Séquence de la réaction en cascade addition conjuguée/bromation

Le brome du composé **35** est ensuite substitué par un azoture avec une inversion de configuration. L'auxiliaire chiral est retiré avec de l'hydroperoxyde de lithium pour conduire à l'acide **37** qui est couplé avec le dipeptide Ile-Val-O t Bu **41**. Les groupements Boc, t Bu sont clivés, puis une macrocyclisation conduit à **39**. L'azoture est réduit et une dernière étape de couplage avec l'acide pyroglutamique forme l'ester méthylique de l'acide stéphanotique **40** (Schéma 8).

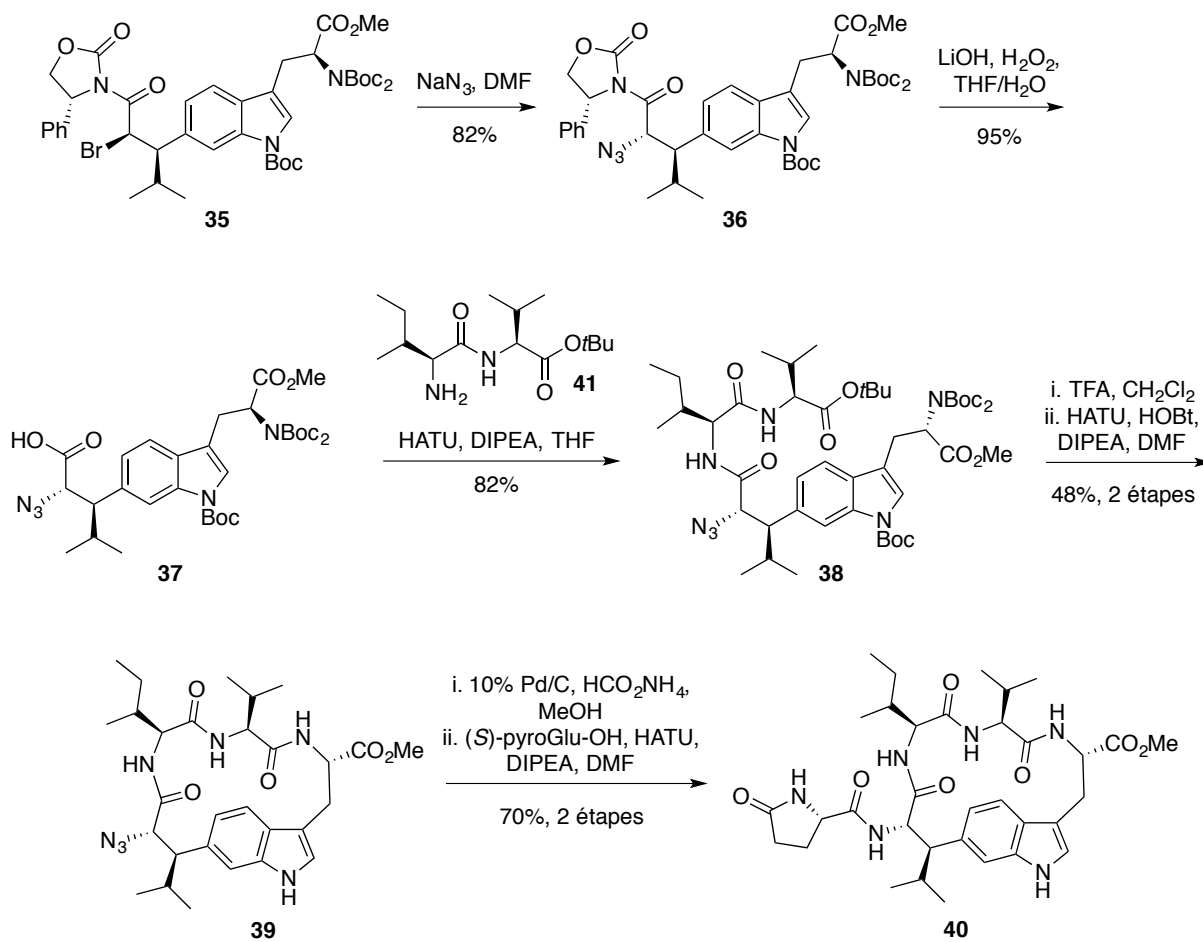


Schéma 8 : Dernières étapes de la synthèse de l'ester méthylique stéphanotique

La synthèse totale de l'ester méthylique de l'acide stéphanotique se fait en 14 étapes pour un rendement global de 4,6%. L'acide aminé β -substitué complexe est synthétisé par une séquence addition conjuguée/bromation diastéréosélectives, suivie d'une substitution par un azote. Cette étape est très intéressante puisqu'il est difficile d'introduire un groupement isopropyle de façon générale. Ces réactions tandem sont la clé de cette synthèse. Il faut cependant avoir les substrats adéquats pour cette réaction particulière. Des acides acryliques ou des amides insaturés sont principalement utilisés comme substrats de départ.

Chacune de ces synthèses présente une stratégie particulière pour la synthèse des acides α -aminés β -substitués. Ils sont synthétisés à partir de petites molécules simples, tel qu'un aldéhyde par exemple. Un azoture est souvent utilisé comme amine masquée et différents métaux permettent de générer le centre stéréogène en position β de façon diastéréosélective. La racémisation du centre en α se produit régulièrement et peut poser problème. C'est pourquoi des conditions moins basiques sont employées au cours des différentes étapes.

II. Elaboration d'une voie de synthèse originale d'acides aminés β -substitués

Les α -aminoacides β -substitués les plus courants sont β -hydroxylés ; ils sont présents dans des peptides biologiquement actifs, et sont des précurseurs chiraux très utiles en chimie synthétique, combinatoire (synthèse d'analogues) et médicale (Figure 11).

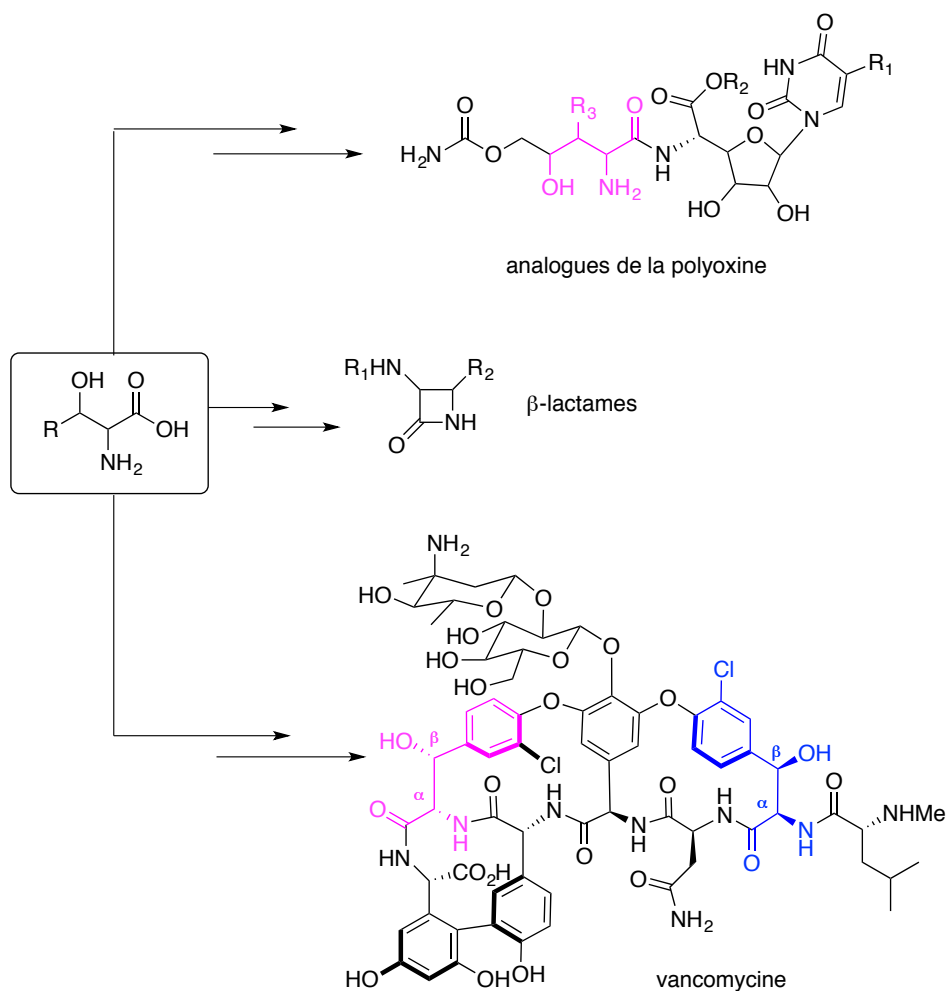


Figure 11 : Structures d'acides α -aminés β -substitués présentes dans diverses classes de molécules

La synthèse des acides α -aminés β -substitués représente un vrai défi synthétique qui a fait l'objet de multiples études.³³ Plusieurs processus ont été couramment utilisés pour former ces aminoacides particuliers : époxydation de Sharpless,³⁴ hydrogénation asymétrique catalysée par

³³ (a) Szcześniak, P.; Październiak-Holewa, A.; Klimczak, U.; Stecko, S. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11700.

(b) Herbert, B.; Kim, I. H.; Kirk, K. L. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4892.

³⁴ Jung, M. E.; Jung, Y. H. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6637.

un métal de transition,³⁵ addition nucléophile diastéréosélective,³⁶ réaction d'aldolisation,³⁷ réarrangement d'aza-Claisen.³⁸ Trois grandes catégories se distinguent et peuvent être utilisées pour classer les voies d'accès : l'utilisation d'un catalyseur avec un ligand chiral, l'utilisation d'une enzyme ou l'implication d'un intermédiaire radicalaire dans une addition diastéréosélective.

II.1. Hydrogénation asymétrique

En 1998, l'équipe d'Ito étudie l'hydrogénation énantiosélective de β -oxy- α -acétamidoacrylates catalysée au rhodium.³⁹ Cette méthode permet de préparer de façon énantiosélective les acides *erythro* et *threo*- β -hydroxy- α -aminés avec un *ee* supérieur à 97%. Un catalyseur au rhodium avec le ligand chiral TRAP est utilisé pour l'hydrogénation asymétrique des β -oxy- α -acétamidoacrylates (*Z*) et (*E*).

L'éther d'énol silylé (*Z*)-**43** est obtenu sélectivement par la formation de l'énolate de sodium du composé **42**, qui est ensuite piégé par un trialkylchlorosilane. L'éther d'énol (*E*)-**45** est formé par réduction du carbonyle **42**, suivie d'une estérification de l'alcool obtenu, avec un groupement pivaloyle. Puis l'amine de la molécule **44** est *N*-chlorée par l'hypochlorite de *tert*-butyle, suivie de la déshydrochloration avec DABCO, conduisant à une imine qui s'isomérisse finalement en éther d'énol *E* (Schéma 9).

³⁵ (a) Genet, J. P.; Pinel, C.; Mallart, S.; Juge, S.; Thorimbert, S.; Laffitte, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 555. (b) Seashore-Ludlow, B.; Villo, P.; Somfai, P. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 7219. (c) Makino, K.; Fujii, T.; Hamada, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 481. (d) Guan, Y. Q.; Gao, M.; Deng, X.; Lv, H.; Zhang, X. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 8136.

³⁶ Merino, P., Franco, S., Merchan, F. L., Tejero, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 348.

³⁷ (a) Yamashita, A.; Norton, E. B.; Williamson, R. T.; Ho, D. M.; Sinishtaj, S.; Mansour, T. S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3305. (b) Goldberg, S. L.; Goswami, A.; Guo, Z.; Chan, Y.; Lo, E. T.; Lee, A.; Truc, V. C.; Natalie, K. J.; Hang, C.; Rossano, L. T.; Schmidt, M. A. *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 1308.

³⁸ Fanning, K. N.; Jamieson, A. G.; Sutherland, A. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3749.

³⁹ Kuwano, R.; Okuda, S.; Ito, Y. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3499.

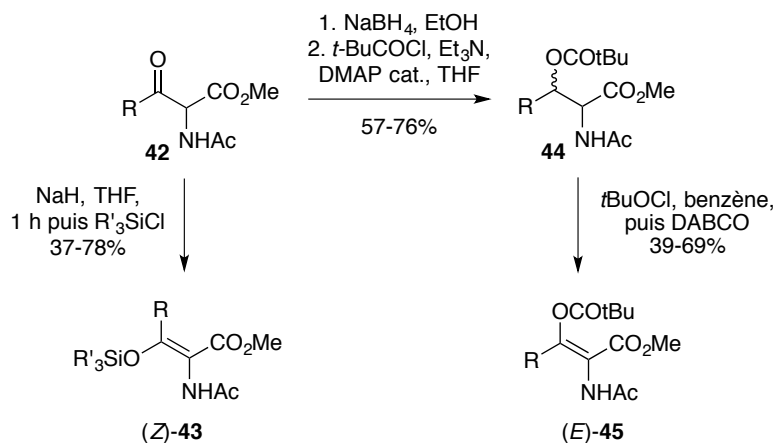


Schéma 9 : Préparation des β -oxy- α -acétamidoacrylates (Z) et (E)

L'hydrogénation des composés (Z) en présence du complexe [Rh(COD)₂]ClO₄ et du ligand chiral cationique PrTRAP se déroule de façon stéréospécifique pour conduire au composé *erythro*-46 avec des rendements allant de 48 à 99% et des *ee* supérieurs ou égaux à 88% (Schéma 10). Cependant, les composés portant les groupements silylés les plus encombrés ou avec la position β occupée par un alkyle secondaire ne sont pas ou peu hydrogénés. En effet, les plus gros groupements silylés interfèrent dans la coordination entre la double liaison et le complexe de rhodium, ce qui rend la réaction très lente.

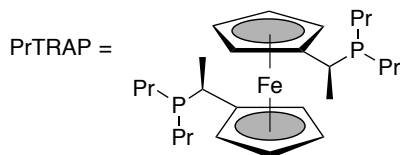
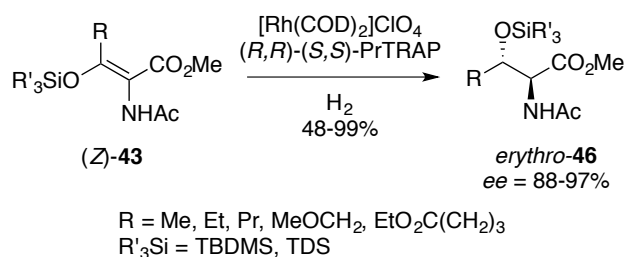


Schéma 10 : Hydrogénation énantiosélective du composé Z-(43)

Les composés *threo*-47 sont obtenus de la même façon à partir des composés (E)-45, avec des rendements variables et de bonnes énantiosélectivités (Schéma 11). Plus la chaîne alkyle R est longue, plus l'énantiosélectivité diminue, et si R est un phényle le rendement (12%) et l'*ee* (73%) sont beaucoup plus faibles.

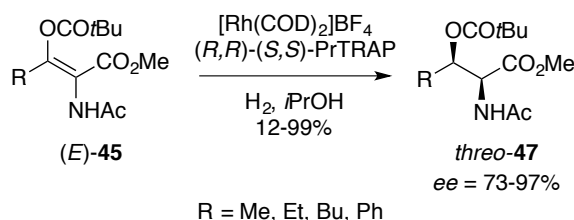


Schéma 11 : Hydrogénation énantiosélective du composé E-(45)

Les produits **46** et **47** sont des acides aminés protégés par différents groupes assez facilement hydrolysables. C'est donc une méthode assez simple et efficace mais sensible à l'encombrement stérique du substituant R.

Le dédoublement cinétique dynamique est un procédé qui permet de transformer un mélange d'énantiomères en un seul produit avec un rendement pouvant aller jusqu'à 100%. Ce type de transformation est basé sur le fait que deux énantiomères réagissent à des vitesses différentes avec un réactif chiral (dédoublement cinétique classique), conjugué à l'équilibration rapide entre les deux énantiomères de départ. Ce principe a été appliqué pour la première fois en 1989 par Noyori qui réalise l'hydrogénation stéréosélective de céto-esters **48** (Schéma 12).⁴⁰ Cela permet de former des composés chiraux avec deux centres asymétriques vicinaux (formation d'un seul diastéréoisomère énantiomériquement enrichi).

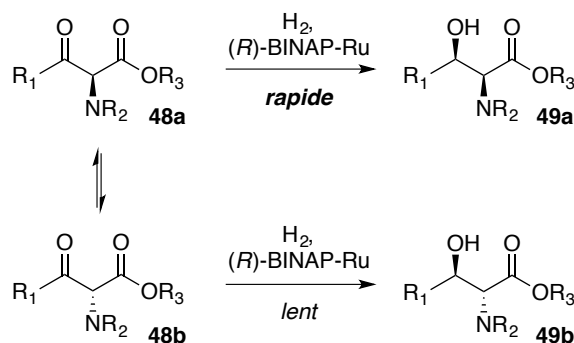


Schéma 12 : Hydrogénation couplée à un dédoublement cinétique dynamique

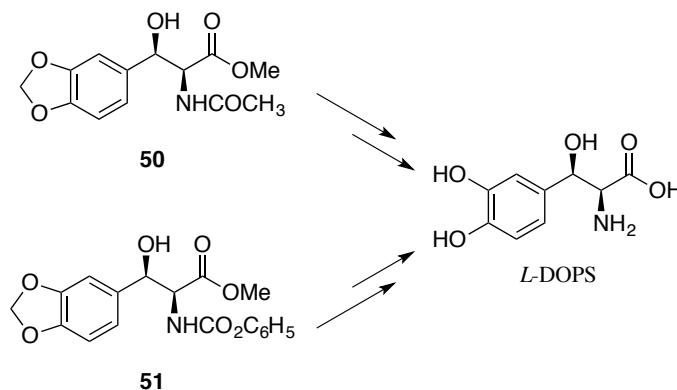
Des céto-esters différemment substitués par des groupes alkyles ou aryles ont été étudiés afin d'évaluer leur influence dans les conditions d'hydrogénation. Les excès énantiomériques sont tous supérieurs à 90%, et le diastéréoisomère majoritaire est *syn* (Tableau 1).

⁴⁰ Noyori, R.; Ikeda, T.; Ohkuma, T.; Widhalm, M.; Kitamura, M.; Takaya, H.; Akutagawa, S.; Sayo, N.; Saito, T.; Taketomi, T.; Kumobayashi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9134.

Substrat	Catalyseur	Temp (°C)	Temps (h)	syn/anti	ee (%)
$R_1=R_3=CH_3$ $NR_2=NHCOCH_3$	$RuBr_2[(R)-BINAP]$	15	50	99/1	98 (2S,3R)
$R_1=3,4\text{-méthylendioxy}$ phényl $NR_2=NHCOCH_3$ $R_3=CH_3$	$RuBr_2[(R)-BINAP]$	50	120	99/1	94 (2S,3R)
$R_1=3,4\text{-méthylendioxy}$ phényl $NR_2=NHCOOCH_2C_6H_5$ $R_3=CH_3$	$RuBr_2[(R)-BINAP]$	50	96	99/1	92 (2S,3R)
$R_1=R_3=CH_3$ $NR_2=CH_2NHCOCH_2C_6H_5$	$RuBr_2[(R)-BINAP]_2 \cdot N(C_2H_5)_3$	50	20	94/6	98 (2S,3R)

Tableau 1 : Résultats obtenus pour l'hydrogénation stéréosélective des céto-esters

Ce procédé a permis la synthèse du *L*-DOPS (Droxidopa[®]), un agent anti-parkinsonien, à partir des amino esters *syn*-**50** et *syn*-**51** (Schéma 13).^{40,41}



II.2. Formation des liaisons C–C ou C–N des centres α et β

II.2.A. Formation de liaisons C–C

En 2007, l'équipe de Maruoka synthétise des acides α -aminés β -substitués par alkylation asymétrique catalysée par transfert de phase impliquant le dédoublement cinétique d'un composé bromé secondaire (Schéma 14).⁴² Cette étude est une combinaison des méthodes développées par Turner⁴³ et Burk.⁴⁴ L'alkylation asymétrique du glycinate **52** par l'halogénure d'alkyle **53** racémique est catalysée par un sel d'ammonium quaternaire **56** en transfert de phase. Ce sel d'ammonium est un contre-ion chiral pour l'énolate induisant à la fois une

⁴¹ (a) Mordant, C.; Dünkemann, P.; Ratovelomanana Vidal, V.; Genet, J. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3017. (b) Sun, G.; Zhou, Z.; Luo, Z.; Wang, H.; Chen, L.; Xu, Y.; Li, S.; Jian, W.; Zeng, J.; Hu, B.; Han, X.; Lin, Y.; Wang, Z. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4339.

⁴² Ooi, T.; Kato, D.; Inamura, K.; Ohmatsu, K.; Maruoka, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3945.

⁴³ Roff, G. J.; Lloyd, R. C.; Turner, N. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4098.

⁴⁴ Burk, M. J.; Gross, M. F.; Martinez, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9375.

discrimination des faces de l'énolate et une préférence pour un énantiomère de l'agent alkylant ; les deux centres asymétriques sont ainsi contrôlés de façon simultanée. Dans cette réaction, l'éther couronne 18-crown-6 s'est avéré être un co-catalyseur nécessaire pour obtenir de meilleurs résultats. L'imine est ensuite hydrolysée et l'amine protégée par le groupement Cbz (**55**). Le produit alkylé *syn*-**55** peut ensuite être converti en isomère *anti*-**55** par déprotonation/reprotonation stéréosélective.

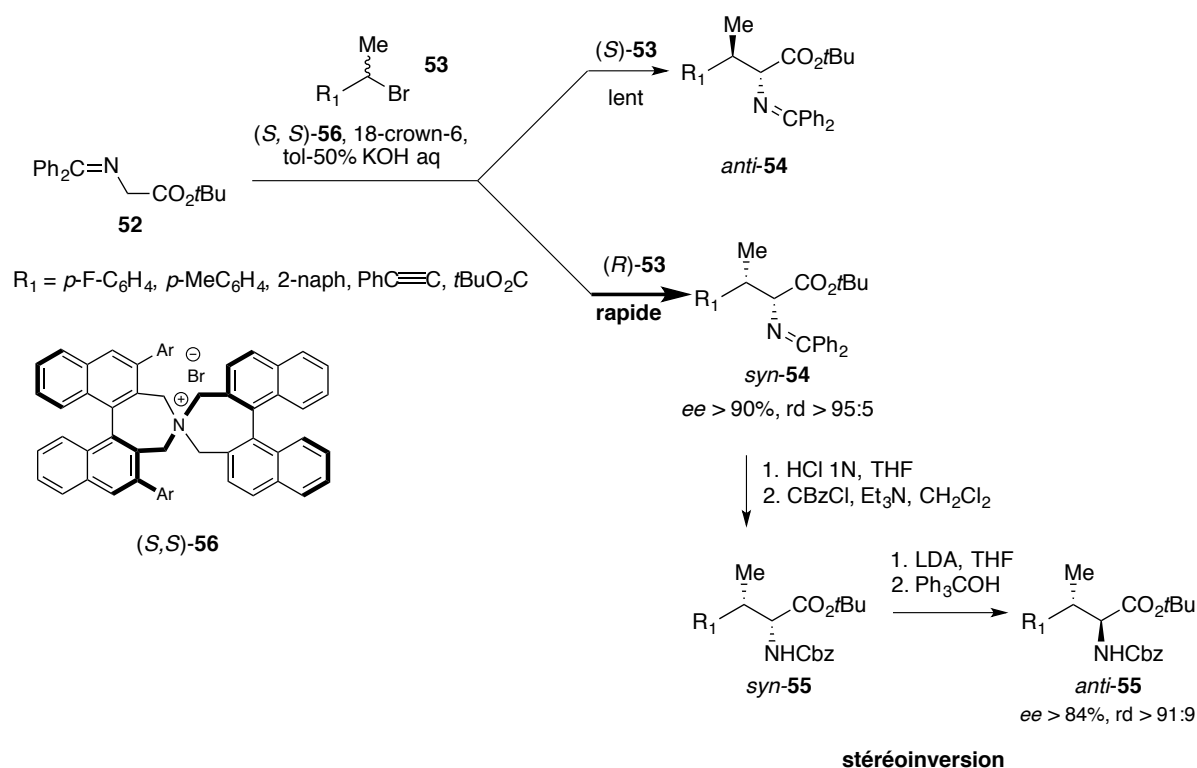


Schéma 14 : Alkylation asymétrique catalysée par transfert de phase

Le composé *syn*-**55** est déprotoné par du LDA pour former un énolate. Ce dernier est ensuite reprotoné par ajout d'un alcool dans le milieu réactionnel. Plus l'alcool est encombré (par exemple Ph₃COH), plus le ratio augmente en faveur du composé *anti*.

Le principal avantage de cette méthode est l'obtention en une étape des acides α -aminés β -substitués puisque les deux centres stéréogènes sont formés à la suite.

Une substitution allylique asymétrique catalysée à l'iridium sur des dérivés de la glycine est proposée en 2004 par Takemoto.⁴⁵ L'iridium, contrairement au palladium, favorise l'addition sur le carbone le plus substitué du π -allyle (Schéma 15).

⁴⁵ Kanayama, T.; Yoshida, K.; Miyabe, H.; Kimachi, T.; Takemoto, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6197.

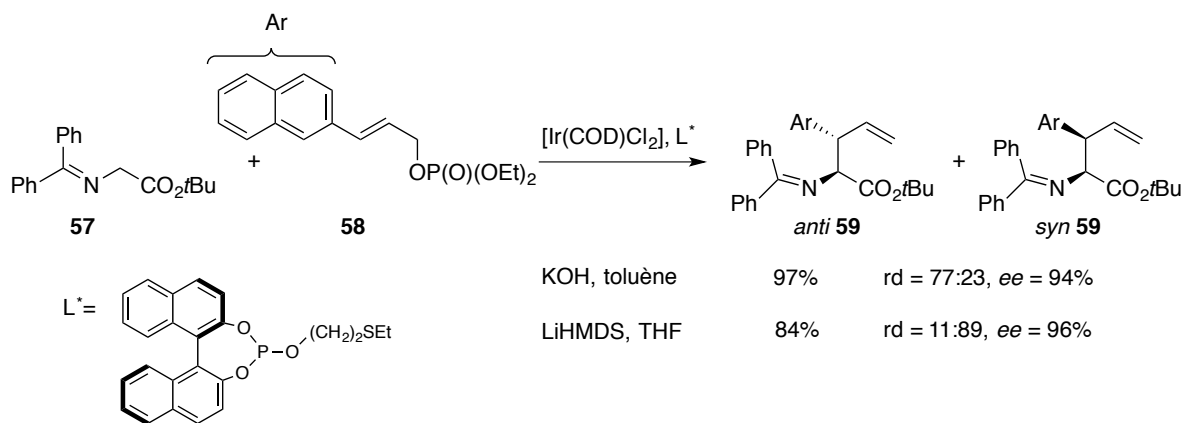
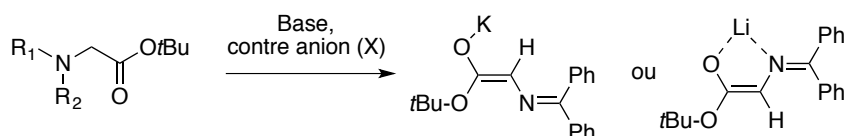


Schéma 15 : Substitution allylique catalysée à l'iridium

Cette réaction se fait en présence du diphényliminoglycinate **57** et du phosphate allylique **58**, avec un phosphite chirale dérivé du binol. Le choix de la base employée et du solvant permet d'inverser la sélectivité en faveur du diastéréoisomère *anti* **59** ou *syn* **59**.

Tout d'abord, l'énolate est formé par réaction avec la base, le contre-ion permettant alors de contraindre l'énolate dans l'une ou l'autre des configurations (**1**), Figure 12). En parallèle, le complexe Ir-L* se coordine à la double liaison, et le complexe π -allyle le moins encombré est majoritairement formé. Ensuite, l'attaque sur le complexe allylique est favorisée sur la face la moins encombrée. La substitution allylique aidée par le métal, permet la formation des deux centres asymétriques de façon régio et diastérocontrôlée (Figure 12).

1) Formation de l'énolate



2) Formation du complexe allyl-Ir

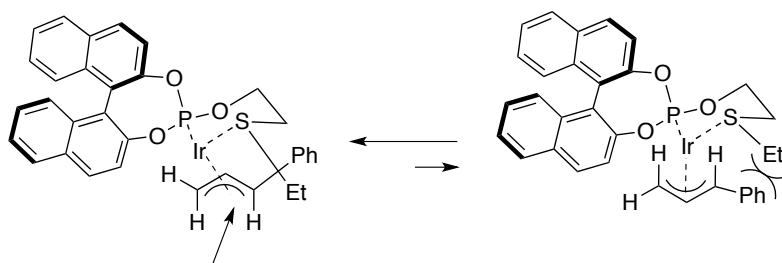


Figure 12 : Etat de transition proposé

Une large gamme de produits de départ, glycine et dérivés allyliques **58** différemment substitués, a été étudiée et a conduit à de très bonnes diastéro- et énantiosélectivités. Les conditions établies sont très efficaces puisqu'elles permettent d'obtenir l'un ou l'autre des

diastéréoisomères. Cependant, dès qu'une des conditions est modifiée, que ce soit le ligand ou le contre-ion, les rendements et les stéréosélectivités diminuent.

II.2.B. Formation de liaison C–N

Willis et son équipe ont utilisé un réarrangement sigmatropique 3,3, catalysé au palladium initialement décrit par Overman,⁴⁶ pour former un acide aminé β -substitué, en installant un nouveau centre stéréogène à partir du trichloro acétamide **60** (Schéma 16).⁴⁷ L'intermédiaire clé, le trichloroacétimide **60** est obtenu à partir du poly-(*R*)-hydroxybutanoate commercial en 7 étapes avec un rendement global de 43%. Il est engagé dans la réaction de réarrangement permettant d'introduire le nouveau centre stéréogène de l'acide aminé. Les deux diastéréoisomères **61** et **61'** sont obtenus dans un ratio 7:1 et avec un bon rendement de 71%.

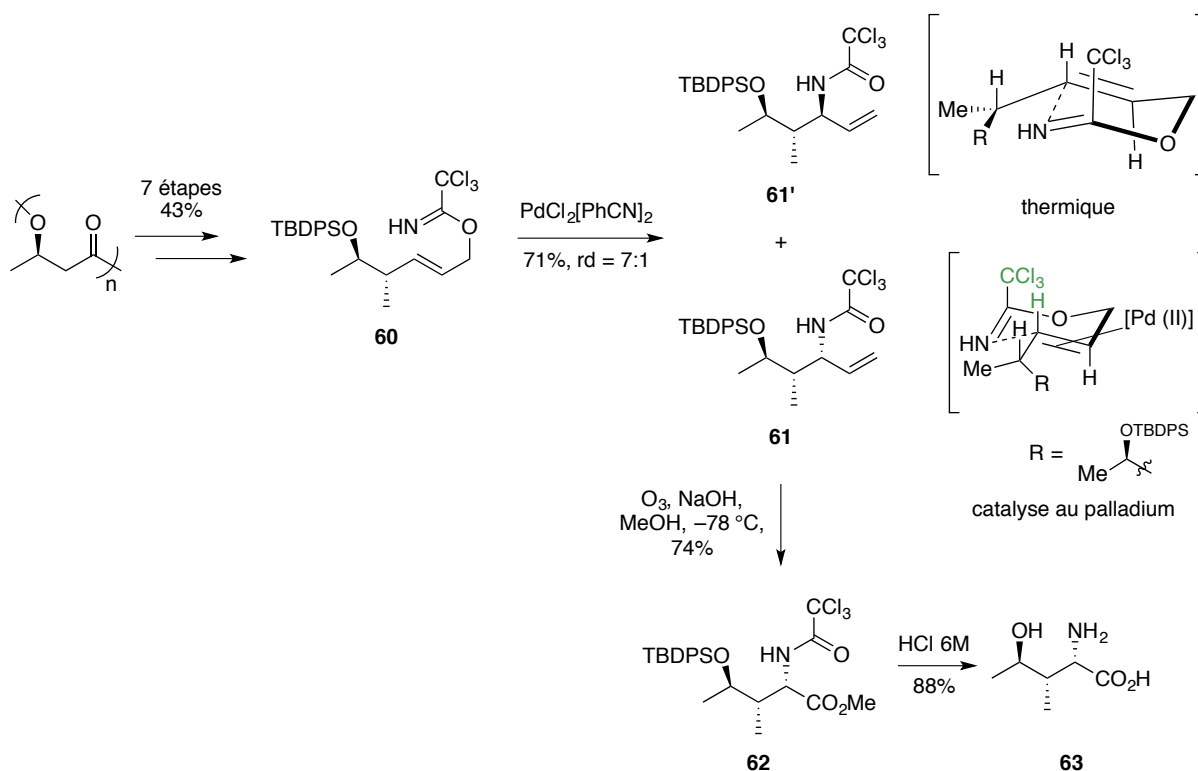


Schéma 16 : Synthèse des esters méthyliques **61** et **61'**

En considérant les états de transition chaise proposés, où les interactions 1,3-allyliques sont minimisées, il apparaît que dans un cas le catalyseur se coordine sur la face avant de l'alcène (la moins encombrée), ce qui bloque cette configuration et favorise l'attaque intramoléculaire de l'azote sur la face arrière. En revanche, lorsque le réarrangement est thermique, le groupe

⁴⁶ (a) Overman, L. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2901. (b) Overman, L. E. *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 218.

⁴⁷ Jamieson, A. G.; Sutherland, A.; Willis, C. L. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 808.

TBDPS encombre la face arrière, rendant la face avant plus disponible. Par la suite, une coupure oxydante de la double liaison par ozonolyse et une estérification en présence de soude et de méthanol, conduisent à l'amino-ester **62**. L'acide aminé **63** est obtenu par déprotection de l'esters en conditions acides, 10 étapes ayant été nécessaires au total (19%). Ainsi, la formation d'une allylamine secondaire chirale est possible à partir d'un alcool allylique. La sélectivité est contrôlée lors de la réaction sigmatropique 3,3 par le centre stéréogène en β .

II.3. Réaction enzymatique

Les enzymes, modifiées ou naturelles, sont très largement utilisées industriellement. Par exemple, pour améliorer l'efficacité de la fermentation, l'acétolactate décarboxylase⁴⁸ est utilisée par les brasseurs, la rennine hydrolyse des protéines pour la production de fromages et les ligninases pour prétraiter la biomasse qui servira à la production de biocarburants.⁴⁹ En synthèse organique, la synthèse enzymatique ou biotransformation est très intéressante à la fois pour la sélectivité des réactions, pour l'économie d'atomes, les conditions douces et aussi car les enzymes peuvent être régénérées et réutilisées. Les enzymes sont des protéines qui catalysent des réactions chimiques et qui permettent de réaliser la synthèse de composés chiraux avec de très bons excès énantiomériques et/ou rapports diastéréoisomériques, et des rendements variables dépendant souvent du substrat. Certaines enzymes sont disponibles commercialement, d'autres doivent être préparées.

En 1997, Wong utilise les *D*- et *L*-thréonine aldolases pour synthétiser des acides β -hydroxy- α -aminés, en catalysant des réactions d'aldolisation entre différents aldéhydes et la glycine (**64**) (Schéma 17).⁵⁰

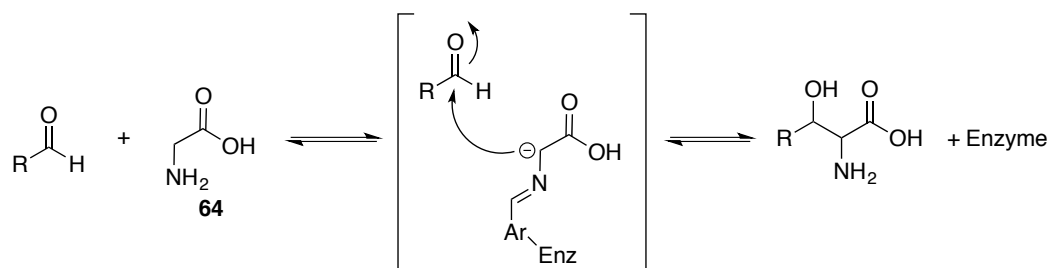


Schéma 17 : Réaction d'aldolisation catalysée par une enzyme

⁴⁸ Dulieu, C.; Moll, M.; Boudrant, J.; Poncelet, D. *Biotechnol. Prog.* **2000**, *16*, 958.

⁴⁹ Pour une revue sur le sujet : Sun, Y.; Cheng, J. *Bioresour. Technol.* **2002**, *83*, 1.

⁵⁰ Kimura, T.; Vassilev, V. P.; Shen, G. J.; Wong, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11734.

Cette approche avait déjà été rapportée avec la *D*-thréonine aldolase (DTA) provenant de *Arthrobacter sp.* et aucune stéréosélectivité sur le carbone β n'avait été observée.⁵¹ Tandis que la *L*-thréonine aldolase (LTA) isolée de *Candida humicola*^{52a} et *Streptomyces amakusaensis*^{26b} fournit de façon stéréosélective les produits souhaités mais sur un nombre limité de substrats. L'équipe de Wong a, dans un premier temps, surproduit DTA, provenant de *Xanthomonus oryzae*, et LTA, provenant de *Escherichia coli*. L'étude de la stabilité des enzymes a montré qu'elles ont besoin d'un agent réducteur, le dithiolthréitol (DTT), et doivent être conservées à -78 °C sur une longue période, ou une semaine à température ambiante. Ensuite, des additifs sont nécessaires, comme le cofacteur pyridoxal-5-phosphate (PLP), l'ion métallique magnésium dans le cas de DTA, et le DMSO comme solvant de réaction. L'étude de tous ces paramètres montre l'influence des conditions sur la vitesse et le rendement de la réaction (Tableau 2).

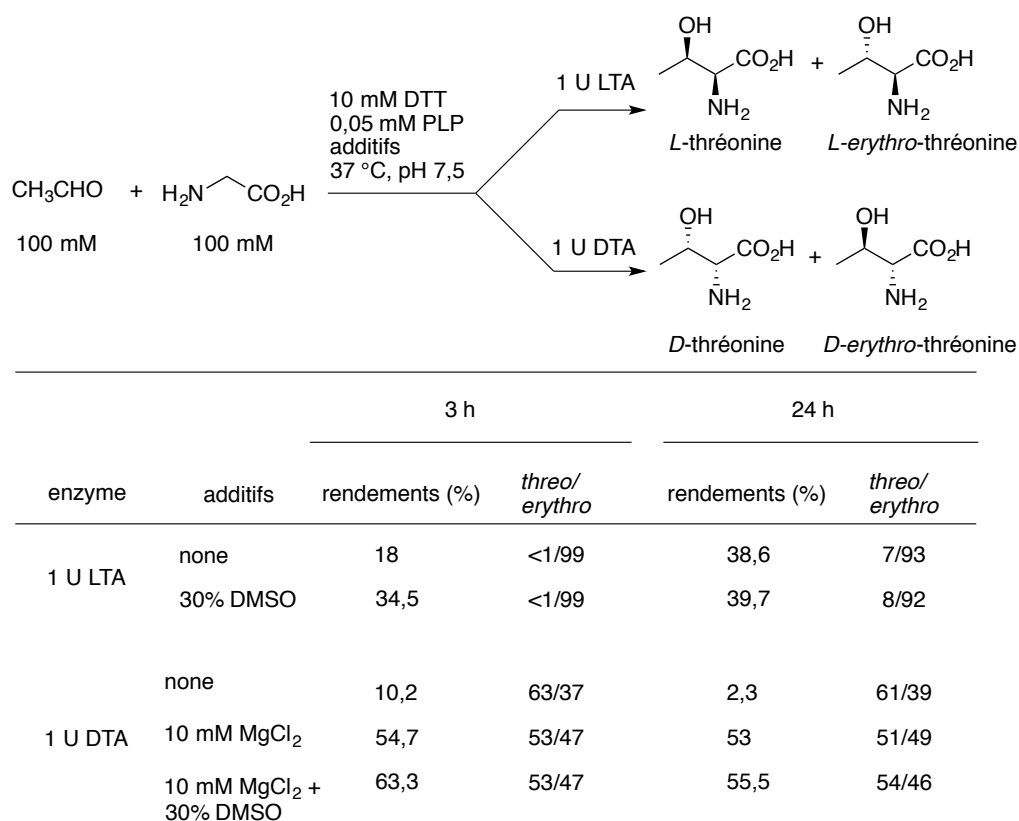


Tableau 2 : Effet des additifs sur la réaction d'aldolisation catalysée par les enzymes

⁵¹ (a) Saeed, A.; Young, D. W. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2507 (b) Lotz, B. T.; Gasparski, C. M.; Peterson, K.; Miller, M. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1107.

⁵² (a) Vassilev, V. P.; Uchiyama, T.; Kajimoto, T.; Wong, C. H. *Tetrahedron* **1995**, *36*, 4081. (b) Herbert, R. B.; Wilkinson, B.; Ellames, G. J.; Kunec, E. K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 205.

Le mécanisme supposé qui suit correspond à celui de LTA (Schéma 18).^{53a} Dans le cas de DTA le même mécanisme sera appliqué mais en présence de l'ion métallique.^{53b} Tout d'abord, l'enzyme et le cofacteur PLP activent la glycine, qui s'additionne alors sur l'aldéhyde. L'approche de l'aldéhyde est contrôlée par l'enzyme, la réaction d'aldolisation est diastéréosélective et permet de former le produit majoritaire.

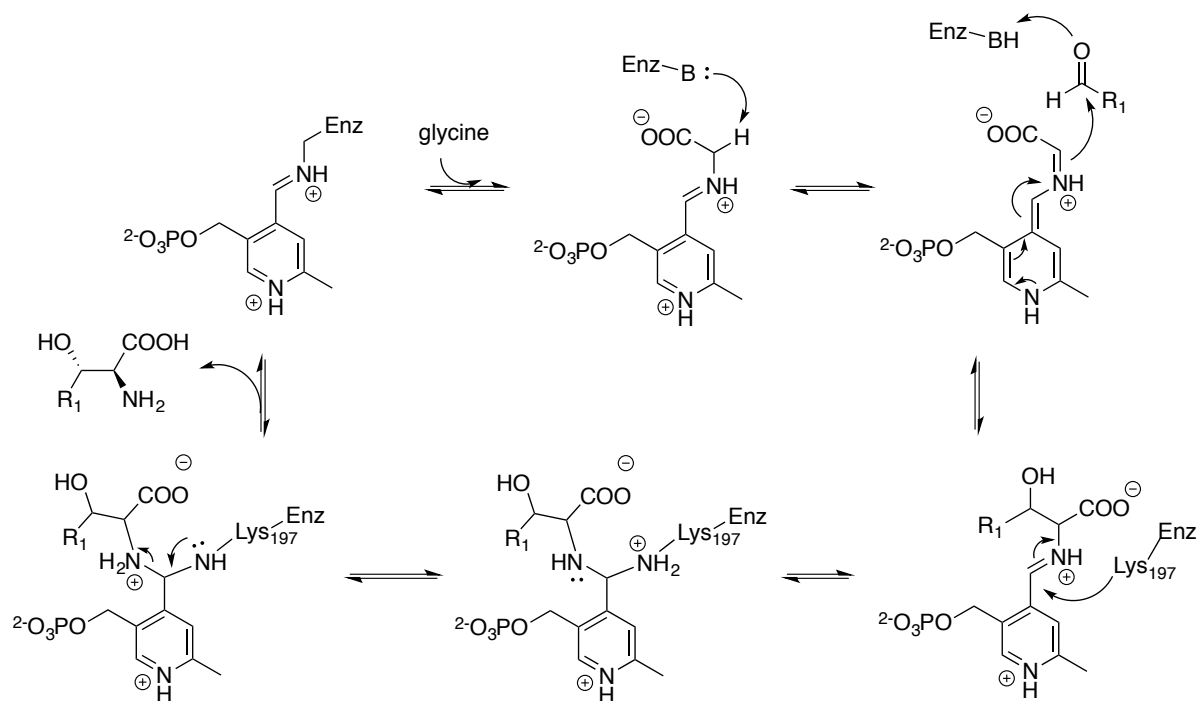


Schéma 18 : Mécanisme supposé de la réaction enzymatique avec LTA

LTA conduit aux *erythro* acides α -L-aminés β -hydroxy avec des aldéhydes aliphatiques, et aux isomères *threo* avec des aldéhydes aromatiques. DTA permet la formation de *threo* acides α -D-aminés β -hydroxy à partir d'aldéhydes aliphatiques et aromatiques. La température et le pH sont des paramètres très importants, et chaque enzyme se comporte différemment vis-à-vis d'une variation de ces paramètres. Les rendements restent pour la plupart modérés, mais cette méthode permet d'accéder aux isomères *threo* et *erythro* des séries *D* et *L*. Néanmoins, aucune mesure d'excès énantiomérique n'a été réalisée, les auteurs considérant qu'un seul énantiomère est obtenu après réaction avec l'enzyme.

⁵³ (a) Remesh, S. G.; Ghatge, M. S.; Ahmed, M. H.; Musayev, F. N.; Gandhi, A.; Chowdhury, N.; di Salvo, M. L.; Kellogg, G. E.; Contestabile, R.; Schirch, V.; Safo, M. K. *Biochim. Biophys. Acta* **1854**, **2015**, 278. (b) Uhl, M. K.; Oberdorfer, G.; Steinkellner, G.; Riegler-Berket, L.; Mink, D. *PLOS ONE* **2015**, 1.

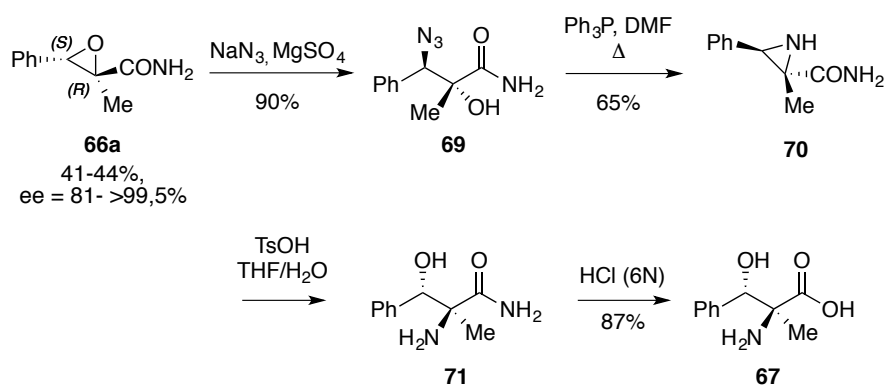
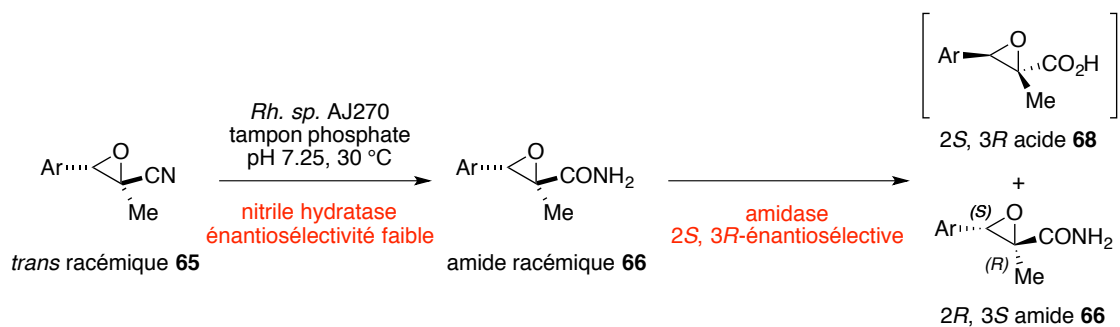


Schéma 20 : Synthèse de l'acide aminé 67

Les enzymes utilisées sont très efficaces sur les composés *trans* mais elles le sont beaucoup moins sur les composés *cis* : la cinétique est très lente et plusieurs jours sont nécessaires pour obtenir 50% de conversion. L'amidase quant à elle est substrat dépendante : si un substituant se trouve par exemple en position *ortho* du cycle benzénique, la vitesse de réaction diminue, de même que l'excès énantiomérique.

En 2018, Chen publie la synthèse du florfenicol (**80**), un antibiotique vétérinaire,⁵⁵ plusieurs synthèses ayant déjà été publiées auparavant.⁵⁶ Les premières études utilisent le composé **76** qui est préparé en 10 étapes à partir du 4-(méthylthio)benzaldehyde (**72**). L'époxyde **73** est obtenu en 4 étapes à partir de l'aldéhyde **72**, puis il est engagé dans une réaction avec l'isocyanate de benzyle suivi de NaH pour former l'oxazolidinone **74**. Après la méthylation de l'alcool libre du composé **74**, une réaction $\text{S}_{\text{N}}2$ en présence de DBU et d'acide acétique permet d'inverser la stéréochimie du centre asymétrique avec un rapport

⁵⁵ Zou, J.; Ni, G.; Tang, J.; Yu, J.; Jiang, L.; Ju, D.; Zhang, F.; Chen, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2018, 5044.

⁵⁶ (a) Schumacher, D. P.; Clark, J. E.; Murphy, B. L.; Fischer, P. A. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5291. (b) Wu, G., Schumacher, D. P., Tormos, W., Clark, J. E., Murphy, B. L. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2996.

diastéréoisomérique supérieur à 20 :1. Enfin, l'ester ainsi que l'oxazolidinone sont hydrolysés par une solution de soude dans le méthanol et l'amine est déprotégée en présence de Pd/C et d'acide formique. Le composé **76** est obtenu avec un rendement de 90% en 2 étapes avec une très bonne sélectivité tout au long de la synthèse (Schéma 21).⁵⁷

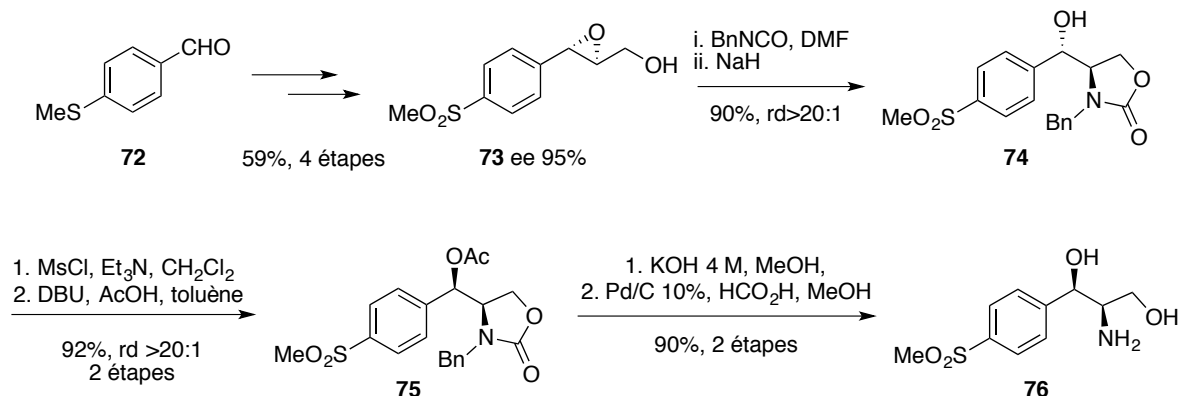


Schéma 21 : préparation du composé **76**

L'amine alcool **76** est ensuite engagé dans la réaction avec le benzonitrile. Les isomères **77** et **78** sont obtenus avec un ratio 1:8 et sont facilement séparables par HPLC. Le fluor substitue la fonction hydroxyle en présence du réactif d'Ishikawa. Ensuite l'oxazoline **79** est hydrolysée par HCl puis l'amine libre est protégée sous forme d'acétamide dichloré **80** (Schéma 22).

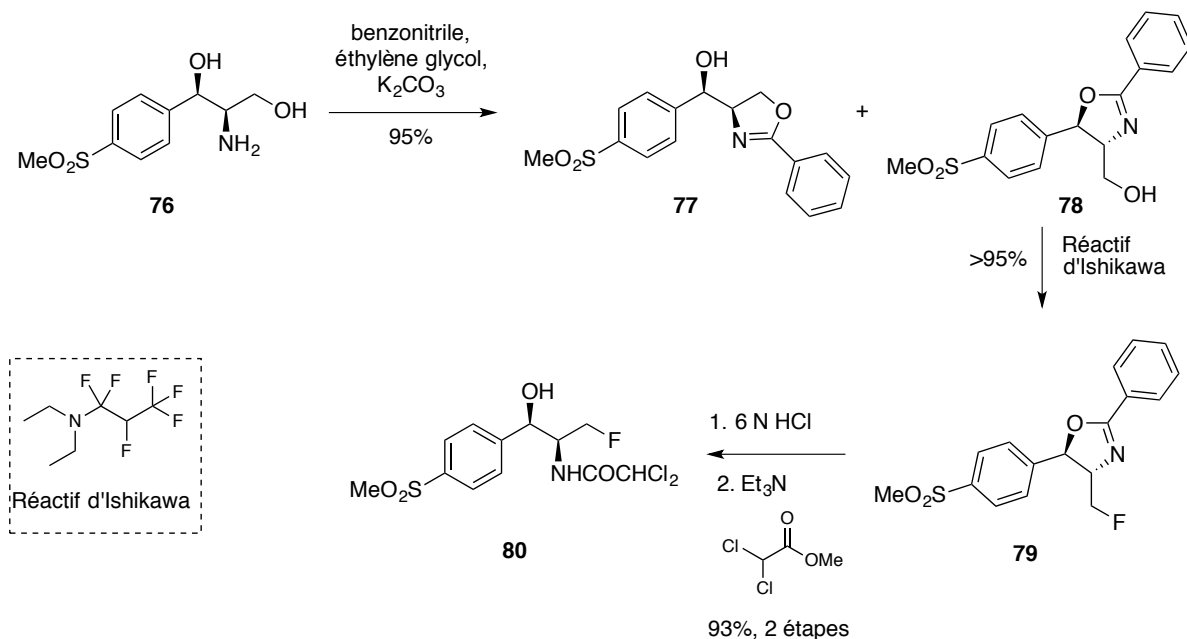


Schéma 22 : Première synthèse du Florfenicol

⁵⁷ Li, F.; Wang, Z. H.; Zhao, L.; Xiong, F. J.; He, Q. Q.; Chen, F. E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1337.

Chen quant à lui, utilise une cétoréductase (KRED) pour effectuer une étape de dédoublement cinétique dynamique. Cette enzyme a une très bonne activité bioréductrice et est très stéréosélective. Le composé **82** est préparé par traitement de la glycine **81** avec un chlorure de benzoyle pour former un benzamide qui est ensuite protégé par un groupement Boc. Le benzoyle migre de l'azote au carbone adjacent par traitement avec le *tert*-butylate de potassium. Ainsi, **82** est obtenu en 3 étapes avec 71% de rendement. Une bioréduction asymétrique associée à une racémisation de **82** conduit au composé *cis*-(2*S*, 3*R*)-**83** par dédoublement cinétique dynamique.

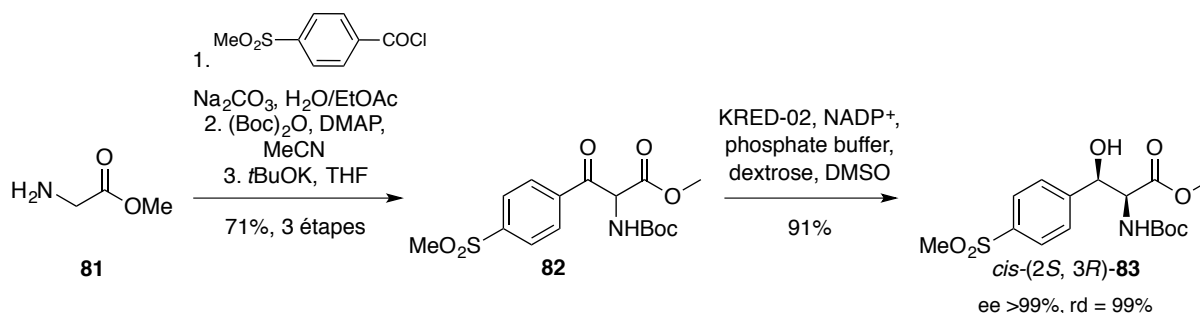


Schéma 23 : Synthèse du diastéréoisomère **83**

Par la suite, les synthèses de l'aziridine **84** ou de l'intermédiaire sulfate cyclique **85** ont été étudiées pour compléter la synthèse du florfenicol. Le fluor est introduit par ouverture nucléophile de l'aziridine **84** ou du sulfate cyclique **85**. Les bons rendements font de la voie 2 impliquant le sulfate cyclique, la meilleure stratégie pour préparer le florfenicol (**80**) (Schéma 24).

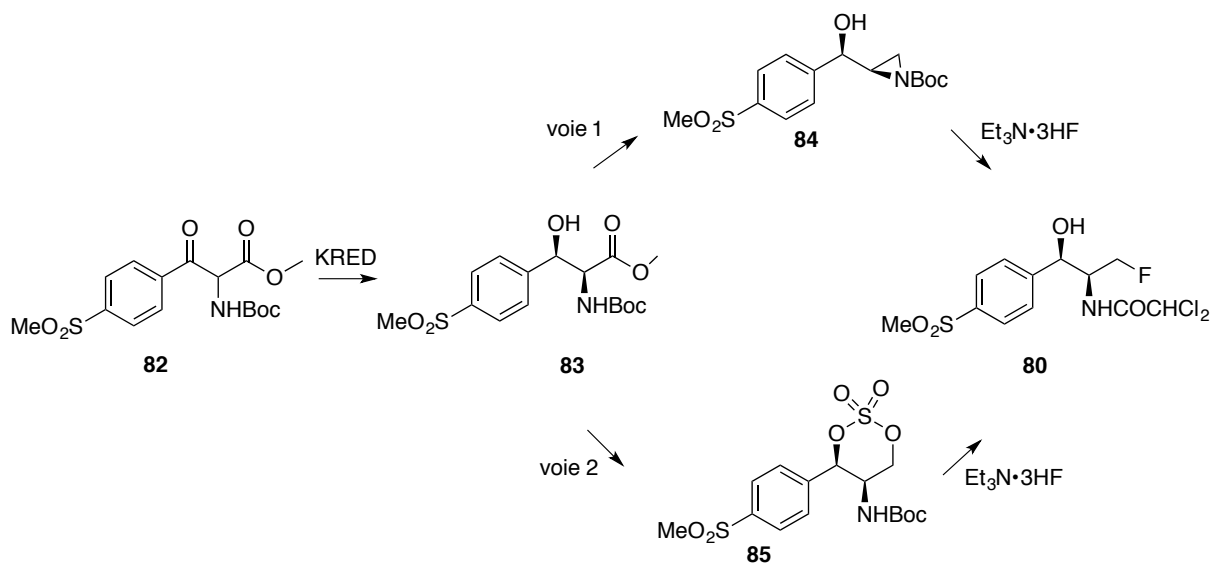


Schéma 24 : Synthèse proposée par Chen

L'utilisation des enzymes contribue à développer des méthodes de chimie plus vertes, sans pertes de sélectivité ou d'efficacité. De plus, cela a permis de réduire le nombre d'étapes au cours de la synthèse puisque les centres asymétriques sont formés simultanément.

II.4. Addition 1,4 radicalaire asymétrique

L'équipe du professeur Renaud a initié des travaux sur la synthèse d'acides α -aminés β -substitués par addition radicalaire conjuguée intermoléculaire.⁵⁸ C'est ensuite Castle et son équipe qui ont repris l'idée et développé ce type de stratégie.⁵⁹ L'addition conjuguée est une méthode souvent employée pour obtenir des acides aminés mais habituellement, c'est un réactif organométallique qui est utilisé.⁶⁰ L'utilisation d'organométallique peut être délicate lors de la préparation d'un peptide assez complexe. En effet, les protons acides des amides dans ces peptides sont parfois incompatibles avec la basicité des réactifs utilisés. En 2004, le groupe de Castle^{59a} réalise la synthèse d'acides β -substitués- α -aminés à partir d'amides et d'esters α -nitro- α,β -insaturés **88** par addition radicalaire conjuguée. Leur électrophilie, notamment lorsqu'ils sont complexés à un acide de Lewis, font d'eux des accepteurs de radicaux très réactifs (Schéma 25).

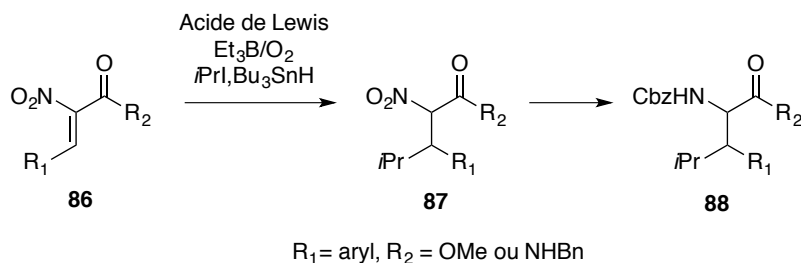


Schéma 25 : Schéma général de la synthèse proposée par Castle

Dans un premier temps, l'acide de Lewis le plus efficace a été déterminé selon le substrat utilisé. Pour les esters **89**, ZnCl_2 est le plus efficace : de bons rendements sont obtenus mais sans diastéréocontrôle. En ce qui concerne les amides **92**, c'est le triflate de zinc, qui donne les meilleurs résultats, toujours sans contrôle de la diastéréosélectivité. La réduction du groupement NO_2 puis la protection de l'amine conduit aux composés souhaités (Schéma 26).

⁵⁸ Renaud, P.; Stojanovic, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2569.

⁵⁹ (a) Srikanth, G. S. C.; Castle, S. L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 449. (b) He, L.; Srikanth, G. S. C.; Castle, S. L. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8140. (c) Banerjee, B.; Capps, S. G.; Kang, J.; Robinson, J. W.; Castle, S. L. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8973.

⁶⁰ (a) Liang, B.; Carroll, P. J.; Joullié, M. M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4157. (b) Acevedo, C. M.; Kogut, E. F.; Lipton, M. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6353. (c) Hara, S.; Makino, K.; Hamada, Y. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8031. (d) Palacios, F.; Vicario, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5405. (e) Jian, J. H.; Zeng, H. W.; Kuo, T. S.; Wu, P. Y.; Wu, H. L. *Org. Lett.* **2019**, *5*.

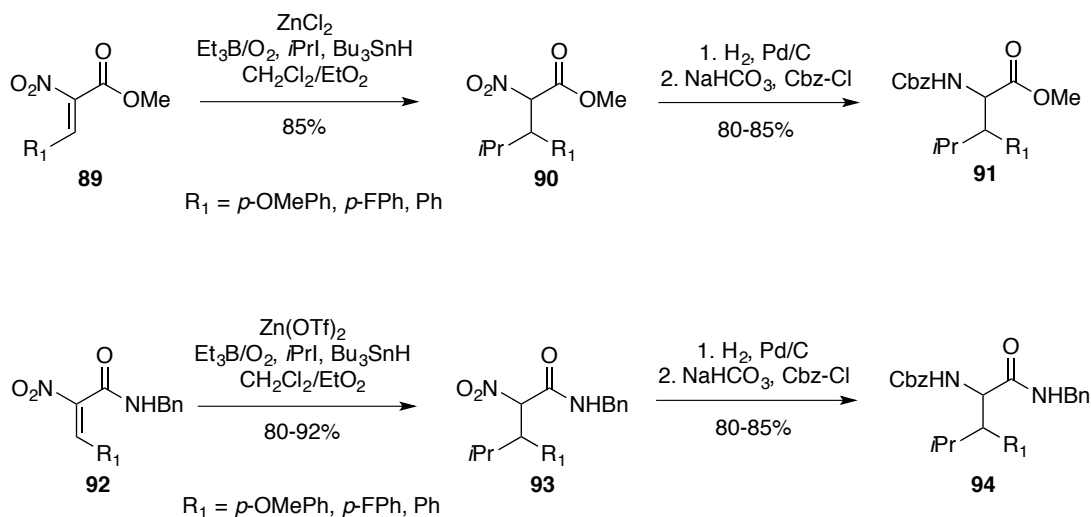


Schéma 26 : Addition radicalaire conjuguée sur les ester **89** et amides **92**

Une version énantiosélective de cette réaction a ensuite été étudiée.^{59b,c} L'acide de Lewis $\text{Mg}(\text{NTf}_2)_2$ associé au ligand DBFOX donne les meilleurs résultats. Pour éviter l'épimérisation du centre asymétrique en α lors de la purification, le brut réactionnel de l'addition conjuguée est engagé directement dans les étapes suivantes. Les aminoesters sont obtenus avec des *ee* qui restent faibles (Schéma 27). Avec les dérivés amides **92**, l'utilisation du complexe $\text{Mg}/\text{L2}$ est plus efficace, conduisant aux aminoamides avec de meilleurs excès énantiomériques, mais un rapport *syn/anti* plutôt médiocre (1,8/1).

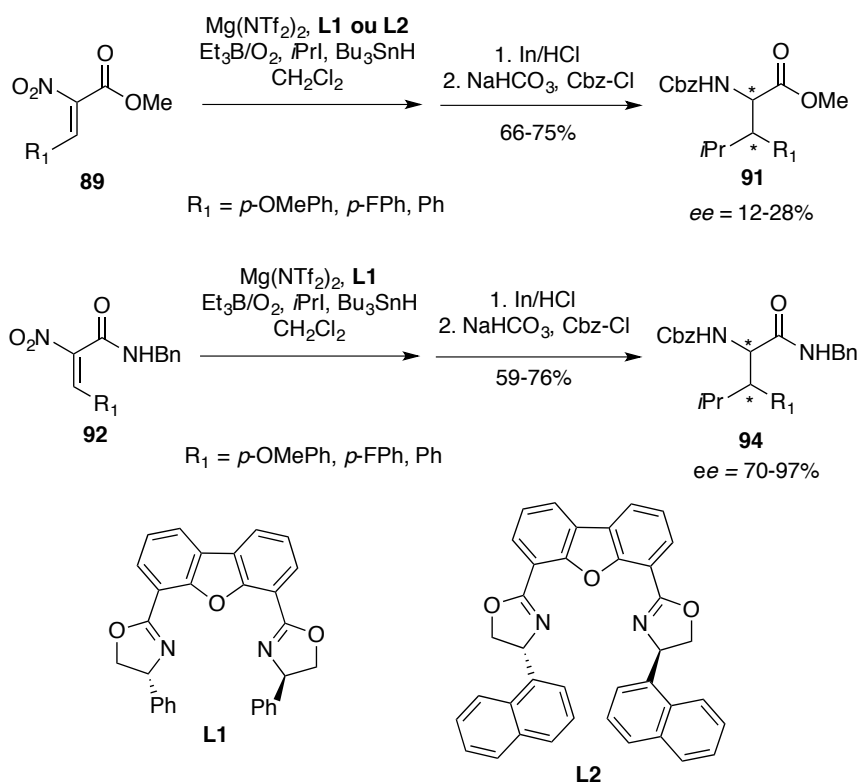


Schéma 27 : Etude de l'effet du complexe Mg/L

L'addition conjuguée radicalaire utilisant différents acides de Lewis complexés à des ligands chiraux permet un accès aux α -aminoesters et amides β -substitués avec des énantiosélectivités modérées et un faible contrôle de la diastéréosélectivité. Cette stratégie a été utilisée lors de la synthèse de la célogentine C.⁶¹

III. Objectifs des travaux de thèse

Les alcaloïdes et les acides aminés sont des produits naturels d'intérêt biologique. Leur synthèse implique la mise au point de nouvelles réactions afin de réaliser des synthèses flexibles et sélectives. Dans le cadre du projet, c'est la partie acide aminé qui serait synthétisée à partir d'une sulfinylaldimine **C**, imine obtenue par réduction d'un thioimide α -chiral **B**, issu de l'alkylation diastéréosélective du thioimide **A**. Au cours de ce travail de thèse, l'addition de différents groupes (vinyl, cyano, acétylène...) sur l'aldimine **C** sera étudiée afin de former après une dernière étape d'oxydation ou d'hydrolyse, l'acide aminé **E** désiré (Schéma 28).

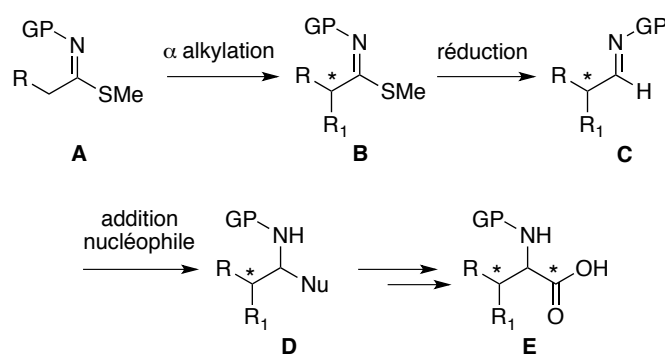


Schéma 28 : Synthèse des acides aminés β -substitués envisagée

Résultats antérieurs et objectifs

Lors de thèses précédentes, Lorène Crespin et Thi Minh Thi Le ont réalisé la synthèse totale de plusieurs alcaloïdes de la famille des lycorines.⁶² Afin d'accéder à ces produits naturels, une nouvelle stratégie a été développée employant des *N*-sulfinylthioimides. La copule chirale, *N*-*tert*-butanesulfinamide développée par le groupe d'Ellman, permet de contrôler la formation de tous les centres stéréogènes.⁶³ Les *N*-sulfinylthioimides **97** sont obtenus en deux étapes à partir des esters correspondant **95**, par thionation suivie d'une réaction avec le sulfinamide **96** déprotoné et alkylation de l'atome de soufre. L'alkylation des

⁶¹ Ma, B.; Banerjee, B.; Litvinov, D. N.; He, L.; Castle, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1159.

⁶² (a) Crespin, L. (2015). Synthèse totale d'alcaloïdes de type Lycorine par métathèse tandem, thèse de doctorat, Université Grenoble Alpes. (b) Le, T. M. T. (2018). Synthèse d'alcaloïdes de la famille des Lycorines par métathèse tandem, thèse de doctorat, Université Grenoble Alpes.

⁶³ (a) Tang, T. P.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 12. (b) Pour une revue : Robak, M. T.; Herbage, M. A.; Ellman, J. A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3600.

N-sulfinylthioimidates est très sélective, en utilisant une base forte et différents électrophiles comme par exemple l'iodure de méthyle, le bromure d'allyle ou le bromure de benzyle, ou encore avec des aldéhydes en présence d'une base faible et d'un acide de Lewis (Schéma 29).

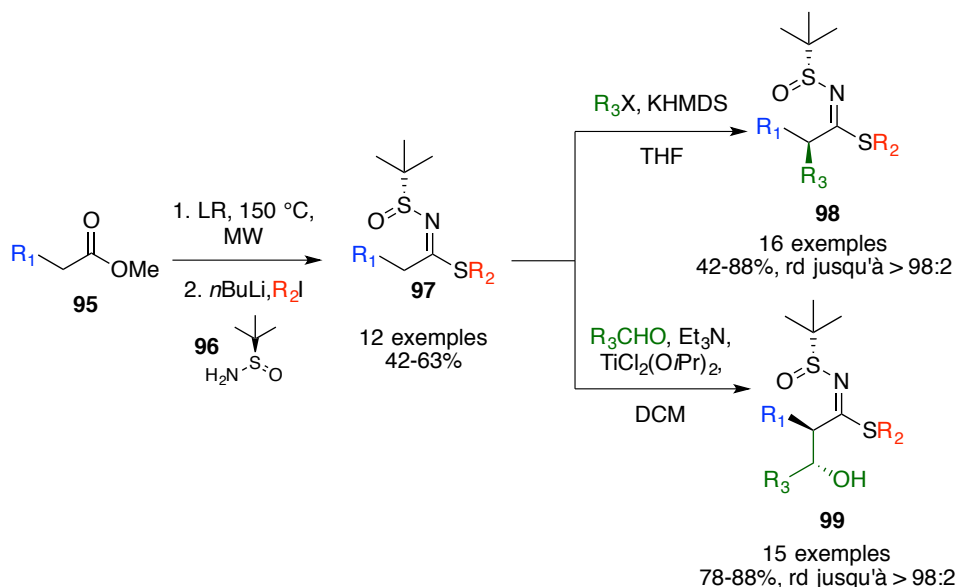


Schéma 29 : Synthèse de *N*-sulfinylthioimidates et leur α -fonctionnalisation réalisée par Lorène Crespin

Des imidates analogues avaient été décrits par Ellman,⁶⁴ mais leur réduction en imine s'est révélée très peu sélective, conduisant dans nos mains à un mélange d'imidate de départ d'imine et d'amine. Avec les thioimidates, il est possible de réduire sélectivement la liaison C-S dans des conditions douces, par catalyse au palladium, offrant un accès à une grande variété d'aldimines α -chirales. Il est ensuite possible d'ajouter sélectivement différents nucléophiles (des réactifs de Grignard,⁶⁵ des organolithiens,⁶⁶ des organozinciques⁶⁷) sur les *N-tert*-butanesulfinyl aldimines, permettant de contrôler deux centres asymétriques contigus avec la même copule chirale.

L'accès unique aux *N-tert*-butanesulfinylimines α -chirales à partir des *N-tert*-butanesulfinylthioimidates est sélectif, rapide et original. Les imines obtenues sont assez « fragiles » en particulier quand le centre asymétrique en alpha est benzylique. La mise au point

⁶⁴ Owens, T. D.; Souers, A. J.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3.

⁶⁵ (a) Liu, G.; Cogan, D. A.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9913. (b) Cogan, D. A.; Liu, G.; Ellman, J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8883.

⁶⁶ (a) Pflum, D. A.; Krishnamurthy, D.; Han, Z.; Wald, S. A.; Senanayake, C. H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 923. (b) Plobeck, N.; Powell, D. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2002**, *13*, 303.

⁶⁷ (a) Almansa, R.; Guijarro, D.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2008**, *19*, 2484. (b) Almansa, R.; Guijarro, D.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2008**, *19*, 603. (c) Almansa, R.; Guijarro, D.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3198.

de cette nouvelle voie d'accès efficace et douce, offrant un accès inédit à des aldimines α -chirales benzyliques et non benzyliques, a constitué le point de départ de plusieurs synthèses totales de produits naturels de la famille des lycorines (Figure 13).

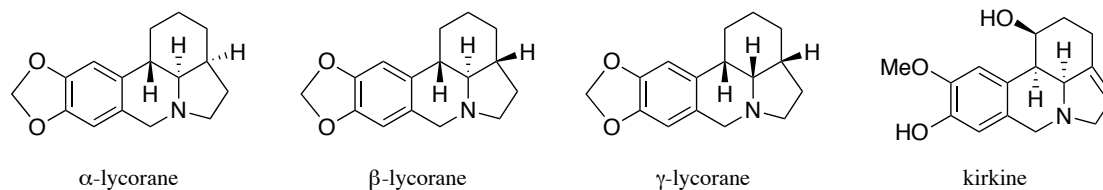


Figure 13 : Molécules synthétisées dans l'équipe

A la suite de ces travaux, nous avons décidé de nous attaquer à la synthèse des acides α -amino β -substitués, présents dans de nombreux composés naturels. D'aspect plus simple, mais dont la synthèse est loin d'être triviale, nous souhaitons développer une voie d'accès modulable et générale. C'est dans ce cadre que nous nous sommes intéressés à la synthèse totale de l'acide jomthonique, un acide aminé modifié isolé en 2012 d'une bactérie actinomycète, de type *Streptomyces*, vivant dans le sol.⁶⁸ Ce produit naturel a une structure assez insolite : la partie hexadiénoïque et la phénylalanine non naturelle, respectivement en vert et orange (Figure 14) ne sont jamais présentes en même temps dans un produit naturel, mais uniquement dans des métabolites microbiens. Nous souhaitons synthétiser la partie amino acide centrale à partir de *N*-sulfinylthioimidate.

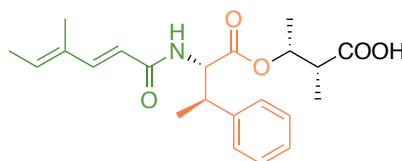


Figure 14 : Structure de l'acide jomthonique

⁶⁸ Igarashi, Y.; Yu, L.; Ikeda, M.; Oikawa, T.; Kitani, S.; Nihira, T.; Bayanmunkh, B.; Panbangred, W. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 986.

CHAPITRE II : SYNTHÈSE D'ACIDES
 α -AMINES β -SUBSTITUÉS À PARTIR DE
N-SULFINYLALDIMINES

Chapitre II : Synthèse d'acides α -aminés β -substitués à partir de *N*-sulfinylaldimines

I. Introduction

Une première partie du travail présenté dans ce manuscrit est dédiée la synthèse d'acides α -aminés β -substitués. Ces acides aminés seraient synthétisés à partir d'une sulfinylaldimine **D**, obtenue par réduction d'un thioimide α -chiral **E**, issu de l'alkylation diastéréosélective du thioimide **F**. Pour cela, il faut maîtriser la synthèse de *N*-sulfinylaldimines α -chirales. L'addition de nucléophiles sur des *N*-sulfinylaldimines a déjà permis la synthèse sélective d'amines α -branchées,⁶⁹ il nous faudra étudier la sélectivité de l'addition de différents nucléophiles sur les *N*-sulfinylaldimines α -chirales **D**, nucléophiles précurseurs de la fonction acide carboxylique (tels que vinyle, cyano, alcyne...) afin de former les acides aminés **A** désirés (Schéma 30).

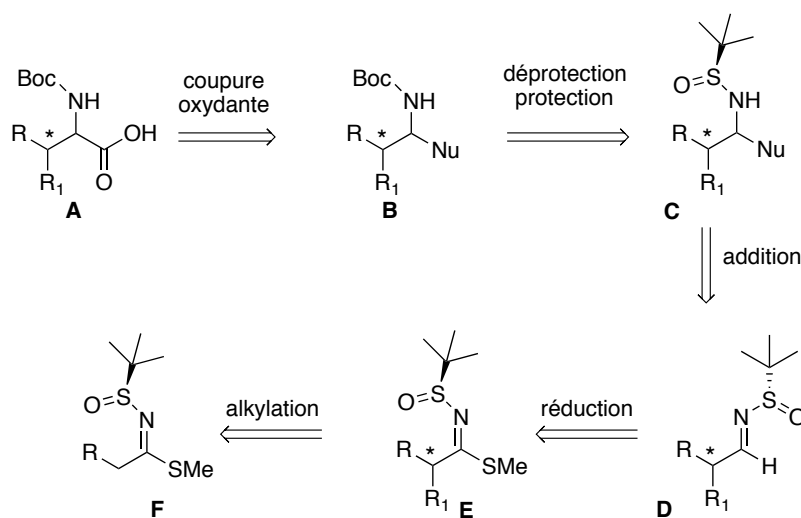


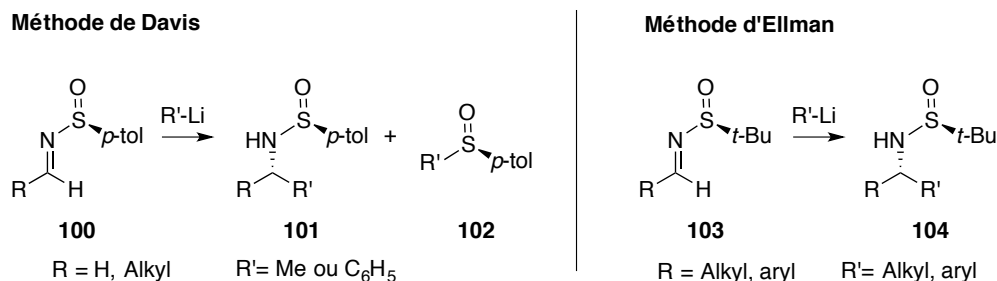
Schéma 30 : Rétrosynthèse pour la formation d'acides aminés β -substitués

⁶⁹ (a) Morton, D.; Stockman, R. A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8869. (b) Pour une revue : Ferreira, F.; Botuha, C.; Chemla, F.; Pérez-Luna, A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1162.

II. Etat de l'art

II.1. Synthèse des *N-tert*-butanesulfinylaldimines

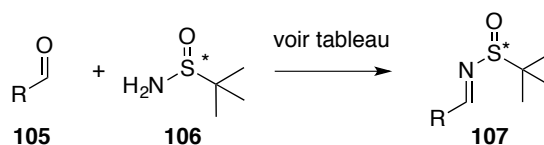
Les *N*-sulfinylimines sont plus stables que les *N*-alkylimines et plus difficilement énolisables. Le groupement sulfinyle électroattracteur active l'électrophilie de l'imine, abaissant la LUMO de la liaison C=N, et facilitant les additions nucléophiles. La chiralité portée par le soufre permet une excellente différenciation faciale de l'imine. Depuis les premiers travaux de Davis sur les *p*-tolylsulfinylaldimines en 1974, elles sont très utilisées pour la synthèse d'amine chirale.⁷⁰ Cependant, sur les dérivés *p*-toluènesulfinyle, un manque de sélectivité a été observé lors de l'addition de nucléophiles basiques. En effet, la réaction de *p*-tolylsulfinylaldimines **100** avec des organolithiens conduit à des mélanges de produits d'addition sur l'aldimine **101** et sur l'atome de soufre **102**. Ellman et son équipe ont résolu ce problème en développant les *tert*-butanesulfinylaldimines **103**, qui supportent l'addition d'organolithiens (et d'autres organométalliques) avec une très bonne régiosélectivité sur la double liaison C=N (Schéma 31).

Schéma 31 : Réaction d'addition sur *p*-tolylsulfinylimines et les *tert*-butanesulfinylimines

Le *N-tert*-butanesulfonamide est ainsi devenu un auxiliaire chiral très utile, possédant plusieurs avantages. Sa capacité à se coordonner à des métaux rend les réactions, dans lesquelles il est engagé, très diastéréosélectives. En plus de contrôler l'addition de nucléophile sur l'imine, c'est aussi un groupement protecteur de l'amine formée.

Au cours des trente dernières années, plusieurs méthodes de synthèses des *N-tert*-butanesulfinylaldimines ont été développées. La principale consiste simplement à condenser un aldéhyde **105** et le *N-tert*butanesulfonamide **106** tout en retirant/piégeant l'eau formée (Tableau 3).

⁷⁰ Davis, F. A.; Friedman, A. J.; Kluger, E. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5000.



Entrée	Eq. aldéhyde	Réactifs	R	Tps de réaction	Rendement
1	1,5-3	MgSO ₄ (5 eq), PPTS cat. ou CuSO ₄ (2 eq)	Ar, alkyl	12-24 h	40-96%
2	1-1,1	Ti(OEt) ₄ (2 eq)	“	2-10 h ou MW, 10-60 min	73-98%
3	4	Yb(OTf) ₃ 10%mol	“	24 h	84-87%
4	1	Cs ₂ CO ₃ (1 eq)	“	4 h	40-75%
5	1,5	NaOH (1 eq), MeOH	Ar	24 h	84-87%
6	1,5	BnBr (2 eq), Zn ⁰ (3 eq)	Ar, alkyl	10 h	56-98%

Tableau 3 : Résumé des conditions employées pour la synthèse de *N*-tertbutanesulfinylaldimines

Les premières conditions développées utilisent un excès de sulfate de magnésium en présence d'un catalyseur acide pour former des aldimines aromatiques et aliphatiques.^{65a} La réaction peut également se faire en présence de CuSO₄, sans combinaison avec un acide de Bronsted (entrée 1). Par la suite, l'utilisation de Ti(OR)₄ comme acide de Lewis et agent desséchant, est devenue la méthode la plus générale pour accéder aux *N*-tertbutanesulfinylaldimines.^{65b} Par chauffage micro-ondes les aldimines sont obtenues avec de très bon rendements et des temps de réaction beaucoup plus courts. Deux équivalents d'alkoxyde de titane sont nécessaires pour obtenir une réaction complète.⁷¹ Le triflate d'ytterbium a aussi montré son efficacité dans cette réaction. Malgré la nécessité d'un grand nombre d'équivalents d'aldéhyde, les rendements sont supérieurs à 84% (entrée 3).⁷² La condensation peut également se faire en conditions basiques comme avec le carbonate de césium. Le carbonate de césium active le sulfinamide et non l'aldéhyde comme précédemment,⁷³ cependant les rendements restent modestes (40-75%). D'autres conditions basiques ont été rapportées en 2007, efficaces pour des aldimines aromatiques (entrée 5) via l'utilisation de soude dans le méthanol.⁷⁴ Enfin, le zinc en présence de bromure de benzyle s'avère être aussi une méthode douce et efficace pour l'obtention d'imines chirales.⁷⁵ Dans un

⁷¹ Collados, J. F.; Toledano, E.; Guijarro, D.; Yus, M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5744.

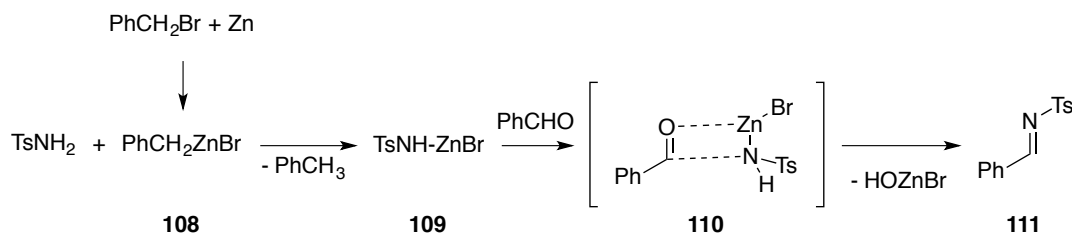
⁷² Jiang, Z. Y.; Chan, W. H.; Lee, A. W. M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1081.

⁷³ Higashibayashi, S.; Tohmiya, H.; Mori, T.; Hashimoto, K.; Nakata, M. *Synlett* **2005**, 457.

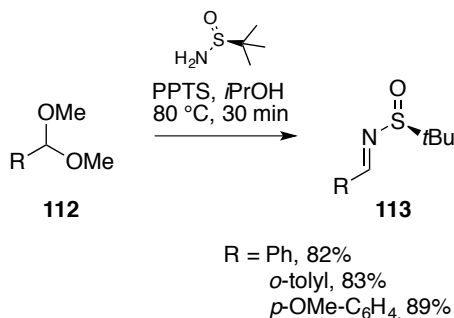
⁷⁴ Ardej-Jakubisiak, M.; Kawecki, R.; Swietlinska, A. *Tetrahedron : Asymmetry.* **2007**, *18*, 2507.

⁷⁵ Fan, R.; Pu, D.; Wen, F.; Ye, Y.; Wang, X. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3623.

premier temps, l'espèce nucléophile **108**, est générée *in situ* par réaction entre le bromure de benzyle et le zinc. Puis, le *p*-tosylsulfonamide est déprotoné par ce nucléophile qui agit comme une base. Enfin, le nouvel intermédiaire zincique **109** formé, joue le rôle d'acide de Lewis pour activer le benzaldéhyde, ce qui favorise un état de transition **110** à quatre centres (Schéma 32). Le produit de condensation **111** est obtenu avec de bons rendements (entrée 6).

Schéma 32 : Condensation du benzaldéhyde avec le *p*-tolylsulfonamide

Récemment, une méthode pour préparer des sulfinylimines **109** a été développée au laboratoire à partir d'acétals **108** par chauffage micro-ondes.⁷⁶ Cette nouvelle méthode permet d'utiliser une quantité catalytique d'un acide faible, sans desséchant. En plus du temps de réaction très court, une simple filtration sur silice du brut réactionnel suivie de l'évaporation des solvants conduisent aux imines pures (Schéma 33).

Schéma 33 : Synthèse de *N*-tert-butanesulfinylaldimine par chauffage micro-ondes

Différentes méthodes existent pour synthétiser des *N*-sulfinylaldimines avec des bons rendements. Cependant, dans plusieurs cas les réactifs sont en excès, les temps de réactions sont longs.

⁷⁶ Verrier, C.; Carret, S.; Poisson, J.-F. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2018**, *6*, 8563.

II.2. Synthèse d'acides aminés à partir de *N*-sulfinylaldimines

II.2.A. Addition d'ion cyanure

L'addition d'acide cyanhydrique sur des imines est une stratégie directe pour la synthèse asymétrique d'acides aminés. La réaction historique de Strecker semble attrayante par sa simplicité mais l'utilisation de l'acide cyanhydrique, un gaz toxique voire mortel, est dangereuse. Depuis les premiers travaux, la réaction de Strecker⁷⁷ a été optimisée et testée sur différents substrats dans différentes conditions catalytiques.⁷⁸ Les catalyseurs les plus courants sont des métaux associés à des ligands chiraux (Zr, Ti). Des résines ou des peptides sont également utilisés comme catalyseurs (Schéma 34). Dans toutes ces études de bons rendements et de bonnes stéréosélectivités ont été décrits.⁷⁹

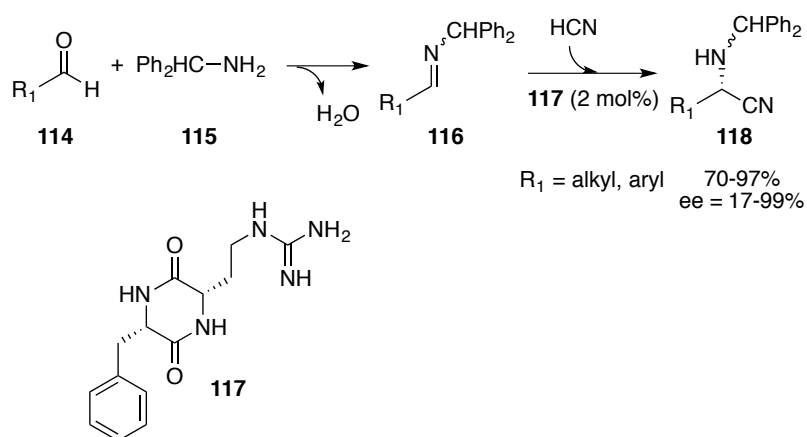


Schéma 34 : Exemple de préparation d'amino-nitrile

Pour remplacer l'acide cyanhydrique, différentes sources de nitrile existent : comme le cyanure de triméthylsilyle (TMSCN)⁸⁰ ou le cyanure de diéthylaluminium (Et₂AlCN).⁸¹

⁷⁷ (a) Strecker, A. *Ann. Chem. Pharm.* **1850**, 75, 27. (b) Harada, K. *Nature*, **1963**, 200, 1201.

⁷⁸ (a) Iyer, M. S.; Gigstad, K. M.; Namdev, N. D.; Lipton, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4910. (b) Ishitani, H., Komiyama, S., Kobayashi, S. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 3186. (c) Krueger, C. A.; Kuntz, K. W.; Dzierba, C. D.; Wirschun, W. G.; Gleason, J. D.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4284. (d) Ishitani, H.; Komiyama, S.; Hasegawa, Y.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 762. (e) Sigman, M. S.; Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2000**, 39, 1279. (f) Postel, D.; Nhien, A. N. V.; Pillon, M.; Villa, P.; Ronco, G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6403.

⁷⁹ Pour une revue : Gröger, H. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2795.

⁸⁰ (a) Kunz, H.; Sager, W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 557. (b) Kunz, H.; Sager, W. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4397.

⁸¹ (a) Davis, F. A.; Reddy, R. E.; Portonovo, P. S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9351. (b) Davis, F. A.; Portonovo, P. S.; Reddy, R. E.; Chiu, Y. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 440. (c) Davis, F. A.; Lee, S.; Zhang, H.; Fanelli, D. L. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8704. (d) Kaur, P.; Pindi, S.; Wever, W.; Rajale, T.; Li, G. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 4330.

L'utilisation de TMSCN est une alternative un peu plus sûre à HCN, et conduit à la formation diastéréosélective d' α -amino nitrile. Les conditions de cette réaction sont douces, peu sensibles à l'humidité et à l'oxygène. Les produits sont synthétisés avec d'excellents rendements.

Le cyanure de triméthylsilyle a été additionné sur des 2-aziridinyl *p*-tolylsulfinimines **119** en présence d'une quantité catalytique de fluorure de césium.⁸² Ces conditions ont permis d'obtenir les produits d'additions de façon diastéréosélective. Le composé **120** a été obtenu par cristallisation avec un très bon excès diastéréoisomérique. Le cycle aziridine est ensuite ouvert par réaction avec du 4-chlorothiophénol, pour former le benzylamino nitrile **121** (Schéma 35).

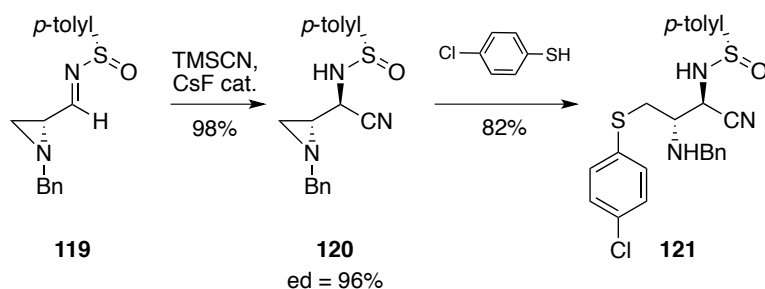
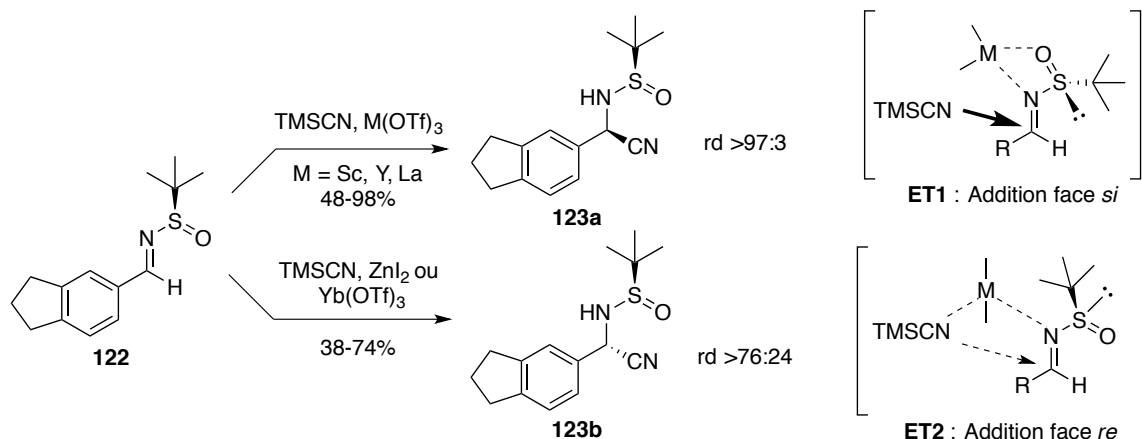


Schéma 35 : Addition de TMSCN sur la 2-aziridinyl *p*-tolylsulfinimine **119**

L'addition de TMSCN peut également se faire en présence d'un acide de Lewis. En fonction des acides de Lewis utilisés, une inversion de la diastéréosélectivité a été observée. Pour expliquer ce phénomène, les auteurs postulent le passage par deux états de transition différents. Le métal peut être chélaté à la fois par l'azote et par l'oxygène conduisant le nucléophile à approcher sur la face *Si*, à l'opposé du *tert*-butyle, dans un état de transition ouvert (**ET1**). Pour expliquer l'attaque sur la face *re*, une simple complexation par l'azote est invoquée combinée à une pré-complexation du nucléophile (**ET2**), ce qui change l'orientation du groupement *tert*-butyle et conduit à l'addition sur la face *re* de l'imine (Schéma 36).⁸³

⁸² (a) Li, B. F.; Yuan, K.; Zhang, M. J.; Wu, H.; Dai, L. X.; Wang, Q. R.; Hou, X. L. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6264. (b) Harms, K.; Marsch, M.; Oberthür, M.; Schüler, P. *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Rep. Online* **2009**, *65*, o2741.

⁸³ Mabic, S., Cordi, A. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8861.



L'acidité et la basicité des métaux utilisés, ont donc une influence notable sur la sélectivité puisque des diastéréoisomères différents sont obtenus selon le métal. En fonction de leur position dans le tableau périodique, des sélectivités différentes sont observées : à partir du groupe IIIB une sélectivité élevée (>97 :3) est observée, et plus on se déplace sur la droite du tableau plus le ratio est inversé (Tableau 4).

IIA	IIIB	IVB	IIB	IIIA	IVA
				BF ₃ OEt ₂ 123a :123b 32 :68	
MgCl ₂ 123a :123b 82 :18				AlCl ₃ 123a :123b 57 :43	
	Sc(OTf) ₃ 123a :123b 97 : 3	Ti(OiPr) ₄ 123a :123b 83 :17	ZnI ₂ 123a :123b 24 :76		
	Y(OTf) ₃ 123a :123b 98 :2	Zr(OtBu) ₄ 123a :123b 81 :19			SnCl ₄ 123a :123b 35 :65
	La(OTf) ₃ 123a :123b 98 :2				Yb(OTf) ₃ 123a :123b 20 :80

Tableau 4 : Tableau périodique simplifié

Davis et ses collaborateurs ont utilisé le cyanure de diéthylaluminium (Et₂AlCN). La complexation de l'oxygène du groupe sulfinyle avec l'aluminium active l'imine **124** et organise l'addition du groupement cyano dans un état de transition de type chaise (Zimmerman-Traxler) (Schéma 37).⁸¹

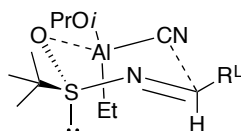
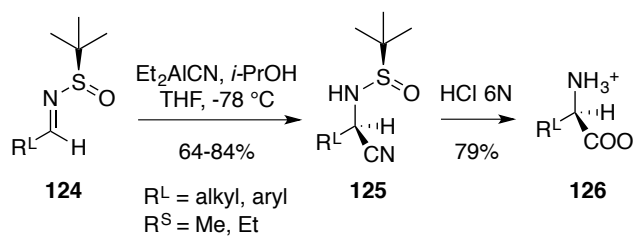


Schéma 37 : Etat de transition supposé avec Et_2AlCN

Une fois les composés cyano-sulfinamides **125** synthétisés, leur hydrolyse conduit aux acides aminés correspondants **126**, mais l'épimérisation du centre asymétrique a parfois été observée.^{81b}

Enfin, des cyanures d'acyles masqués (MAC = masked acyl cyanide) ont été utilisés pour synthétiser des dérivés d'acides α -aminés ou des peptides de façon diastéréo- et énantiosélective.⁸⁴ Cette méthode est efficace sur les imines protégées par un Boc ou par un tosylo mais également sur les *N*-*tert*-butanesulfinylaldimines (Schéma 38).

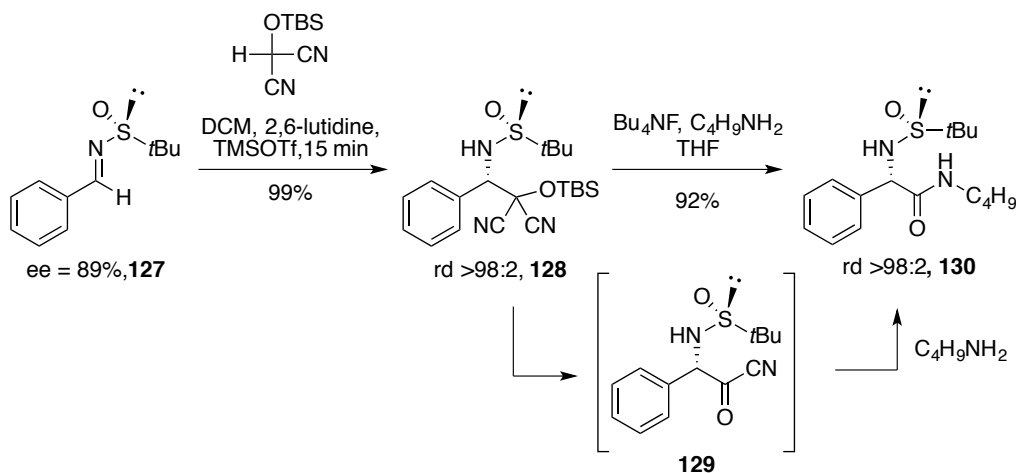


Schéma 38 : Addition de MAC sur des *N*-*tert*-butanesulfinylaldimines

L'addition de MAC se fait en présence d'une base, la 2,6-lutidine et d'un acide de Lewis (TMSOTf). Le proton des cyanures d'acyles masqués, est assez acide pour être déprotoné par une base faible. Un cyanure d'acyle **129** peut être formé par action d'ion fluorure sur le produit

⁸⁴ (a) Nemoto, H.; Ma, R.; Moriguchi, H.; Suzuki, I.; Shibuya, M. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *611*, 445. (b) Nemoto, H.; Moriguchi, H.; Ma, R.; Kawamura, T.; Kamiya, M.; Shibuya, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 383. (c) Yang, K. S.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16148.

d'addition **128**, et piégé par différents nucléophiles, une amine dans le cas présent. Le nucléophile peut aussi être un acide aminé ou un alcool.

II.2.B. Addition d'acétylures

La synthèse de propargylamines chirales a été décrite par Hou et son équipe.⁸⁵ Les amines **132** sont obtenues avec de bons rendements et de bonnes diastéréosélectivités lors de la réaction d'addition des acétylures lithiés sur les imines. Par la suite, différentes équipes se sont intéressées à ce type de réaction. Il a été mis en évidence que l'utilisation d'acétylures de magnésium améliorerait la diastéréosélectivité.⁸⁶ Il est aussi possible d'inverser complètement la sélectivité en utilisant des silicates acétyléniques avec une quantité catalytique d'alcoolate de potassium qui joue le rôle de base de Lewis.⁸⁷

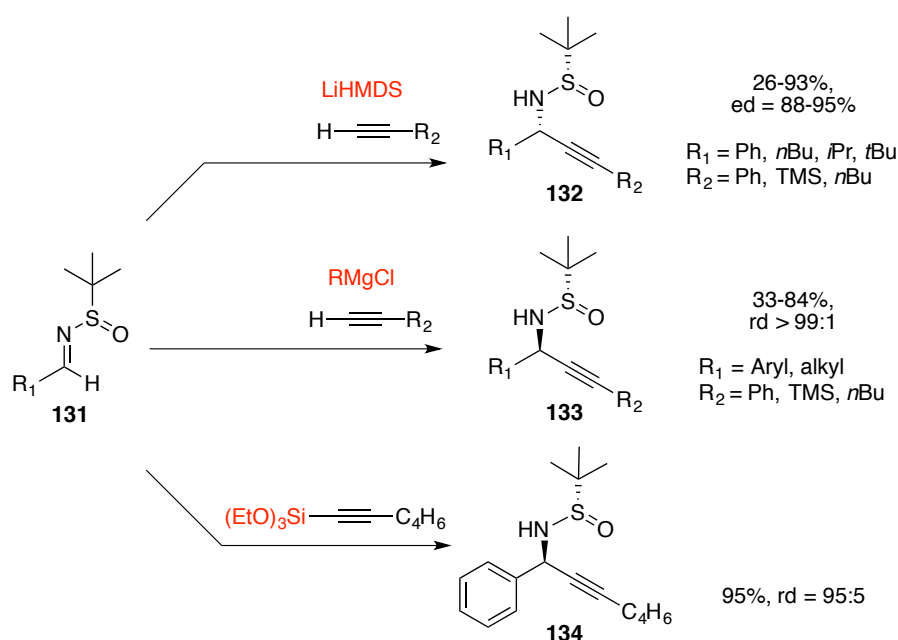


Schéma 39 : Différentes méthodes d'additions d'acétylures

L'addition d'éthers d'ynols a été étudiée au laboratoire. En fonction des conditions utilisées, organolithien ou magnésien, ou organolithien en présence de BF_3 , une inversion de diastéréosélectivité a été observée, offrant les produits d'addition avec de très bons rendements et sélectivités (Schéma 40).⁸⁸

⁸⁵ Ding, C. H.; Chen, D. D.; Luo, Z. B.; Dai, L. X.; Hou, X. L. *Synlett* **2006**, 8, 1272.

⁸⁶ Chen, B. L.; Wang, B.; Lin, G. Q. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 941.

⁸⁷ Lettan, R. B.; Scheidt, K. A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3227.

⁸⁸ (a) Verrier, C.; Carret, S.; Poisson, J. F. *Org. Lett.* **2012**, 14, 5122. (b) Verrier, C.; Carret, S.; Poisson, J. F. *Monats. Chem. - Chem. Mon.* **2013**, 144, 455. (c) Verrier, C.; Carret, S.; Poisson, J. F. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 1875.

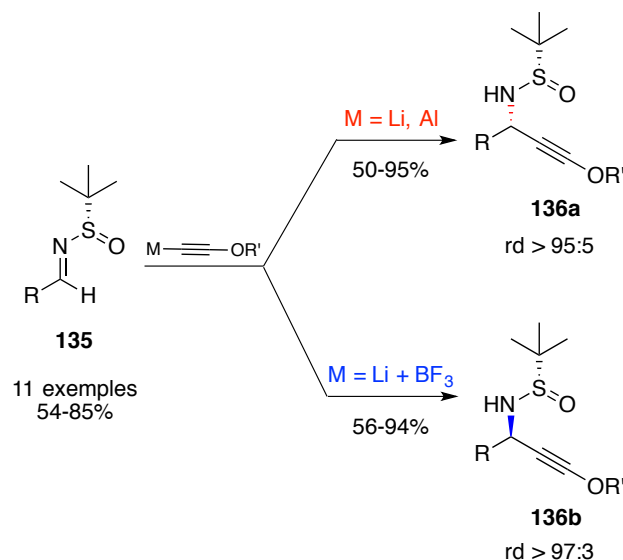


Schéma 40 : Addition d'acétylures oxygénés sur les *N*-tert-butanesulfinylaldimines

La coupure oxydante de la triple liaison pour obtenir un acide peut être réalisée par ozonolyse ou avec du ruthénium (RuO_2 / oxone⁸⁹ ou RuCl_3 associé à de l'iode)⁹⁰ (Schéma 41).

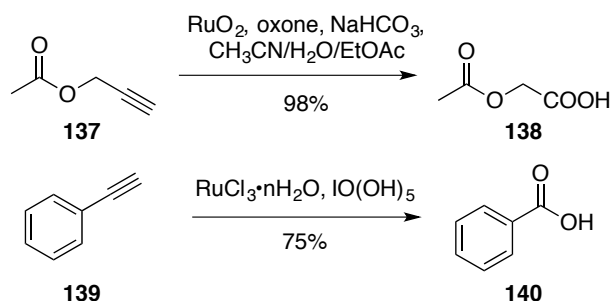


Schéma 41 : Exemples d'oxydations de double liaison

II.2.C. Réactions d'additions d'anions vinyliques

II.2.C.1. Le furane

En 2001, Ellman rapport l'addition de 2-lithiofurane sur des *N*-tert-butanesulfinylecétimines avec de très bonnes sélectivités. L'oxydation du furane a alors conduit à la formation d'acides aminés quaternaires.⁹¹ Cette stratégie a été utilisée sur des *N*-sulfinylaldimine pour la construction de la 2''-epi-polyoxine J, un antibiotique.⁹² Le lithiofurane est formé par déprotonation du furane par le *n*BuLi. Cet anion est ensuite additionné sur l'aldimine **141** pour donner le composé **142** avec 92% de rendement et une excellente

⁸⁹ Yang, D., Chen, F., Dong, Z. M., Zhang, D. W., *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2221.

⁹⁰ Griffith, W. P.; Shoair, A. G.; Suriaatmaja, M. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 3091.

⁹¹ Borg, G.; Chino, M.; Ellman, J. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1433.

⁹² (a) Luo, Y. C.; Zhang, H. H.; Liu, Y. Z.; Cheng, R. L.; Xu, P. F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1174. (b) Luo, Y. C.; Zhang, H. H.; Xu, P. F. *Synlett* **2009**, 2009, 833.

diastéréosélectivité (Schéma 42). Après une suite d'étapes, le furane est transformé en acide **144** par oxydation avec RuCl_3 , NaIO_4 .

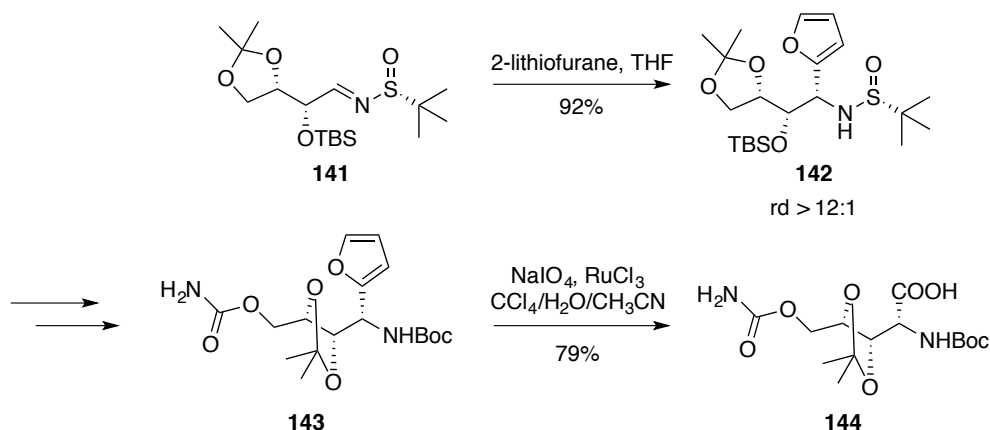


Schéma 42 : Exemple d'addition de 2-lithiofurane sur l'imine **141**

Dans le but de synthétiser des azaspiro[3.3]heptane, Carreira a également eu recours à cette séquence.⁹³ La sulfinylaldimine **146** est obtenue à partir de l'aldéhyde **145**, puis comme précédemment, le 2-lithiofurane est additionné, conduisant cette fois à un mélange (1:1) des deux diastéréoisomères. Après une étape de cyclisation conduisant au bicyclic azaspiranique **148**, le furane est de nouveau oxydé en acide carboxylique par RuO_4 . Au cours de cette étape, le sulfinamide est oxydé en busyle (Schéma 43).

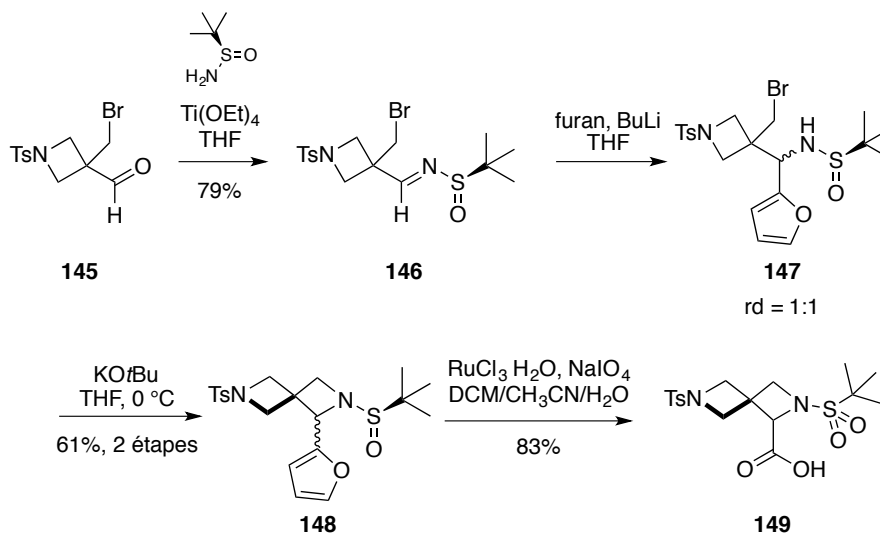


Schéma 43 : Formation d'azaspiro[3.3]heptane

Ce groupement busyle nécessite de l'acide trifluorométhanesulfonique (TfOH) pour sa déprotection. Cet acide très fort peut conduire à la dégradation de molécules portant des groupements sensibles.

⁹³ Burkhard, J. A.; Guérot, C.; Knust, H.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 66.

II.2.C.2. Addition d'éthers d'énols

Entre 2011⁹⁴ et 2014,⁹⁵ plusieurs brevets ont été déposés sur la synthèse d'agents thérapeutiques agissant contre les troubles neurodégénératifs. Ces synthèses impliquent des réactions où l'éthoxyvinyle de lithium est additionné sur des sulfinylcétimines.

L'éther d'énol est déprotoné à basse température, puis l'éthoxyvinyle de lithium **153** est additionné sur la *N-tert*-butanesulfinylcétimine **150**, conduisant au produit d'addition avec des rendements de l'ordre de 70% et de bonnes diastéréosélectivités (Schéma 44). L'ozonolyse de l'éther d'énol, suivie d'un traitement réducteur, conduit à l'ester éthylique **152**. De la pyridine est ajoutée lors de l'ozonolyse, à la fois pour piéger les petites quantités d'acide générées, et aussi pour limiter l'oxydation de la copule chirale, sulfinyle en sulfonyle.

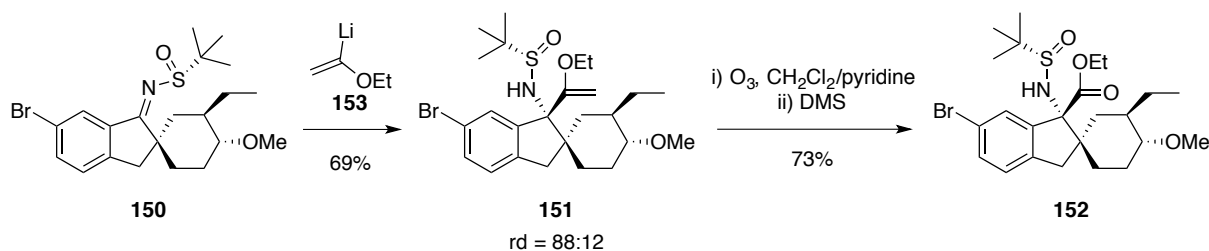


Schéma 44 : Exemple d'addition sur des cétimines

L'addition d'éthers d'énols lithiés n'a pas encore été rapportée sur des sulfinylaldimines ; une séquence similaire d'addition, ozonolyse puis saponification de l'ester serait intéressante dans le cadre de notre projet.

II.2.C.3. Addition d'allénylmétaux

L'addition de méthoxyallènes lithiés sur des aldimines a été utilisée pour la synthèse de dérivés de pyrroles. Dans les travaux de Reissig,⁹⁶ l'addition sur l'aldimine **156** portant un groupe phényléthyle se fait avec une faible stéréosélectivité (56:44). En revanche, lorsque l'organolithien **155** est mis en réaction avec la *N*-benzylimine **157**, dérivée du (*R*)-glycéraldéhyde, une sélectivité est observée en faveur du composé *syn* **159** qui est en mélange 1:1 avec le produit de cyclisation **160** (Schéma 45).^{96a}

⁹⁴ Cacatian, S. *et al.* U.S. 2011/0071126 A1, March 24, 2011.

⁹⁵ (a) Bukhtiyarov, Y. *et al.* U.S. Patent WO 2013/134085 A1, September 12, 2013. (b) Bukhtiyarov, Y. *et al.* US 2014/0057927 A1, February 27, 2014.

⁹⁶ (a) Amombo, M. O.; Hausherr, A.; Reissig, H. U. *Synlett* **1999**, 1999, 1871. (b) Hausherr, A.; Reissig, H. U. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2018, 4071. (c) Hausherr, A.; Zimmer, R.; Reissig, H. U. *Synthesis* **2019**, 51, 486.

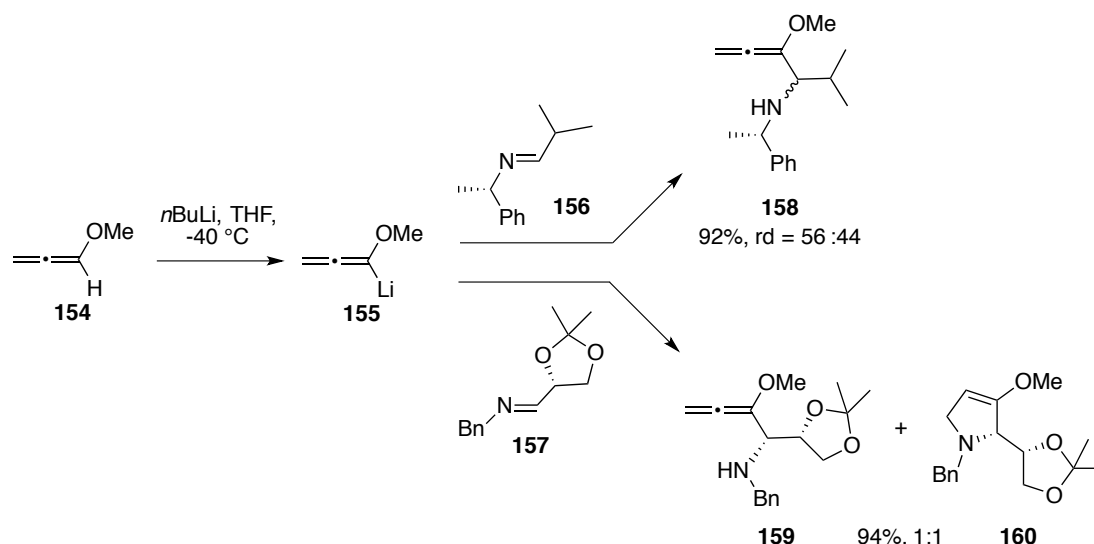


Schéma 45 : Addition de 1-méthoxyallényl lithium sur des imines

La copule chirale phényléthyle sur l'azote ne permet pas de contrôler l'addition du lithio méthoxyallène, mais la chiralité sur le carbone en position α de l'azote le permet selon un modèle de sélectivité de type Felkin-Ahn.

Les auteurs ont également montré que l'addition de méthoxyallène lithié sur la tosylaldimines **161** conduit au composé **162** avec un rendement modéré. L'ozonolyse de la partie allène conduit à l'ester **163**, avec un bon rendement de 73%.

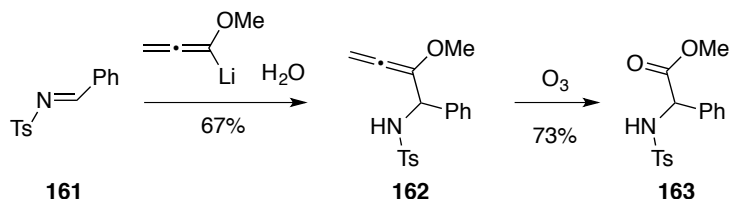


Schéma 46 : Formation d'ester à partir de *N*-tosylaldimine

Aucune addition de méthoxyallène n'a été rapportée sur des *N-tert*-butanesulfinylaldimines.

II.2.D. Addition de vinyle

Au cours de la synthèse d'inhibiteurs de la cystéine protéase, Ellman a reporté l'addition de vinyl Grignard sur des *N-tert*-butanesulfinylaldimines **164**.⁹⁷ Les amines allyliques sont obtenues avec des rapports diastéréoisomériques supérieurs ou égaux à 88:12 (Schéma 47). Cette addition a été utilisée dans plusieurs synthèses de produits naturels.

⁹⁷ Lee, A.; Ellman, J. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3707.

Un groupement vinyle peut facilement être oxydé en acide carboxylique dans différentes conditions réactionnelles. L'oxydation du chlorure de ruthénium (III) par le périodate de sodium forme *in situ*, le tétroxyde de ruthénium. Ce dernier est un agent oxydant couramment utilisé pour l'oxydation de différents groupes comme les alcènes.⁹⁹ De façon générale, un mélange de trois solvants est utilisé : le tétrachlorométhane, l'acétonitrile, et l'eau. Ces solvants aident à la solubilisation des réactifs et interviennent dans le cycle catalytique comme ligands. Les rendements de ces réactions sont assez bons (Schéma 49).

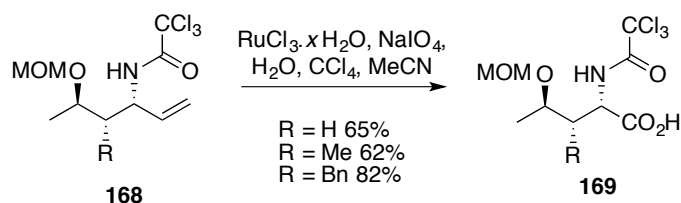


Schéma 49 : Oxydation d'un alcène par $\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$

En 2017, une séquence de réaction isomérisation/oxydation en présence d'un même catalyseur est proposée. Le groupement vinyle est obtenu par isomérisation de l'allyle **170**, en présence du catalyseur de Grubbs II.¹⁰⁰ Le brut de cette première étape est engagé dans une réaction d'oxydation en présence de NaIO_4 . Le périodate de sodium oxyde le ruthénium toujours présent, permettant ainsi l'oxydation de la double liaison pour former l'acide carboxylique **171** (Schéma 50). Une suroxydation du soufre de la copule a lieu dans ces conditions.

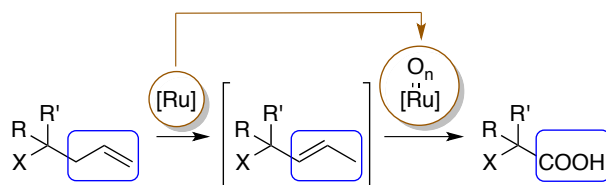
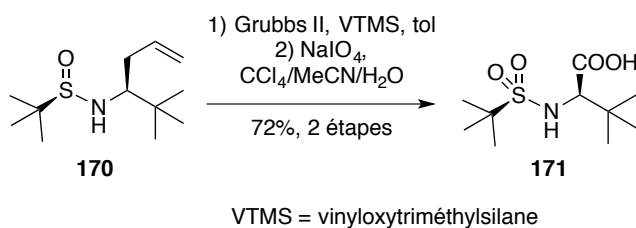


Schéma 50 Isomérisation et oxydation de la double liaison

⁹⁹ Swift, M. D.; Sutherland, A. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3889.

¹⁰⁰ Liniger, M.; Liu, Y.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 13944.

Le couple $\text{NaIO}_4/\text{KMnO}_4$ est également utilisé pour oxyder les alcènes. Par exemple, la dernière étape de synthèse de la belactosine A est une oxydation de la double liaison du composé **172** par $\text{NaIO}_4/\text{KMnO}_4$ (Schéma 51).¹⁰¹

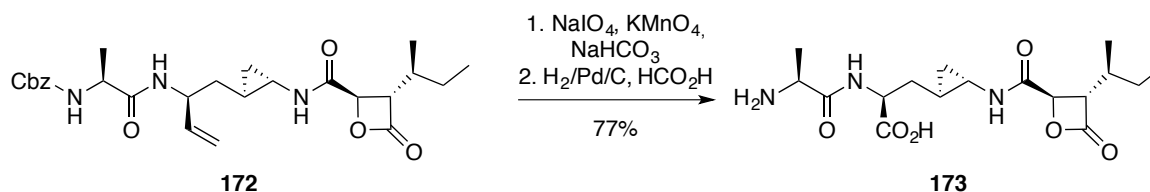


Schéma 51 : Dernière étape de synthèse de la belactosine A

Le permanganate de potassium (KMnO_4) est un oxydant très puissant. Généralement, selon les conditions opératoires, différents produits peuvent être obtenus : un diol, si la réaction se fait à basse température ou un acide si le KMnO_4 est concentré à chaud. Le permanganate de potassium est utilisé dans la synthèse stéréosélective de monosaccharides.¹⁰² La coupure oxydante de la double liaison terminale de **174** par KMnO_4 dans l'acétone, à 0 °C, conduit à l'acide carboxylique **175** avec un rendement de 88% (Schéma 52).

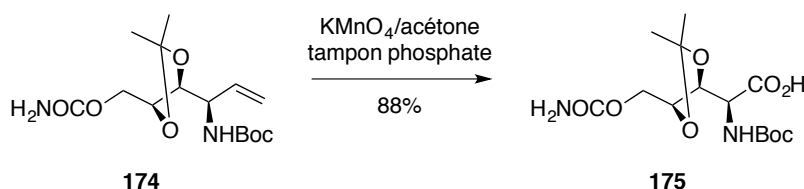


Schéma 52 : Etape de synthèse d'un monosaccharide

Cependant, son utilisation comporte quelques inconvénients : la suroxydation des composés est souvent observée et KMnO_4 est très peu sélectif.

D'autres méthodes peuvent être envisagées pour oxyder la double liaison :

- L'ozonolyse, suivie des conditions de Pinnick, est également une méthode pour synthétiser des acides carboxyliques à partir d'alcènes. Lors de la synthèse de l'acide polyoxamique,¹⁰³ Ichikawa utilise l'ozone pour oxyder une double liaison, et l'aldéhyde formé est ensuite directement mis en réaction avec le chlorite de sodium, en présence d'un tampon hydrogénophosphate de sodium et de 2-méthylbut-2-ène pour conduire à l'acide **177** (Schéma 53).

¹⁰¹ Yoshida, K.; Yamaguchi, K.; Sone, T.; Unno, Y.; Asai, A.; Yokosawa, H.; Matsuda, A.; Arisawa, M.; Shuto, S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3571.

¹⁰² Mukaiyama, T.; Suzukib, K.; Yamada, T. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 265.

¹⁰³ Ichikawa, Y.; Ito, T.; Isobe, M. *Chem. - Eur. J.* **2005**, *11*, 1949.

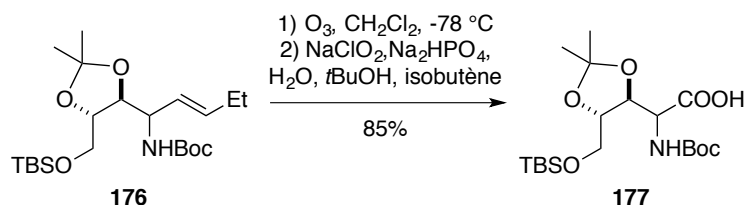


Schéma 53 : Etape de la synthèse de l'acide polyoxamique

• Un autre oxydant classique des doubles liaisons est le tétroxyde d'osmium (OsO_4). L'oxydation de Lemieux-Johnson met en jeu OsO_4 , en quantité catalytique avec le périodate de sodium ($NaIO_4$) comme co-catalyseur, présent en quantité stœchiométrique. Ces conditions conduisent à la formation d'un aldéhyde **179** (Schéma 54).¹⁰⁴ Même s'ils sont utilisés en faible quantité, les composés à base d'osmium restent très coûteux et très toxiques.

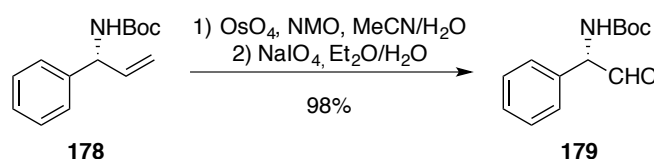


Schéma 54 : Exemple d'oxydation d'alcène en présence d'osmium

III. Synthèse de *N-tert*-butanesulfinylaldimines α -chirales

Dans cette partie, nous allons nous intéresser à l'accès aux *N-tert*-butanesulfinylaldimines α -chirales, en présentant les différentes voies d'accès, et les travaux précédents du laboratoire.

III.1. Voie d'accès existantes

Une première idée pour fonctionnaliser ces imines en alpha serait une séquence déprotonation, ajout d'un électrophile. Si la déprotonation de cétimines génère bien une métaloénamine qui peut être fonctionnalisée avec des aldéhydes ou cétones par addition 1,2 ou 1,4, Ellman a montré que les sulfinylaldimines **180** mises en présence de base menaient à leur auto-condensation **181**, ne permettant pas d'alkyler ces imines en alpha (Schéma 55).¹⁰⁵

¹⁰⁴ Atobe, M.; Yamazaki, N.; Kibayashi, C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5595

¹⁰⁵ Schenkel, L. B.; Ellman, J. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3621.

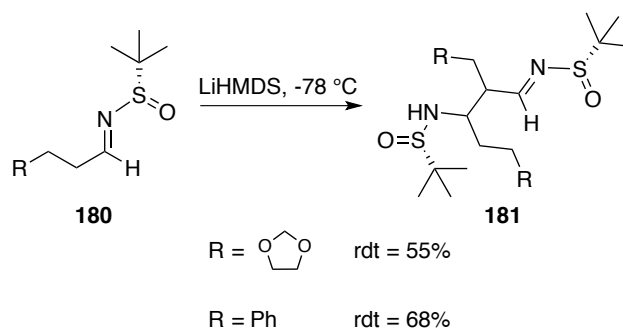


Schéma 55 : Réaction d'auto-condensation des aldimines

Une solution alternative à l'alkylation directe des sulfinylaldimines est la formation des imines à partir des aldéhydes α -chiraux. Les synthèses de quelques imines α chirales ont été décrites ; elles impliquent souvent une alpha fonctionnalisation avec un hétéroatome (Schéma 56).¹⁰⁶

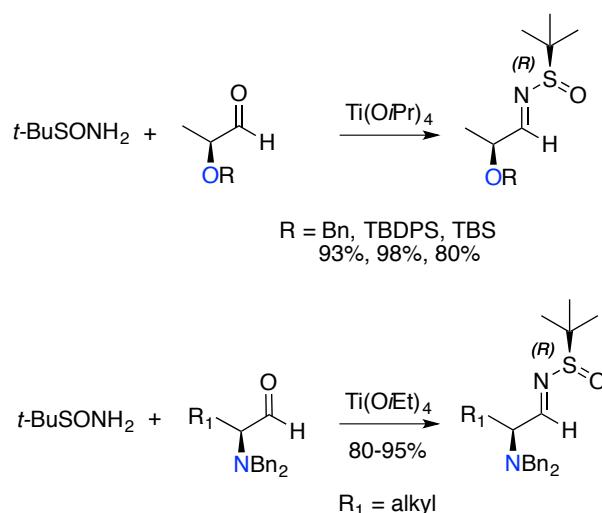


Schéma 56 : *N*-tert-butanesulfinylaldimines synthétisées à partir du « pool » chiral

Cependant des alpha fonctionnalisation avec des alkyles ou aryles sont aussi décrites. Par exemple pour la préparation du *N*-oxyde de la stémaphylline (un alcaloïde extrait de plantes), le composé **185** est obtenu à partir de la thiazolidine **183**. Le retrait de l'auxiliaire chiral d'Evans a posé quelques problèmes, comme de faible rendement et une dégradation du substrat de départ. Pour remédier à cela, l'oxazolidine chirale est éliminée en présence de peroxyde de lithium formé *in situ*, puis l'acide obtenu est réduit par LAH en alcool primaire. Enfin, l'aldéhyde **184** est obtenu par oxydation de l'alcool en présence de TPAP et NMO

¹⁰⁶ (a) Prakash, G. K. S.; Mandal, M.; Schweizer, S.; Petasis, N. A.; Olah, G. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3718. (b) Evans, J. W.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9948.

(Schéma 57). Pour finir, l'aldimine **185** est obtenu par condensation de l'aldéhyde **184** et du sulfonamide.¹⁰⁷

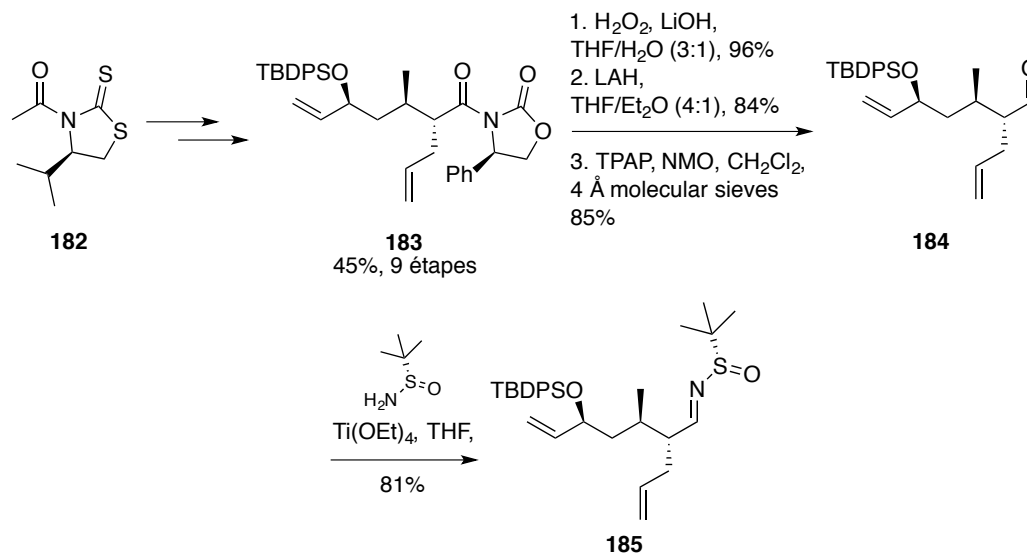


Schéma 57 : Synthèse de la *N*-tert-butanesulfinylaldimine **185**

Dans l'exemple suivant, l'acide **186** est transformé en aldéhyde **187** après six étapes. Celui-ci est ensuite condensé avec le sulfonamide pour conduire à l'aldimine **188** avec un rendement moyen de 62% (Schéma 58).¹⁰⁸ Le sulfate de cuivre et le *p*-toluènesulfonate de pyridinium (PPTS) sont indispensables pour obtenir l'aldimine.

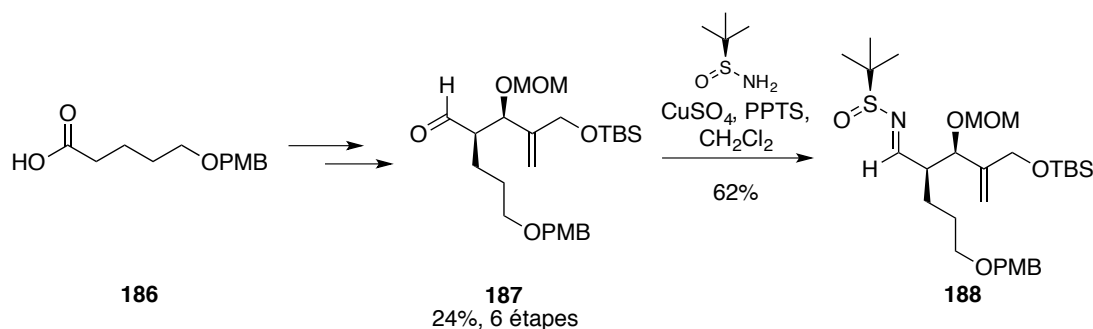


Schéma 58 : Préparation d'aldimine à partir d'acide

Le nitro-alcane **189** est transformé en diméthyl acétal selon les conditions de Nef.¹⁰⁹ Puis, par traitement avec de l'acide trifluoroacétique, l'aldéhyde **190** est obtenu. Le produit **190** brut, est directement engagé dans l'étape de condensation avec le sulfonamide pour former

¹⁰⁷ Schulte, M. L.; Turlington, M. L.; Phatak, S. S.; Harp, J. M.; Stauffer, S. R.; Lindsley, C. W. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 11847.

¹⁰⁸ Liu, Z.; Liu, F.; Aldrich, C. C. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6545.

¹⁰⁹ (a) Nef, J. U. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1894**, *280*, 263. (b) Noland, W. E. *Chem. Rev.* **1995**, *55*, 137.

l'imine **191**, avec une très bonne diastéréosélectivité (Schéma 59).¹¹⁰ Il est important d'engager directement le composé **190** car celui-ci s'épimérise rapidement. Les auteurs précisent néanmoins qu'il pourrait être utilisé partiellement épimérisé car les diastéréoisomères sont séparables dans les étapes suivantes.

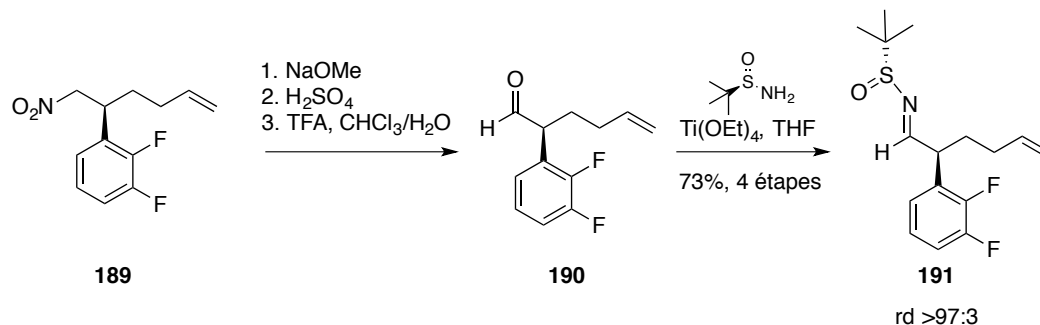


Schéma 59 : Préparation de l'aldimine **191**

Ces différents exemples conduisent tous à la formation de l'aldimine souhaitée. Les différents centres stéréogènes sont formés diastéréosélectivement grâce à la présence d'auxiliaires chiraux. Cependant, un grand nombre d'étapes est nécessaire pour obtenir l'aldéhyde qui sera engagé dans la réaction de condensation et ce dernier est obtenu avec des rendements faibles à modérés. Les exemples suivants montrent également que les rendements de la réaction de condensation sont variables (38% à 81%) d'une molécule à une autre (Schéma 60).^{111, 112}

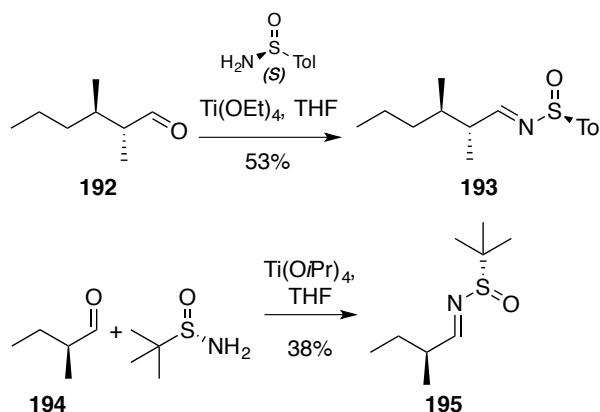


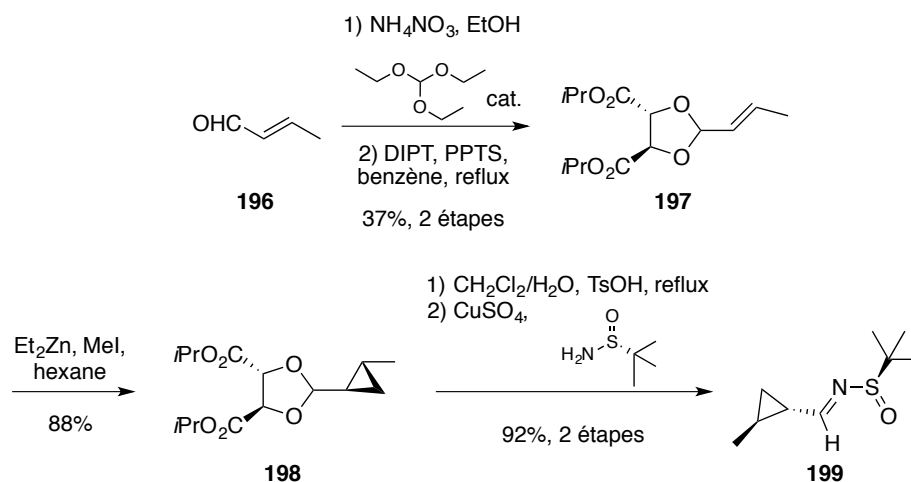
Schéma 60 : Réaction de condensation entre aldéhydes et sulfonamide

¹¹⁰ Luo, G.; Chen, L.; Conway, C. M.; Kostich, W.; Macor, J. E.; Dubowchik, G. M. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5982.

¹¹¹ Yao, Q. Yuan, C. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6962.

¹¹² Zhang, J.; Blazecka, P. G.; Pflum, D. A.; Bozelak, J.; Vrieze, D.; Colbry, N. L.; Hoge, G.; Boyles, D. C.; Samas, B.; Curran, T. T.; Osuma, A. T.; Johnson, P.; Kesten, S.; Schwarz, J. B.; Goodman, A.; Plummer, M.; Akin, A.; Huang, Y.; Lovdahl, M.; Thorpe, A. J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1167.

Dans l'exemple suivant, l'aldimine **199** est obtenue à partir d'aldéhydes initialement protégés sous forme d'acétal cyclique **197**. Le centre asymétrique de l'aldimine **199** est formé lors de la réaction de cyclopropanation asymétrique de Simmons-Smith. L'acétal **198** est déprotégé, ensuite l'aldéhyde est condensé avec le sulfonamide (Schéma 61).¹¹³

Schéma 61 : Synthèse d'aldimine α -chirale

Il est aussi possible d'obtenir les *N*-*tert*-butanesulfinylaldimines α -chirales par réduction contrôlée d'un équivalent amide. Dans ce cadre, Ellman a montré l'alkylation de *N*-sulfinylimidate suivie de la réduction contrôlée de l'imidate.⁶⁴ Les imidates déprotonés peuvent réagir avec différents électrophiles. Au sein de l'équipe, la condensation d'aldéhydes avec des sulfinylimidates a été développée.¹¹⁴ Généralement, les imidates α -fonctionnalisés sont transformés en amides ou en esters. Concernant l'accès aux imines, il n'existe aucun exemple de réduction des *N*-sulfinylimidates en aldimines.

¹¹³ (a) Son, J. B.; Kim, S. N.; Kim, N. Y.; Hwang, M.; Lee, W. S.; Lee, D. H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010**, *31*, 653. (b) Barrow, J. C. *et al.* U.S Patent WO 2005/103043 A1. 3 November **2005**.

¹¹⁴ Bartrum, H. E.; Viceriat, A.; Carret, S.; Poisson, J. F. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1972.

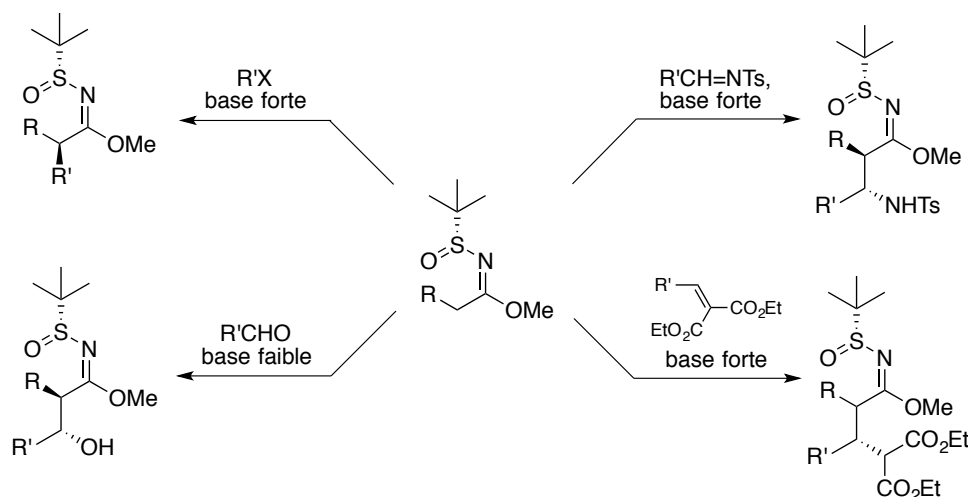


Schéma 62 : α fonctionnalisation des N-sulfinylimides

Un autre équivalent d'amide chiral sont les amidines, dérivées du sulfinylimide. L'imide **200** réagit avec la morpholine en présence d'un catalyseur, le cyanure de sodium, pour conduire à l'amidine **201**. L'amidine peut ensuite être déprotonée par une base forte suivi de l'alkylation diastéréocontrôlée avec différents électrophiles. L'utilisation de Red-Al a permis la réduction contrôlée de l'amidine en aldimine α -chirale **204** (Schéma 63).¹¹⁵

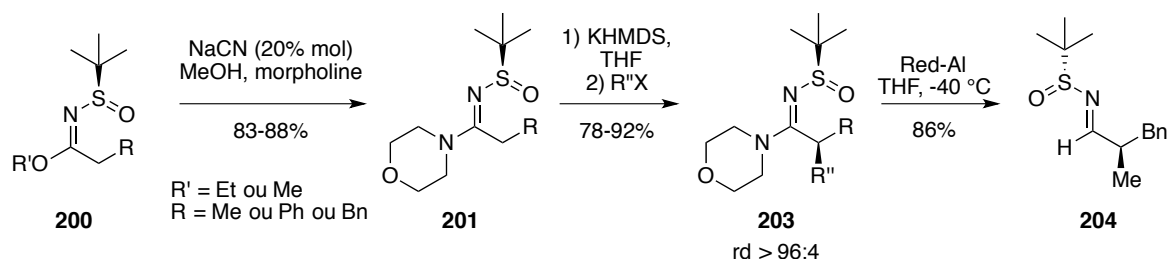


Schéma 63 : Synthèse d'aldimine par réduction d'une amidine

Même si la stratégie développée par l'équipe d'Ellman consistant à effectuer l'alkylation diastéréosélective puis la réduction ménagée en sulfinylamide paraît attractive, un seul exemple a été reporté.

Entre nos mains, les conditions de réduction d'amidines n'ont pas permis d'isoler sélectivement les aldimines correspondantes. Les amines provenant de la sur-réduction ont systématiquement été obtenues en mélange avec les aldimines souhaitées et les amidines de départ. Une voie d'accès alternative aux sulfinylaldimines α -substituées a alors été développée dans notre équipe impliquant l'utilisation de thioimides **205**. Une fois le thioimide alkylé, la liaison C-S a pu être réduite sélectivement pour former les aldimines **207** (Schéma 64).

¹¹⁵ Kochi, T.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15652.

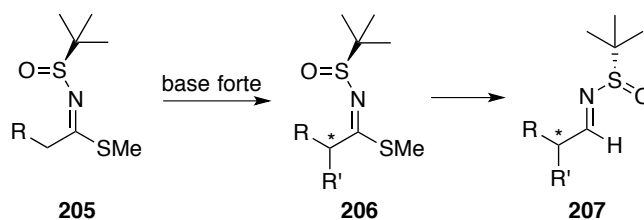


Schéma 64 : Synthèse d'aldimine à partir de thioimide

Une première partie du travail s'est tournée vers l'optimisation de la synthèse de *N*-*tert*-butanesulfinylaldimines α -chirales, intermédiaires clés, de notre étude.

III.2. Préparation des *N*-*tert*-butanesulfinylaldimines α -chirales à partir de thioimides

III.2.A. Synthèse des thioimides

Les thioimides **205** sont obtenus à partir d'esters commerciaux **208**. Dans un premier temps, ces esters sont mis en réaction avec le réactif de Lawesson pour former les thionoesters **209**. Les thionoesters sont ensuite engagés dans une séquence monotope addition du sulfinamide métallé alkylation du soufre qui conduit au thioimide **205** (Schéma 65).

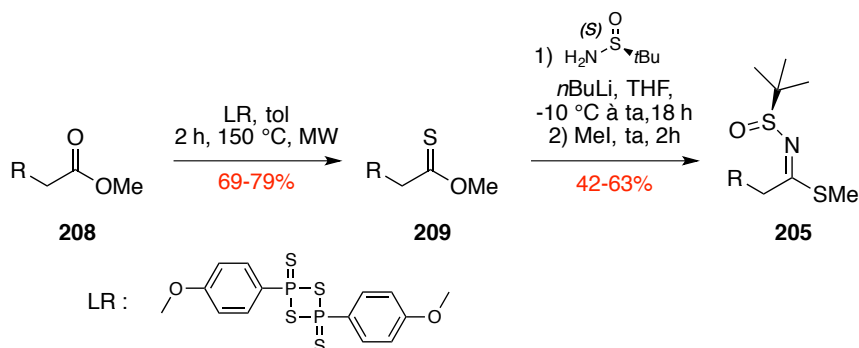


Schéma 65 : Préparation des thioimides

En présence de *n*-BuLi, le sulfinamide de lithium serait formé puis s'additionne sur le thionoester **209a**. Du méthanoate de lithium est alors éliminé, conduisant à la formation du thionoamide **212**. L'alkylation du soufre conduit alors au thioimide **205a**, avec le piégeage de HI par une base (Schéma 66).

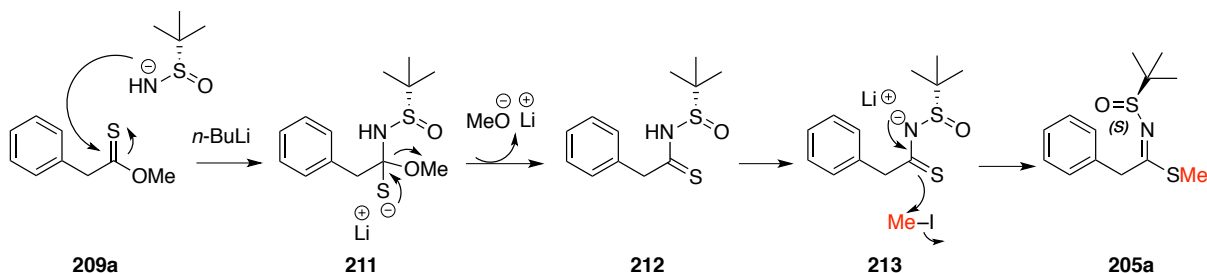


Schéma 66 : Mécanisme pour la formation du thioimide

Lors de différentes manipulations, nous nous sommes aperçus que les rendements de l'étape de thionation étaient insuffisamment reproductibles (Schéma 67). Cela est dû en partie

à la qualité variable réactif de Lawesson (LR) employé, chaque lot est différent et une fois ouvert il se dégrade rapidement.

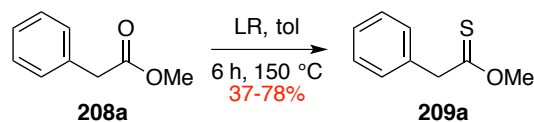


Schéma 67 : Exemple de réaction de thionation

Nous avons tenté de remédier à ce problème par l'utilisation d'un autre réactif soufré, le pentasulfure de diphosphore (P_4S_{10}). En 2002, Curphey décrit l'utilisation de P_4S_{10} combiné à l'hexaméthylidisiloxane (HMDO) pour des réactions de thionation sur des esters, des lactones, des amides et des cétones (Schéma 68).¹¹⁶

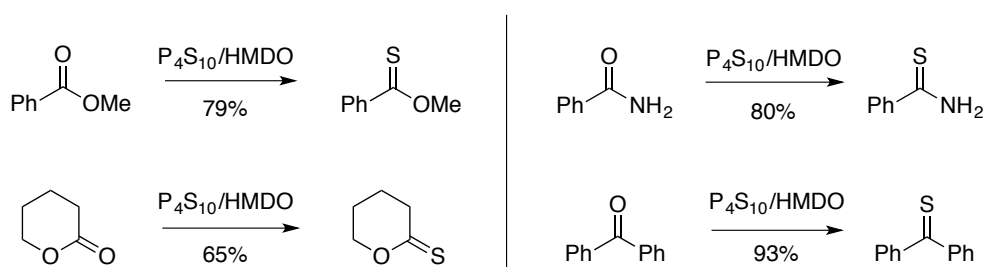
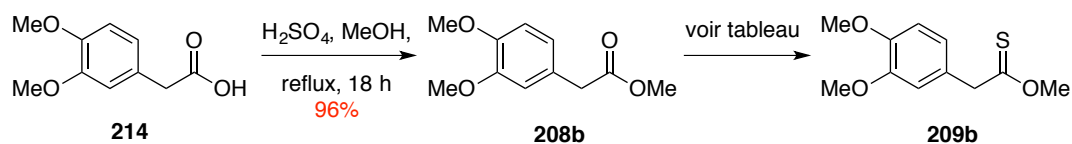


Schéma 68 : Réactions de thionation avec P_4S_{10} /HMDO

Ces conditions ont été testées sur l'ester **208a** avec des rendements obtenus équivalents en thioester. Cependant, le chauffage entraîne la dégradation du réactif P_4S_{10} et ces produits de dégradation dans le mélange brut complexifient la purification, avec finalement une pureté moindre des thioesters finaux.

Ces mêmes conditions ont été testées sur l'ester **208b** : dans ce cas, les rendements sont très inférieurs et les produits finaux, comme précédemment, ne sont pas purs (lignes 1 et 2, Tableau 5).

¹¹⁶ Curphey, T. J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6461.



Entrée	Réactif	Equivalent	Conditions	Rendement	Obs
1	P ₄ S ₁₀ HMDO	0,3 2,2	150 °C, 18 h	51%	209b sale*
2	“	“	150 °C, 1,5 jours	42%	209b sale*
3	LR	0,8	150 °C, 6 h	70%	209b propre

*Présence de produits de dégradation des réactifs soufrés en plus faible quantité

Tableau 5 : Réaction de thionation sur **208b**

Malgré un manque de reproductibilité, la méthode employant le réactif de Lawesson reste pour l'instant encore la plus efficace.

Une large gamme de *N*-sulfinylthioimidates **205** a été synthétisée lors de la thèse de Lorène Crespin, avec différents groupes R₁ et R₂ (Schéma 69).

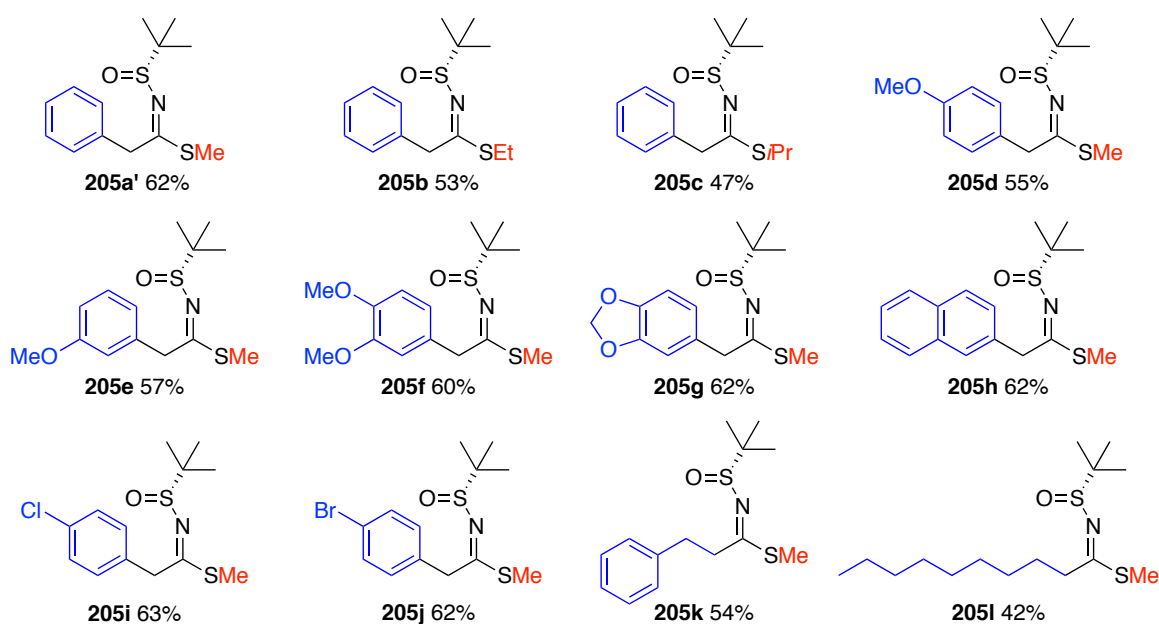
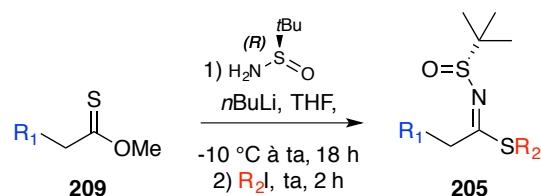


Schéma 69 : *N*-Sulfinylthioimidates préparés précédemment au laboratoire par Lorène Crespin

Les rendements varient entre 42 et 63%, à cause de la formation de sous-produits tels que l'imidate **215** et l'amidine **216** (Figure 16). Les proportions de ces sous-produits varient avec la nature du substrat.

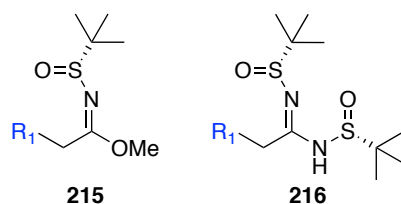


Figure 16 : Imidate et amidine formés au cours de la réaction

Ces deux sous-produits proviennent de réactions compétitives impliquant d'une part le méthanolate de lithium généré après l'addition du sulfinamidure de lithium, et une seconde réaction avec ce même sulfinamidure. Nous avons tenté de supprimer ces sous-produits en insérant un meilleur groupement partant sur le thionoester de départ. Dans un premier temps, le trifluoroéthanol (TFE) nous a semblé intéressant : l'effet inductif attracteur des atomes de fluor faisant du fragment trifluoroéthanolate un bon groupe partant. L'ester **219** a été obtenu facilement à partir du chlorure de phénylacétyle (**217**) et TFE (**218**) en présence de pyridine (73%).¹¹⁷ Cependant, malgré de multiples essais, la réaction de thionation de cet ester n'a pas permis d'isoler le thionoester attendu (Schéma 70).

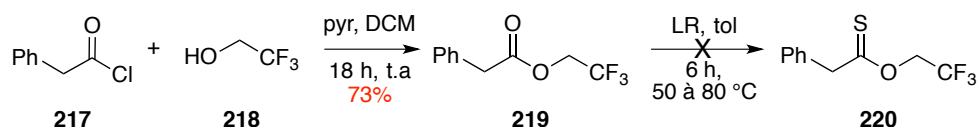


Schéma 70 : Réaction de thionation de l'ester fluoré **219**

Nous avons ensuite tenté la séquence avec un ester de phényle. Le phénylacétate de phényle **221** a été transformé en thionoester **222** avec un rendement faible de 37%. Cependant, de nouveau ce dernier n'a pas conduit au thioimide **205a** (Schéma 71).

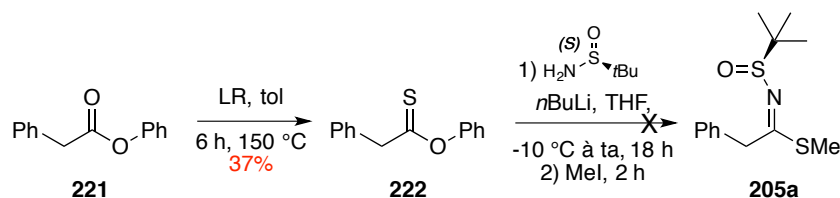


Schéma 71 : Essai de formation du thioimide **205a** à partir de l'ester **221**

¹¹⁷ Young, C. M.; Taylor, J. E.; Smith, A. D. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 4747.

III.2.B. α -Alkylation des thioimidates, le cas du méthyle

Le groupe de De Kimpe a étudié la formation de *N*-sulfinylimidates **224** et leur α -alkylation par des halogénures d'alkyles ou des tosylimines en présence d'une base forte. La diastéréosélectivité est très élevée et la réaction très efficace (Schéma 72).¹¹⁸ Mais le type d'électrophiles utilisables est limité.

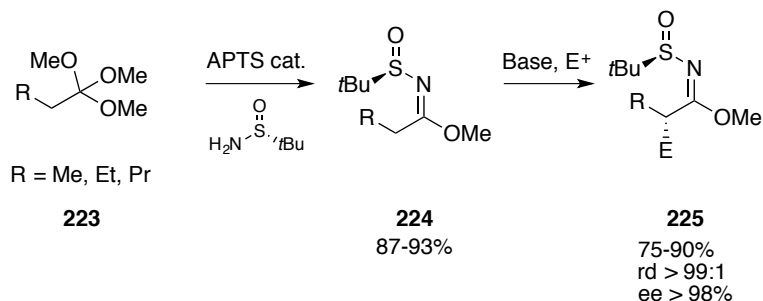
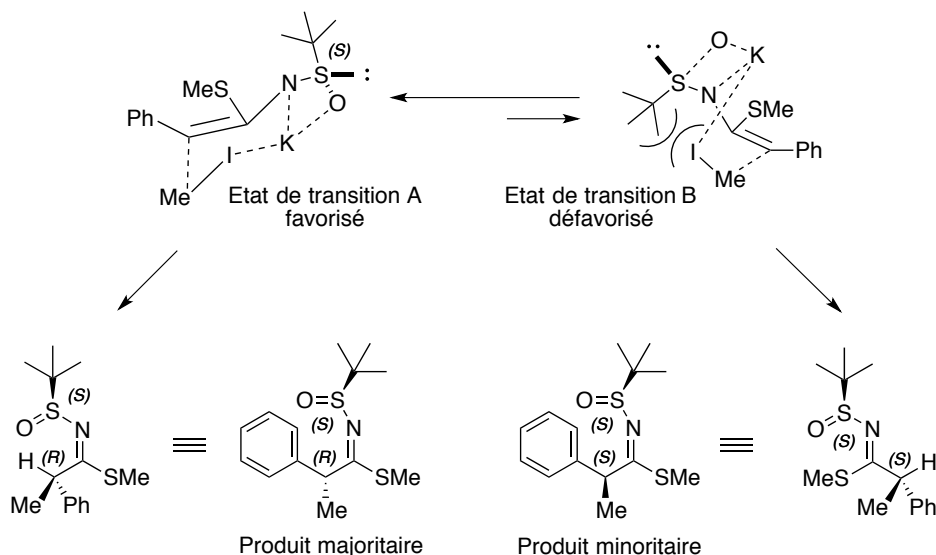


Schéma 72 : Alkylation des sulfinylimidates selon De Kimpe

Cette méthode nous a ainsi inspirés pour mettre au point l' α -alkylation des *N*-sulfinylthioimidates. En utilisant une base forte, le thioimidate est déprotoné et un énolate de type *E* est formé, puis l'halogénure d'alkyle approche sur la face la moins encombrée (Figure 17). Lors de travaux précédents, la configuration relative a été confirmée par diffraction des rayons X.

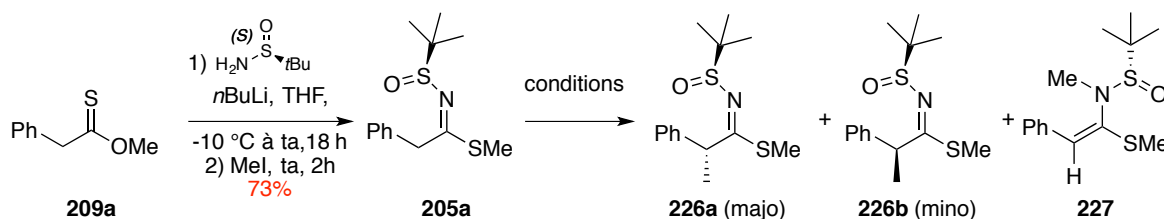
Figure 17 : Modèle de mécanisme proposé pour l' α -alkylation des *N*-sulfinylthioimidates

Plusieurs thioimidates α -alkylés ont été synthétisés portant en position α des groupements benzyles, allyles, crotyles, etc... Dans la plupart des cas, les rendements sont

¹¹⁸ (a) Colpaert, F.; Mangelinckx, S.; Verniest, G.; De Kimpe, N. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3792. (b) Colpaert, F.; Mangelinckx, S.; Kimpe, N. *D. Org. Lett.* **2010**, *12*, 1904.

supérieurs à 70% et les rapports diastéréoisomériques sont également élevés (>92:8). Dans le cas où l'iodométhane est utilisé, le rendement était un peu plus faible et la sélectivité de 75:25.

Nous avons, dans ce travail, tenté d'améliorer la sélectivité de l' α -méthylation du thioimide **205a**, qui sera utilisée pour la synthèse de l'acide jomthonique. Pour cela, nous avons fait varier les bases, les quantités relatives d'électrophile, ainsi que la température (Tableau 6).

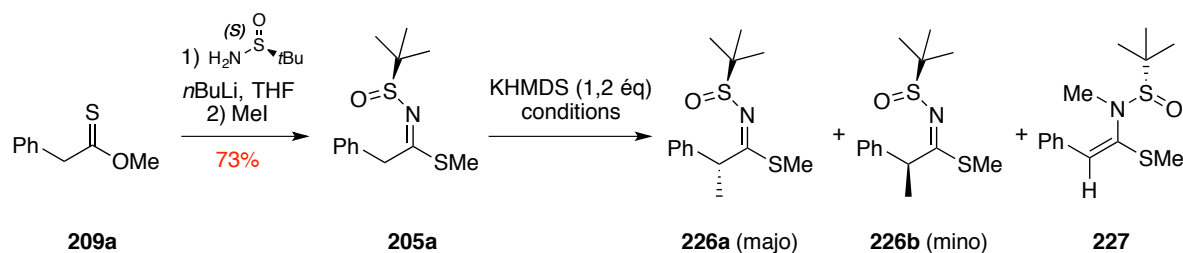


Entrée	Base (éq)	Equivalents d'iodométhane	Conditions	Conversion, rd = S,R : S,S	Observations
1	KHMDS (1,2)	3,0	THF, -78 °C, 3 h puis ta, 18 h	60-80%, 75 :25	Mélange : 205a + 226a + 226b ratio : 11 :69 :20
2	NaHMDS (1,2)	“	THF, -100 °C, 3 h puis ta, 18 h	19%, 62 : 38	Mélange : 205a + 226a + 226b + 227 ratio: 54 :12 :21 :13
3	LiHMDS (2)	1,3	DCM, -78 °C, 3 h puis 0 °C, 18 h	39%, 50 : 50	Mélange : 205a + 226a + 226b ratio : 60 :20 :20
4	KH (1,5)	“	THF, -78 °C, 3 h puis 0 °C, 18 h	100%, 61 : 39	Mélange : 226a + 226b
5	“	“	THF, 0 °C, 15 h	100%, 60 : 40	Mélange : 226a + 226b
6	“	“	THF, -20 °C, 15 h	66%, 43 : 57	Mélange : 205a + 226a + 226b ratio : 34 :37 :29

Tableau 6 : Optimisation des conditions d' α -alkylation

Lorsque KHMDS est la base utilisée, en présence de 3 équivalents d'iodométhane dans le THF, les conversions varient de 60 à 80% (entrée 1). Avec NaHMDS et une température d'addition à -100 °C, un mélange d'imide de départ et des composés **226a**, **226b**, **227** a été obtenu avec une diastéréosélectivité moyenne (entrée 2). LiHMDS apporte une meilleure conversion par rapport à NaHMDS mais la sélectivité n'est pas bonne (entrée 3). L'utilisation d'hydrure de potassium s'est avérée plus surprenante ; la température influe sur la conversion mais les rapport diastéréoisomériques ne dépassent pas 61:39 (entrées 4 et 5). Une très légère inversion de la sélectivité est observable quand la réaction est menée à -20 °C (entrée 6). KHMDS reste la meilleure base pour obtenir le diastéréoisomère majoritaire **226a** avec une sélectivité modérée, et KH permet de synthétiser sélectivement le diastéréoisomère **226b**.

Nous avons ensuite testé d'autres sources de méthyle électrophile. Le tosylate de méthyle et le triflate de méthyle ont ainsi été testés (Tableau 7). Pour le premier, le produit *N*-méthylé **227** a été obtenu sous forme d'un mélange d'isomères *E/Z* (entrée 2 et 3). Ce composé est instable et se dégrade rapidement ; il n'a pu être isolé qu'en faible quantité (15%). L'utilisation de triflate de méthyle a conduit à la formation du produit d'alkylation **226** avec une faible conversion (entrée 4). Au vu de ces résultats, l'iodométhane restait le meilleur électrophile. Avec un nombre d'équivalents d'iodométhane plus faible (1,3), la conversion est moins bonne (entrée 5). Lorsque le dichlorométhane est utilisé aucune réaction n'a lieu (entrée 6) ; si la température d'addition est de $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$, la diastéréosélectivité augmente mais la conversion diminue (entrée 7). A $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, la conversion est très bonne mais la sélectivité diminue légèrement (entrée 8).



Entrée	Alkylant (eq)	Conditions	Conversion, rd	Observations
1	MeI (3,0)	THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 3 h puis ta, 18 h	60-80%, 75 :25	Mélange : 205a + 226a + 226b ratio: 11 :69 :20
2	MeTos (3,0)	"	100%	227 <i>E/Z</i> 1 :1 Pas isolé
3	"	THF, $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$, 3 h puis ta, 18 h	100% rdt = 15%	227 <i>E/Z</i> 1 :1 Non séparable
4	Triflate (3,0)	toluène, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 3 h puis ta, 18 h	37%	205a + 226a (pas isolé)
5	MeI (1,3)	THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 3 h puis $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 18 h	41%, 77 :23	Mélange : 205a + 226a + 226b ratio: 59 :30 :11
6	"	DCM, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 3 h puis $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 18 h	/	Pas de réaction
7	MeI (3,0)	THF, $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$, 3 h puis ta, 18 h	57%, 79 :21	Mélange : 205a + 226a + 226b ratio: 37 :50 :13
8	"	THF, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 3 h puis ta, 18 h	90%, 71 :29	Mélange : 205a + 226a + 226b ratio: 5 :68 :27

Tableau 7 : Etude de l'effet de différents alkylants sur la réaction d'alkylation

Au final, nous n'avons pas pu améliorer notablement les conditions d'alkylation du thioimide, et les meilleures restent l'utilisation de LiHMDS et l'iodométhane à température ambiante. Cette étude nous a néanmoins apporté des informations sur cette réaction qui est plus complexe qu'il n'y paraît : il est possible d'alkyler l'azote, et dans ce cas un mélange *E/Z* a été obtenu, et une inversion de sélectivité a été observée en utilisant KH, ce qui vient soit d'un autre état de transition, soit d'une compétition produit cinétique/produit thermodynamique.

III.2.C. Réduction des thioimidates α -alkylés

Pour former l'aldimine, l'étape suivante est la réduction de la liaison C-S. La réduction des imidates et des amidines par des hydrures métalliques conduit à leur sur-réduction en amine.^{115,119} En nous inspirant des travaux de Fukuyama sur les thioesters,¹²⁰ la réduction des thioimidates a été mise au point. Ainsi, une fois les alkylations réalisées, les thioimidates α -alkylés **226** sont transformés en aldimines **228**, par une réduction catalysée au palladium, en présence de triéthylsilane donneur d'hydrure (Schéma 73). La *N*-sulfinylaldimine *E* est obtenue, configuration qui a pu être vérifiée par RX.

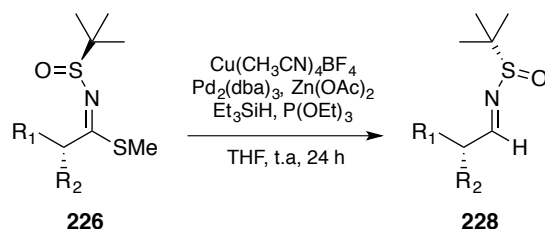


Schéma 73 : Réduction des thioimidates en imines

Nous proposons le cycle catalytique suivant pour expliquer cette réduction. Dans un premier temps, le palladium s'insère dans la liaison C-S. Le cuivre, quant à lui, se coordine sur le soufre et déstabilise la liaison Pd-S, ce qui permet l'échange d'hydrure avec Et_3SiH (il est aussi possible d'invoquer une assistance de l'inversion du palladium dans la liaison C-S par complexation du cuivre au soufre). La dernière étape est l'élimination réductrice où l'aldimine est formée, et le palladium régénéré. L'acétate de zinc qui améliore le rendement servirait à complexer les sites basiques de la molécule (l'azote, l'oxygène et le soufre de la copule chirale) pour que le palladium ne soit pas piégé par ces derniers (Schéma 74).

¹¹⁹ Verrier, C. (2013). Développement de nouvelles méthodologies autour du *tert*-butanesulfinamide et des éthers d'ynols – Vers la synthèse de lycorines, thèse de doctorat, Université Grenoble Alpes.

¹²⁰ Fukuyama, T.; Lin, S. C.; Li, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7050.

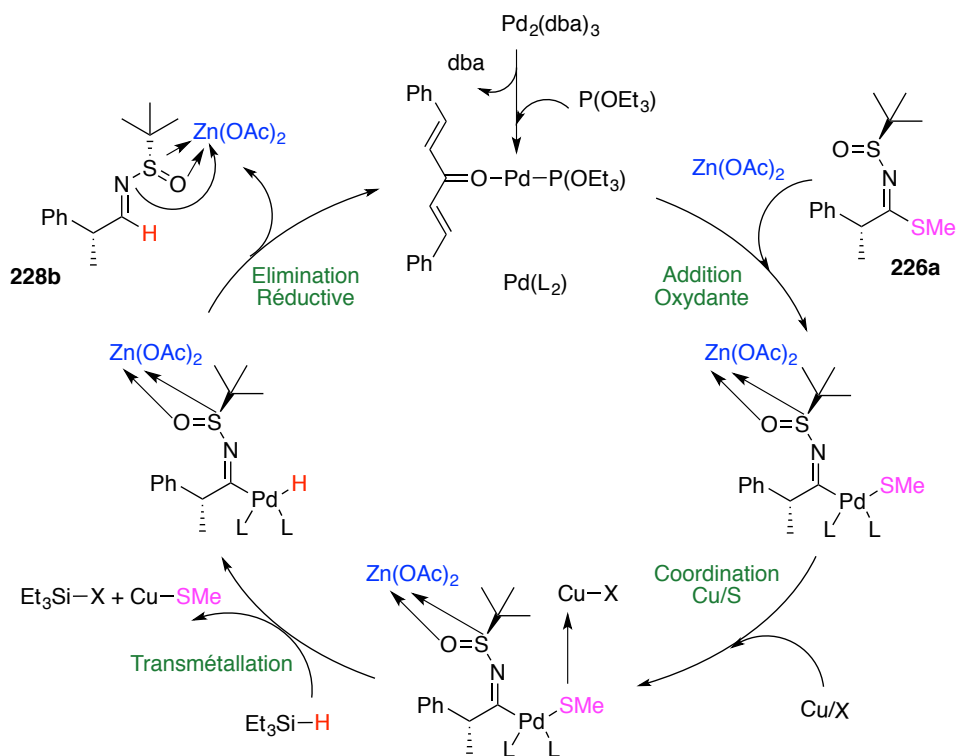


Schéma 74 : Cycle catalytique de l'étape de réduction

Les *N*-sulfinylaldimines sont relativement stables. Une fois les aldimines obtenues, nous avons étudié l'addition de différents nucléophiles.

IV. Formation des amino-acides par additions nucléophiles

Différentes *N*-*tert*-butanesulfinylimines étaient à notre disposition, elles ont été utilisées avec une série de nucléophiles précurseurs potentiels d'un acide.

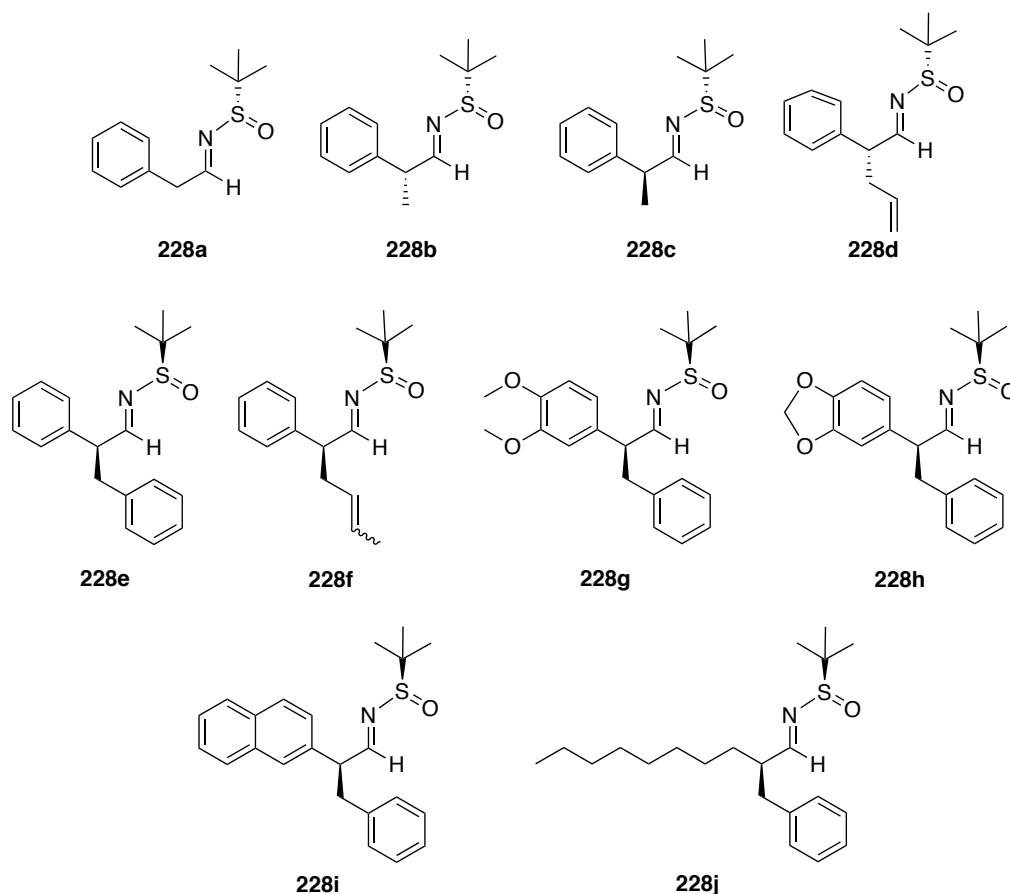


Figure 18 : Imines utilisées pour les réactions d'additions

Nous avons commencé l'étude d'addition de nucléophile par le groupement cyano, puis nous avons étudié les alcynyl et vinyl métaux.

IV.1. Addition et hydrolyse du groupement cyano

IV.1.A. Additions d'ions cyanures sur les *N*-sulfinylaldimines

L'utilisation de TMSCN et Et_2AlCN a été comparée sur différents substrats. L'imine **228b** a d'abord été mise en réaction avec le cyanure de triméthylsilyle en présence de fluorure de césium dans le THF. Dans ce cas, un mélange de trois diastéréoisomères est obtenu avec un rendement moyen de 58%. En plus des deux diastéréoisomères attendus **229a** et **229b**, un troisième diastéréoisomère **229c** est formé par épimérisation du centre asymétrique en alpha de l'imine, dans une proportion non négligeable. Lorsque **228b** est mis en réaction avec l'organo-aluminium, le composé **229a** est obtenu très majoritairement, avec un très bon rendement brut. Avec ce réactif, une très faible épimérisation de la position benzylique est observée (Schéma 75).

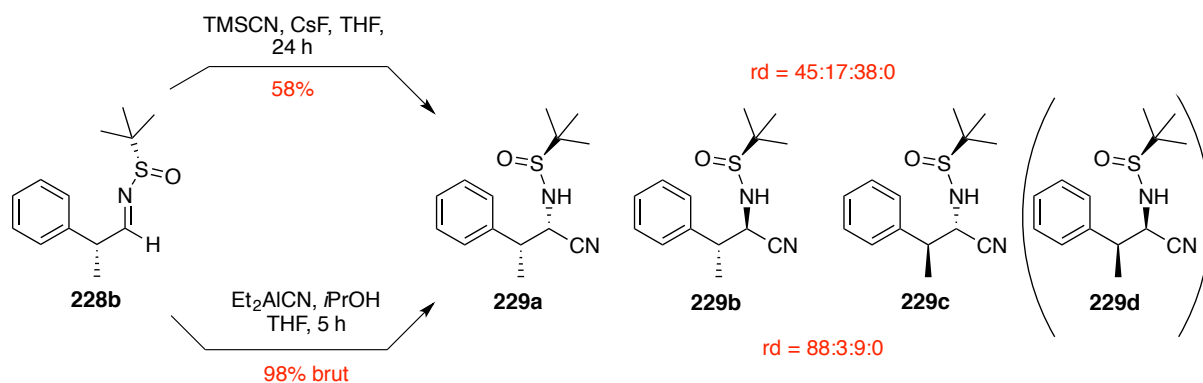


Schéma 75 : Réaction d'addition d'ions cyanures sur l'imine **228b**

Dans le cas du diastéréoisomère **228c**, c'est cette fois avec le cyanure de triméthylsilyle que les meilleurs rendements sont obtenus, avec une diastérosélectivité moyenne en faveur de **229c**. Le produit d'épimérisation, cette fois **229a**, est moins présent. En présence de Et₂AlCN, le composé **229c** est obtenu avec une meilleure sélectivité, mais avec un rendement plus faible (Schéma 76).

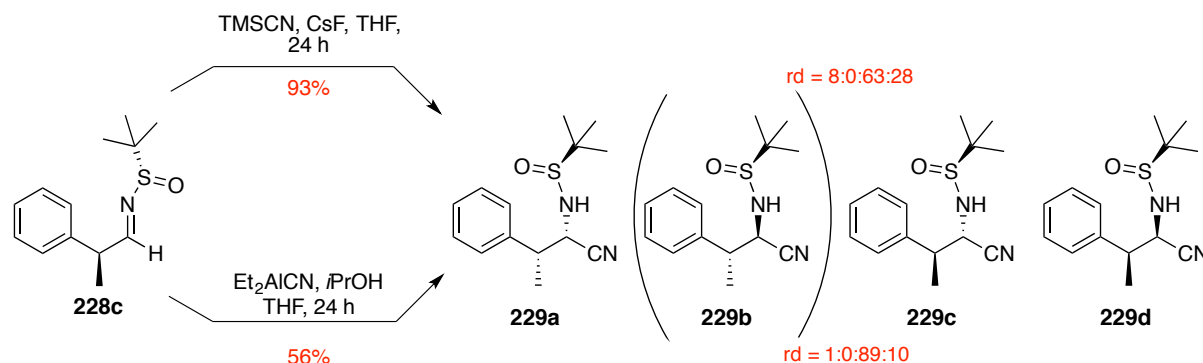


Schéma 76 : Synthèse du cyano-adduit **229**

Avec le composé **228e**, l'utilisation de TMSCN et de Et₂AlCN conduisent à des résultats assez similaires, même rapports diastéréoisomériques et rendements équivalents. Une légère épimérisation a lieu au cours de la réaction (Schéma 77). La configuration du troisième diastéréoisomère ne peut pas être établie puisque nous n'avons pas fait cette réaction sur le diastéréoisomère de **228e**.

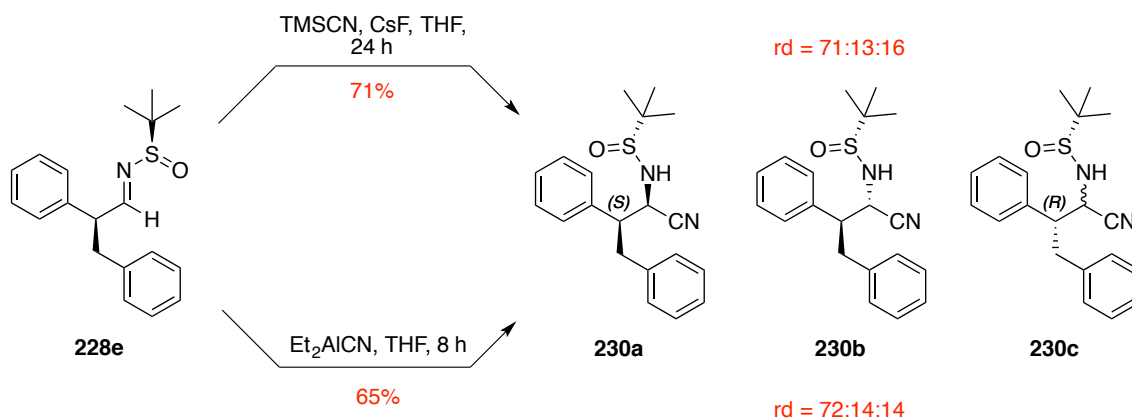


Schéma 77 : Réaction d'addition sur le composé **228e**

Au final, le cyanure de diéthylaluminium est plus diastéréosélectif que le cyanure de triméthylsilane et ces conditions entraînent moins d'épimérisation. Cela peut être expliqué par l'état de transition formé avec la copule chirale qui contrôle l'addition, en complément du modèle de Felkin-Anh favorable (Schéma 78). Dans la plupart des cas, le temps de réaction est plus court avec Et_2AlCN .

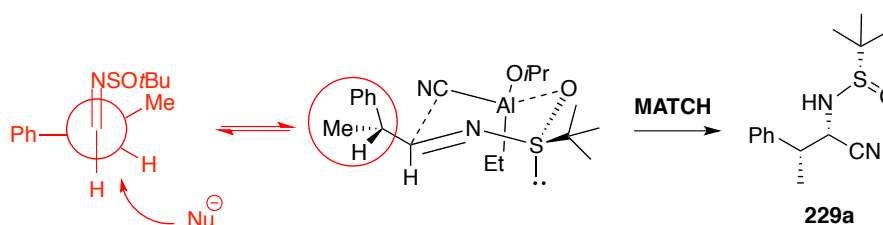


Schéma 78 : Etat de transition favorable à la formation du composé **229a**

Le TMSCN conduit à la formation des mêmes produits que Et_2AlCN , on peut donc supposer qu'un état de transition cyclique semblable à celui du Schéma 78 se forme. Le césium étant moins acide de Lewis, un autre état de transition conduisant à l'autre diastéréoisomère peut expliquer la plus faible sélectivité pour le composé **229a**. De plus, le composé **228b** est plus sensible aux conditions basiques contrairement au composé **228c**, puisqu'il y a plus d'épimérisation observée.

Malgré plusieurs tentatives, aucun des diastéréoisomères n'a pu être isolé pur par chromatographie.

IV.1.B. Hydrolyse de la fonction nitrile

L'hydrolyse du groupement nitrile se fait normalement en présence de HCl à reflux, avec des rendements de l'ordre de 80%,^{81c,121} ce qui conduirait aussi à la déprotection de l'amine. Deux essais ont été réalisés sur le mélange de diastéréoisomères **230**, mais malheureusement l'acide aminé **231** attendu n'a jamais été isolé (Schéma 79).

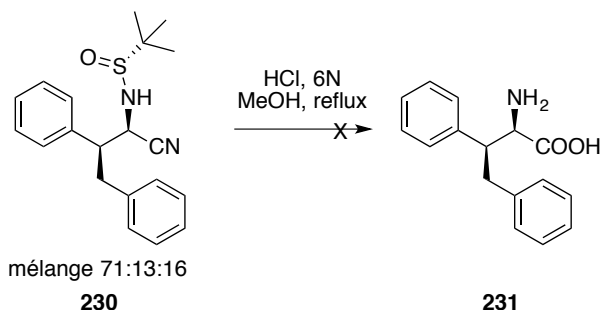


Schéma 79 : Hydrolyse du composé **230**

Lors du traitement, l'acide aminé reste dans la phase aqueuse et est difficile à extraire. Pour remédier à cela, nous avons tenté de reprotéger l'amine par un groupement Boc sans succès (Schéma 80).

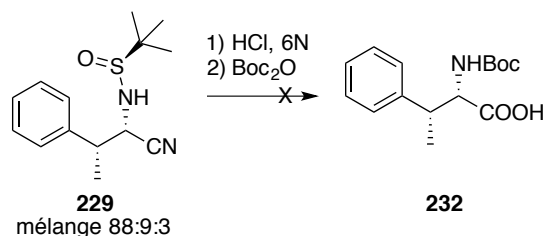


Schéma 80 : Formation du composé **232**

Malgré des résultats encourageants pour l'addition de cyanure, les conditions trop dures d'hydrolyse du nitrile nous ont conduit à étudier d'autres nucléophiles.

¹²¹ (a) Wu, Z. L.; Li, Z. Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2479. (b) Rossi, J. C.; Marull, M.; Boiteau, L.; Taillades, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 662. (c) Saravanan, S.; Sadhukhan, A.; Khan, N. H.; Kureshy, R. I.; Abdi, S. H. R.; Bajaj, H. C. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4375.

IV.2. Addition de TMS-acétylène

Nous avons donc choisi d'ajouter le triméthylsilylacétylure sur les imines **228b** et **228d** dans des conditions proposées par Hou.⁸⁵ Les amines **233** et **234** sont obtenues avec des rendements de 68% et 65% et avec une excellente diastéréosélectivité (rd > 98:2, Schéma 81).

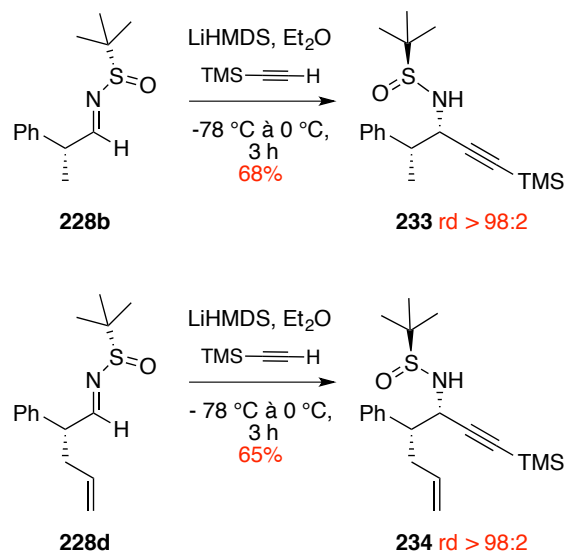


Schéma 81 : Addition de TMSacétylène sur les imines **228b** et **228d**

Ces très bonnes diastéréosélectivités s'expliquent par un état de transition à six centres de type Zimmerman-Traxler, impliquant l'atome d'oxygène du groupement sulfinyle. De plus, le nucléophile attaque l'imine en accord avec le modèle de Felkin-Anh, ces deux modèles associés démontre un cas "match" (Schéma 82).

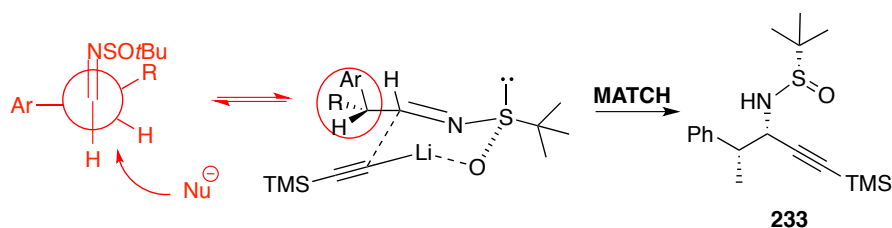


Schéma 82 : Etat de transition pour la formation de **233**

Il serait également possible d'inverser la sélectivité de la réaction en utilisant d'autres conditions, ceci est le cas "mismatch" décrit par Lorène Crespin au cours de sa thèse. Lorsqu'une espèce se coordine fortement avec l'oxygène, par exemple BF_3 , cela empêche la formation du cycle à six centres. L'état de transition est donc ouvert. Le conformère le plus stable peut subir l'attaque mais la face d'attaque de l'imine est défavorisée selon le modèle de Felkin-Anh (Schéma 84).

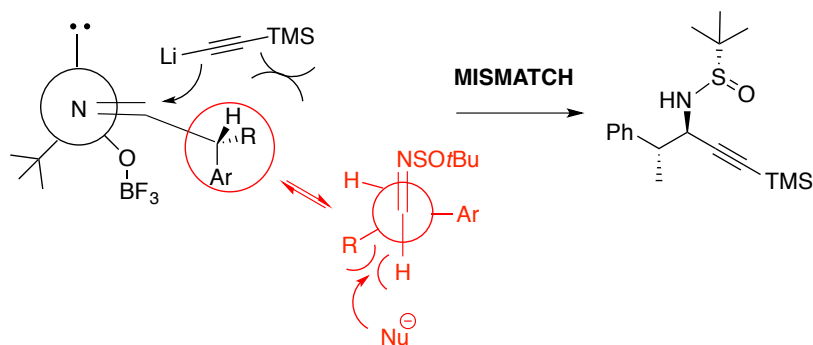


Schéma 83 : Etat de transition proposé pour le cas mismatch

Afin d'améliorer le rendement, nous avons exploré d'autres conditions. Tout d'abord, nous avons utilisé l'organocérien. Le *n*-BuLi forme l'acétylure par déprotonation du TMSacétylène à basse température. L'acétylure est ensuite mis en réaction avec le chlorure de cérium (III), en solution dans le THF, permettant une transmétallation. Malheureusement, le rendement de l'addition de cet organocérien sur l'aldimine **228b** est modéré (45%), et de l'imine **228b** est récupérée (Schéma 84).

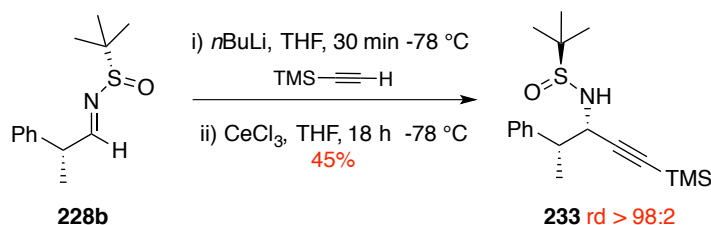


Schéma 84 : Réaction d'addition avec du cérium

Nous avons aussi essayé le réactif de Grignard. Le bromure d'éthylmagnésium a été utilisé pour déprotoner l'alcyne, puis mis en réaction avec l'aldimine **228b**. Le composé a été obtenu avec la même sélectivité, et un rendement analogue. Nous supposons que l'addition du magnésien passe par un état de transition à six centres, entre l'aldimine et l'acétylure de magnésium (Schéma 85). Deux molécules de complexe de magnésium viennent contraindre le cycle, et donc favoriser une seule face d'attaque.

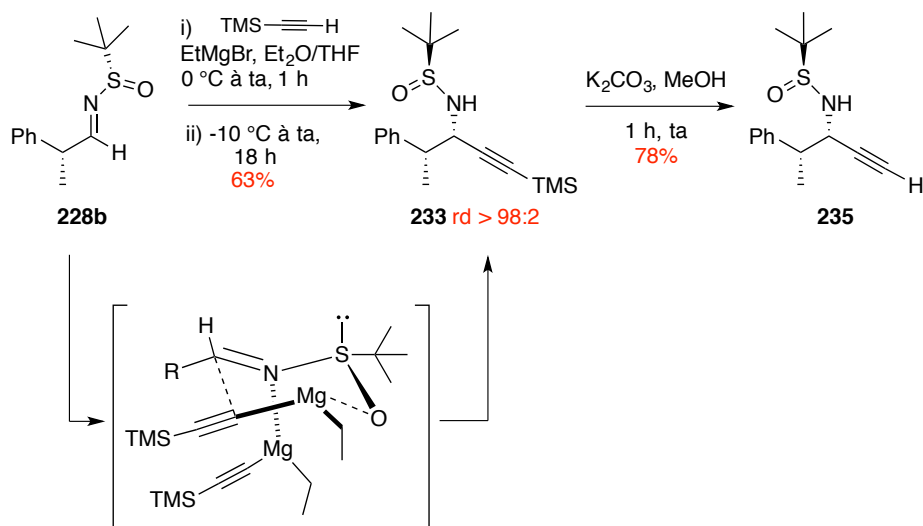


Schéma 85 : Addition d'acétylure magnésien

Une fois les amines synthétisées, le groupement triméthylsilyle a été déprotégé avec du carbonate de potassium dans le méthanol. L'alcyne vrai **235** a été obtenu avec 78% de rendement.

IV.3. Réactions d'additions de vinyle possédant un hétéroatome

IV.3.A. Additions d'allényllithiens

Après avoir étudié l'addition de triple liaison, notre attention s'est tournée vers l'addition d'allènes.

Le méthoxyallène lithié, généré par la réaction à -40°C de *n*-BuLi sur le méthoxyallène commercial, a été additionné sur l'aldimine **228b**. Le produit d'addition **236** est présent dans un mélange de composés. (Schéma 86). Le composé allénique **236** s'est révélé très sensible : la faible quantité présente dans le mélange s'est rapidement dégradée.

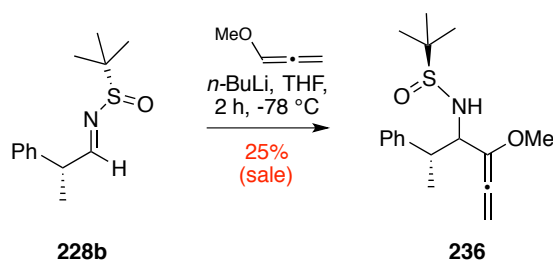


Schéma 86 : Addition d'allényllithien

IV.3.B. Additions de furane

Nous avons ensuite utilisé le furane. L'aldimine **228b** a été additionnée sur une solution de furane déprotoné à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Un mélange de deux diastéréoisomères **237a** et **237b** (1:1) a été obtenu en très faible quantité (Schéma 87).¹²²

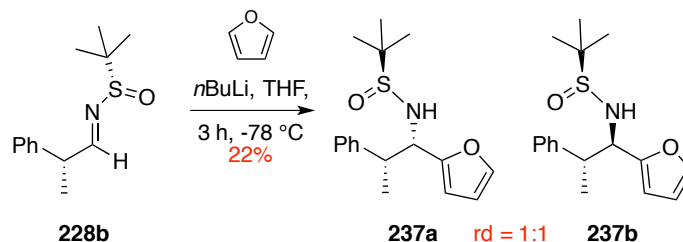


Schéma 87 : Addition de furane sur une aldimine

IV.3.C. Les éthers d'énols

IV.3.C.1. Additions d'anions d'éthers d'énols

En présence de *t*-BuLi, l'éthylvinyléther a été déprotoné, et l'anion formé a été additionné sur l'aldimine **228b**. Le rendement de la réaction est très bon, ainsi que le rapport diastéréoisomérique (Schéma 88). Les diastéréoisomères **238** ont pu être séparés par chromatographie.

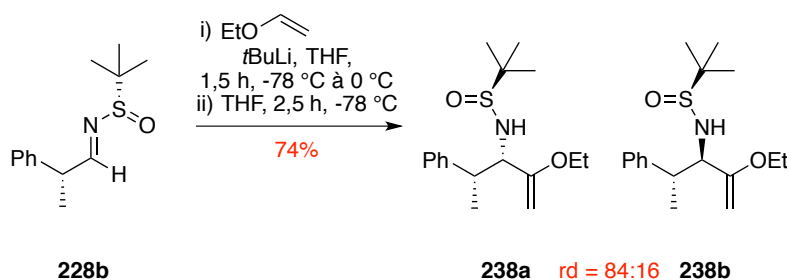


Schéma 88 : Réaction d'addition d'éthyl vinyl éther

Dans le cas de l'aldimine **228c**, l'addition donne aussi de très bons résultats puisque un seul diastéréoisomère **239** est présent (Schéma 89).

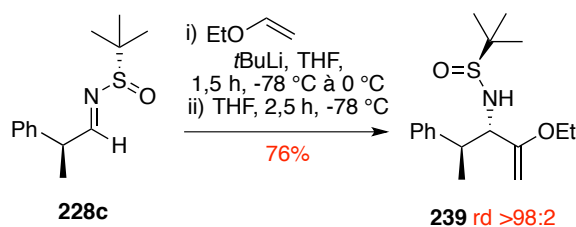


Schéma 89 : Formation de l'alcène **239**

¹²² Carreira⁹³ avait également obtenu un mélange de diastéréoisomères inséparables dans un ratio 1:1.

Toutefois, lors des premiers essais, nous avons constaté des dégradations lors de l'étape de purification. Afin de remédier à cela, nous avons choisi de travailler avec de la silice « désactivée » par de la triéthylamine et ainsi limiter toute dégradation/protonation de nos produits.

IV.3.C.2. Ozonolyse des éthers d'énols

Les composés **238a** et **239** ont ensuite été oxydés afin de voir s'il était possible de synthétiser les acides aminés correspondants. Ils ont été engagés dans la réaction d'ozonolyse dans un mélange de solvants DCM/MeOH.

Pour le composé **238a** pur, un mélange de produits est obtenu, où l'on trouve le produit attendu **240** (16-46%) ainsi que le produit de suroxydation **241** (Schéma 90). Le meilleur ratio obtenu est de 78:22 : lors des différents essais le composé portant le groupement busyle est souvent synthétisé majoritairement.

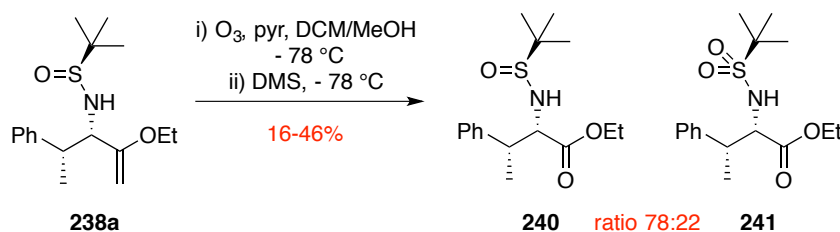


Schéma 90 : Ozonolyse de l'alcène **238a**

Pour le test suivant, un mélange de produit dont **239** est le composé majoritaire, a été utilisé. Ainsi de meilleurs rendements sont observés allant de 41 à 63%, toutefois le produit de suroxydation est toujours présent (Schéma 91).

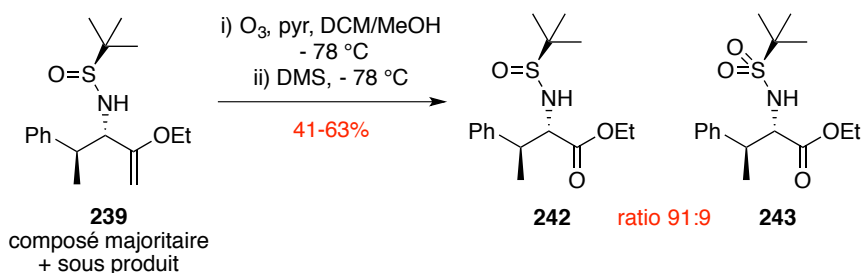


Schéma 91 : Réaction d'oxydation de l'alcène **239**

Il est difficile de parfaitement contrôler la concentration d'ozone dans la solution, expliquant la formation des composés **242** et **243**. Le changement de groupement protecteur est donc impératif pour éviter la formation de produit de suroxydation et pour obtenir de meilleurs rendements.

IV.4. Addition et oxydation de vinyl sans hétéroatomes

IV.4.A. Additions de vinyles métaux

La dernière voie d'addition étudiée est celle des vinyles simples. Le bromure de vinylmagnésium a d'abord été testé. Il a été additionné sur trois aldimines différentes : **228a**, **228b**, **228c**, donnant accès à trois amines avec des rendements allant de 62 à 70%, avec de bonnes diastéréosélectivités (Schéma 92).

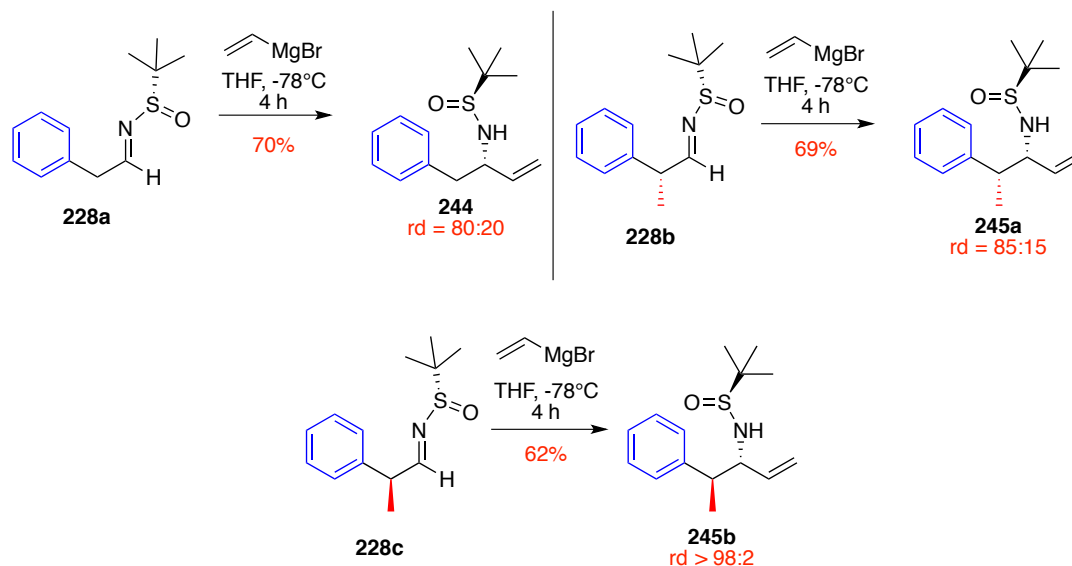


Schéma 92 : Addition de bromure de vinylmagnésium sur les aldimines

L'addition nucléophile de Grignard et d'organolithiens, peut être accompagnée de réactions compétitives (énolisation, réduction, condensation). Dans le but d'obtenir de meilleurs rendements, du chlorure de cérium (III) est ajouté au mélange réactionnel pour réaliser une transmétallation : seuls les composés **228a** et **228c** réagissent dans ces conditions (Schéma 93).

Pour l'aldimine **228b**, le rendement et la sélectivité ont augmenté. Par contre, avec l'aldimine **228a**, le rendement et la sélectivité ont fortement diminué.

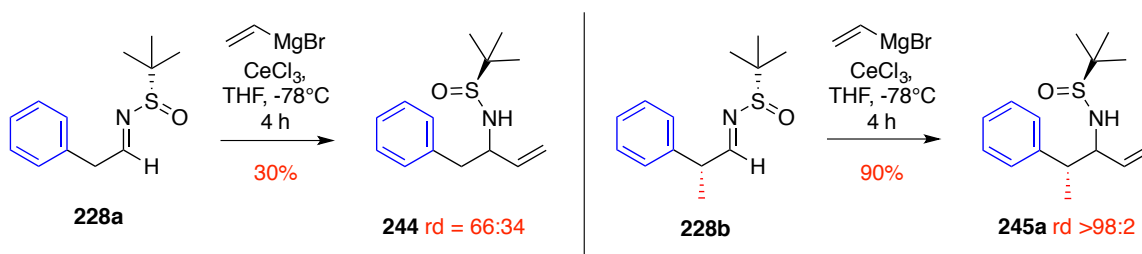


Schéma 93 : Addition de bromure de vinylmagnésium en présence de $CeCl_3$

Un état de transition identique à celui proposé pour l'addition d'alcyne, pourrait expliquer cette très bonne sélectivité. De nouveau, un état de transition cyclique à six centres de type Zimmerman-Traxler induirait la diastéréosélectivité. De plus, le modèle de Felkin-Anh est favorable à l'addition du nucléophile (Schéma 94).

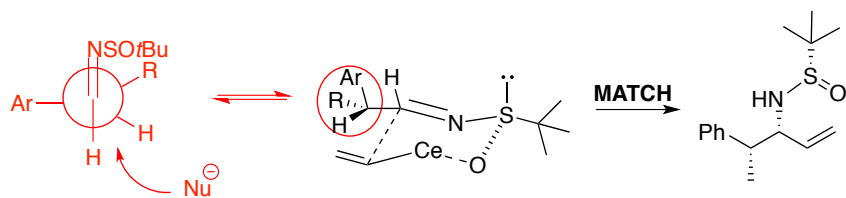


Schéma 94 Etat de transition proposé pour l'addition d'organocériens

L'addition de vinyl lithien a été possible sur d'autres aldimes (Schéma 95). Dans ces conditions, les rendements sont plus faibles mais les sélectivités restent élevées. Les composés **228b** et **228e** ne réagissent pas avec l'organomagnésien ou l'organocérien.

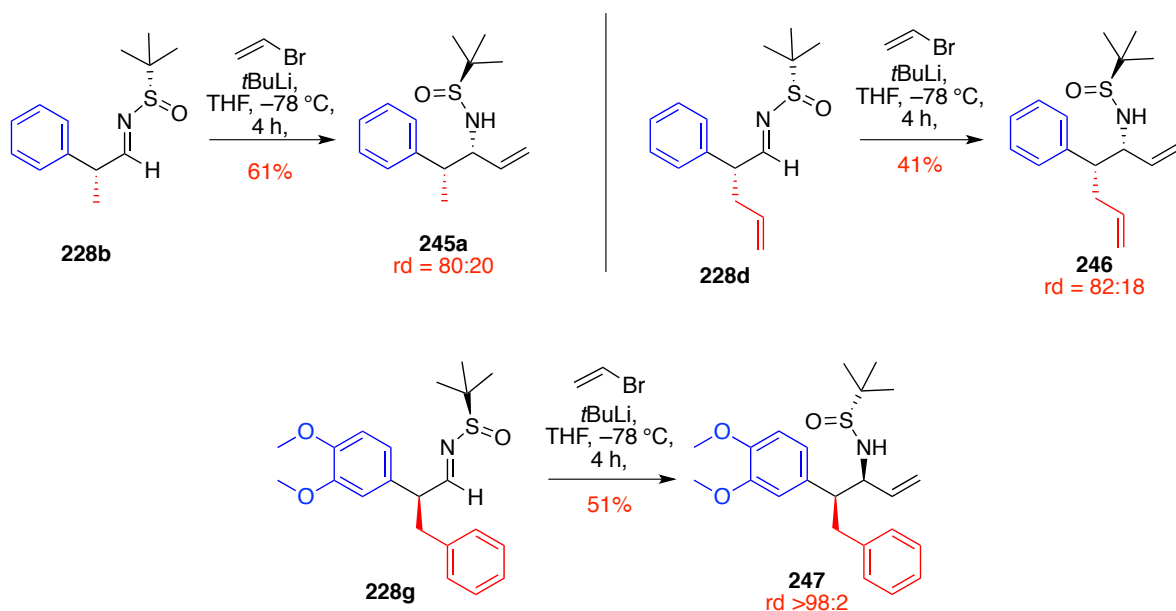


Schéma 95 : Produit d'addition de vinyl lithium

Trois conditions ont été mises au point. Elles s'appliquent à différents substrats de façon simple et efficace, nous donnant accès à plusieurs produits d'additions de vinyle avec de très bonnes sélectivités. Le composé **228a** réagit dans ces trois conditions mais c'est en présence de cérium que les meilleurs résultats sont obtenus.

IV.4.B. Coupure oxydante de double liaison

L'alcène **245a** doit subir une coupure oxydante de la double liaison pour former l'acide carboxylique. Dans un premier temps, le groupement protecteur de l'azote a été changé pour un Boc, insensible à l'oxydation. L'utilisation de KMnO_4 n'a pas permis d'isoler l'acide attendu (Schéma 96).

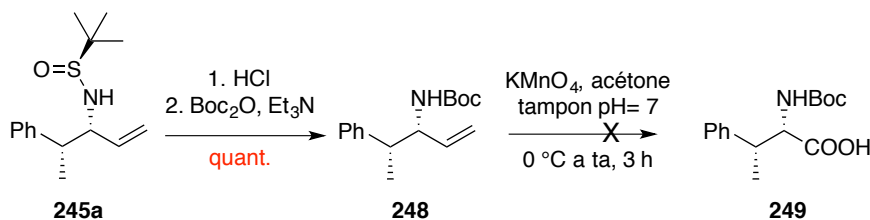


Schéma 96 : Test d'oxydation avec KMnO_4

Le tétraoxyde d'osmium a ensuite été utilisé pour quelques tests. L'aldéhyde **250** a été isolé avec un rendement de 34%, rendement trop faible pour être utilisé en synthèse (Schéma 97).

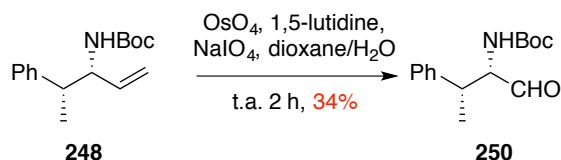


Schéma 97 : Réaction d'oxydation de l'alcène avec OsO_4

L'ozonolyse nous a semblé être une bonne alternative à l'utilisation de l'osmium qui est très toxique. La réaction d'ozonolyse sur l'alcène conduit à la formation de l'aldéhyde en quelques minutes. Ce dernier n'a pas été isolé et a été engagé directement dans l'étape d'oxydation. Dans ces conditions, l'acide **249** a été obtenu avec un excellent rendement de 80% (Schéma 98).

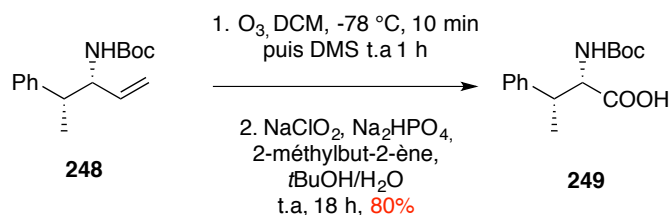


Schéma 98 : Coupure oxydante par ozonolyse suivie de la réaction de Pinnick

Nous avons également essayé une autre méthode d'ozonolyse décrite par Marshall et Garofalo.^{83,123} Cette ozonolyse se fait dans le dichlorométhane avec une solution de soude dans le méthanol et permet d'obtenir en une seule étape des esters méthyliques. Les composés **248** et **252** ont été ozonolysés dans ces conditions. La réaction a nécessité plus de temps, et les rendements sont un peu plus faibles, de l'ordre de 60%.

¹²³ Marshall, J. A.; Garofalo, A. W. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3675.

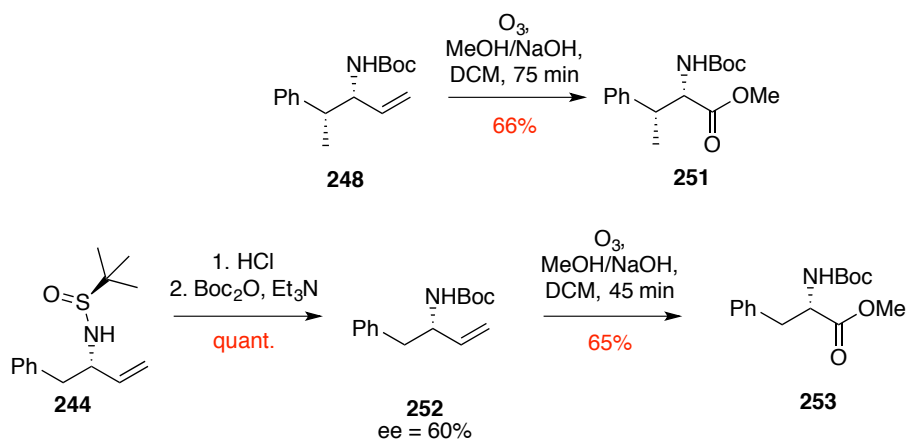


Schéma 99 : Formation d'esters par ozonolyse

Les premiers essais avec RuCl_3 comme catalyseur, en présence de NaIO_4 en tant qu'oxydant, ont conduit à la formation de l'aldéhyde (44%) et non à l'acide souhaité. Finalement après l'optimisation des conditions expérimentales, il s'avère que RuCl_3 , NaIO_4 et NaHCO_3 en large excès, qui sert de tampon pour maintenir des conditions neutres, conduisent à l'acide attendu.¹²⁴ Le temps de réaction a dû être rallongé : en effet, 5 jours sont nécessaires pour former l'acide avec un rendement de 80% (Schéma 100).

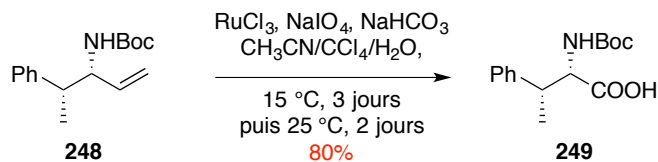


Schéma 100 : Oxydation de la double liaison par $\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$

Parmi les différents oxydants qui ont été testés pour réaliser l'oxydation de la double liaison, l'ozonolyse et les conditions de Pinnick donne des résultats intéressants et nous évitent d'utiliser l'osmium, mais le couple $\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$ conduit à l'acide carboxylique **249** en une seule étape avec de très bons rendements, ce qui en fait les meilleures conditions.

¹²⁴ (a) Carlsen, P. H. J.; Katsuki, T.; Martin, V. S.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936. (b) Denis, J. N.; Correa, A.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6939. (c) Yang, D.; Zhang, C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4814.

V. Conclusion et perspectives

Nous avons pu tester différents paramètres réactionnels dans le but d'optimiser la méthylation du thioimidate, sans parvenir à améliorer les conditions initiales.

Afin de convertir les *N*-sulfinylimines α -chirales en acides aminés, différentes voies ont été étudiées (Schéma 101).

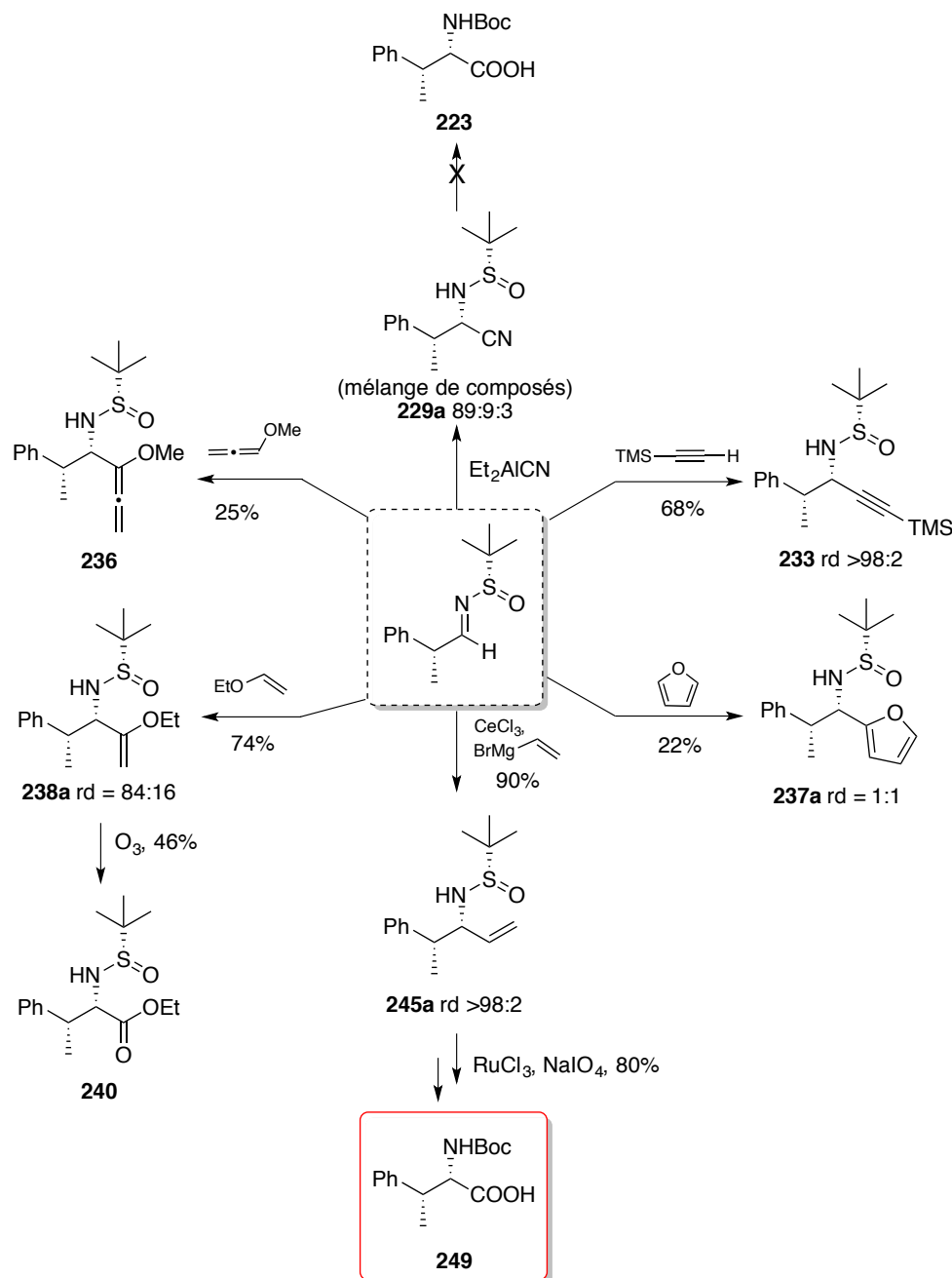


Schéma 101 : Résumé des additions réalisées

La première approche qui utilisait les conditions de Strecker était la plus classique. Malgré l'addition sélective du groupement nitrile, son hydrolyse n'a pas permis d'isoler l'acide attendu. L'addition d'éthers d'énols s'est avérée très intéressante même si la sélectivité restait modérée.

C'est finalement l'addition de vinyle suivie d'une coupure oxydante avec RuCl_3 qui est la voie la plus efficace pour conduire à l'acide. C'est cette voie que nous avons utilisée pour la synthèse de l'acide jomthonique A.

CHAPITRE III : SYNTHÈSE TOTALE DE L'ACIDE JOMTHONIQUE A

Chapitre III : Synthèse totale de l'acide jomthonique A

I. Les acides jomthonique

I.1. Isolement

Les actinomycètes sont de grands producteurs de métabolites secondaires. 75% des métabolites sont produits par le groupe *Streptomyces* spp (Figure 19).¹²⁵ Ces métabolites secondaires ne participent pas directement à la nutrition ni au développement de la bactérie. Ils sont souvent utilisés comme composés pharmacologiques d'intérêts par exemple en tant que antibiotiques : 40% des antibiotiques d'origine naturelle proviennent d'actinomycètes.



Figure 19 : Image de divers *Streptomyces*

En 2012, l'équipe d'Igarashi a isolé différents composés d'une culture de *Streptomyces* de souche BB47, bactéries actinomycètes Gram-positif obtenues à partir d'un échantillon de terre collecté à Bangkok en Thaïlande.⁶⁸ Cette souche bactérienne est un producteur potentiel d'antagoniste de *Colletotrichum*, qui est un champignon responsable de l'antracnose, une maladie détruisant les récoltes de mangues, d'oliviers et d'arbres fruitiers en général. Le groupe d'Igarashi a mis cette bactérie en culture, extrait le bouillon de culture, et fait l'analyse HPLC/UV de l'extrait. En comparant les résultats obtenus avec une base de données, les antifongiques potentiels contre cette maladie ont été identifiés et sont de types clethramycine et piericidine (Figure 20).

¹²⁵ Bérdy, J. J. *Antibiot. (Tokyo)* **2005**, 58, 1.

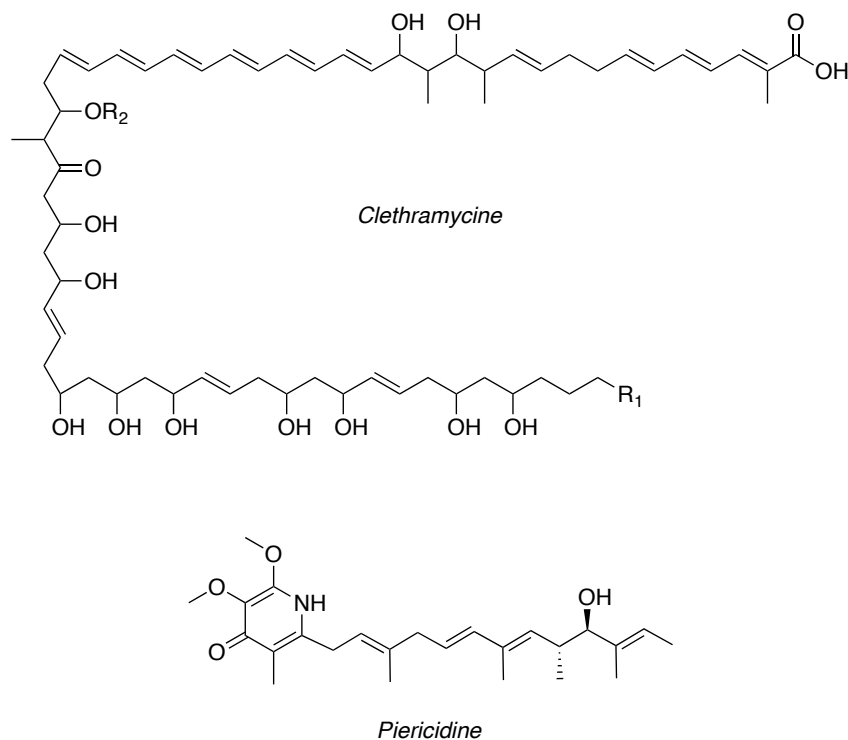


Figure 20 : Exemples de clethramycine et piericidine

En plus de ces molécules, un métabolite inconnu, détectable en UV (264 nm), ayant une activité antifongique plus faible a attiré leur attention. La purification de l'échantillon a conduit à l'isolement d'un nouveau composé : l'acide jomthonique A (Figure 21). Ce produit est composé de deux structures rares. La première, l'acide 4-méthyl-2,4-hexadiénoïque, n'est présent que dans la Salinamide C provenant de *Streptomyces* et dans la Daldinine F produit par *Hypoxyton*. La seconde structure est la (2*S*,3*R*)- β -méthylphénylalanine, un acide aminé présent dans des métabolites microbiens comme : les bottromycines à partir de *Streptomyces* ou encore les toxines AK fournit par *Alternaria*.

Ces deux molécules sont donc présentes uniquement dans quelques rares métabolites microbiens et aucun produit naturel ne comportait ces deux unités dans sa structure avant la découverte de l'acide jomthonique A.

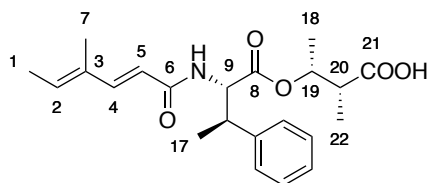


Figure 21 : Acide jomthonique A

1.2. Détermination de la structure : configuration absolue et relative

A partir de 12,5 g de matière brute, extraite de culture de bactéries, l'acide jomthonique A a été isolé sous forme d'une huile jaune pâle (64 mg). Sa formule brute est $C_{22}H_{29}NO_5$, déterminée par HRMS (ESITOF). Cette formule moléculaire a été corroborée par les analyses de spectres 1H - 1H COSY, HMBC et NOESY, elles montrent qu'il est composé de 3 sous-structures (Figure 22) :

- La première est un acide gras, composé d'un méthyle terminal rattaché à un vinyle ainsi que d'un deuxième fragment vinylique confirmé par de large constante de couplage (15.5 Hz) indiquant une géométrie *E*. Le nom de ce fragment est le 4-méthyl-2,4-hexadiénoate.
- La seconde est le benzène monosubstitué en position β . Il a été établi que cette sous-structure était la phénylalanine portant un méthyle en position β (β MePhe).
- Enfin la troisième sous structure, est la partie acide 3-hydroxy-2-méthylbutanoïque, composée de la partie acide carboxylique, portant un méthyle et un alcool comme substituants.

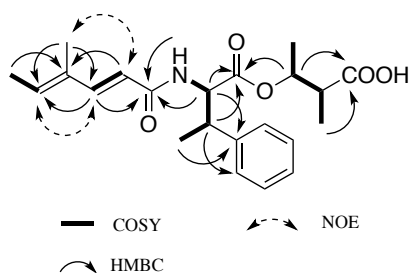


Figure 22 : Corrélations principales COSY, HMBC, NOESY

Les configurations relative et absolue de l'acide jomthonique ont été déterminées de manière séquentielle en utilisant la combinaison de différentes méthodes.

Dans un premier temps, la configuration du fragment β -méthylphénylalanine a été déterminée par HPLC. Pour cela, un mélange de diastéréoisomères *D* et *L* commercial, a été séparé en isomère (*2RS*, *3SR*) et (*2RS*, *3RS*). Leurs configurations relatives ont été attribuées par comparaison des données RMN connues. Ensuite, l'acide jomthonique A a été hydrolysé, et le résidu obtenu a été comparé aux produits commerciaux, sa configuration est (*2RS*, *3SR*). Une dernière étape de dérivatisation chimique a été faite sur ce résidu. Le produit d'hydrolyse de l'acide jomthonique A a été mis en présence de 1-fluoro-2,4-dinitrophényl-5-*L*-leucinamide

(*L*-FDLA). La même réaction a été faite sur les références commerciales citées précédemment. Après comparaison la configuration de l'isomère du β MePhe est *2S*, *3R*.

La configuration des centres stéréogènes C-19 et C-20 a été déterminée par les méthodes de Marfey¹²⁶ et de Mosher.¹²⁷ Pour le C-20, c'est en utilisant le PGME (phenylglycine methyl ester) que la configuration *R* du carbone a été déterminée (voie de gauche sur la Figure 23) par calculs de différence entre les déplacements chimiques. En ce qui concerne C-19, la molécule a été marquée par un chromophore fluorescent (fragment pyrène) car la détection de l'acide butanoïque « nu » était difficile. L'amide obtenu, a ensuite été hydrolysé et mis en réaction avec les acides de Mosher *R* et *S* séparément. Les calculs de différence entre les déplacements chimiques, de chaque ester formé, ont été comparés et suggèrent une configuration *R* pour C-19 (Figure 23).

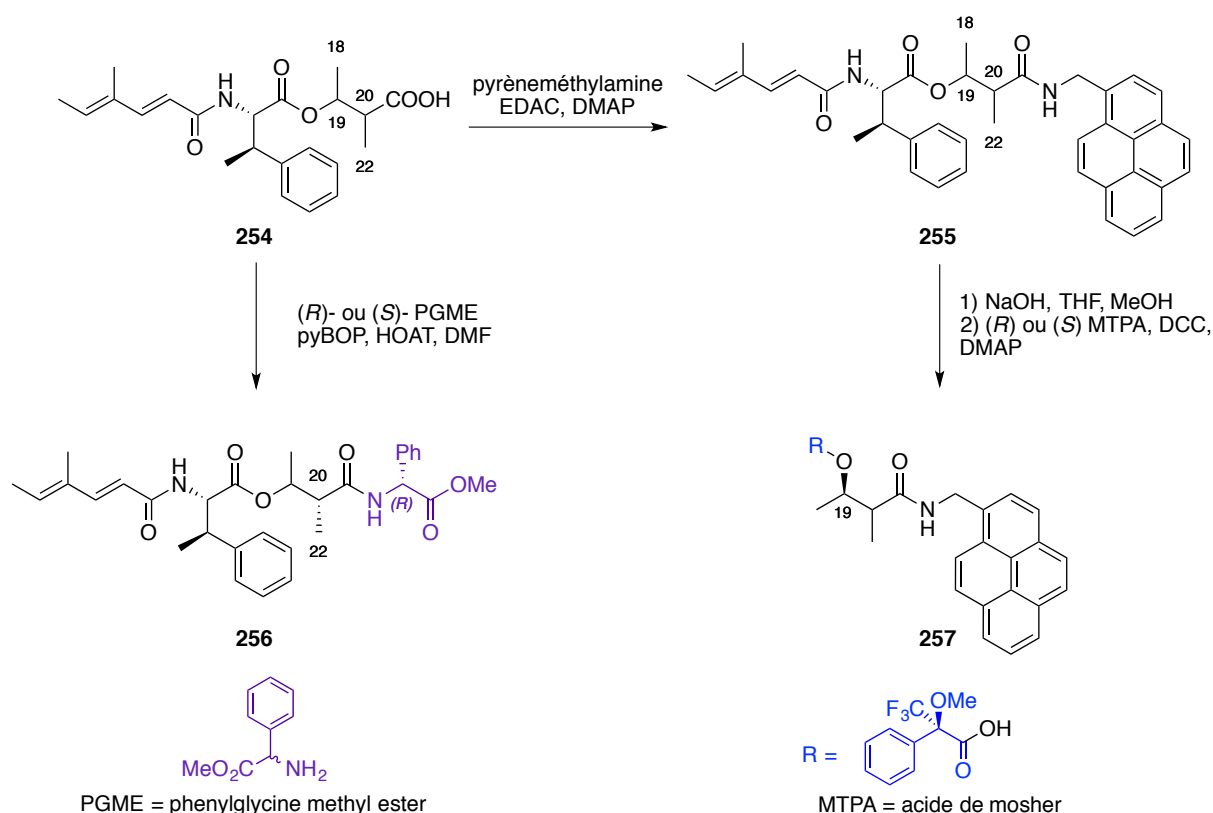


Figure 23 : Dérivatisation chimique de l'acide jomthonique pour déterminer les configurations de C-19 et C-20

¹²⁶ (a) Bhushan, R.; Brückner, H. *Amino Acids* **2004**, *27*, 231. (b) Vijayasathy, S.; Prasad, P.; Fremlin, L. J.; Ratnayake, R.; Salim, A. A.; Khalil, Z.; Capon, R. J. *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 421.

¹²⁷ (a) Dale, J. A.; Dull, D. L.; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543. (b) Allen, D. A.; Tomaso, A. E.; Priest, O. P.; Hindson, D. F.; Hurlburt, J. L. *J. Chem. Educ.* **2008**, *85*, 698.

En 2014, l'équipe d'Igarashi présente deux nouveaux congénères de la famille, les acides jomthonique B et C, isolés à partir d'un nouveau lot de culture de la même souche bactérienne.¹²⁸ Les trois acides jomthoniques se différencient par la présence ou non de groupements méthyles sur la partie diénique et sur l'acide butanoïque (Figure 24).

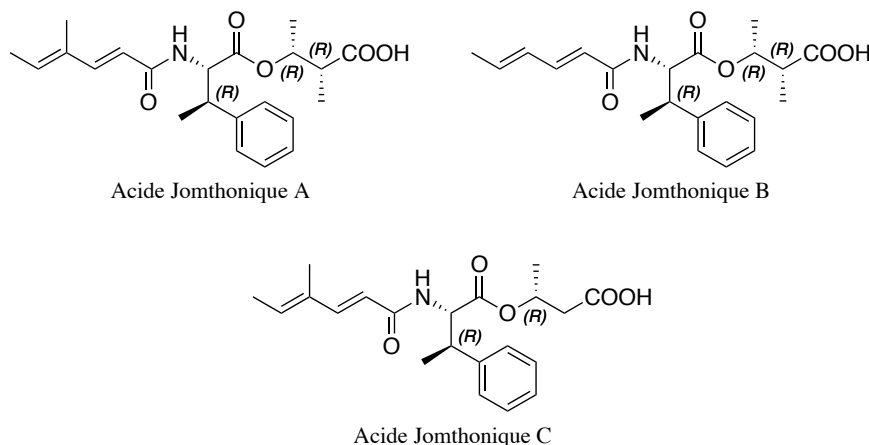


Figure 24 : L'acide jomthonique A et ses congénères B et C

Deux nouveaux analogues, les acides jomthoniques D et E ont été récemment isolés par une équipe de biologistes au cours d'une étude portant sur l'identification du gène codant pour la méthyltransférase dans les chromosomes d'actinobactéries marines.¹²⁹

La méthyltransférase, l'enzyme responsable de la biosynthèse de β MePhe dans les *Streptomyces hygroscopicus*, est codée au sein d'un grand opéron (ensemble de gènes contigus sur le chromosome dont les fonctions sont reliées). Salas et son équipe ont identifié le gène codant de la méthyltransférase dans l'actinobactérie *S. caniferus* GUA-06-05-006A. Puis ils ont activé un groupe hybride (PKS-NRPS) dans le chromosome de l'actinobactérie afin de déclencher la biosynthèse des acides jomthoniques. Ainsi, après insertion d'un promoteur en amont du gène PKS, l'UPLC a montré l'augmentation de la biosynthèse de trois composés. Après isolement, purification et analyse RMN, leur structure a pu être élucidée et correspond à celle des acides jomthoniques. L'analogue D porte un résidu glutamine sur la partie droite de la molécule, alors que c'est la partie gauche de l'analogue E qui est différente, avec un alcool en bout de chaîne (Figure 25).

¹²⁸ Yu, L.; Oikawa, T.; Kitani, S.; Nihira, T.; Bayanmunkh, B.; Panbangred, W.; Igarashi, Y. *J. Antibiot. (Tokyo)* **2014**, *67*, 345.

¹²⁹ García-Salcedo, R.; Álvarez-Álvarez, R.; Olano, C.; Cañedo, L.; Braña, A.; Méndez, C.; de la Calle, F.; Salas, J. *Mar. Drugs* **2018**, *16*, 259.

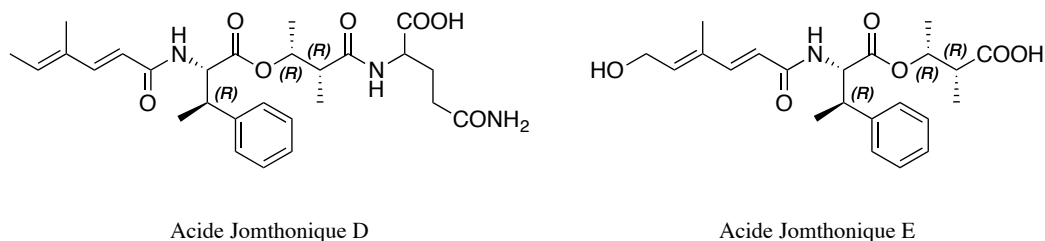


Figure 25 : Nouveaux acides jomthoniques

1.3 Activités biologiques

Les différentes équipes qui ont isolé les acides jomthoniques étudient actuellement leurs activités biologiques. Des tests sur des préadipocytes de souris, ont montré que les acides jomthoniques auraient des activités adipogéniques, antidiabétiques et antiathérogéniques.^{128,129} L'acide jomthonique A était inactif lors des tests de cytotoxicité des cellules cancéreuses ($IC_{50} > 100 \mu\text{M}$ contre les cellules du cancer du sein humain) ainsi que lors des tests antimicrobiens ($IMC > 50 \mu\text{g/mL}$ contre *Escherichia coli*, *Micrococcus luteus*, *Candida albicans*).

Les préadipocytes sont des cellules précurseurs qui deviendront des adipocytes (cellules présentes dans les tissus adipeux, spécialisées dans le stockage des matières grasses, activité adipogénique). La différenciation des préadipocytes, processus permettant à ces derniers de devenir des adipocytes, est associée à la production d'adiponectine, une hormone peptidique produite par les adipocytes matures. Si cette hormone est sécrétée en grande quantité, les adipocytes sont plus sensibles à l'insuline.

Le diabète de type II, également appelé « diabète insulino-résistant », peut être défini par la présence d'un excès de sucre (glucose) dans le sang (une hyperglycémie chronique). Dans ce diabète de type II, deux types d'anomalies sont observées : la modification de sécrétion d'insuline dans le pancréas et les effets de l'insuline sur les tissus. Les patients deviennent insensibles à l'insuline. Cette maladie touche principalement les personnes en surpoids ou obèses. Depuis 1975, le nombre de cas d'obésité, dans le monde a quasiment triplé. On estime que 90% des diabétiques sont de type II, dont 80% pourrait être évités si une alimentation saine, accompagnée d'exercices physiques était suivie.¹³⁰

L'athérogenèse est un dépôt de lipoprotéines (plaque d'athérome) sur les parois des artères, qui bouche celles-ci. Ceci peut être provoqué par divers facteurs notamment le diabète. Les molécules ayant des propriétés antiathérogéniques inhibent cette athérogenèse. Il apparaît que les acides gras polyinsaturés, comme les acides jomthoniques, réduisent l'activité

¹³⁰ <https://www.diabete.fr/comprendre/diabete/le-diabete-dans-le-monde>

lipogénique de certains tissus en réprimant la transcription de facteurs et d'enzymes lipogéniques. Ce qui se traduit par la diminution de la synthèse et de la mise en circulation des lipoprotéines.¹³¹

Toutes ces activités combinées permettraient aux acides jomthoniques d'agir contre le diabète de type II : en augmentant la sensibilité des adipocytes à l'insuline tout en limitant la production de « mauvaises » graisses, qui pourrait boucher les artères du patient.

Les résultats des tests réalisés avec les préadipocytes sont les suivants : de 2 à 50 μM d'acide jomthonique A, une activité de différenciation des préadipocytes est observée et jusqu'à 80% des préadipocytes sont transformés en adipocytes. Les congénères B et C ont été évalués à des concentrations de 25 et 50 μM . La rosiglitazone, un antidiabétique, a été utilisée comme contrôle positif pour la différenciation des adipocytes. Pour une concentration de 25 μM , les acides jomthoniques A et B activent la différenciation des préadipocytes de 30 et 40%. Lorsque leur concentration est doublée, 53 et 60% des préadipocytes sont transformés en adipocytes. Cependant, l'acide jomthonique C n'est quasiment pas actif même à 50 μM , avec à peine 10% de différenciation (Figure 26). Le diagramme montre également que les acides jomthoniques sont 2500 fois moins efficaces que la rosiglitazone.

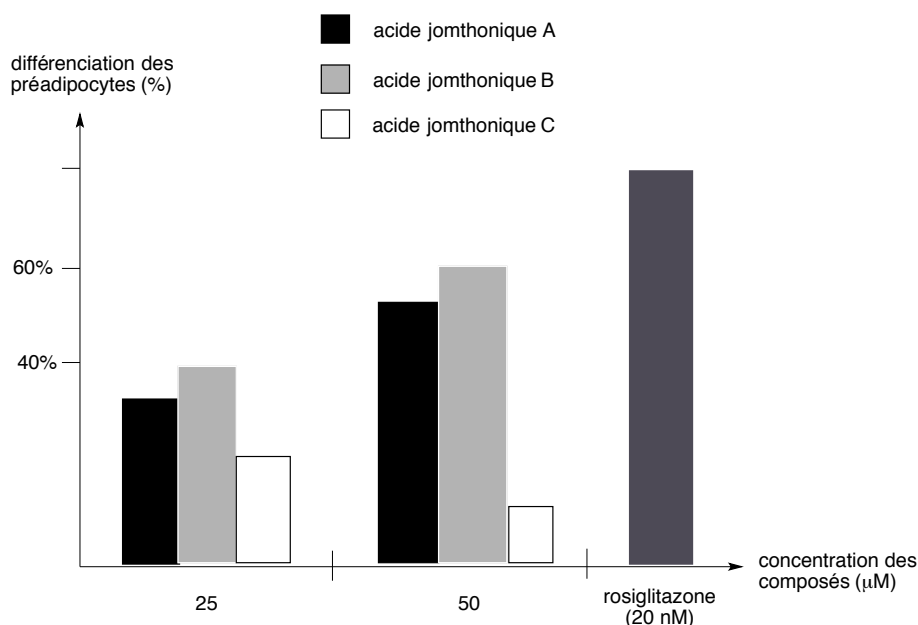


Figure 26 : Différenciation des préadipocytes induite par les acides jomthoniques

¹³¹ Guesnet, P.; Alessandri, J. M.; Astorg, P.; Pifferi, F.; Lavalie, M. *Ol. Corps Gras Lipides* **2005**, *12*, 333.

I.4. Biosynthèse et synthèse

I.4.A. Voie de biosynthèse

Une voie de biosynthèse des acides jomthoniques a été proposée par Garcia-Salcedo et ses collaborateurs (Figure 27).¹²⁹ Six gènes de biosynthèse ont été identifiés permettant le codage des fonctions requises pour produire les polycétides (*jomP1-jomN*) et la phénylalanine β -méthylée. La biosynthèse se déroule de la façon suivante : les synthases polycétides *jomP1* et *jomP2* permettent la formation de la partie diénique de la cible. Ensuite, au sein de *jomN*, l'acide aminé β -substitué est synthétisé grâce à une méthyltransférase. L'intermédiaire AJ-F est produit après une réaction de couplage, puis diverses enzymes *X* interviennent pour conduire à la formation des divers analogues. Aucune trace des acides jomthoniques B et C n'a été détectée mais la biosynthèse hypothétique de ces composés (en gris clair sur la Figure 27) devrait se dérouler selon les mêmes réactions si les substrats de départ (comme par exemple : 3-hydroxybutyrate) sont disponibles pour *jomP1* et l'enzyme *X*₁. L'acide jomthonique F apparaît comme le vrai produit final de la biosynthèse, les autres ne seraient que des métabolites secondaires.

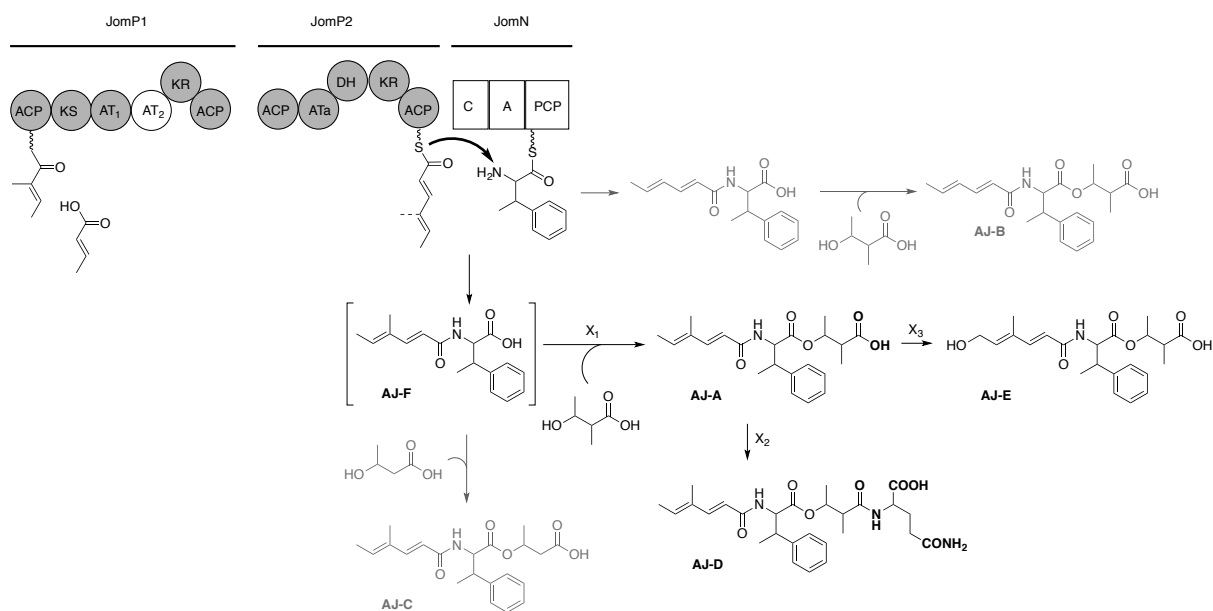


Figure 27 : Voie de biosynthèse proposée par J. A. Salas et son équipe

I.4.B. Synthèse totale par Dumpala

La première synthèse totale de l'acide jomthonique A vient d'être publiée par Dumpala *et al.*¹³² Le produit naturel est obtenu à partir de trois synthons : un azoture, un diène et un alcool. Pour cela, les auteurs ont recours à différentes réactions clés : époxydation asymétrique de Sharpless, méthylation par réaction de Gilman, insertion de l'azoture par réaction de Mitsunobu, estérification de Yamaguchi (Figure 28).

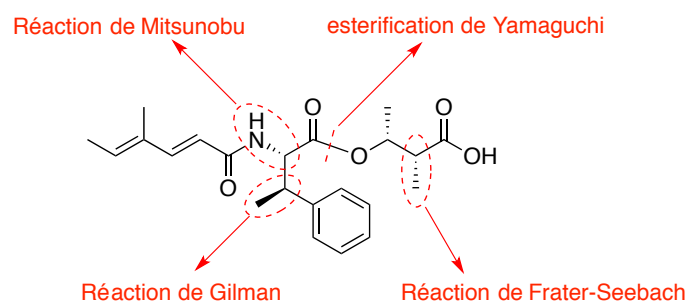


Figure 28 : Représentation des réactions envisagées par Dumpala

Le premier synthon qui sera le fragment principal, est l'azoture **264** précurseur de la β -méthylphénylalanine, obtenu en utilisant l'alcool *trans*-cinnamique. L'alcool allylique **258** est époxydé dans les conditions asymétriques de Sharpless. Cet époxyde **259** obtenu avec un très bon excès énantiomérique, est ensuite ouvert régiosélectivement par un méthyl cuprate. Le diol **260** est sélectivement protégé par un groupement TBDMS, puis l'alcool secondaire **261** est transformé en azoture **262** par une réaction de Mitsunobu. Après avoir été déprotégé, l'alcool primaire **263** est oxydé en acide carboxylique par un réactif de l'iode hypervalent en présence d'un catalyseur radicalaire TEMPO (Schéma 102).

¹³² Dumpala, M.; Srinivas, B.; Radha Krishna, P. *Synlett* **2020**, 31, 69.

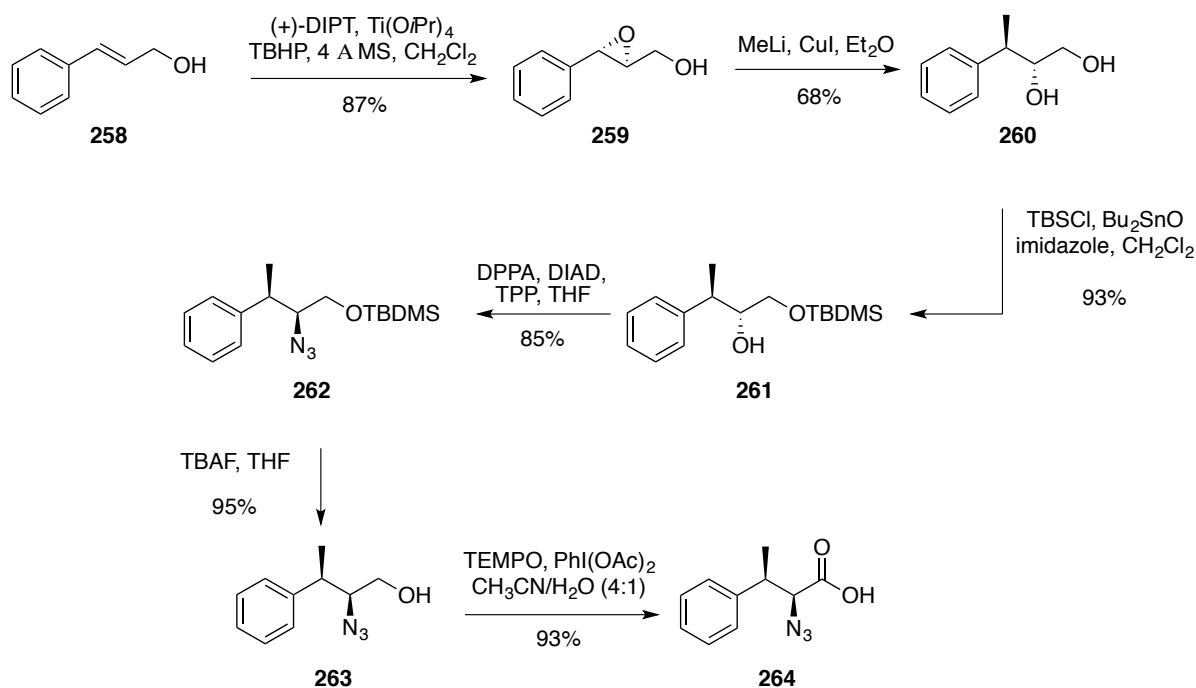


Schéma 102 : Synthèse du fragment azoture 264

L'alcool **267** constitue le deuxième synthon de l'acide jomthonique. Le *R*-3-hydroxybutanoate d'éthyle (**265**) est alkylé stéréosélectivement par la méthode de Frater-Seebach¹³³ pour donner, après réduction par LiAlH_4 , le 1,3-diol **266**. L'alcool primaire **266** est ensuite protégé sous la forme d'un silane par le groupement TBDPS (Schéma 103).

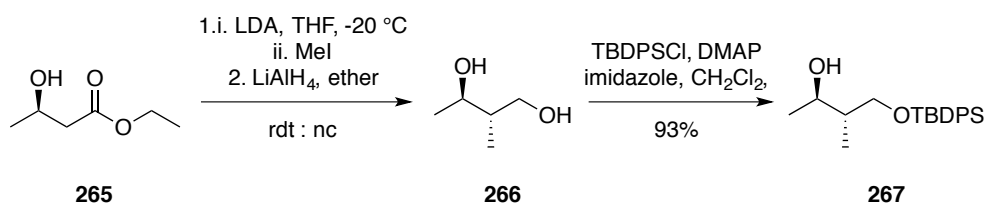


Schéma 103 : synthèse du fragment alcool 267

L'acide diénique **270** est obtenu à partir de l'aldéhyde tiglic **268** commercial par réaction avec NaH et le triéthylphosphonoacetate (réaction de Wittig). L'acide **270** est ensuite obtenu par action de l'hydroxyde de lithium sur l'ester **269** (Schéma 104).

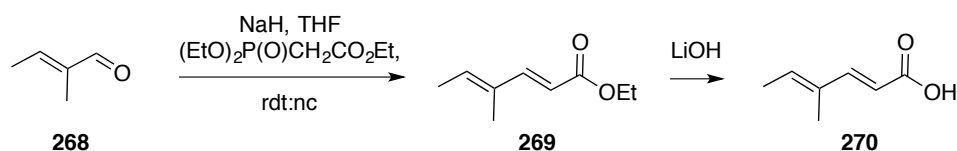


Schéma 104 : Synthèse du synthon diénique

¹³³ Frater, G.; Muller, U.; Gunther, W. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1269.

Une fois les trois molécules synthétisées, l'acide **264** et l'alcool **267** sont couplés dans les conditions de Yamaguchi. L'azoture **271** est ensuite réduite en amine **272** par hydrogénation en présence de palladium sur charbon. Puis l'acide diénique **270** est couplé avec l'amine **272** formée précédemment. La synthèse se termine par la déprotection de l'alcool primaire présent sur la molécule **273**, suivie par l'oxydation de l'alcool **274** en acide jomthonique A (Schéma 105).

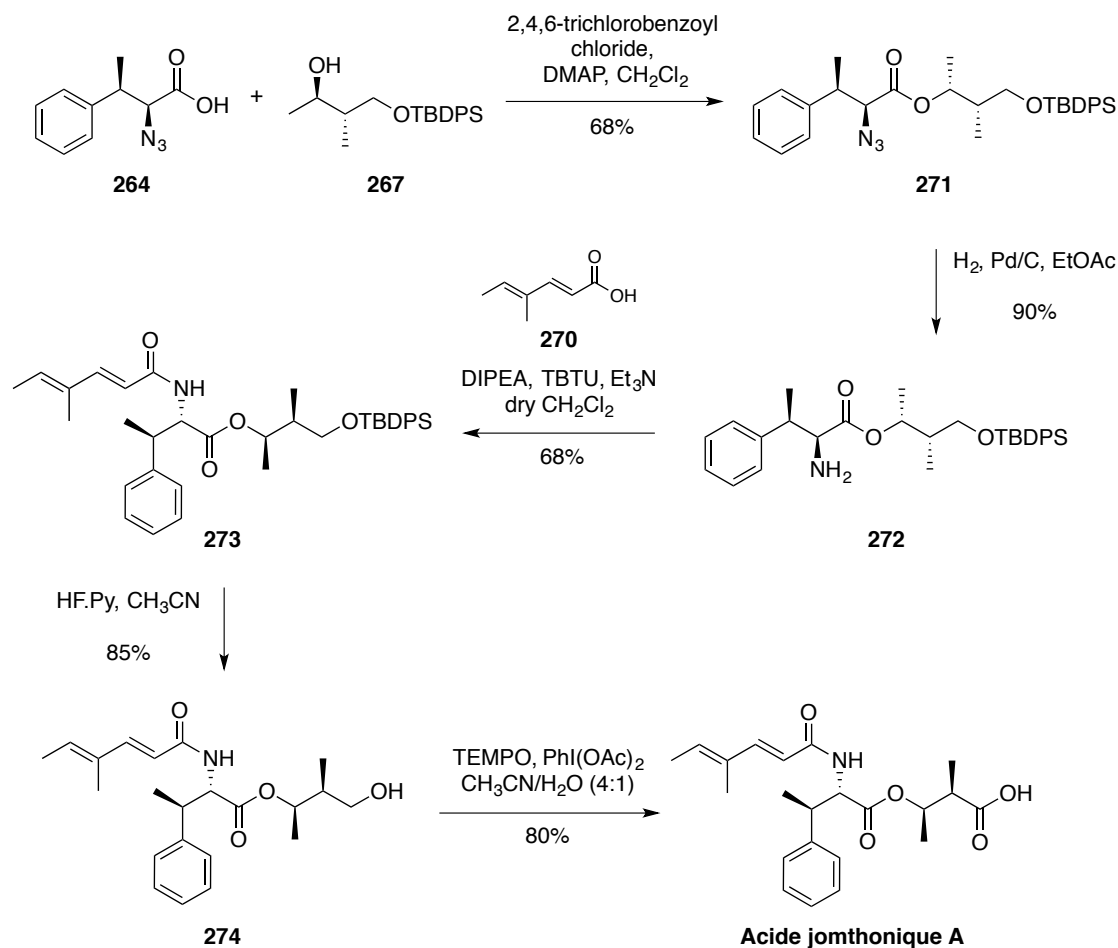
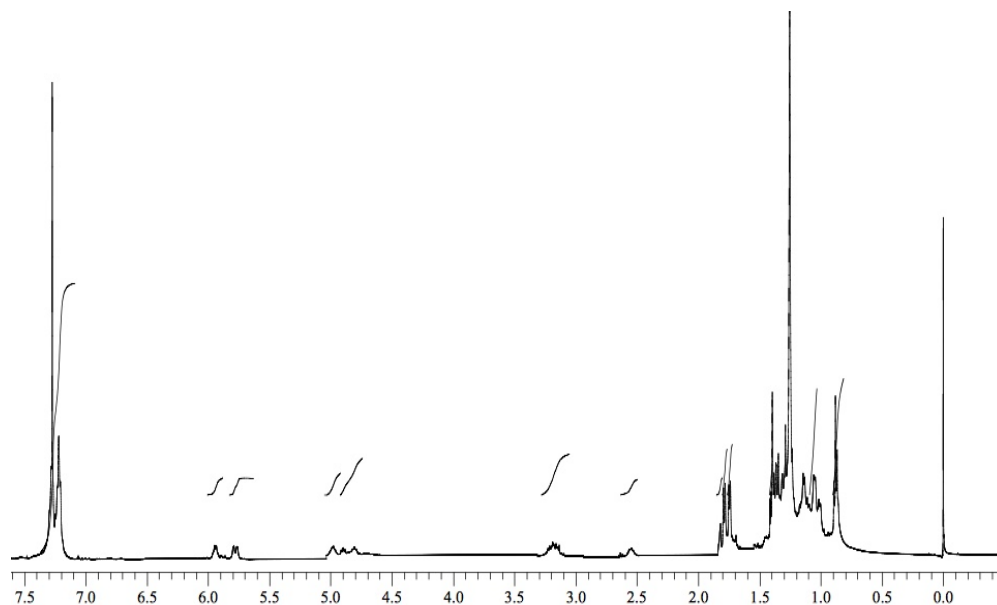


Schéma 105 : Etapes de couplages des différents synthons

Dumpala et son équipe sont les premiers, à réaliser la synthèse totale de l'acide jomthonique, en 13 étapes, avec un rendement global de 8%. Les analyses RMN donnent le spectre suivant (Figure 29).

Spectre ^1H (Dumpala)



Spectre ^1H (Igarashi)

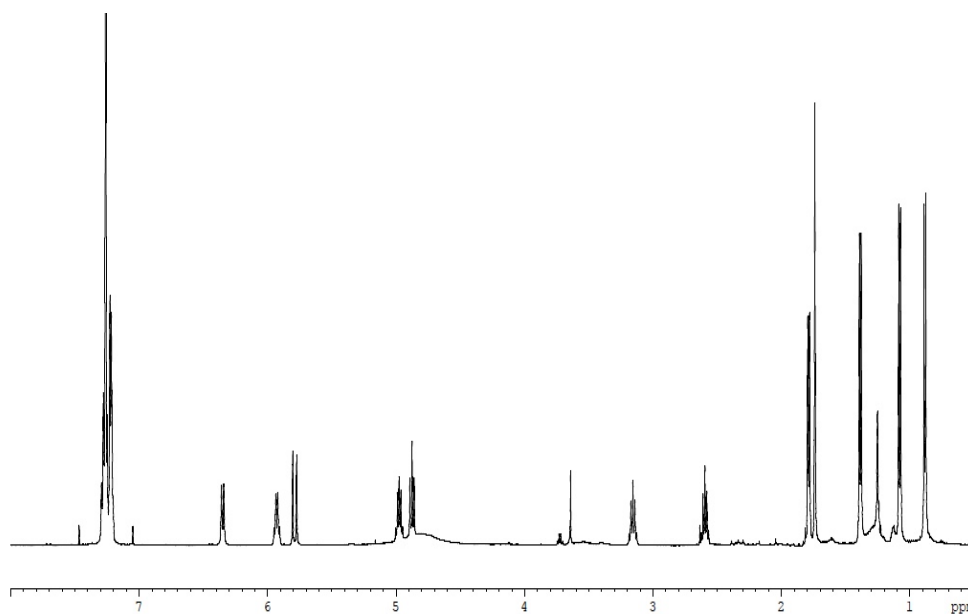


Figure 29 : Spectre ^1H de l'acide jomthonique A obtenu par Dumpala (CDCl_3 , 300 MHz) comparé à celui du Pr. Igarashi et son équipe

Le spectre de RMN ^1H est mal défini comparé à celui de l'équipe du Pr. Igarashi ; il est difficile d'identifier de façon sûre chaque proton notamment les méthyles, de plus le proton de l'acide ne semble pas présent.¹³² L'étape d'oxydation finale semble délicate, il est possible qu'elle entraîne la dégradation du produit naturel.

II. Approche envisagée

La synthèse proposée par Dumpala conduit au produit naturel par des réactions classiques mais efficaces. Nous avons pour notre part déjà commencé la mise au point d'une synthèse flexible et sélective grâce aux méthodes développées dans notre équipe. La stratégie envisagée repose également sur la préparation de trois synthons. Un fragment diénique (rouge), qui pourra être obtenu à partir de l'aldéhyde tiglique par une réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons. Ensuite, le 2-méthyl-3-hydroxybutyrate de méthyle (bleu) sera obtenu par alkylation diastéréosélective du 3-hydroxybutyrate de méthyle. Ces deux synthons seront donc obtenus par une voie analogue à celle de Dumpala. Enfin l'obtention de la partie acide aminé (vert) se fera en utilisant un substrat développé au laboratoire, le *N*-sulfinylthioimidate, de manière inédite (Figure 30).

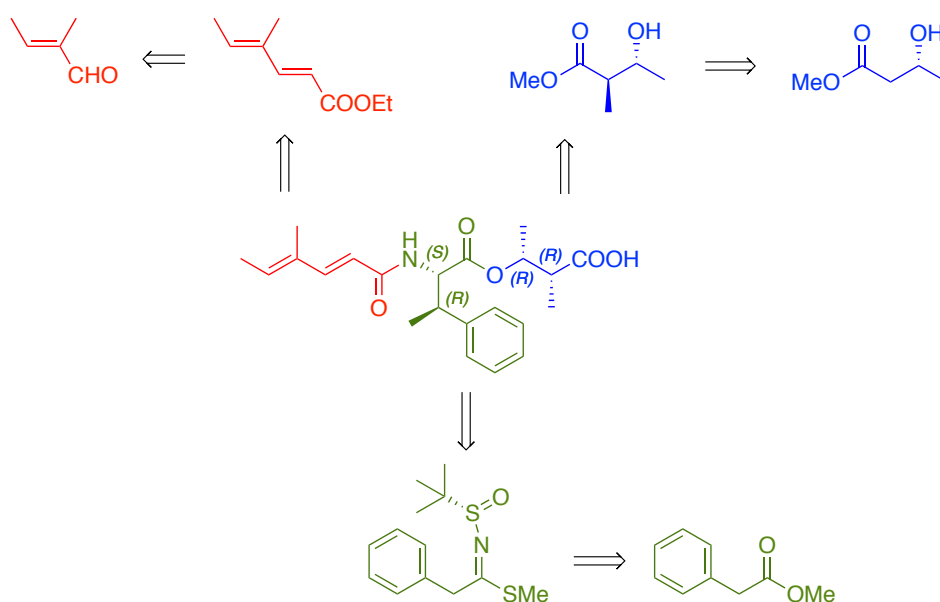


Figure 30 : Rétrosynthèse de l'acide jomthonique A

III. Résultats et discussion : vers la synthèse totale de l'acide jomthonique A

III.1. Synthèse de l'aldimine α -fonctionnalisée **228b**

La voie de synthèse utilisée reprend les transformations présentées dans le chapitre II. La première étape consiste en la préparation du thionester **209a**. Le 2-phénylacétate de méthyle est transformé en thionoester par réaction avec le réactif de Lawesson (cette réaction de thionation peut se faire sur l'échelle du gramme). Le thioimide **205a** est ensuite obtenu à l'échelle d'une dizaine de grammes avec 73% de rendement (Schéma 106).

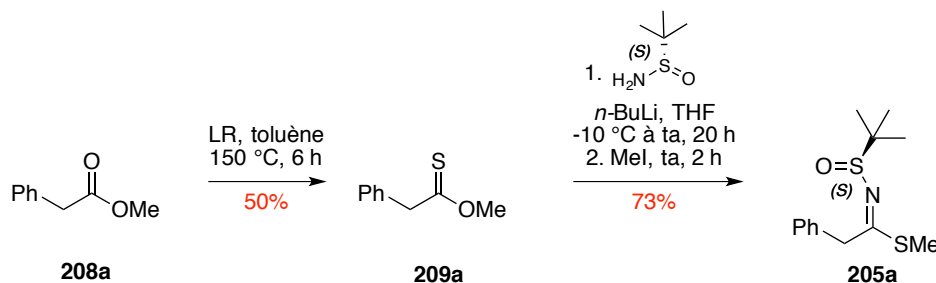
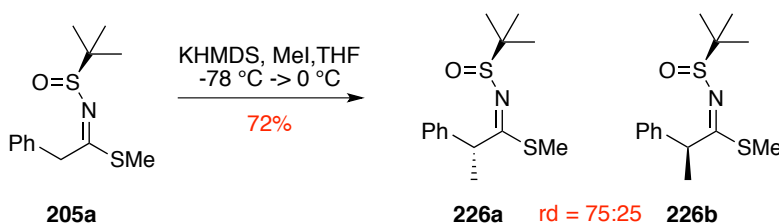


Schéma 106 : Transformation de l'ester en thioimide

L'alkylation du thioimide **205a** est réalisée en présence d'une base forte¹³⁴ conduisant à deux diastéréoisomères **226a** et **226b** dans un rapport 75:25, et des rendements allant jusqu'à 72%. L'iodométhane mène à une sélectivité moyenne probablement due à son faible encombrement (Schéma 107). Le diastéréoisomère **226a** est facilement isolé par purification sur colonne chromatographique.

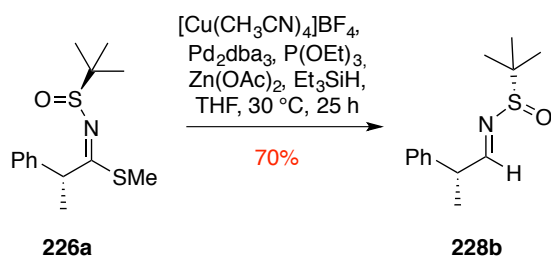
Schéma 107 : α -Alkylation du N-sulfinylthioimide **205a**

Le diastéréoisomère **226a** est transformé en aldimine **228b**, par une réduction catalysée au palladium. Ces conditions mises au point au laboratoire, avec le triéthyl silane comme donneur d'hydrure, s'inspire des travaux de Fukuyama,¹³⁵ ainsi que de ceux de Liebeskind et Srogl¹³⁶ (Schéma 108).

¹³⁴ Colpaert, F.; Manginckx, S.; Verniest, G.; De Kimpe, N. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3792.

¹³⁵ Fukuyama, T.; Tokuyama, H. *Aldrichimica Acta*, **2004**, *37*, 87.

¹³⁶ Liebeskind, L. S.; Srogl, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11260.

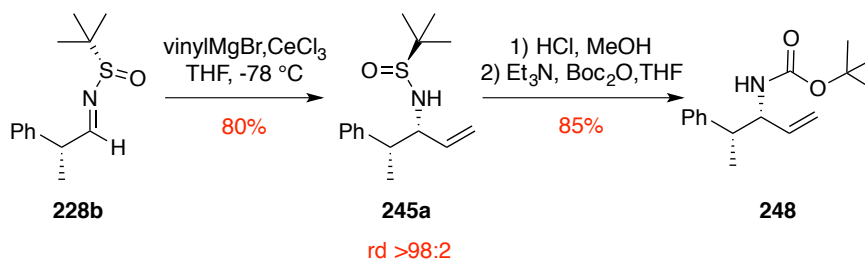
Schéma 108 : Réduction du thioimidate α -alkylé

Le rendement global, pour la préparation de l'imine α -chirale énantio pure **228b**, est de 18% en quatre étapes à partir de l'ester.

III.2. Addition de vinyle sur la *N*-sulfinylaldimine

L'aldimine **228b** est engagée dans la réaction d'addition du bromure de vinylmagnésium pour former l'amine **245a**. Les conditions utilisées sont les mêmes que celles développées dans le chapitre II. L'étape de vinylation en présence d'un organocérien¹³⁷ fournit l'alcène **245a** avec une diastérosélectivité supérieure à 98:2 et 80% de rendement.

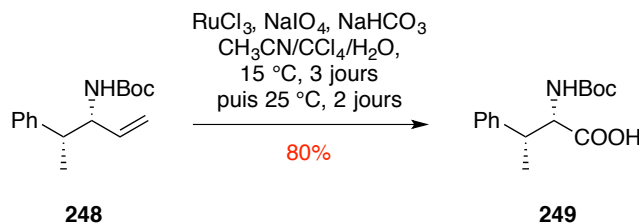
Dans le but de réaliser une oxydation de la double liaison, il était nécessaire de changer le groupement protecteur de l'amine. En effet, le sulfinyle SO*t*Bu peut être suroxydé et conduire à la formation d'un groupement busyle (SO₂*t*Bu) difficile à enlever. Il a donc été choisi de le remplacer par un groupement Boc plus facile à déprotéger. La déprotection du sulfinamide puis la protection de l'amine par un groupement Boc complète la synthèse du composé **248** avec un rendement sur deux étapes de 85% (Schéma 109).

Schéma 109 : Formation de l'alcène **248**

¹³⁷ Liu, H. J.; Shia, K. S.; Shang, X.; Zhu, B. Y. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3803.

III.3. Coupure oxydante de l'alcène

L'étude précédente de l'oxydation du groupement vinyle, nous a permis de sélectionner le couple $\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$ en présence de NaHCO_3 pour former l'acide **249** attendu (Schéma 100).^{99,124c} La réaction s'est avérée assez délicate avec une influence du temps de réaction.

Schéma 110 : Oxydation de la double liaison par $\text{RuCl}_3/\text{NaIO}_4$

III.4. Synthèse de l'hydroxybutyrate et de l'acide diénique

L'énolate formé à partir du (*R*)-3-hydroxybutyrate de méthyle (**275**) énantiopur est piégé par du iodométhane pour donner le 2-méthyl-3-hydroxybutyrate de méthyle (**276**).¹³⁸ La réaction est très sélective avec un rapport diastéréoisomérique supérieur à 98:2 et un rendement de 75% (Schéma 111).

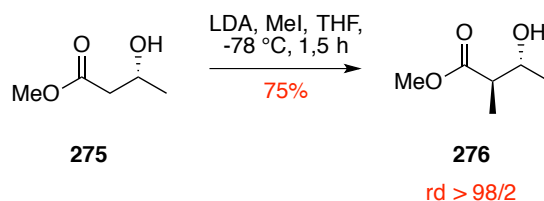


Schéma 111 : Formation du fragment hydroxybutyrate

Le fragment diénique **270** a quant à lui été obtenu par réaction de l'aldéhyde tiglique (**268**) avec l'anion du diéthoxyphosphonoacétate **277** (obtenu par déprotonation avec du *n*-BuLi).¹³⁹ La réaction est réalisable sur une grande quantité d'aldéhyde et de phosphonoacétate pour fournir le produit **269** souhaité avec un rendement de 80% et un rapport *E/Z* de 99:1. L'ester **269** est ensuite saponifié par de l'hydroxyde de lithium à chaud,¹⁴⁰ pour conduire à l'acide diénique **270** avec un rendement de 86% (Schéma 112).

¹³⁸ Makrerougras, M.; Coffinier, R.; Oger, S.; Chevalier, A.; Sabot, C.; Franck, X. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4146.

¹³⁹ Takacs, J. M.; Helle, M. A.; Seely, F. L. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1257.

¹⁴⁰ Pan, J. L.; Chen, C.; Ma, Z. G.; Zhou, J.; Wang, L. R.; Zhang, S. Y. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5216.

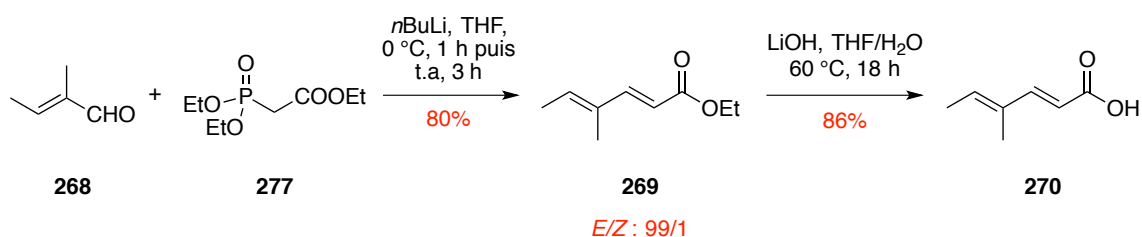


Schéma 112 : Synthèse du fragment diénique 270

III.5. Couplages des différents fragments

III.5.A. Bibliographie – Réactions de Couplages

Une fois les différents fragments prêts, deux étapes de couplages seront nécessaires. La première entre l'acide aminé **249** et l'alcool **276** entraînera la formation de la liaison ester. Puis, ce nouveau composé **278** sera mis en réaction avec l'acide diénique **270** lors de la deuxième réaction de couplage pour créer la fonction amide (Schéma 113).

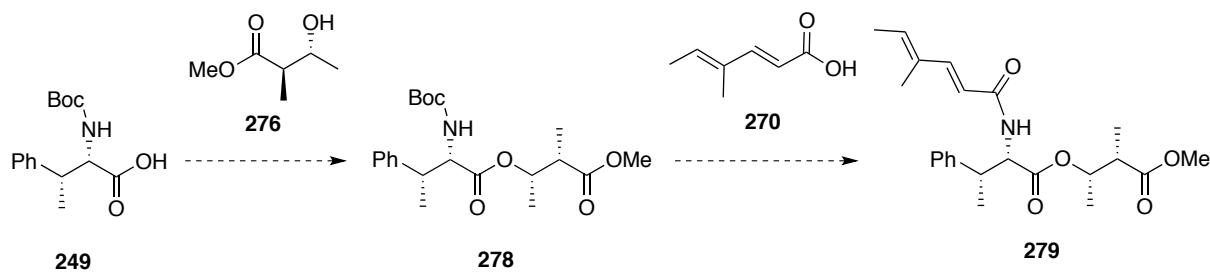


Schéma 113 : Etapes de couplage envisagées pour la synthèse totale

Plusieurs types d'agent de couplages ont été utilisés pour stabiliser les intermédiaires formés et limiter la racémisation des centres stéréogènes. Ces réactions de couplages, généralement en conditions douces, sont couramment employées en synthèse peptidique.¹⁴¹

Ulatowski et Jurczak présentent la synthèse de récepteurs dérivés d'acides aminés.¹⁴² L'une des étapes consiste à lier un acide carboxylique **280** avec un alcool en présence d'éthyl-(diméthylamino)propylcarbodiimide (EDCI) et de diméthylaminopyridine (DMAP). Les différents produits sont obtenus avec des rendements modérés (Schéma 114).

¹⁴¹ (a) Montalbetti, C. A. G. N.; Falque, V. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10827. (b) Valeur, E.; Bradley, M.; *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 606. (c) El-Faham, A.; Albericio, F. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6557.

¹⁴² Ulatowski, F.; Jurczak, J. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2014**, *25*, 962.

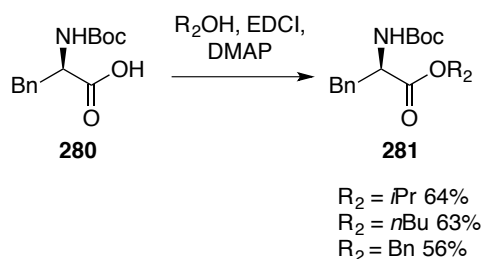


Schéma 114 : Réaction de couplage entre un acide et un alcool

Au cours de la synthèse de la Rakicidine A, un depsipeptide, l'alcool **282** est couplé avec l'acide **283** en présence de diisopropylcarbodiimide (DIC) et DMAP et de très bons résultats sont obtenus (Schéma 115).¹⁴³

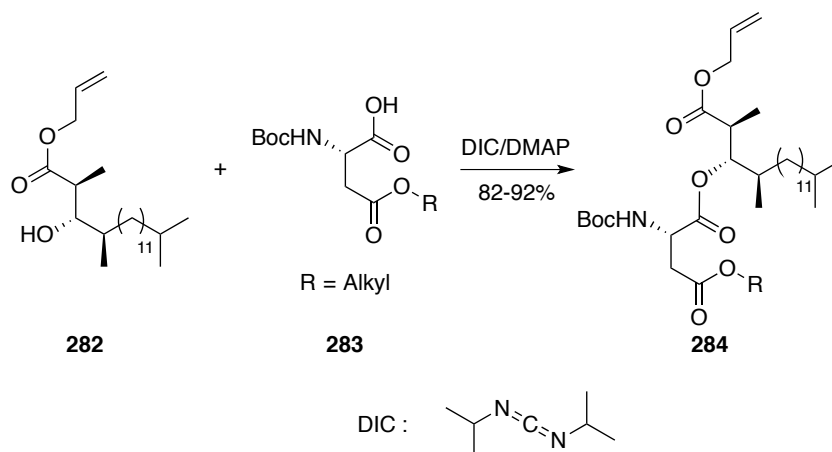


Schéma 115 : Etape de couplage de la synthèse de la rakicidine A

L'estérification de Yamaguchi permet la synthèse douce d'esters fonctionnalisés. Dans un premier temps, le réactif de Yamaguchi (chlorure de 2,4,6-trichlorobenzoyl) et l'acide carboxylique **285** réagissent pour former l'intermédiaire anhydride. Puis, l'anhydride réagit avec l'alcool **286** en présence de DMAP pour générer l'ester **287** (Schéma 116).¹⁴⁴

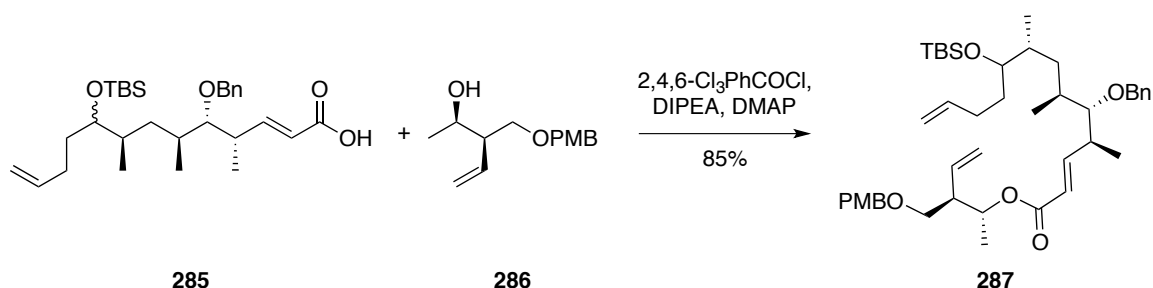


Schéma 116 : Exemple de réaction de couplage dans les conditions de Yamaguchi

¹⁴³ Chen, J.; Li, J.; Wu, L.; Geng, Y.; Yu, J.; Chong, C.; Wang, M.; Gao, Y.; Bai, C.; Ding, Y.; Chen, Y.; Zhang, Q. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *151*, 601.

¹⁴⁴ (a) Seden, P. T.; Charmant, J. P. H.; Willis, C. L. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1637. (b) Muralikrishna, K.; Satyanarayana, V.; Kumar, G. C.; Yadav, J. S. *ChemistrySelect* **2019**, *4*, 3002.

Pour former la fonction amide, il existe également un grand nombre de conditions. Par exemple, l'amine **289** est couplée avec l'acide activé **288** par un succinimide (NHS). En présence de la base DIEA dans le DMF, l'amide **290** est obtenu avec un bon rendement (Schéma 117).¹⁴⁵

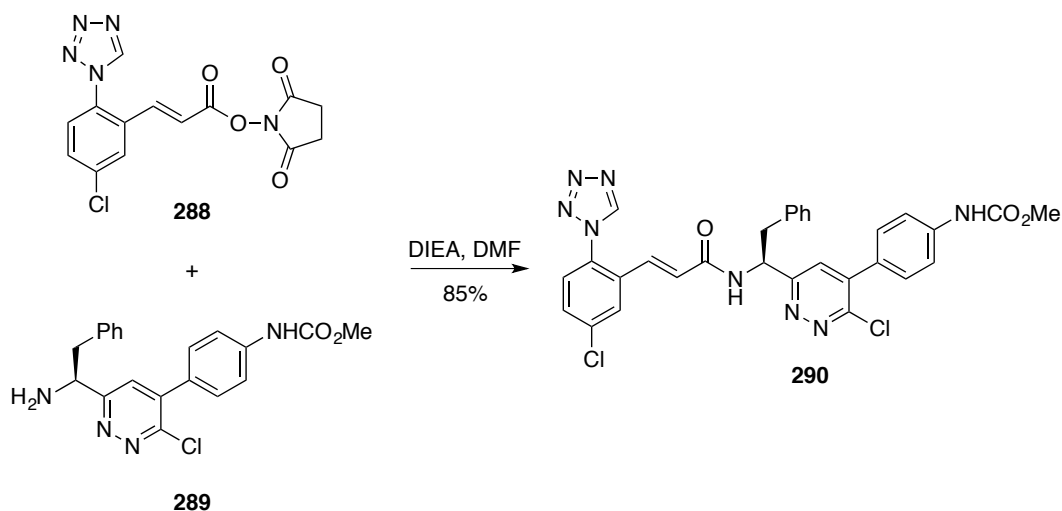


Schéma 117 : Synthèse d'un amide par réaction d'une amine avec un acide activé

L'anhydride propylphosphonique (T3P) est un réactif très utile dans la synthèse de macrocycles mais également comme agent de couplage.¹⁴⁶ Il est souvent comparé aux autres agents de couplage et de nombreux avantages lui sont donnés : moins de sous-produits, une purification plus simple, de meilleurs rendements et une faible épimérisation.

Afin de préparer des acides aminés *N*-glucosylés, l'anhydride propylphosphonique a été comparé à deux autres agents de couplage :^{146c} le tétraméthyl-*O*-(benzotriazol-1-yl)uronium (TBTU) et le DIC. Le réactif T3P a montré de meilleurs résultats que les autres réactifs (Schéma 118).^{146a,c}

¹⁴⁵ Hu, Z.; Wang, C.; Han, W.; Rossi, K. A.; Bozarth, J. M.; Wu, Y.; Sheriff, S.; Myers, J. E.; Luetgen, J. M.; Seiffert, D. A.; Wexler, R. R.; Quan, M. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 987.

¹⁴⁶ (a) Dunetz, J. R.; Xiang, Y.; Baldwin, A.; Ringling, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5048. (b) Dunetz, J. R.; Berliner, M. A.; Xiang, Y.; Houck, T. L.; Salingue, F. H.; Chao, W.; Yuandong, C.; Shenghua, W.; Huang, Y.; Farrand, D.; Boucher, S. J.; Damon, D. B.; Makowski, T. W.; Barrila, M. T.; Chen, R.; Martínez, I. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 1635. (c) Pinzón Martín, S. M.; Medina, R. F.; Iregui Castro, C. A.; Rivera Monroy, Z. J.; García Castañeda, J. E. *Int. J. Pept. Res. Ther.* **2018**, *24*, 291. (d) Ayothiraman, R.; Bandaru, D.; Paranthaman, R.; Fenster, M.; Eastgate, M. D.; Vaidyanathan, R. *Org. Process Res. Dev.* **2019**, *23*, 2510. (e) Hazai, V.; Szabó, T.; Volk, B.; Milen, M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 237.

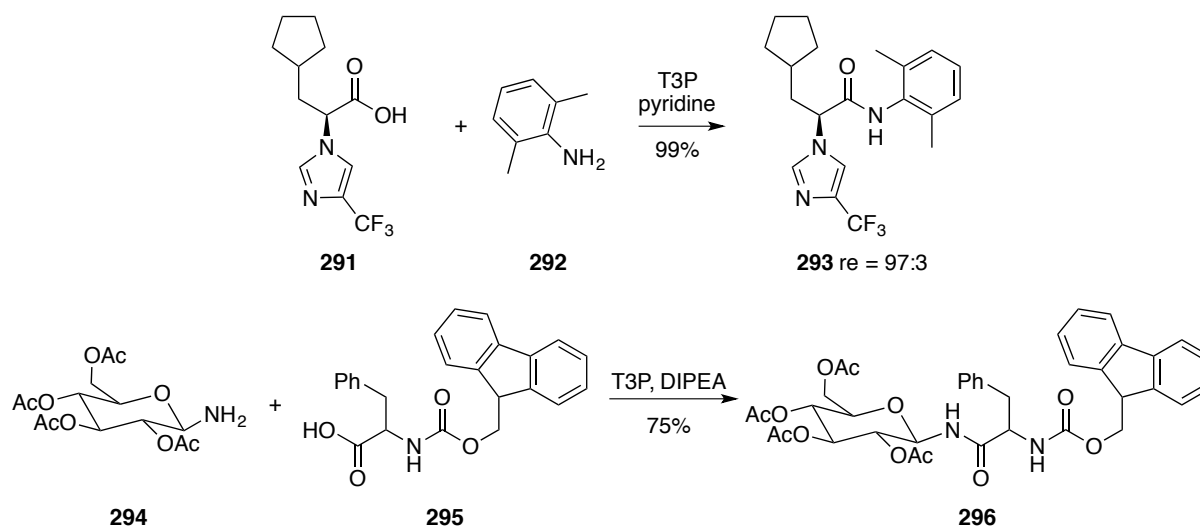


Schéma 118 : Réactions de couplage avec T3P

Kunishima¹⁴⁷ utilise le chlorure de 4-(4,6-diméthoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-méthylmorpholium (DMT-MM) pour activer les acides carboxyliques en présence d'amine dans les solvants de type alcool ou dans l'eau. Plusieurs essais sur différents substrats ont été réalisés et de très bons rendements ont été obtenus. Par exemple, le dérivé de la céphalosporine **299** est préparé avec un excellent rendement de 81% (Schéma 119).

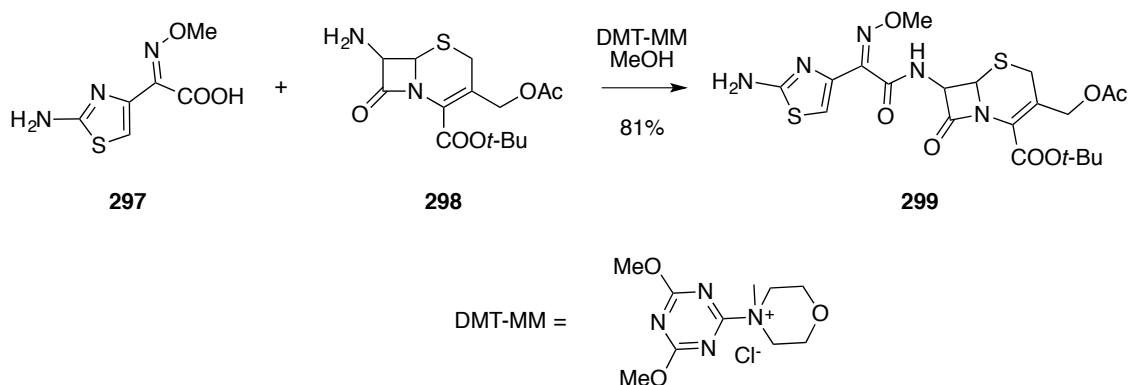


Schéma 119 : Etape de couplage pour la formation d'un dérivé de la céphalosporine

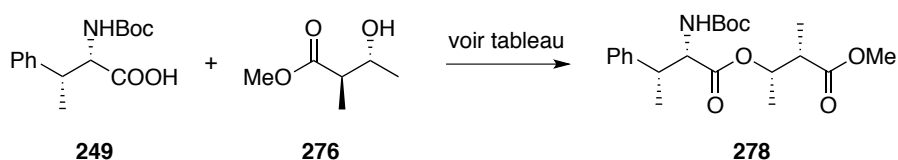
Beaucoup de méthodes sont donc présentées dans la littérature, ce qui nous laissait un large choix d'agents de couplages pour faire nos essais.

¹⁴⁷ Kunishima, M.; Kawachi, C.; Hioki, K.; Terao, K.; Tani, S. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1551.

III.5.B. Résultats

Pour assembler les trois fragments, un premier couplage entre l'acide **249** et l'hydroxyester de méthyle **276** est réalisé. Généralement pour ce type de couplage, l'acide est utilisé en plus grande quantité que l'alcool (2:1). Dans le cas présent, l'acide **249** est le partenaire le plus précieux, c'est pourquoi le rapport acide/alcool a été inversé (1:2).

Différents agents de couplage ont été utilisés et le meilleur rendement (75%) est obtenu lors de l'utilisation de l'éthyl-3-[3-(diméthylamino) propyl]carbodiimide (EDCI) et la diméthylaminopyridine (DMAP) à une température d'environ 25°C.¹⁴² Dans les autres conditions peu ou pas de produit a été formé (Tableau 8).



Réactifs	T (°C)	Eq. Acide :Alcool	Rendement
EDCI, HOBT, DIPEA	20	1 :2,5	/
DIC, DMAP	0 à 20	1 :0,95	32%
Chlorure de trichlorobenzoyle, Et ₃ N, DMAP	0 à 20	1 :2,5	36%
EDCI, DMAP	0 à 20	1 :2	42%
EDCI, DMAP	0 à ± 30	1 :2,5	75%

Tableau 8 : Conditions de couplage testées sur l'acide **249** et l'alcool **276**

L'étape suivante consiste à déprotéger l'amine **278** par l'action de TFA (étape quantitative) (Schéma 120).

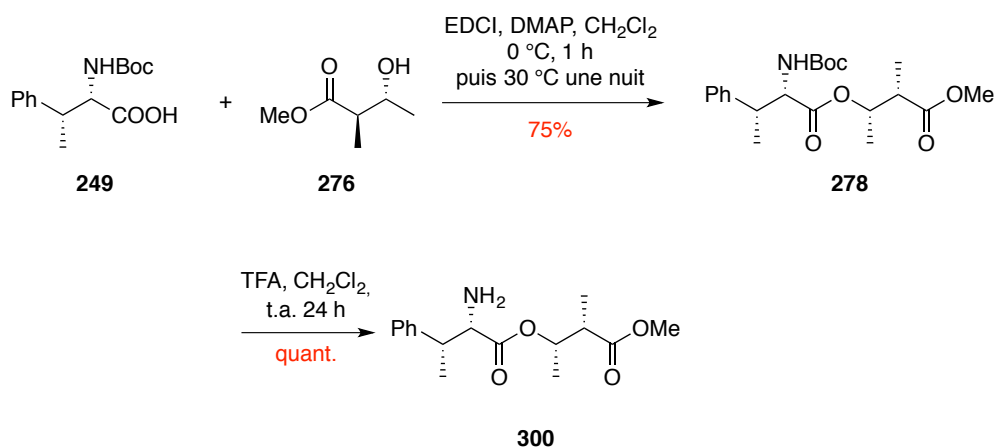
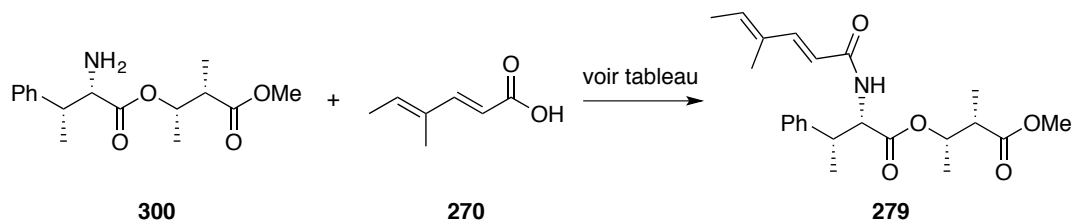


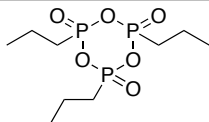
Schéma 120 : Etapes de couplage et de déprotection pour former le composé **300**

Le dernier couplage consiste en la formation de la fonction amide par la réaction entre l'amine **300** et l'acide diénique **270**. Suite aux résultats précédents, EDCI a été testé en présence de DMAP, et le produit est obtenu avec 17% de rendement (entrée 1). L'utilisation de

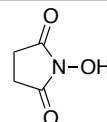
DMT-MM n'a pas permis de réaliser le couplage entre les réactifs (entrée 2). Le T3P ainsi que NHS ont également été utilisés, le rendement obtenu est meilleur dans le cas de T3P (33%, entrée 3). L'utilisation de NHS associé à l'EDCI a conduit à la formation du produit avec 47% de rendement (entrée 4).¹⁴⁸



Entrée	Réactifs	Eq. Amine :Acide	Rendement
1	EDCI, DMAP	1 :2	17%
2	DMT-MM	1,1 :1	Pas de produits isolés
3	T3P, pyridine	1 :1,5	33%
4	Acide activé par NHS, EDCI, DMAP	1 :2,5	47%
5	Chlorure de trichlorobenzoyle, Et ₃ N, DMAP	1 :2	67%



Anhydride propylphosphonique (T3P)



N-Hydroxysuccinimide (NHS)

Tableau 9 : Conditions testées pour le couplage de l'amine 300 et l'acide 270

Après plusieurs tests, l'utilisation du chlorure de trichlorobenzoyle pour former l'anhydride intermédiaire est le mode opératoire le plus efficace.¹⁴⁴ Le meilleur rendement pour la formation de l'amide 279 est de 67% (entrée 5) sur deux étapes. L'intermédiaire anhydride 302 est formé dans un premier temps puis l'amine 300 est additionnée pour former l'amide 279 (Schéma 121, Figure 31).

¹⁴⁸ Kaur, A.; Haghghatbin, M. A.; Hogan, C. F.; New, E. J. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 10510.

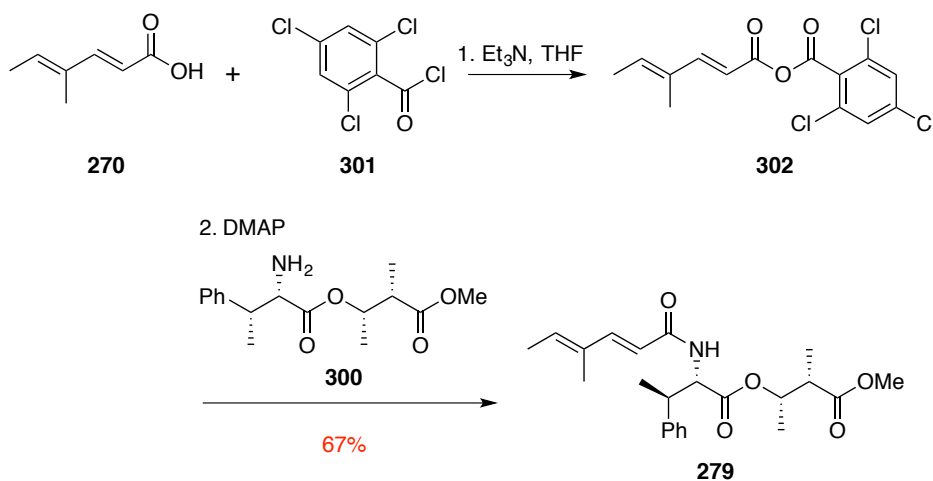


Schéma 121 : Réaction de couplage optimisée de l'acide 270 et l'amine 300

III.6. Réaction de saponification

L'hydrolyse douce et sélective d'esters est souvent une étape délicate dans une synthèse totale. L'hydrolyse concurrente d'un autre ester peut avoir lieu, l'épimérisation de centres stéréogènes également et si les conditions sont trop basiques, des réactions d'élimination sont observées.¹⁴⁹

L'ultime étape de notre synthèse est une saponification de l'ester méthylique, qui doit être réalisée sélectivement en présence de l'ester avec l'alcool secondaire de l'acide jomthonique. Quelques essais, dans des conditions standard, en présence de LiOH ¹⁴⁰ ou LiOOH ¹⁵⁰ n'ont pas été concluants car ces deux réactifs entraînent aussi la coupure de la deuxième fonction ester de la molécule (Tableau 10).

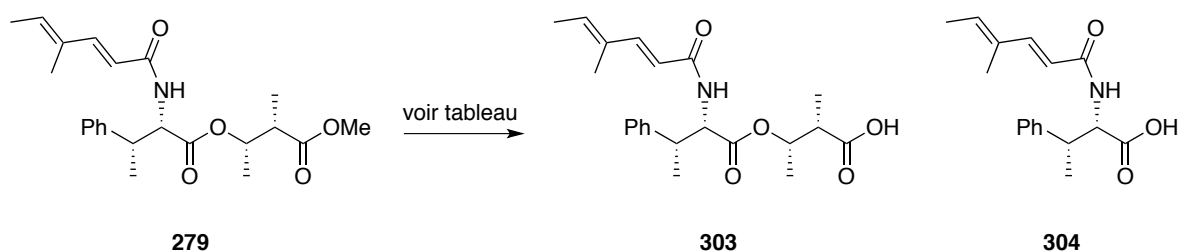
En 2005, Nicolaou¹⁴⁹ et ses collaborateurs ont utilisés Me_3SnOH ¹⁵¹ pour réaliser la saponification sélective d'une fonction ester méthylique en présence d'autres esters. Puis en 2019, l'équipe de Liang¹⁵² utilise également ce réactif lors d'une synthèse totale. Cependant, dans notre cas aucune réaction n'a été observée, le réactif de départ a été récupéré.

¹⁴⁹ Nicolaou, K. C.; Estrada, A. A.; Zak, M.; Lee, S. H.; Safina, B. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1378.

¹⁵⁰ Evans, D. A.; Britton, T. C.; Ellman, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6141.

¹⁵¹ (a) Furlán, R. L. E.; Mata, E. G.; Mascaretti, O. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1998**, 355. (b) Furlán, R. L. E.; Mata, E. G.; Mascaretti, O. A.; Peña, C.; Coba, M. P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13023.

¹⁵² Hu, N.; Dong, C.; Zhang, C.; Liang, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 6659.



Réactifs	Rendement
LiOH, THF/H ₂ O, t.a	Décomposition
LiOOH, THF/H ₂ O, t.a	Décomposition
Me ₃ SnOH, DCE, 80 °C, 1 h	Pas de réaction
LiI, pyridine, t.a à 100 °C	38% (4 mg)

Tableau 10 : Conditions testées pour la saponification

Finalement, l'utilisation de LiI en présence de pyridine¹⁵³ s'avère être le plus efficace : le produit final a été obtenu avec un rendement de 38% (4 mg). Le contrôle de la température est très important : en effet, à basse température la réaction est lente, et à température trop élevée cela entraîne la double saponification **304**.

Nous avons pu faire les différentes analyses sur le composé **303**, le spectre ¹H RMN est présenté ci-dessous (Figure 32). Après comparaison avec le spectre du Pr. Igarashi et son équipe, on peut voir que le proton de l'amide est décalé, ce qui est classique, la zone des méthyles est un peu « sale » cependant on retrouve tous les pics et les spectres correspondent.

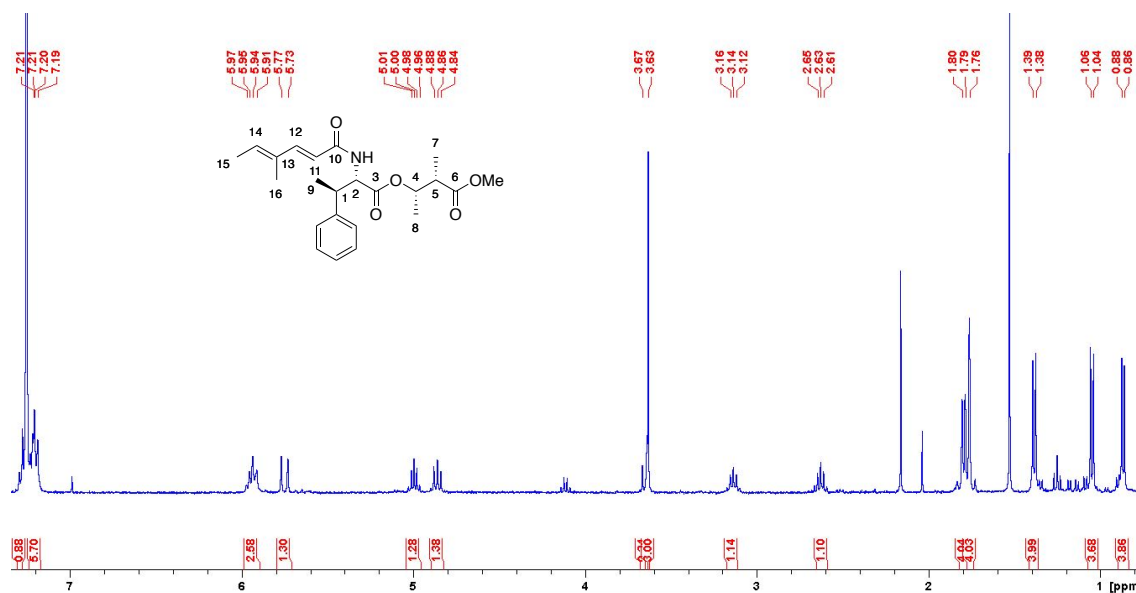


Figure 31 : Spectre de l'ester méthylique 279

¹⁵³ Fürstner, A.; Kattinig, E.; Lepage, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9194.

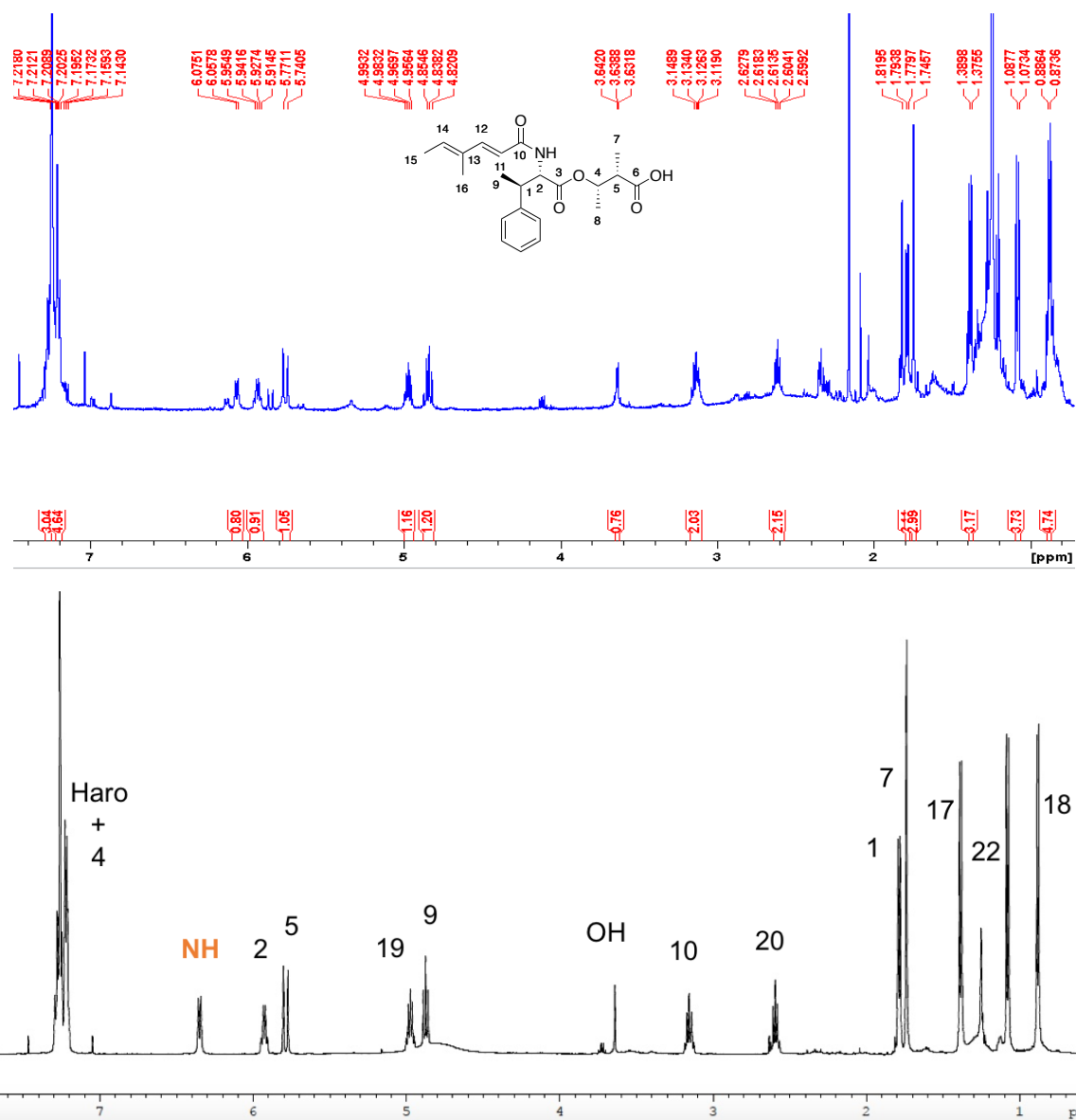


Figure 32 : Notre spectre de l'acide jomthonique A comparé à celui présenté par le Pr. Igarashi et son équipe

IV. Conclusion

La synthèse asymétrique de l'acide jomthonique A a été réalisée en 11 étapes en partant de l'ester **208a** avec un rendement global de 2% (Schéma 122). Après avoir pris contact avec le Pr. Igarashi pour pouvoir faire une comparaison avec un échantillon naturel, il s'est avéré que l'acide jomthonique est très instable et se dégrade très vite même conservé à basse température, et le Pr Igarashi n'a pas pu nous envoyer cet échantillon.

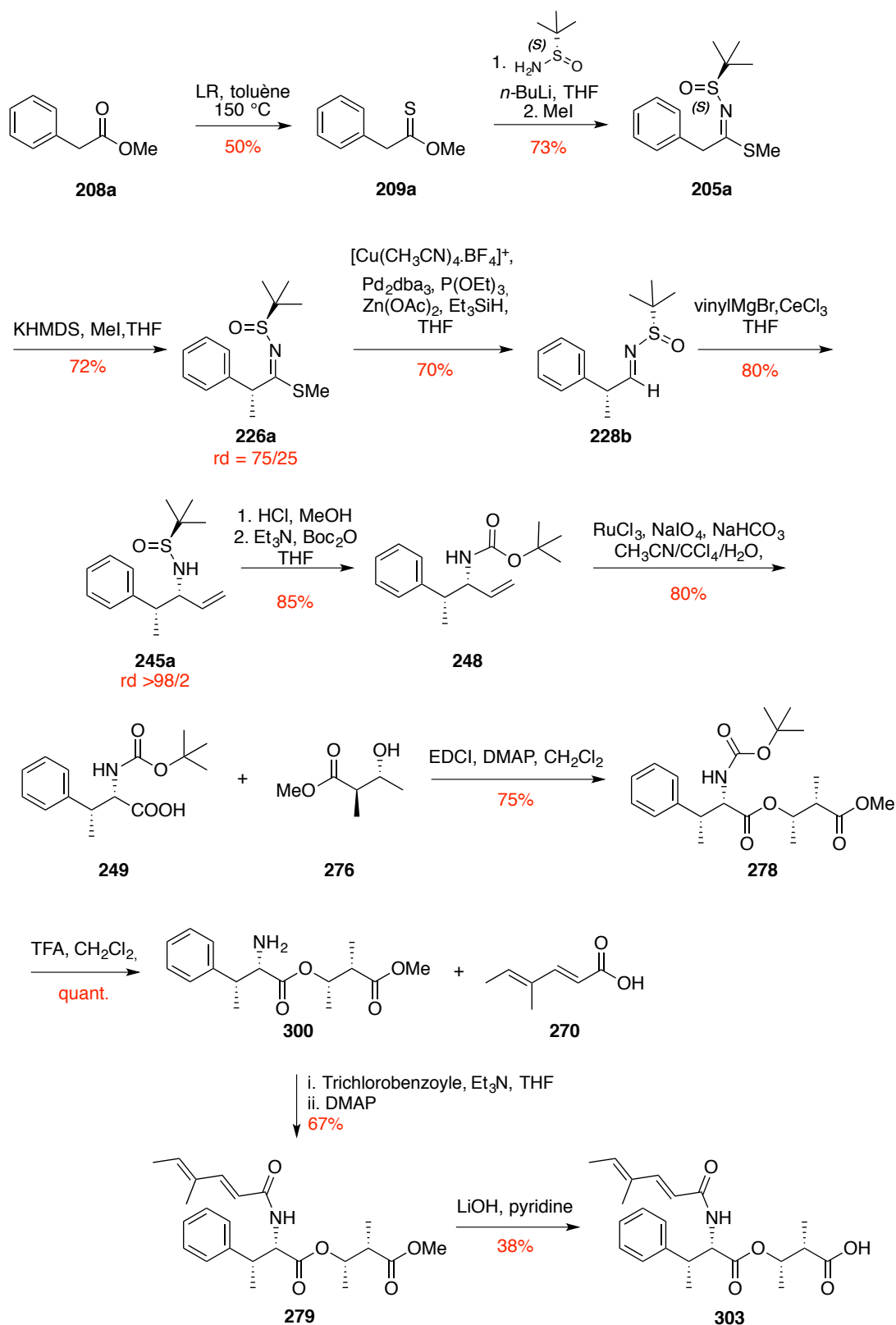


Schéma 122 : Récapitulatif des étapes de synthèses de l'acide jomthonique

Concernant la dernière étape de saponification, les rendements restent un peu faibles et la réaction s'avère délicate et peu sélective. Une voie alternative peut néanmoins être envisagée :

l'utilisation de triméthylsilanolate métallé pour convertir les esters en sels d'acides.¹⁵⁴ Récemment, l'équipe de Baran a publié la synthèse de la Tagetitoxine. Les dernières étapes pour l'obtenir sont les hydrolyses de quatre fonctions dont deux sont des esters méthyliques. Le produit naturel **308** est obtenu avec 72% de rendement.

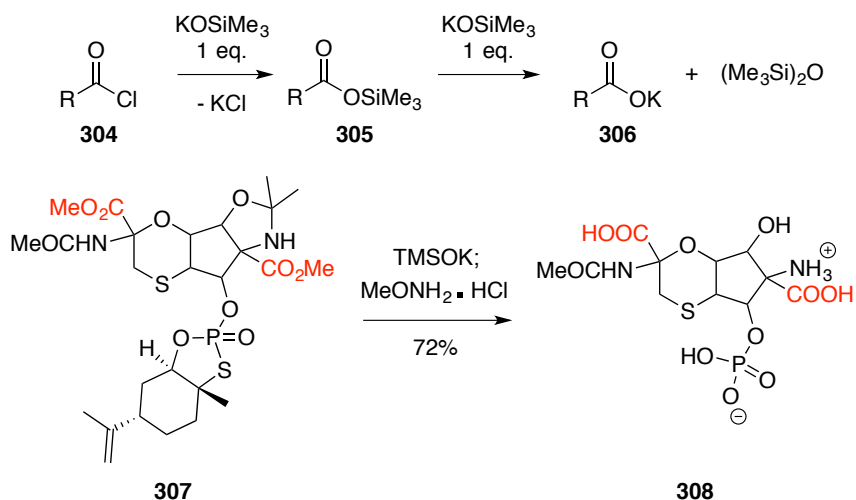


Schéma 123 : Saponification par TMSOK

Le TMSOK est utilisé dans des conditions douces, ce qui pourrait permettre d'éviter la double saponification que nous obtenons régulièrement.

¹⁵⁴ (a) Laganis, E. D.; Chenard, B. L. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5831. (b) He, C.; Chu, H., Stratton, T. P.; Kossler, D.; Eberle, K. J.; Flood, D. T.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, jacs.0c06641.

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives

I. Conclusion

Au cours de ma thèse, j'ai préparé des *N-tert*-butanesulfinylaldimines alpha chirales en utilisant la stratégie développée dans l'équipe permettant d'obtenir des aldimines de façon stéréocontrôlée avec de très bon rapports diastéréoisomériques et de bons rendements.

L'intermédiaire *N*-sulfinylthioimidate est la clé de notre étude, puisque la présence de la copule chirale nous permet de contrôler la formation des différents centres asymétriques. L' α -alkylation des thioimidates se fait en présence d'une base forte, cette étape donne de bons résultats sauf dans le cas du méthyle (72%, rd 75:25). Après plusieurs essais d'optimisation, les conditions déjà établies restent les meilleures. Les thioimidates ont pu être réduits dans des conditions pallado-catalysées.

Dans un second temps, le travail de thèse s'est tourné vers l'étude d'addition de différents nucléophiles sur les *N-tert*-butanesulfinylaldimines avec pour objectif la synthèse d'acides α -aminés β -substitués (Schéma 124).

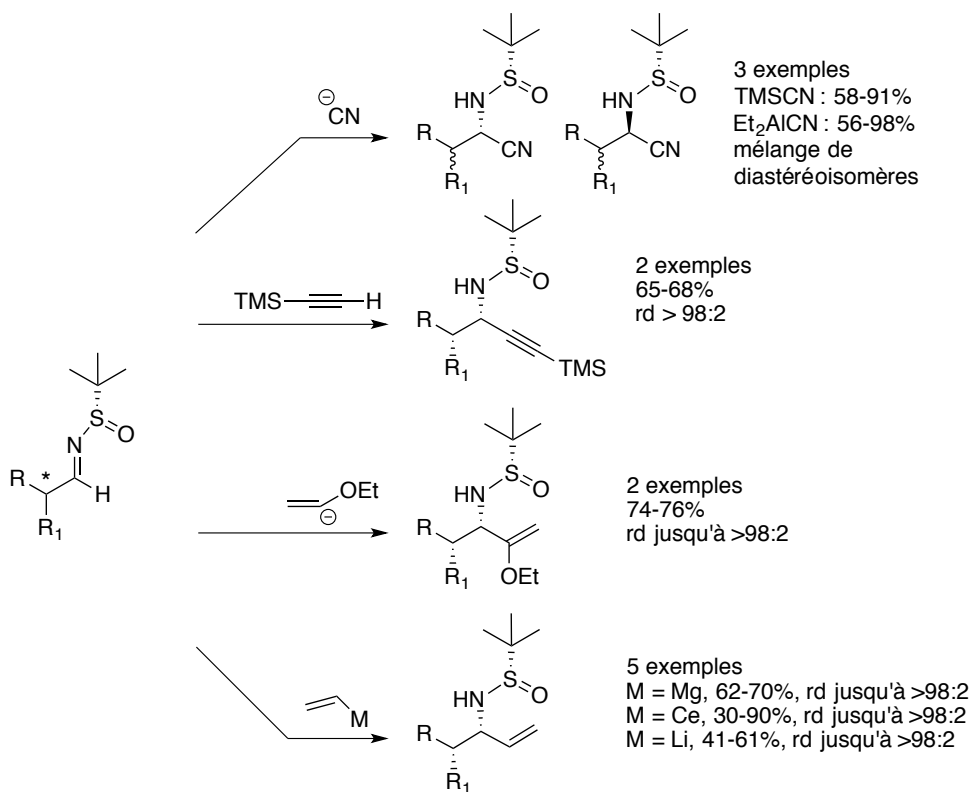


Schéma 124 : Réactions d'additions sur des *N-tert*-butanesulfinylaldimines

Ainsi, nous avons réalisé l'addition de nitrile, de double et triple liaisons. Au cours de l'addition de nitrile, le centre α est épimérisé et cette option a donc été abandonnée. Les

additions d'allènes ainsi que de furane se sont avérées plus délicates et peu sélectives, elles n'ont donc pas été retenues pour la synthèse d'acides α -aminés β -substitués.

L'addition d'acétylène et l'addition de vinyle a été très efficace puisque de très bonnes sélectivités ont été obtenues. Toutefois, la déprotection du TMS acétylène a posé quelques problèmes c'est pourquoi l'addition de vinyle a été privilégiée. Trois conditions ont pu être mises en place pour l'addition de vinyle sur différentes aldimines. Les composés vinyliques obtenus ont été oxydés en présence de ruthénium ou par ozonolyse ces deux méthodes ont conduit aux acides (Schéma 125).

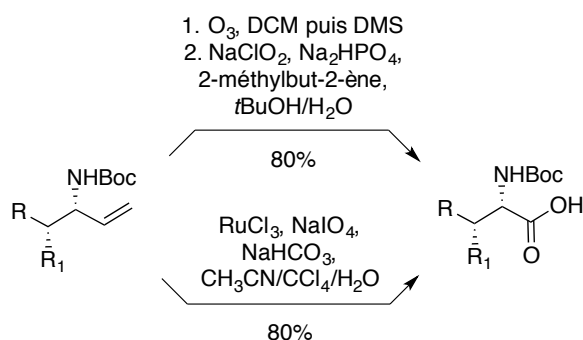


Schéma 125 : Synthèse d'acides α -aminés β -substitués

Enfin, nous avons réalisé la synthèse totale de l'acide jomthonique A. Les premières étapes consistent en la formation de la *N*-*tert*-butanesulfinylaldimines. Ainsi, nous avons pu tester l'efficacité de la voie de synthèse lors la formation des centres asymétriques de la molécule. Puis l'addition de vinyle nous a permis d'accéder à l'intermédiaire acide souhaité. En parallèle, les composés **276** et **270** ont été préparés sélectivement et rapidement. Les différents produits ont pu être couplés afin de conduire à l'ester **279** (Schéma 126).

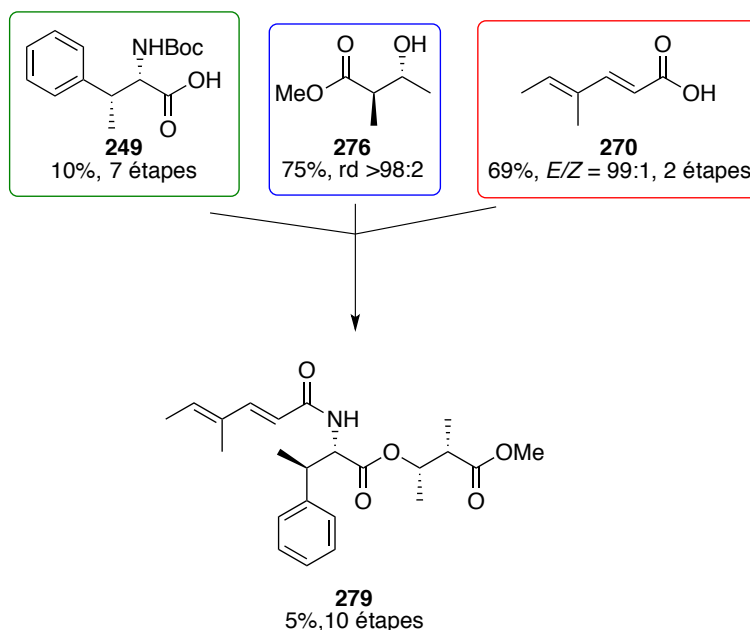


Schéma 126 : Préparation de l'ester **279**

La saponification de l'ester est délicate et donne des rendements plutôt faibles mais l'acide jomthonique a été obtenu.

II. Perspectives

L'addition de nucléophiles sur les *N*-*tert*butanesulfinylaldimines pourrait être réalisée sur d'autres aldimines α -chirales afin d'agrandir la gamme de produits synthétisables. La saponification des ester devrait être testée.

Concernant la synthèse totale de l'acide jomthonique chaque étape a été optimisée seule la dernière étape de saponification pose encore problème. C'est pourquoi il serait intéressant de trouver des conditions plus douces et sélectives pour l'ester méthylique. Cependant, les autres acides jomthoniques peuvent également être synthétisés puisqu'ils possèdent la même structure de base. De petites modifications seront nécessaires par exemple pour l'acide jomthonique B, le fragment diénique n'aura pas de méthyle en position 4. Et l'hydroxybutyrate n'aura pas besoin d'être alkylé pour la synthèse de l'acide jomthonique C (Schéma 127).

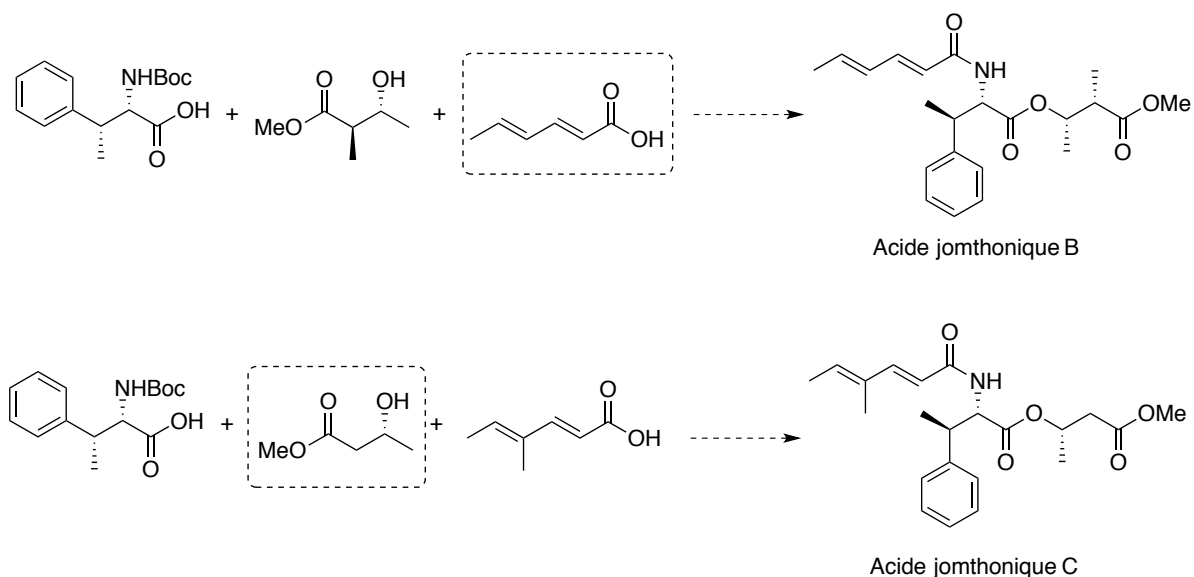


Schéma 127 : Préparation des acides jomthoniques B et C

EXPERIMENTAL PART

I. General procedure

Reactions were generally performed under dry argon in flame dried glassware. Standard inert atmosphere techniques were employed for any air and/or moisture sensitive material.

Solvents and reagents: Anhydrous diethyl ether, dichloromethane, acetonitrile, toluene and tetrahydrofuran were obtained with a MBRAUN dry solvent apparatus by filtration through activated aluminum oxide. THF was distilled over sodium/benzophenone. Anhydrous 2,6-lutidine and triethylamine was obtained by distillation over calcium hydride and were stored over KOH. Triethyl phosphite was distilled over calcium chloride. Triethylsilane was distilled over 3Å molecular sieves. Commercial *tert*-butyl sulfinamide was recrystallized in *n*-hexane. TFA was distilled before use. Commercial solution of *n*BuLi (1.6 M in hexanes) was titrated by using menthol and 2, 2'-bipyridine prior to use. Other commercial reagents were generally used without purification or purified as mentioned by Perrin and Armarego prior to use.¹⁵⁵

Chromatography: Reactions were monitored by thin layer chromatography (TLC) carried out on silica gel plates Merck (Kieselgel 60F₂₅₄-0.2 mm). TLC spots were visualized under UV light (λ 254 nm) and by heating the plate after treatment with a staining agent such as basic potassium permanganate (KMnO₄) in water or a 10% solution of ethanolic phosphomolybdic acid (PMA). Dragendorff reagent was used to detect the presence of amines (orange spots on TLC). Silica gel (Merck Kieselgel Geduran-0.040-0.063 mm) was employed for flash column chromatography.

Melting point: The melting points were measured in capillary tubes on a Büchi B-545 device and are uncorrected.

Optical rotations: $[\alpha]_D$ were determined with a Perkin-Elmer 341 polarimeter.

¹⁵⁵ Perrin, D. D. ; Purification of laboratory chemicals, by D. D. Perrin, W. L. F. Armarego and Dawn R. Perrin. *Pergamon Press : Oxford, New York, 1966.*

NMR spectra: ^1H and ^{13}C RMN were recorded at 298 K either on a Bruker AV400 or AV500 apparatus. All shifts for ^1H and ^{13}C spectra were referenced to the residual solvent peaks and are reported in ppm. When ambiguous, proton and carbon assignments were established through COSY, HSQC, HMBC and/or DEPT experiments. The following abbreviations were used to describe the multiplicities: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, quint = quintet, sept = septet, m = multiplet, ps = pseudo, br = broad; J = coupling constant reported in Hertz (Hz) and δ = chemical shift in ppm.

Low-resolution mass spectra: Mass spectra were recorded using either APCI or ESI techniques on a Bruker Esquire 300+ or on an UPLC/MS apparatus Agilent 1290 Infinity/6120 Quadrupole device.

High-resolution mass spectra (HRMS): HRMS were performed on a Bruker Q-ToF maXis mass spectrometer by the “Fédération de recherche ICOA/CBM” (FR2708) platform.

Infrared spectra (IR): IR were obtained on a Nicolet Impact-400 Fourier transform infrared spectrometer using sodium chloride discs.

Nomenclature: Nomenclature used for the experimental part is the IUPAC nomenclature generated by ChemDraw 19.0.

II. Procedure and description of products

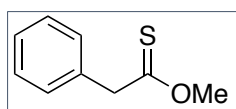
II.1. Synthesis of α -alkylated *N*-sulfonamide

II.1.A. Synthesis of thionoesters

General procedure A for the microwave-assisted synthesis of thionoesters:

Ester (1.0 eq), Lawesson's reagent (0.80 eq) and toluene (1 M) were added in a microwave sealed tube and heated at 150 °C, 300 W for 2 h. The solvent was then evaporated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash column chromatography to afford the pure thionoester.

***O*-Methyl 2-phenylethanethioate 209a**



Following **general procedure A**, methyl 2-phenylacetate **208a** (2.0 g, 14 mmol) and Lawesson's reagent (5.0 g, 12 mmol) afforded after purification (100% pentane to 98:2 pentane/EtOAc) the thionoester **209a** as a clear yellow liquid (1.4 g, 62%). Spectroscopic data are in agreement with those previously reported.¹⁵⁶

IR (neat): 3030, 2944, 1454, 1443, 1265, 736 cm⁻¹.

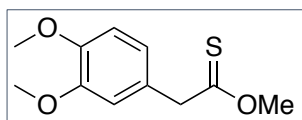
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.33-7.26 (m, 5H, H_{Ar}), 4.08 (s, 2H, CH₂), 4.06 (s, 3H, OCH₃).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 221.4 (C_{C=S}), 136.0 (C_{qAr}), 129.1 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 127.1 (CH_{Ar}), 59.4 (OCH₃), 53.3 (CH₂).

MS (APCI): *m/z* 165.1 [M-H]⁻.

HRMS (FT, ESI): calcd for C₉H₉OS [M-H]⁻: 165.0380. Found: 165.0382

¹⁵⁶ Hewson, A. T.; Richardson, S. K.; Sharpe, D. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1990**, 11, 2967.

O-Methyl 2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethanethioate 209b

Following **general procedure A**, methyl 2-(3,4-dimethoxyphenyl)acetate (2.0 g, 9.8 mmol) and Lawesson's reagent (3.0 g, 7.4 mmol) afforded after purification (100% pentane to 98:2 pentane/EtOAc) the thionoester **209b** as a clear yellow liquid (1.6 g, 70%).

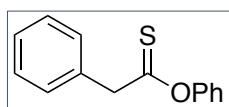
IR (neat): 2997, 2939, 2833, 1513, 1440, 1272, 1235, 1139 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6.86-6.80 (m, 3H, H_{Ar}), 4.06 (s, 3H, OCH_3), 4.00 (s, 2H, CH_2), 3.88 (s, 3H, Ar OCH_3), 3.86 (s, 3H, Ar OCH_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 221.8 ($\text{C}_{\text{C}=\text{S}}$), 148.9 ($\text{C}_{\text{q ArOMe}}$), 148.3 ($\text{C}_{\text{q ArOMe}}$), 128.5 ($\text{C}_{\text{qAr CH}_2}$), 121.3 (CH_{Ar}), 112.4 (CH_{Ar}), 111.2 (CH_{Ar}), 59.4 (OCH_3), 55.9 (2 OCH_3), 52.9 (CH_2).

MS (APCI): m/z 227.1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, 249.0 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

HRMS (FT, ESI): calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 227.0736. Found: 227.0739.

O-Phenyl 2-phenylethanethioate 222

Following **general procedure A**, phenyl 2-phenylacetate **221** (218 mg, 1.02 mmol) and Lawesson's reagent (332 mg, 0.800 mmol) afforded after purification (100% pentane to 98:2 pentane/EtOAc) the thionoester **222** as an orange liquid (85 mg, 37%).

IR (CH_2Cl_2): 3053, 2986, 2305, 1265, 895, 741, 705 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.43-7.23 (m, 8H, H_{Ar}), 6.95 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, H_{Ar}), 4.26 (s, 2H, CH_2).

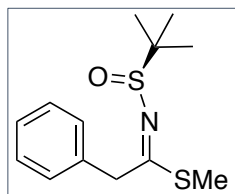
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 221.3 ($\text{C}_{\text{C}=\text{S}}$), 155.5 (C_{qAr}), 137.4 (C_{qAr}), 129.7 (CH_{Ar}), 129.3 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 127.5 (CH_{Ar}), 126.6 (CH_{Ar}), 121.9 (CH_{Ar}), 53.6 (CH_2).

MS (ESI): m/z 229.1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

HRMS (FT, ESI): calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{OS}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 229.06. Found: 229.11.

II.1.B. Synthesis of *N-tert*-butylsulfinylthioimidates

General procedure B for synthesis of *N-tert*-butylsulfinylthioimidates: To a solution of enantiopure 2-methylpropane-2-sulfinamide (1.0 eq) in anhydrous THF (0.5 M) at $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ was added dropwise under an argon atmosphere *n*-BuLi (1.6 M in hexanes, 1.0 eq). The mixture was stirred during 30 min and a solution of thionoester (1.0 eq) in anhydrous THF was added dropwise (0.4 M for the reaction mixture after addition). The reaction mixture was stirred at $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 1 h and 16 h at rt. Finally, the electrophile (2.0 eq) was added to the mixture which was stirred for another 2 h. The solution was poured into an $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$ solution and extracted with DCM. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography to give the thioimide as the major product.

(*S, E*)-Methyl *N*-(*tert*-butylsulfinyl)-2-phenylethanimidothioate **205a**

Following **general procedure B**, using (*S*)-*tert*-butanesulfinamide (642 mg, 5.34 mmol) and thionoester **209a** (797 mg, 4.80 mmol) and methyl iodide (0.600 mL, 9.60 mmol). After purification (9:1 pentane/EtOAc) the thioimide **205a** was

obtained as a clear yellow oil (822 mg, 64%).

$[\alpha]_D^{24}$: 160.4 (*c* 1.12, CHCl_3)

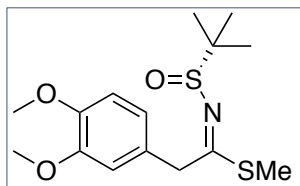
IR (CH_2Cl_2): 3062, 2959, 2924, 1574, 1093 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.41-7.32 (m, 5H, H_{Ar}), 4.36 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H, AB *synt*, CH_2), 4.15 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H, AB *synt* CH_2), 2.34 (s, 3H, SCH_3), 1.27 (s, 9H, *t*Bu).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 183.2 ($\text{C}_{\text{C}=\text{N}}$), 135.1 (C_{qAr}), 130.1 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 57.5 (C, *t*Bu), 43.7 (CH_2), 22.8 (CH_3 , *t*Bu), 14.6 (SCH_3).

MS (ESI): m/z 270.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 292.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

HRMS (FT, ESI): calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NOS}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 270.0981. Found: 270.0985

(R, E)-Methyl N-tert-butylsulfinyl-2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethanimidothioate 205f

Following **general procedure B**, using (*R*)-*tert*-butanesulfinamide (830 mg, 6.80 mmol), thionoester **209b** (1.60 g, 6.90 mmol) and methyl iodide (0.840 mL, 13.8 mmol). After purification (9:1 pentane/EtOAc) the thioimide **205f** was obtained as a yellow oil (1.2 g, 55%).

$[\alpha]_D^{24}$: 94.2 (*c* 1.12, CHCl₃)

IR (CH₂Cl₂): 2955, 2924, 2833, 1502, 1260, 1237, 1069, 1026 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.92-6.90 (m, 2H, H_{Ar}), 6.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 4.20 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, AB *syst* CH₂), 4.09 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, AB *syst* CH₂), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 2.30 (s, 3H, SCH₃), 1.26 (s, 9H, *t*Bu).

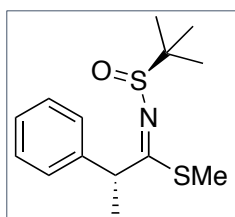
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 183.5 (C_{C=N}), 149.0 (C_{qAr}), 148.4 (C_{qAr}), 127.2 (C_{qAr}), 122.1 (CH_{Ar}), 113.0 (CH_{Ar}), 111.1 (CH_{Ar}), 57.2 (C, *t*Bu), 55.9 (OCH₃), 55.8 (OCH₃), 43.0 (CH₂), 22.3 (CH₃, *t*Bu), 14.3 (SCH₃).

MS (APCI): *m/z* 330.1 [M+H]⁺.

HRMS (FT, ESI): calcd for C₁₅H₂₄O₃S₂ [M+H]⁺: 330.1192. Found: 330.1196.

II.1.C. Synthesis of α-alkylated *N*-sulfinylthioimides

General procedure C for the α-alkylation of *N*-sulfinylthioimides: To a 0.5 M solution of KHMDS (1.2 eq) in toluene was added THF (2:3 (v/v) THF/0.5 M KHMDS solution in toluene) and the solution was cooled to -78 °C. The thioimide (1.0 eq) diluted in THF was slowly added (0.69 M of thioimide in THF), and the resulting solution was stirred for 30 min at -78 °C. The electrophile (1.3 eq), was then added and the reaction mixture was stirred at -78 °C for 3 h and left warming up slowly to rt and stirred for 15 h. A NaHCO_{3sat} solution was added to the mixture upon stirring. The aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography to yield to the desired α-alkylated product.

(*R,E*)-Methyl-*N*-((*S*)-*tert*-butylsulfinyl)-2-phenylpropanimidothioate 226a

Following **general procedure C**, thioimide **205a** (544 mg, 2.02 mmol) and methyl iodide (0.370 mL, 6.06 mmol) afforded a mixture of two diastereoisomers (dr = 77:23). After purification (9:1 pentane/EtOAc) the major diastereoisomer **226a** was obtained as a clear yellow oil (451 mg, 54%) and the minor diastereoisomer **226b** was obtained as a clear yellow oil (74.1 mg, 13%).

$[\alpha]_D^{24}$: 254 (*c* 1.04, CHCl₃).

IR (CH₂Cl₂): 3027, 2981, 2924, 2867, 1552, 1453, 1070 cm⁻¹.

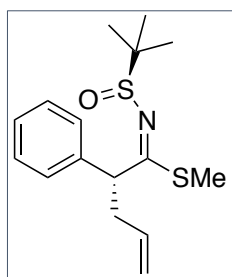
¹H NMR for major diastereoisomer (400 MHz, CDCl₃): δ 7.31-7.18 (m, 5H, H_{Ar}), 4.94 (br s, 1H, CHPh), 2.20 (s, 3H, SCH₃), 1.57 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 1.13 (s, 9H, *t*Bu).

¹H NMR for minor diastereoisomer (400 MHz, CDCl₃): δ 7.42-7.28 (m, 5H, H_{Ar}), 5.10 (br s, 1H, CHPh), 2.23 (s, 3H, SCH₃), 1.64 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 1.27 (s, 9H, *t*Bu).

¹³C NMR for major diastereoisomer (75 MHz, CDCl₃): δ 189.1 (C_{C=N}), 140.9 (C_{qAr}), 128.9 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 57.3 (C, *t*Bu), 46.7 (CHPh), 22.6 (CH₃, *t*Bu), 20.3 (CH₃), 14.3 (SCH₃).

MS (ESI): *m/z* 284.1 [M+H]⁺, 306.1 [M+Na]⁺.

HRMS (FT, ESI): calcd for C₁₄H₂₂NOS₂ [M+H]⁺: 284.1134. Found: 284.1137.

(*R,E*)-Methyl-*N*-((*S*)-*tert*-butylsulfinyl)-2-phenylpent-4-enimidothioate 226d

Following **general procedure C**, thioimide **205d** (60 mg, 0.20 mmol) and allyl bromide (25 μL, 0.29 mmol) afforded after purification (9:1 pentane/EtOAc) the thioimide **226d** as a clear yellow oil (54 mg, 78%, dr = 96:4).

$[\alpha]_D^{24}$: 198 (*c* 1.11, CHCl₃).

IR (CH₂Cl₂): 2978, 2958, 2923, 2864, 1553, 1069 cm⁻¹.

¹H NMR for major diastereoisomer (400 MHz, CDCl₃): δ 7.42 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.28-7.26 (m, 1H, H_{Ar}), 5.72 (ddt, *J* = 17.2, 10.0, 7.2 Hz, 1H, CH alkene), 5.10 (dd, *J* = 17.2, 1.6 Hz, 1H, CH₂ alkene), 5.04 (br s, 1H, CHPh), 5.00 (dd, *J* = 10.0, 1.6 Hz, 1H, CH₂ alkene), 2.91 (ps quint, *J* = 7.2 Hz, 1H, AB *syst* CH₂), 2.71 (ps quint, *J* = 7.2 Hz, 1H, AB *syst* CH₂), 2.29 (s, 3H, SCH₃), 1.21 (s, 9H, *t*Bu).

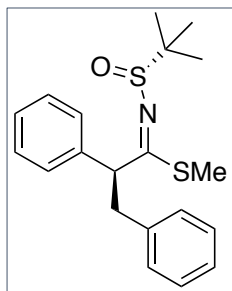
¹H NMR for minor diastereoisomer where different from major diastereoisomer (400 MHz, CDCl₃): 2.25 (s, 3H, SCH₃), 1.26 (s, 9H, *t*Bu).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 186.1 (C_{C=N}), 138.7 (C_{qAr}), 134.7 (CH alkene), 128.7 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 127.5 (CH_{Ar}), 117.4 (CH₂ alkene), 57.2 (C, *t*Bu), 51.5 (CHPh), 37.9 (CH₂), 22.3 (CH₃, *t*Bu), 14.0 (SCH₃).

MS (ESI): *m/z* 310.3 [M+H]⁺, 332.3 [M+Na]⁺.

HRMS (FT, ESI): calcd for C₁₆H₂₄NOS₂ [M+H]⁺: 310.1294. Found: 310.1299.

(*R,E*)-Methyl *N*-((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)-2,3-diphenylpropanimidothioate 226e



Following **general procedure C**, thioimidate **205e** (202 mg, 0.750 mmol) and benzyl bromide (110 μL, 0.970 mmol) afforded (9:1 pentane/EtOAc) a single diastereoisomer **226e** as a clear yellow oil (238 mg, 88%, dr >98:2).

[α]_D²⁴: -180 (*c* 1.08, CHCl₃).

IR (CH₂Cl₂): 3060, 3029, 2926, 1603, 1453, 1265, 1074, 700 cm⁻¹.

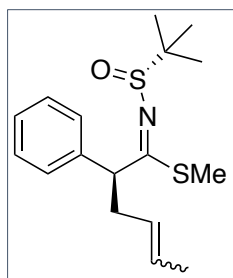
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.37-7.35 (m, 2H, H_{Ar}), 7.28-7.21 (m, 3H, H_{Ar}), 7.20-7.12 (m, 5H, H_{Ar}), 4.27 (br s, 1H, CHPh), 3.32 (dd, *J* = 14.0, 6.8 Hz, 1H, AB *sys*t CH₂), 3.26 (dd, *J* = 14.0, 9.2 Hz, 1H, AB *sys*t CH₂), 2.25 (s, 3H, SCH₃), 1.11 (s, 9H, *t*Bu).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 185.3 (C_{C=N}), 138.1 (C_{qAr}), 137.4 (C_{qAr}), 129.9 (CH_{Ar}), 129.6 (CH_{Ar}), 129.4 (CH_{Ar}), 129.3 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 57.8 (C, *t*Bu), 51.8 (CHPh), 49.5 (CH₂), 22.9 (CH₃, *t*Bu), 14.2 (SCH₃).

MS (ESI): *m/z* 360.3 [M+H]⁺, 382.3 [M+Na]⁺.

HRMS (FT, ESI): calcd for C₂₀H₂₆NOS₂ [M+H]⁺: 360.1450. Found: 360.1454.

(*S,IE*) Methyl-*N*-((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)-2-phenylhex-4-enimidothioate 226f



Following **general procedure C**, thioimidate **205f** (40.5 mg, 0.150 mmol) and crotyl bromide (85:15 *E/Z* mixture, 23.0 μL, 0.225 mmol) afforded after purification (9:1 pentane/EtOAc) the thioimidate **226f** as a clear yellow oil (36.8 mg, 76%, dr = 95:5), as a mixture of *E/Z* isomers (85:15).

IR (CH₂Cl₂): 3062, 2959, 2923, 1574, 1552, 1072 cm⁻¹.

¹H NMR for major *E* isomer (400 MHz, CDCl₃): δ 7.42 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.32-7.25 (m, 3H, H_{Ar}), 5.57-5.46 (m, 1H, CH alkene), 5.38-5.29 (m, 1H, CH alkene),

4.95 (br s, 1H, CHPh), 2.86-2.79 (m, 1H, AB *syst* CH₂), 2.69-2.60 (m, 1H, AB *syst* CH₂), 2.28 (s, 3H, SCH₃), 1.59 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, CH₃), 1.20 (s, 9H, *t*Bu).

¹H NMR for minor *Z* isomer where different from major *E* isomer (400 MHz, CDCl₃): δ 2.90-2.86 (m, 1H, AB *syst* CH₂), 2.74-2.69 (m, 1H, AB *syst* CH₂), 2.30 (s, 3H, SCH₃).

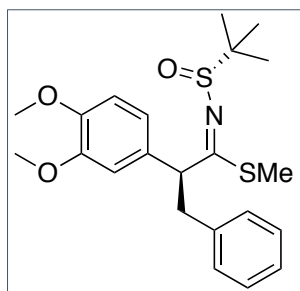
¹³C NMR for major *E* product (75 MHz, CDCl₃): δ 186.3 (C_{C=N}), 139.0 (C_{qAr}), 128.6 (CH_{Ar} or CH alkene), 128.5 (CH_{Ar} or CH alkene), 128.0 (CH_{Ar} or CH alkene), 127.4 (CH_{Ar} or CH alkene), 127.3 (CH_{Ar} or CH alkene), 57.2 (C, *t*Bu), 52.0 (CHPh), 36.8 (CH₂), 22.3 (CH₃, *t*Bu), 17.9 (CH₃), 14.0 (SCH₃).

¹³C NMR for minor *Z* isomer where different from *E* isomer (75 MHz, CDCl₃): δ 128.4 (CH_{Ar} or CH alkene), 128.2 (CH_{Ar} or CH alkene), 127.5 (CH_{Ar} or CH alkene), 126.6 (CH_{Ar} or CH alkene), 126.4 (CH_{Ar} or CH alkene), 51.8 (CHPh), 31.4 (CH₂), 13.0 (CH₃).

MS (ESI): *m/z* 324.1 [M+H]⁺, 346 [M+Na]⁺.

HRMS (FT, ESI): calcd for C₁₇H₂₆NOS₂ [M+H]⁺: 324.1450. Found: 324.1455.

(*S,E*)-Methyl-*N*-((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-3-phenylpropanimidothioate **226g**



Following **general procedure C**, thioimide **205g** (41.5 mg, 0.130 mmol) and benzyl bromide (29.0 μL, 0.240 mmol) afforded after purification (7:3 pentane/EtOAc) the thioimide **226g** as a clear yellow oil (40.8 mg, 74%, dr >98:2).

IR (CH₂Cl₂): 2978, 2958, 2923, 2864, 1553, 1069 cm⁻¹.

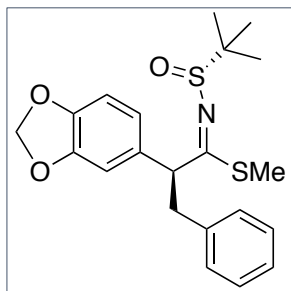
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.37-7.12 (m, 6H, H_{Ar}), 6.77 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 5.25 (br s, 1H, H_{Ar}), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.45 (dd, *J* = 13.8, 6.6 Hz, 1H, AB *syst* CH₂), 3.17 (dd, *J* = 13.8, 6.6 Hz, 1H, AB *syst* CH₂), 2.29 (s, 3H, SCH₃), 1.16 (s, 9H, *t*Bu).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 163.5 (C_{C=N}), 149.0 (C_{qAr} OMe), 148.4 (C_{qAr} OMe), 139.4 (C_{qAr}), 133.9 (C_{qAr}), 130.4 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 127.2 (CH_{Ar}), 122.1 (CH_{Ar}), 113.0 (CH_{Ar}), 111.1 (CH_{Ar}), 57.2 (C, *t*Bu), 55.9 (OCH₃), 55.8 (OCH₃), 43.0 (CHPh), 37.7 (CH₂), 22.3 (CH₃, *t*Bu), 14.3 (SCH₃).

MS (ESI): *m/z* 420.1 [M+H]⁺.

HRMS (FT, ESI): calcd for C₂₂H₃₀NO₃S₂ [M+H]⁺: 420.16. Found: 420.29.

(*S,E*) Methyl-2-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)-*N*-((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)-3-phenylpropanimidothioate **226h**



Following **general procedure C**, thioimidate **205h** (100 mg, 0.320 mmol) and benzyl bromide (49.0 μ L, 0.420 mmol) afforded after purification (9:1 pentane/EtOAc) a single diastereoisomer **226h** as a clear yellow oil (104 mg, 81%, dr > 98:2).

$[\alpha]_D^{24}$: -165 (c 0.9, CHCl_3).

IR (CH_2Cl_2): 3027, 2923, 2896, 1573, 1565, 1487, 1441, 1235, 1072, 1036 cm^{-1} .

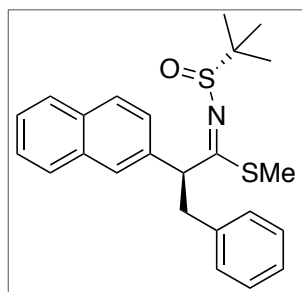
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.22-7.13 (m, 5H, H_{Ar}), 6.94 (s, 1H, H_{Ar}), 6.84 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.70 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 5.94 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, AB syst OCH₂O), 5.93 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, AB syst OCH₂O), 5.30 (br s, 1H, CH_{Ar}), 3.43 (dd, $J = 14.0, 6.8$ Hz, 1H, AB syst CH₂), 3.16 (dd, $J = 14.0, 9.2$ Hz, 1H, AB syst CH₂), 2.28 (s, 3H, SCH₃), 1.18 (s, 9H, *t*Bu).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 185.2 ($\text{C}_{\text{C}=\text{N}}$), 147.8 (C_{qAr}), 146.9 (C_{qAr}), 138.3 (C_{qAr}), 132.1 (C_{qAr}), 129.1 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 126.3 (CH_{Ar}), 122.5 (CH_{Ar}), 108.9 (CH_{Ar}), 108.2 (CH_{Ar}), 101.0 (OCH₂O) 57.5 (C, *t*Bu), 52.2 (CH_{Ar}), 39.8 (CH₂), 22.4 (CH₃, *t*Bu), 14.0 (SCH₃).

MS (APCI): m/z 404.2 [$\text{M}+\text{H}$]⁺, 426.1 [$\text{M}+\text{Na}$]⁺.

HRMS (FT, ESI): calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{S}_2$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺: 404.1349. Found: 404.1352.

(*S,E*) Methyl-*N*-((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)-2-(naphthalen-2-yl)-3-phenylpropanimidothioate **226i**



Following **general procedure C**, thioimidate **205i** (40.0 mg, 0.123 mmol) and benzyl bromide (19.0 μ L, 0.160 mmol) afforded a mixture of two diastereoisomers (dr = 94:6). Purification (9/1 pentane/EtOAc) furnished the major diastereoisomer **226i** as a colorless oil (42 mg, 82%, dr = 94:6).

$[\alpha]_D^{24}$: -138 (c 0.9, CHCl_3).

IR (CH_2Cl_2): 3055, 3027, 2979, 2923, 2862, 1573, 1550, 1072 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.85-7.77 (m, 4H, H_{Ar}), 7.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.46-7.44 (m, 2H, H_{Ar}), 7.19-7.11 (m, 5H, H_{Ar}), 5.54 (br s, 1H, CH_{Ar}), 3.58 (dd, $J =$

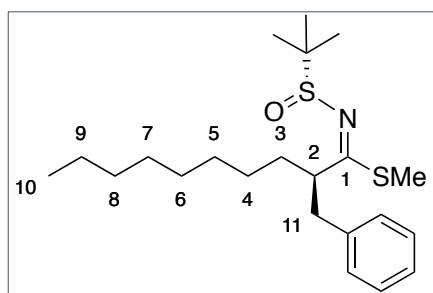
14.0, 6.8 Hz, 1H, AB *syst* CH₂), 3.34 (dd, *J* = 14.0, 9.2 Hz, 1H, AB *syst* CH₂), 2.29 (s, 3H, SCH₃), 1.17 (s, 9H, *t*Bu).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 185.1 (C_{C=N}), 138.3 (C_{qAr}), 136.0 (C_{qAr}), 133.4 (C_{qAr}), 132.8 (C_{qAr}), 129.1 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 126.6 (CH_{Ar}), 126.3 (CH_{Ar}), 126.1 (CH_{Ar}), 126.0 (CH_{Ar}), 57.6 (C, *t*Bu), 52.9 (CH_{Ar}), 39.7 (CH₂), 22.4 (CH₃, *t*Bu), 14.1 (SCH₃).

MS (ESI): *m/z* 410.1 [M+H]⁺.

HRMS (FT, ESI): calcd for C₂₄H₂₈NOS₂ [M+H]⁺: 410.1607. Found: 410.1610.

(*R,E*) Methyl-2-benzyl-*N*-((*R*)-*tert*-butylsulfinyl)decanimidothioate **226j**



Following **general procedure C**, thioimidate **205j** (61.1 mg, 0.200 mmol) and benzyl bromide (31.0 μL, 0.260 mmol) afforded after purification (9:1 pentane/EtOAc) a single diastereoisomer of product **226j** as a clear yellow oil (47.6 mg, 60%, *dr* > 98:2).

[α]_D²⁴: -85.1 (*c* 1.0, CHCl₃).

IR (CH₂Cl₂): 2954, 2923, 2853, 1579, 1454, 1075 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.30-7.26 (m, 4H, H_{Ar}), 7.21-7.17 (m, 1H, H_{Ar}), 3.95-3.85 (m, 1H, C²H), 3.09 (dd, *J* = 13.6, 5.6 Hz, 1H, AB *syst* C¹¹H), 2.72 (dd, *J* = 13.6, 8.8 Hz, 1H, AB *syst* C¹¹H), 2.31 (s, 3H, SCH₃), 1.66-1.47 (m, 2H, C²H₂), 1.27-1.21 (m, 12H, 6 CH₂), 1.23 (s, 9H, *t*Bu), 0.86 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, C¹⁰H₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 189.6 (C_{C=N}), 139.1 (C_{qAr}), 129.3 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 126.3 (CH_{Ar}), 56.9 (C, *t*Bu), 49.1 (C²), 41.2 (C¹¹H₂), 33.1 (CH₂), 31.8 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.1 (CH₂), 27.4 (CH₂), 22.6 (CH₂), 22.3 (CH₃, *t*Bu), 14.0 (SCH₃), 13.3 (C¹⁰).

MS (ESI): *m/z* 396.3 [M+H]⁺, 418.3 [M+Na]⁺.

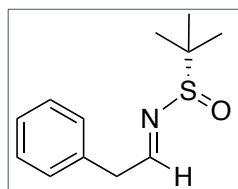
HRMS (FT, ESI): calcd for C₂₂H₃₈NOS₂ [M+H]⁺: 396.2389. Found: 396.2392.

II.1.D. Synthesis of aldimine

General procedure D for the reduction of α-alkylated of thioimidates: In a flask under an argon atmosphere were added successively the α-alkylated thioimidate (1.00 eq), [Cu(CH₃CN)₄]BF₄ (3.00 eq), Zn(OAc)₂ (3.00 eq) and Pd₂(dba)₃ (0.05 eq). After the flask was flushed three times with argon, anhydrous THF (0.08 M) was added, followed by Et₃SiH (3.00 eq) and P(OEt)₃ (0.20 eq). The reaction mixture was stirred

for 24 h at 25 °C. Then, the heterogeneous solution was diluted with Et₂O and filtered through cotton. The organic phase was washed twice with an NH₄Cl_{sat}/NH₄OH (2:1) solution then once with water. The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude material was then purified by flash chromatography to afford the pure aldimine.

(E)-2-methyl-N-((S)-2-phenylethylidene)propane-2-sulfinamide 228a



Following **general procedure D**, thioimideate **205a** (144 mg, 0.530 mmol) afforded after purification (9:1 pentane/EtOAc) the imine **228a** as a yellow oil (77.2 mg, 65%).

$[\alpha]_D^{24}$: 55.1 (*c* 0.81, CHCl₃).

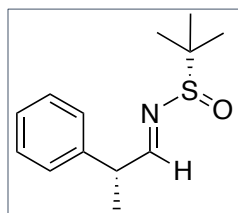
IR (CH₂Cl₂): 3029, 2959, 1618, 1454, 1079, 725, 698 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.13 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, CH=N), 7.34-7.21 (m, 5H, H_{Ar}), 3.83 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H, CH₂), 1.18 (s, 9H, *t*Bu).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 167.4 (CH=N), 135.1 (C_qAr), 129.1 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 57.5 (C, *t*Bu), 43.7 (CH₂), 22.8 (CH₃, *t*Bu).

MS (ESI): *m/z* 222.0 [M-H]⁻.

(S)-2-Methyl-N-((R,E)-2-phenylpropylidene)propane-2-sulfinamide 228b



Following **general procedure D**, α-alkylated thioimideate **226a** (253 mg, 0.890 mmol) afforded after purification (9:1 pentane/EtOAc) the imine **228b** as a colorless oil (147 mg, 70%).

$[\alpha]_D^{24}$: 235 (*c* 1.01, CHCl₃).

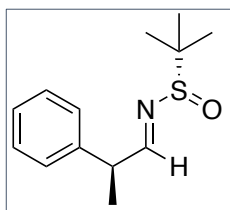
IR (CH₂Cl₂): 3053, 2981, 2929, 2870, 1620, 1600, 1454, 1078, 698 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.10 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, CH=N), 7.34-7.31 (m, 2H, H_{Ar}), 7.26-7.22 (m, 3H, H_{Ar}), 3.90-3.85 (qd, *J* = 6.5, 4.8 Hz, 1H, CHPh), 1.54 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, CH₃), 1.16 (s, 9H, *t*Bu).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 170.8 (CH=N), 140.7 (C_qAr), 128.9 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 57.1 (C, *t*Bu), 46.1 (CH), 22.5 (CH₃, *t*Bu), 17.9 (CH₃).

MS (ESI): *m/z* 238.1 [M+H]⁺.

HRMS (FT, ESI): calcd for C₁₃H₂₀NOS [M+H]⁺: 238.1257. Found: 238.1260.

(S)-2-Methyl-N-((R,E)-2-phenylpropylidene)propane-2-sulfinamide 228c

Following **general procedure D**, α -alkylated thioimide **226b** (253 mg, 0.890 mmol) afforded after purification (9:1 pentane/EtOAc) the imine **228c** as a colorless oil (147 mg, 70%).
 $[\alpha]_D^{24}$: 245 (*c* 1.01, CHCl₃).

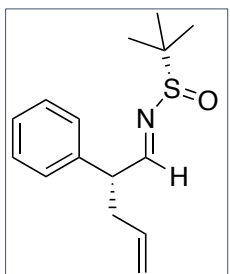
IR (CH₂Cl₂): 3028, 2975, 2928, 2869, 1618, 1601, 1453, 1085, 699 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.10 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, CH=N), 7.35-7.32 (m, 2H, H_{Ar}), 7.27-7.22 (m, 3H, H_{Ar}), 3.92-3.86 (qd, *J* = 6.5, 4.8 Hz, 1H, CHPh), 1.52 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, CH₃), 1.20 (s, 9H, *t*Bu).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 171.5 (CH=N), 140.9 (C_qAr), 129.2 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 57.1 (C, *t*Bu), 46.4 (CH), 22.8 (CH₃, *t*Bu), 18.2 (CH₃).

MS (ESI): *m/z* 238.1 [M+H]⁺.

HRMS (FT, ESI): calcd for C₁₃H₂₀NOS [M+H]⁺: 238.1257. Found: 238.1260.

(S)-2-methyl-N-((R,E)-2-phenylpent-4-en-1-ylidene)propane-2-sulfinamide 228d

Following **general procedure D**, α -alkylated thioimide **226d** (48.5 mg, 0.150 mmol) afforded after purification (9:1 pentane/EtOAc) the imine **228d** as a colorless oil (21.2 mg, 54%).
 $[\alpha]_D^{24}$: 171 (*c* 0.67, CHCl₃).

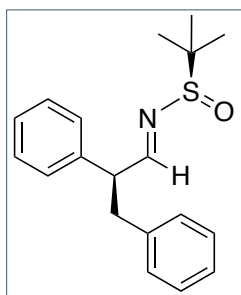
IR (CH₂Cl₂): 2977, 2924, 2867, 1617, 1600, 1453, 1083, 698 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.10 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, CH=N), 7.35-7.21 (m, 5H, H_{Ar}), 5.79-5.69 (m, 1H, CH alkene), 5.06 (dd, *J* = 16.4, 1.2 Hz, 1H, CH alkene), 5.01 (dd, *J* = 10.0, 1.2 Hz, 1H, CH alkene), 3.82 (td, *J* = 7.2, 5.2 Hz, 1H, CHPh), 2.84 (ps quint, *J* = 7.2 Hz, 1H, AB *syst* CH₂), 2.63 (ps quint, *J* = 7.2 Hz, 1H, AB *syst* CH₂), 1.16 (s, 9H, *t*Bu).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 169.6 (CH=N), 138.5 (C_qAr), 135.3 (CH alkene), 128.8 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 117.1 (CH₂ alkene), 57.1 (C, *t*Bu), 51.8 (CH), 36.7 (CH₂), 22.4 (CH₃, *t*Bu).

MS (APCI): *m/z* 264.1 [M+H]⁺.

HRMS (FT, ESI): calcd for C₁₅H₂₂NOS [M+H]⁺: 264.1417. Found: 264.1418.

(R)-N-((S,E)-2,3-diphenylpropylidene)-2-methylpropane-2-sulfinamide 228e

Following **general procedure D**, α -alkylated thioimidate **226e** (69 mg, 0.20 mmol) afforded after purification (9:1 pentane/EtOAc) the imine **228e** as a pale brown solid (49 mg, 81%).

Melting point : 98-99 °C.

$[\alpha]_D^{24}$: -111 (*c* 1.1, CHCl₃).

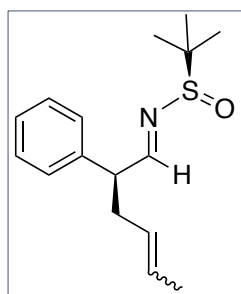
IR (CH₂Cl₂): 3027, 2921, 2849, 1612, 1597, 1491, 1451, 1082, 739, 696 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.23 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, CH=N), 7.39-7.15 (m, 10H, H_{Ar}), 4.16 (td, *J* = 7.6, 4.7 Hz, 1H, CHPh), 3.48 (dd, *J* = 14.0, 7.6 Hz, 1H, AB *syst* CH₂), 3.22 (dd, *J* = 14.0, 7.6 Hz, 1H, AB *syst* CH₂), 1.14 (s, 9H, *t*Bu).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 169.3 (CH=N), 138.9 (C_qAr), 138.8 (C_qAr), 129.0 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 126.3 (CH_{Ar}), 57.0 (C, *t*Bu), 53.4 (CH), 39.0 (CH₂), 22.3 (CH₃, *t*Bu).

MS (ESI): *m/z* 336.4 [M+Na]⁺.

HRMS (FT, ESI): calcd for C₁₉H₂₄NOS [M+H]⁺: 314.1573. Found: 314.1577;

(R)-2-methyl-N-((S,1E)-2-phenylhex-4-en-1-ylidene)propane-2-sulfinamide 228f

Following **general procedure D**, α -alkylated thioimidate **226f** (70 mg, 0.21 mmol) afforded after purification (9:1 pentane/EtOAc) the imine **228f** as a yellow oil as a mixture of two isomers (47 mg, 78%, 85:15, *E:Z* mixture).

IR (CH₂Cl₂): 3028, 2960, 2926, 1617, 1453, 1081, 698 cm⁻¹.

¹H NMR for major *E* isomer (400 MHz, CDCl₃): δ 8.10 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, CH=N), 7.32-7.20 (m, 5H, H_{Ar}), 5.53-5.45 (m, 1H, CH alkene), 5.39-5.32 (m, 1H, CH alkene), 3.77 (td, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H, CHPh), 2.80-2.72 (m, 1H, AB *syst* CH₂), 2.60-2.52 (m, 1H, AB *syst* CH₂), 1.60 (dd, *J* = 6.0, 0.8 Hz, 3H, CH₃), 1.15 (s, 9H, *t*Bu).

¹H NMR for minor *Z* isomer where different from major *E* isomer (400 MHz, CDCl₃): δ 8.12 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, CH=N), 7.32-7.20 (m, 5H, H_{Ar}), 2.83-2.81 (m, 1H, AB *syst* CH₂), 2.65-2.63 (m, 1H, AB *syst* CH₂), 1.56 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H, CH₃), 1.16 (s, 9H, *t*Bu).

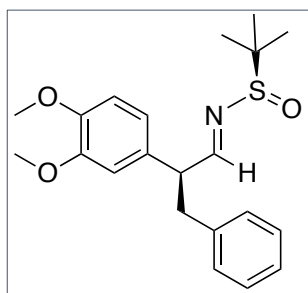
¹³C NMR for major *E* isomer (75 MHz, CDCl₃): δ 169.9 (CH=N), 139.2 (C_qAr), 128.8 (CH_{Ar} or CH alkene), 128.3 (CH_{Ar} or CH alkene), 127.8 (CH_{Ar} or CH alkene), 127.2 (CH_{Ar} or CH alkene), 126.2 (CH_{Ar} or CH alkene), 57.0 (C, *t*Bu), 52.3 (CH), 35.7 (CH₂), 22.4 (CH₃, *t*Bu), 17.9 (CH₃).

¹³C NMR for minor *Z* isomer where different from major *E* isomer (75 MHz, CDCl₃): δ 30.1 (CH₂), 22.1 (CH₃).

MS (ESI): *m/z* 300.3 [M+Na]⁺.

HRMS (FT, ESI): calcd for C₁₆H₂₄NOS [M+H]⁺: 278.1573. Found: 278.1576.

(*R*)-*N*-((*S,E*)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-3-phenylpropylidene)-2-methylpropane-2-sulfinamide **228g**



Following **general procedure D**, α -alkylated thioimide **226g** (41 mg, 0.098 mmol) afforded after purification (9:1 pentane/EtOAc) the imine **228g** as a colorless oil (22 mg, 61%).

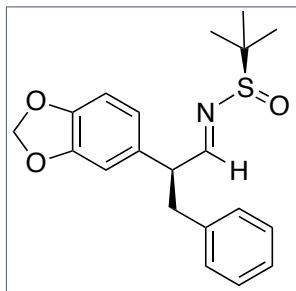
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.15 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, CH=N), 7.23-7.07 (m, 6H, H_{Ar}), 6.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 4.02-3.86 (m, 1H, CH_{Ar}), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.36 (dd, *J* = 12.1, 4.0 Hz, 1H, AB *sys*t CH₂), 3.15 (dd, *J* = 12.1, 4.0 Hz, 1H, AB *sys*t CH₂), 1.09 (s, 9H, *t*Bu).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 183.5 (C_{C=N}), 149.0 (C_qAr OMe), 148.4 (C_qAr OMe), 139.4 (C_qAr), 133.9 (C_qAr), 130.4 (CH_{Ar}), 127.2 (CH_{Ar}), 125.9 (CH_{Ar}), 122.1 (CH_{Ar}), 113.0 (CH_{Ar}), 111.1 (CH_{Ar}), 57.2 (C, *t*Bu), 55.9 (OCH₃), 55.8 (OCH₃), 43.0 (CH₂), 38.5 (CH_{Ar}), 22.3 (CH₃, *t*Bu).

MS (APCI): *m/z* 374.2 [M+H]⁺.

HRMS (FT, ESI): calcd for C₂₁H₂₈NO₃S [M+H]⁺: 374.17. Found: 374.27.

(R)-N-((S,E)-2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-3-phenylpropylidene)-2-methylpropane-2-sulfinamide 228h



Following **general procedure D**, α -alkylated thioimidate **226h** (38 mg, 0.10 mmol) afforded after purification (85:15 pentane/EtOAc) the imine **228h** as a yellow oil (28 mg, 85%).

$[\alpha]_D^{24}$: -60.8 (c 0.53, CHCl_3).

IR (CH_2Cl_2): 3027, 2958, 2923, 1615, 1486, 1246, 1078, 1037 cm^{-1} .

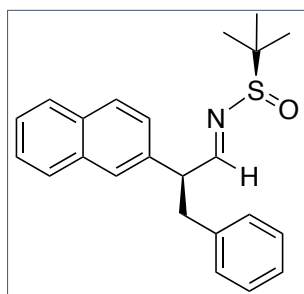
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.11 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, CH=N), 7.24-7.06 (m, 5H, H_{Ar}), 6.73 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.68 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.62 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 5.94 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, AB *syst* OCH₂O), 5.93 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H, AB *syst* OCH₂O), 4.00 (td, $J = 7.5, 4.5$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 3.36 (dd, $J = 14.1, 7.5$ Hz, 1H, AB *syst* CH₂), 3.10 (dd, $J = 14.1, 7.5$ Hz, 1H, AB *syst* CH₂), 1.09 (s, 9H, *t*Bu).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 169.1 (C_{C=N}), 148.0 (C_{qAr-O}), 146.8 (C_{qAr-O}), 138.9 (C_{qAr}), 132.4 (C_{qAr}), 129.0 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 126.3 (CH_{Ar}), 121.8 (CH_{Ar}), 108.6 (CH_{Ar}), 108.5 (CH_{Ar}), 101.1 (OCH₂O), 57.0 (C, *t*Bu), 53.0 (CH_{Ar}), 39.0 (CH₂), 22.3 (CH₃, *t*Bu).

MS (APCI): m/z 358.1 [M+H]⁺.

HRMS (FT, ESI): calcd for C₂₀H₂₄NO₃S [M+H]⁺: 358.1471. Found: 358.1474.

(R)-2-methyl-N-((S,E)-2-(naphthalen-2-yl)-3-phenylpropylidene)propane-2-sulfinamide 228i



Following **general procedure D**, α -alkylated thioimidate **226i** (40 mg, 0.10 mmol) afforded after purification (9:1 pentane/EtOAc) the imine **228i** as a yellow gum (25 mg, 72%).

$[\alpha]_D^{24}$: -91.3 (c 0.54, CHCl_3).

IR (CH_2Cl_2): 3057, 3026, 2958, 2924, 2865, 1615, 1080 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.25 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, CH=N), 7.82-7.76 (m, 3H, H_{Ar}), 7.48-7.45 (m, 2H, H_{Ar}), 7.32 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.19-7.11 (m, 5H, H_{Ar}), 5.79-5.69 (m, 1H, CH_{Ar}), 4.26 (td, $J = 7.6, 5.2$ Hz, 1H, CH_{Naphth}), 3.50 (dd, J

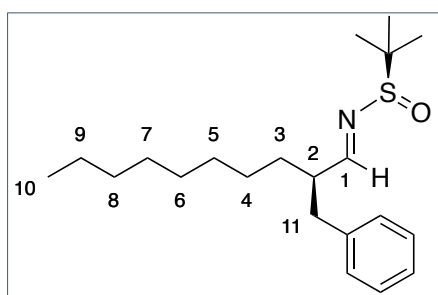
= 14.0, 7.6 Hz, 1H, AB *syst* CH₂), 3.26 (dd, *J* = 14.0, 7.6 Hz, 1H, AB *syst* CH₂), 1.09 (s, 9H, *t*Bu).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 169.2 (CH=N), 138.8 (C_qAr), 136.3 (C_qAr), 133.5 (C_qAr), 132.5 (C_qAr), 129.1 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 126.3 (CH_{Ar}), 126.2 (CH_{Ar}), 126.0 (CH_{Ar}), 57.0 (C, *t*Bu), 53.5 (CH Naphth), 39.1 (CH₂), 22.3 (CH₃, *t*Bu).

MS (APCI): *m/z* 364.1 [M+H]⁺.

HRMS (FT, ESI): calcd for C₂₃H₂₆NOS [M+H]⁺: 364.1729. Found: 364.1731.

(*R*)-*N*-((*R,E*)-2-benzyldecylidene)-2-methylpropane-2-sulfinamide **228j**



Following **general procedure D**, α -alkylated thioimide **226j** (38 mg, 0.10 mmol) afforded after purification (9:1 pentane/EtOAc) the imine **228j** as a yellow oil (24 mg, 71%).

$[\alpha]_D^{24}$: -190 (*c* 0.66, CHCl₃)

IR (CH₂Cl₂): 2924, 2854, 1618, 1455, 1081, 733,

699 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.98 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, CH=N), 7.28-7.14 (m, 5H, H_{Ar}), 2.95-2.84 (m, 2H, C²H and AB *syst* C¹¹H), 2.77 (dd, *J* = 12.4, 6.0 Hz, 1H, AB *syst* C¹¹H), 1.61-1.52 (m, 2H, C³H₂), 1.31-1.22 (m, 12H, 6 CH₂), 1.13 (s, 9H, *t*Bu), 0.86 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, C¹⁰H₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 189.6 (C_{C=N}), 139.1 (C_qAr), 129.3 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 126.3 (CH_{Ar}), 56.9 (C, *t*Bu), 49.1 (C²), 41.2 (C¹¹H₂), 33.1 (CH₂), 31.8 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.1 (CH₂), 27.4 (CH₂), 22.6 (CH₂), 22.3 (CH₃, *t*Bu), 14.0 (SCH₃), 13.3 (C¹⁰).

MS (ESI): *m/z* 396.3 [M+H]⁺, 418.3 [M+Na]⁺.

HRMS (FT, ESI): calcd for C₂₂H₃₈NOS₂ [M+H]⁺: 396.2389. Found: 396.2392

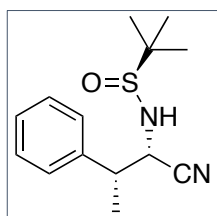
II.2 Addition on α -chiral *N*-sulfinylaldimine

II.2.A. Addition of nitrile on aldimine

Two procedures were used for the addition of the CN^- .

General procedure E1 for the addition of cyano group using TMSCN: To a solution of sulfinimine (1.00 eq) and CsF (2.00 eq) in *n*-hexane (0.1 M) at $-50\text{ }^\circ\text{C}$ was added TMSCN (2.00 eq) dropwise via a syringe. The resulting mixture was stirred at $-50\text{ }^\circ\text{C}$ and monitored by TLC. After completion, the reaction mixture was quenched with a saturated solution of NH_4Cl and extracted with ethyl acetate. The organic phase was dried over Na_2SO_4 . Removal of solvent in vacuum afforded a mixture of diastereoisomeric amino nitriles.

General procedure E2 for the addition of cyano group using Et_2AlCN : In an oven-dried round-bottom flask was placed a solution of sulfinimine (1.00 eq) in anhydrous THF (0.06 M) and the solution was cooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$. In a separate round-bottom flask was added a solution of diethylaluminum cyanide (1.50 eq) in anhydrous THF (0.3 M), and the solution was also cooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$ before adding *i*-PrOH (2.00 eq). The mixture was warmed up to room temperature, stirred for 30 min, and cannulated into the solution of sulfinimine at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. After the reaction mixture was warmed up to room temperature and stirred for 15 h, it was cooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$ and quenched with a $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$ solution. The suspension was filtered through Celite, washed with EtOAc. Then the organic filtrate was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. A mixture of diastereoisomeric amino nitriles was obtained.

(*S*)-*N*-((1*S*,2*R*)-1-cyano-2-phenylpropyl)-2-methylpropane-2-sulfinamide 229a

Following **general procedure E1**, α -alkylated sulfinimine **228b** (95 mg, 0.40 mmol), CsF (55 mg, 0.44 mmol) and TMSCN (54 μL , 0.44 mmol) afforded a mixture of three diastereoisomers (45:17:38). After purification (7:3 pentane/EtOAc) a mixture of compounds was isolated as a colorless oil (61 mg, 58%). The mixture was used directly without purification.

Following **general procedure E2**, α -alkylated sulfinylimine **228b** (12.5 mg, 0.053 mmol), Et_2AlCN (79 μL , 0.079 mmol) and *i*-PrOH (8.0 μL , 0.11 mmol) afforded a mixture of three diastereoisomers (88:3:9) as a colorless oil (61.3 mg, 98%). The crude mixture was used without further purification.

IR (CH_2Cl_2): 2965, 2253, 1455, 1077, 912, 741 cm^{-1} .

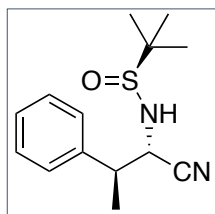
^1H NMR for major diastereoisomer (400 MHz, CDCl_3): δ 7.47-7.09 (m, 5H, H_{Ar}), 4.26 (dd, $J = 15.9, 3.6$ Hz, 1H, CHCN), 3.50 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H, NH), 3.15 (m, 1H, CHPh), 1.50 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3), 1.09 (s, 9H, *t*Bu).

^{13}C NMR for major diastereoisomer (75 MHz, CDCl_3): δ 140.2 (C_{qAr}), 128.9 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 119.8 (CN), 54.8 (C, *t*Bu), 51.6 (CHNH), 45.6 (CHPh), 20.4 (CH_3), 18.2 (CH_3 , *t*Bu).

MS (ESI): m/z 265.1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

HRMS (FT, ESI): calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{OS}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 265.1365. Found: 265.1369.

(*S*)-*N*-((1*S*,2*S*)-1-cyano-2-phenylpropyl)-2-methylpropane-2-sulfinamide 229c



Following **general procedure E1**, α -alkylated sulfinylimine **228c** (15.5 mg, 0.065 mmol), CsF (20.0 mg, 0.13 mmol) and TMSCN (13 μL , 0.13 mmol) afforded a mixture of three diastereoisomers (63:28:8). After purification (7:3 pentane/ EtOAc) a mixture of compounds was obtained as a colorless oil (14.0 mg, 93%).

Following **general procedure E2**, α -alkylated sulfinylimine **228c** (20.6 mg, 0.087 mmol), Et_2AlCN (130 μL , 0.13 mmol) and *i*-PrOH (13 μL , 0.17 mmol) afforded a mixture of three diastereoisomers (89:10:1). After purification (8:2 pentane/ EtOAc) a mixture of compounds was obtained as a colorless oil (13 mg, 56%). The mixture was used directly without purification.

IR (CH_2Cl_2): 2965, 2252, 1457, 1062, 913, 741 cm^{-1} .

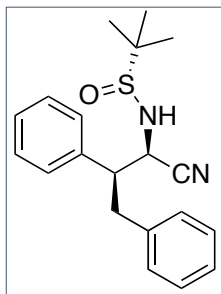
^1H NMR for major diastereoisomer (500 MHz, CDCl_3): δ 7.39-7.16 (m, 5H, H_{Ar}), 4.45 (pst, $J = 5.4$ Hz, 1H, CHCN), 3.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, NH), 3.27-3.21 (m, 1H, CHPh), 1.50 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3), 1.09 (s, 9H, *t*Bu).

^{13}C NMR for major diastereoisomer (75 MHz, CDCl_3): δ 140.2 (C_{qAr}), 127.9 (CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 121.7 (CN), 54.5 (C, *t*Bu), 51.6 (CHNH), 45.2 (CHPh), 22.4 (CH_3), 17.3 (CH_3 , *t*Bu).

MS (ESI): m/z 265.1 $[M+H]^+$.

HRMS (FT, ESI): calcd for $C_{14}H_{21}N_2OS$ $[M+H]^+$: 265.1370. Found: 265.1369.

(R)-N-((1R,2S)-1-cyano-2,3-diphenylpropyl)-2-methylpropane-2-sulfinamide 230



Following **general procedure E1**, α -alkylated sulfinylimine **228e** (9.5 mg, 0.030 mmol), CsF (5.0 mg, 0.033 mmol) and TMS-CN (5 μ L, 0.033 mmol) afforded a mixture of three diastereoisomers (71:13:16). After purification (7:3 pentane/EtOAc) a mixture of compounds was obtained as a colorless oil (7.3 mg, 71%). The mixture was used directly without purification.

Following **general procedure E2**, α -alkylated sulfinylimine **228e** (10 mg, 0.030 mmol), Et_2AlCN (48 μ L, 0.048 mmol) afforded a mixture of three diastereoisomers (72:14:14). After purification (8:2 pentane/EtOAc) a mixture of compounds was obtained as a colorless oil (6.5 mg, 63%). The mixture was used directly without purification.

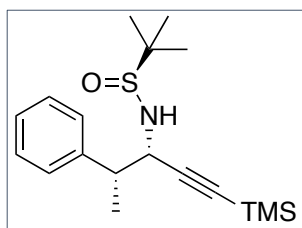
IR (CH₂Cl₂): 3060, 2926, 2303, 1496, 1453, 1265, 1074, 738 cm^{-1} .

¹H NMR for major diastereoisomer (400 MHz, CDCl₃): δ 7.37-7.19 (m, 10H, H_{Ar}), 4.25 (dd, J = 10.3, 4.5 Hz, 1H, CHPh), 3.46-3.13 (m, 3H, CH₂ and CHNH), 1.52 (br s, 1H, NH), 1.11 (s, 9H, *t*Bu).

¹³C NMR for major diastereoisomer (75 MHz, CDCl₃): δ 138.1 (C_{qAr}), 137.7 (C_{qAr}), 129.7 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 118.1 (CN), 60.6 (C, *t*Bu), 50.3 (CHPh), 49.3 (CHCN), 39.7 (CH₂), 22.4 (CH₃, *t*Bu).

MS (ESI): m/z 341.1 $[M+H]^+$.

II.2.B. Addition of alkynyl group

(S)-2-methyl-N-((3S,4R)-4-phenyl-1-(trimethylsilyl)pent-1-yn-3-yl)propane-2-sulfonamide 233

LiHMDS (1 M in THF, 0.17 mL, 1.8 eq) was dissolved in anhydrous Et₂O (0.5 mL) and the solution was cooled to –78 °C. TMSacetylene (24 μL, 0.17 mmol, 1.8 eq) was added and the reaction was stirred for 20 min. A solution of aldimine **228b** (22 mg, 0.092 mmol, 1.0 eq) in anhydrous Et₂O (0.5 mL) was added dropwise, and the reaction mixture was stirred at –78 °C for 30 min, before being warmed up to rt over 3 h (until completion of the reaction). The reaction mixture was quenched with a NH₄Cl_{sat} solution and extracted with Et₂O. The organic layer was washed with H₂O, dried over Na₂SO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography (8:2 to 6:4 pentane/EtOAc) affording the desired compound **233** as a colorless oil (21 mg, 68%).

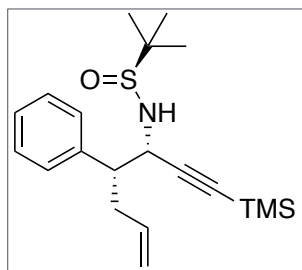
$[\alpha]_D^{24}$: -6.6 (*c* 2.1, CHCl₃).

IR (CH₂Cl₂): 3053, 2963, 1454, 1388, 1265 1072, 737 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.29 (s, 1H, H_{Ar}), 7.28 (d, 2H, *J* = 1.7 Hz, H_{Ar}), 7.24-7.22 (m, 2H, H_{Ar}), 4.18 (dd, *J* = 8.00, 5.5 Hz, 1H, CHNH), 3.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, NH), 3.07 (qd, *J* = 12.6, 1.5 Hz, 1H, CHPh), 1.41 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 1.16 (s, 9H, *t*Bu), 0.15 (s, 9H, TMS).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 140.7 (C_qAr), 128.9 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 104.1 (CCTMS), 91.6 (CCTMS), 57.1 (C, *t*Bu), 53.9 (CHNH), 46.1 (CHPh), 22.5 (CH₃, *t*Bu), 17.9 (CH₃), 0.05 (TMS).

MS (ESI): *m/z* 336.2 [M+H]⁺.

(S)-2-methyl-N-((3S,4R)-4-phenyl-1-(trimethylsilyl)hept-6-en-1-yn-3-yl)propane-2-sulfonamide 234

LiHMDS (1 M in THF, 0.14 mL, 2.0 eq) was dissolved in anhydrous Et₂O (0.5 mL) and the solution was cooled to –78 °C. TMSacetylene (20 μL, 0.14 mmol, 2.0 eq) was added and the reaction was stirred for 20 min. A solution of aldimine **228d** (18 mg, 0.068 mmol, 1.0 eq) in anhydrous Et₂O (1 mL) was added dropwise, and the reaction mixture was stirred at –78 °C for 30 min, before being warm up to rt over 3 h (until completion of the reaction). The reaction mixture was quenched with a NH₄Cl_{sat} solution and extracted with Et₂O. The organic layer was washed with H₂O, dried over Na₂SO₄, filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography (8:2 to 6:4 pentane/EtOAc) affording the desired compound **234** as a colorless oil (16 mg, 65%).

$[\alpha]_D^{24}$: –23.3 (*c* 0.15, CHCl₃).

IR (CH₂Cl₂): 3310, 2962, 2252, 1454, 1251, 1066, 911, 741 cm⁻¹.

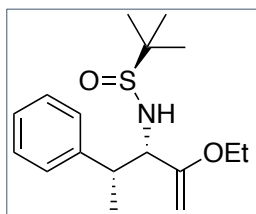
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.35-7.21 (m, 5H, H_{Ar}), 5.70-5.66 (m, 1H, CH alkene), 5.11-4.98 (m, 2H, AB *syst* CH₂ alkene), 4.30-4.23 (m, 1H, CHNH), 3.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, NH), 2.96-2.92 (m, 1H, CHPh), 2.66-2.54 (m, 2H, CH₂), 1.14 (s, 9H, *t*Bu), 0.15 (s, 9H, TMS).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 138.5 (C_qAr), 135.3 (CH alkene), 128.8 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 117.1 (CH₂ alkene), 103.8 (CCTMS), 92.2 (CCTMS), 57.1 (C, *t*Bu), 51.8 (CHNH), 50.6 (CHPh), 36.7 (CH₂), 22.4 (CH₃, *t*Bu), 0.05 (TMS).

MS (ESI): *m/z* 362.1[M+H]⁺.

HRMS (FT, ESI): calcd for C₂₀H₃₂NOSSi [M+H]⁺: 362.1967. Found: 362.1968.

II.2.C. Addition of vinyl ether on aldimine

(S)-N-((3S,4R)-2-ethoxy-4-phenylpent-1-en-3-yl)-2-methylpropane-2-sulfinamide
238

To a solution of ethyl vinyl ether (57 μL , 0.60 mmol, 3.0 eq) in anhydrous THF (mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, was added *t*BuLi (1.7 M in pentane, 0.58 mL, 0.98 mmol, 4.8 eq). The resulting mixture was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 30 min, then 45 min at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. The mixture was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, and a solution of sulfinimine **228b** (48 mg, 0.20 mmol, 1.0 eq) in anhydrous THF (2 mL) was added. After being stirred for 2.5 h at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, the mixture was warmed up to r.t., stirred for 30 min and monitored by TLC. After completion, the reaction mixture was quenched with a $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$ solution and extracted with EtOAc. The organic layer washed with H_2O , dried over Na_2SO_4 , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography (8:2 to 6:4 pentane/EtOAc) affording the expected product **238a** as a yellow oil (46 mg, 74%, dr = 84:16).

$[\alpha]_D^{24}$: 49.8 (*c* 0.16, CHCl_3).

IR (CH_2Cl_2): 3304, 3052, 2982, 2305, 1625, 1454, 1265, 1070, 739 cm^{-1} .

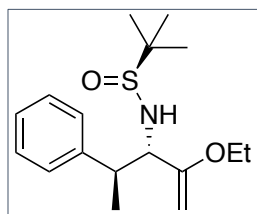
^1H NMR for major diastereoisomer (400 MHz, CDCl_3): 7.30-7.13 (m, 5H, H_{Ar}), 3.82 (s, 1H, CH_2 alkene), 3.74 (s, 1H, CH_2 alkene), 3.70-3.58 (m, 3H, OCH_2 and NH), 3.56-3.49 (m, 1H, CHNH), 3.07-3.01 (m, 1H, CHPh), 1.34 (d, $J = 7.0\text{ Hz}$, 3H, CH_3), 1.23 (t, $J = 6.9\text{ Hz}$, 3H, CH_2CH_3), 1.20 (s, 9H, *t*Bu).

^{13}C NMR for major diastereoisomer (75 MHz, CDCl_3): δ 160.2 ($\text{C}_{\text{C=}}$), 143.6 (C_{qAr}), 128.2 (CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 126.3 (CH_{Ar}), 84.1 (CH_2 alkene), 67.3 (CHNH), 64.8 (CH_2CH_3), 53.2 (C, *t*Bu), 43.6 (CHPh), 22.6 (CH_3 , *t*Bu), 17.9 (CH_3), 16.4 (CH_2CH_3).

MS (ESI): m/z 310.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS (FT, ESI): calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 310.1837. Found: 310.1835.

(S)-N-((3S,4S)-2-ethoxy-4-phenylpent-1-en-3-yl)-2-methylpropane-2-sulfinamide
239



Following the same procedure as for **238**, ethyl vinyl ether (26 μ L, 0.27 mmol, 5.0 eq), *t*BuLi (1.7 M in pentane, 0.15 mL, 0.28 mmol, 4.8 eq), and a solution of sulfinimine **228c** (13 mg, 0.056 mmol, 1.0 eq) afforded a diastereoisomer (dr >98:2).

Purification (8:2 to 6:4 pentane/EtOAc) furnished the expected product **239** as a yellow oil (13 mg, 76%)

$[\alpha]_D^{24}$: 16.1 (*c* 0.13, CHCl₃).

IR (CH₂Cl₂): 3366, 3052, 2981, 2930, 2305, 1454, 1265, 1064, 738 cm⁻¹.

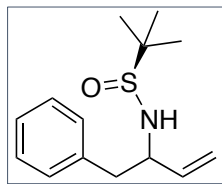
¹H NMR for major diastereoisomer (400 MHz, CDCl₃): δ 7.27-7.16 (m, 5H, H_{Ar}), 3.80 (pst, *J* = 7.3 Hz, 1H, CHNH), 3.76 (s, 2H, CH₂ alkene), 3.64-3.45 (m, 3H, OCH₂ and NH), 3.15-3.08 (m, 1H, CHPh), 1.41 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 1.21 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.17 (s, 9H, *t*Bu).

¹³C NMR for major diastereoisomer (75 MHz, CDCl₃): δ 160.0 (C_{C=}), 143.5 (C_{qAr}), 129.1 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 84.7 (CH₂ alkene), 65.8 (CHNH), 63.4 (CH₂CH₃), 46.4 (CHPh), 29.7 (C, *t*Bu), 22.7 (CH₃, *t*Bu), 18.2 (CH₃), 14.7 (CH₂-CH₃).

MS (ESI): *m/z* 310.2 [M+H]⁺.

HRMS (FT, ESI): calcd for C₁₇H₂₈NO₂S [M+H]⁺: 310.1836. Found: 310.1835.

II.2.D. Addition of vinyl on aldimine

(S)-2-methyl-N-(1-phenylbut-3-en-2-yl)propane-2-sulfinamide 244

A solution of vinyl magnesium bromide (0.7 M in THF, 0.20 mL, 2.0 eq) was added to a solution of sulfinimine **228a** (16 mg, 0.070 mmol, 1.0 eq) in DCM (2 mL) at rt for 4 h. Then the reaction was quenched with a $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$ solution and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with AcOEt and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (8:2 to 6:4 pentane/EtOAc) affording the desired compound **244** as a colorless oil (12 mg, 70%, dr > 80:20).

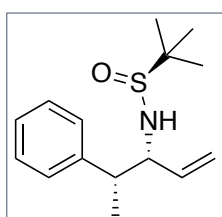
IR (CH_2Cl_2): 3225, 2958, 1643, 1495, 1364, 1265, 1050, 924 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.30-7.10 (m, 5H, CH_{Ar}), 5.96-5.87 (m, 1H, CH alkene), 5.31-5.14 (m, 2H, CH_2 alkene), 4.03 (pst, $J = 13.2$ Hz, 1H, $\underline{\text{CHNH}}$), 3.22 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, NH), 2.95-2.83 (m, 2H, CH_2), 1.15 (s, 9H, tBu).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 139.4 (CH alkene), 137.8 (C_{qAr}), 129.9 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 127.1 (CH_{Ar}), 117.0 (CH_2 alkene), 60.3 ($\underline{\text{CHNH}}$), 56.3 (C, tBu), 42.5 (CH_2), 22.9 (CH_3 , tBu).

MS (APCI): m/z 252.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS (FT, ESI): calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NOS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 252.1420. Found: 252.1416.

(S)-2-methyl-N-((3R,4R)-4-phenylpent-1-en-3-yl)propane-2-sulfinamide 245a

Cerium(III) chloride heptahydrate (245 mg, 0.60 mmol, 3.00 eq) was heated at 150 °C in vacuum for 3 h before being cooled down to r.t. under an argon atmosphere. Anhydrous THF (1.2 mL) was added, and the resulting suspension was stirred for 1 h at r.t. The mixture was then cooled to -78 °C, and a solution of vinylmagnesium bromide (1 M in THF, 0.600 mL, 0.600 mmol, 3.00 eq) was added. The mixture was stirred for 1 h at -78 °C, whereupon a solution of sulfinimine **228b** (47.6 mg, 0.200 mmol, 1.00 eq) in anhydrous THF (1 mL) was added. After the mixture was stirred for 1 h (TLC showed no SM left) at -78 °C, it was allowed to warm up to r.t. and the reaction was quenched with a $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$ solution. The aqueous layer was extracted with AcOEt and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by

flash chromatography (8:2 to 6:4 pentane/EtOAc) affording the desired compound **245a** as a yellow oil (47.2 mg, 89%, dr > 98:2).

$[\alpha]_D^{24}$: 25.7 (*c* 1.2, CHCl₃).

IR (CH₂Cl₂): 2980, 2234, 1737, 1373, 1245, 1058 cm⁻¹.

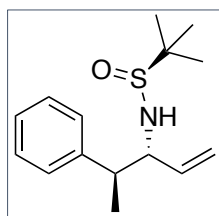
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.30-7.15 (m, 5H, H_{Ar}), 5.76-5.69 (m, 1H, CH=CH₂), 5.25 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.18 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, CH=CH₂), 3.87 (psq, *J* = 7.7 Hz, 1H, CHNH), 3.07-3.01 (m, 2H, NH and CHPh), 1.32 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 1.16 (s, 9H, *t*Bu).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 141.8 (CH=CH₂), 136.4 (C_qAr), 129.0 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 127.2 (CH_{Ar}), 118.4 (CH=CH₂), 63.3 (CHNH), 57.2 (C, *t*Bu), 45.4 (CHCH₃), 23.0 (CH₃, *t*Bu), 16.9 (CH₃).

MS (ESI): *m/z* 266.2 [M+H]⁺.

HRMS (FT, ESI): calcd for C₁₅H₂₃NOS [M+H]⁺: 266.1572. Found: 266.1573.

(*S*)-2-methyl-*N*-((3*R*,4*S*)-4-phenylpent-1-en-3-yl)propane-2-sulfonamide **245b**



A solution of vinylmagnesium bromide (0.7 M in THF, 0.56 mL, 3.0 eq) was added to a solution of the sulfinimine **228c** (31 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq) in anhydrous THF (2 mL) at -78 °C for 2 h. The mixture was stirred for 1 h (TLC showed no SM left) at -78 °C, before being allowed to warm up to r.t. The reaction was quenched with a NH₄Cl_{sat} solution, the aqueous layers was extracted with AcOEt. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (8:2 to 6:4 pentane/EtOAc) affording the desired compound **245b** as a yellow oil (21 mg, 62%, dr > 98:2).

$[\alpha]_D^{24}$: 26.2 (*c* 1.0, CHCl₃).

IR (CH₂Cl₂): 2964, 2252, 1453, 1381, 1054, 912 cm⁻¹.

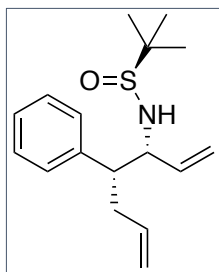
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.32-7.16 (m, 5H, H_{Ar}), 5.64-5.61 (m, 1H, CH=CH₂), 5.18 (br s, 1H, CH=CH₂), 5.14 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H, CH=CH₂), 3.99-3.94 (m, 1H, CHNH), 3.24 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, NH), 3.16-3.10 (m, 1H, CHPh), 1.35 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 1.26 (s, 9H, *t*Bu).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 141.4 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 136.3 (C_{qAr}), 129.2 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 118.6 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 63.1 (CHNH), 57.1 (C, *t*Bu), 45.7 (CHMe), 22.6 (CH_3 , *t*Bu), 16.8 (CH_3).

MS (ESI): m/z 266.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS (FT, ESI): calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NOS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 266.1572. Found : 266.1573.

(S)-2-methyl-N-((3R,4R)-4-phenylhepta-1,6-dien-3-yl)propane-2-sulfonamide 246



In a dry flask under argon atmosphere the vinyl bromide (1 M, 0.16 mL, 0.16 mmol, 3.0 eq) was added to anhydrous THF (0.5 mL), and the solution was cooled down to -78 °C. *t*BuLi (1.7 M in pentane, 0.18 mL, 0.31 mmol, 6.0 eq) was added slowly, and the solution was stirred for 30 min, before being allowed to warm up to r.t. and being stirred for another 30 min. The solution was cooled down to -78 °C for 30 min. A solution of sulfinimine **228d** (14 mg, 0.053 mmol, 1.0 eq) in THF was added. The mixture was stirred for 1 h at -78 °C, then 1 h at -40 °C and 2 h at rt. The solution was quenched with a $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$ solution and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (8:2 to 6:4 pentane/EtOAc) affording the desired compound **246** as a yellow oil (6.1 mg, 41%, dr = 82:18).

$[\alpha]_D^{24}$: 14.7 (*c* 0.6, CHCl_3).

IR (CH_2Cl_2): 3619, 2980, 2924, 2253, 1793, 1473, 1382, 650 cm^{-1} .

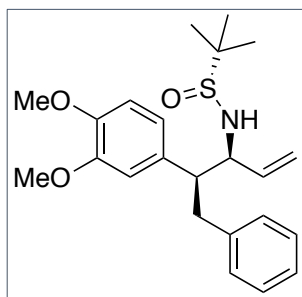
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.29-7.15 (m, 5H, H_{Ar}), 5.75-5.61 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.21 (dd, $J = 17.1, 10.5$ Hz, 2H, CH_2 allyl), 4.98 (dd, $J = 18.2, 16.7$, 2H, CH_2 vinyl), 3.95 (psq, $J = 5.8$ Hz, 1H, CHNH), 3.06 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, NH), 2.98-2.93 (m, 1H, CHPh), 2.57-2.51 (m, 2H, CH_2), 1.18 (s, 9H, *t*Bu).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 139.6 (C_{qAr}), 137.1 (CH alkene), 136.3 (CH alkene), 128.5 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 127.2 (CH_{Ar}), 118.1 (CH_2 alkene), 116.9 (CH_2 alkene), 62.9 (CHNH), 56.4 (C, *t*Bu), 50.6 (CHPh), 36.6 (CH_2), 22.8 (CH_3 , *t*Bu).

MS (ESI): m/z 292.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS (FT, ESI): calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NOS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 292.1731. Found: 292.1729.

(R)-N-((3S,4S)-4-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-phenylpent-1-en-3-yl)-2-methylpropane-2-sulfinamide 247



In a dry flask under an argon atmosphere, vinyl bromide (1 M, 0.10 mL, 0.11 mmol, 3.0 eq) was dissolved in anhydrous THF (1.5 mL), and the solution was cooled down to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. *t*BuLi (1.7 M, 0.12 mL, 0.20 mmol, 6.0 eq) was added slowly, and the solution was stirred for 30 min, before being allowed to warm up to r.t. and being stirred for another 30 min. The solution was then cooled down to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 30 min, a solution of sulfinimine **228g** (13 mg, 0.035 mmol, 1.0 eq) in THF was added. The mixture was stirred for 1 h at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, then 1 h at $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ and 2 h at rt. The solution was quenched with a $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$ solution and the layers were separated. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography (7:3 to 6:4 pentane/EtOAc) affording the desired compound **247** as a yellow oil (7.2 mg, 51%, dr > 98:2).

$[\alpha]_D^{24}$: 0.81 (*c* 0.72, CHCl_3).

IR (CH_2Cl_2): 3054, 2984, 2306, 1517, 1265, 1027, 738, 704 cm^{-1} .

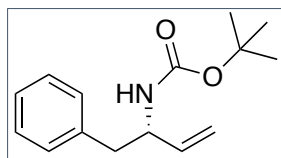
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.20-7.03 (m, 5H, H_{Ar}), 6.76 (s, 1H, H_{Ar}), 6.67 (d, J = 1.89 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.61 (s, 1H, H_{Ar}), 5.81-5.77 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.29-5.22 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.94-3.82 (m, 1H, CHNH), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.17-3.08 (m, 2H, CH_2), 2.93 (m, 1H, CHPh), 1.18 (s, 9H, *t*Bu).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 149.0 (C_{qArOMe}), 148.8 (C_{qArOMe}), 148.4 (C_{qAr}), 138.1 (CH alkene), 128.5 (C_{qAr}), 128.2 (CH_{Ar}), 126.6 (CH_{Ar}), 126.1 (CH_{Ar}), 121.9 (CH_{Ar}), 118.2 (CH_2 alkene), 112.6 (CH_{Ar}), 111.5 (CH_{Ar}), 62.9 (CHNH), 55.9 (OCH_3), 55.8 (OCH_3), 53.3 (CHPh), 39.3 (CH_2), 29.9 (C, *t*Bu), 22.7 (CH_3 , *t*Bu).

MS (APCI): m/z 402.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS (FT, ESI): calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 402.2092. Found: 402.2097.

II.2.E. Synthesis of compounds with Boc group

tert*-butyl (*S*)-(1-phenylbut-3-en-2-yl)carbamate **252*

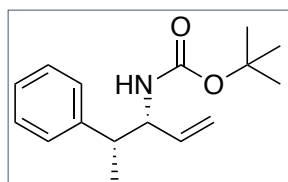
In a flask under argon atmosphere were added successively compound **244** (18 mg, 0.074 mmol, 1.0 eq), methanol (1 mL) and a solution of 2 M HCl in diethyl ether (0.15 mL, 0.15 mmol, 2.0 eq). The mixture was stirred for 2 h at r.t. Then NaHCO₃ (80 mg, excess) was added. The mixture was then cooled to 0 °C and Et₃N (26 μL, 0.18 mmol, 2.5 eq) was added. The solution was stirred for 10 min at 0 °C, then a solution of Boc₂O (32 mg, 0.15 mmol, 2.0 eq) in 1,4-dioxane (1 mL) was added. The mixture was stirred at r.t. overnight, then it was poured in distilled water, and the resulting solution was extracted with AcOEt. The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude mixture of enantiomer was obtained as an oil (18 mg, quant.).

IR (CH₂Cl₂): 3055, 2984, 2932, 1711, 1495, 1265 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.46-7.04 (m, 5H, H_{Ar}), 5.82-5.76 (m, 1H, CH=CH₂), 5.08 (pst, *J* = 15 Hz, 2H, CH=CH₂), 4.42 (s, 1H, NH), 2.84 (m, 2H, CH₂), 1.40 (s, 9H, Boc).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 155.9 (C=O), 138.1 (CH=CH₂), 137.4 (C_qAr), 129.7 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 126.6 (CH_{Ar}), 114.9 (CH=CH₂), (C, *t*Bu)*, (CHNH)*, 41.5 (CH₂), 28.5 (Boc).

HRMS (FT, ESI): calcd for C₁₅H₂₂NO₂ [M+H]⁺ : 248.16. Found : 248.17.

tert*-Butyl ((3*R*,4*R*)-4-phenylpent-1-en-3-yl)carbamate **248*

In a flask under argon atmosphere were added successively compound **245a** (116 mg, 0.44 mmol, 1.0 eq), methanol (20 mL) and a solution of 2 M HCl in diethyl ether (0.440 mL, 0.88 mmol, 2.0 eq). The mixture was stirred for 2 h at r.t. then NaHCO₃ (130 mg, 1.53 mmol) was added. The mixture was then cooled to 0 °C, and Et₃N (1.36 mL, 0.66 mmol, 2.50 eq) was added. The solution was stirred for 10 min at 0 °C and a solution of Boc₂O (192 mg, 0.88 mmol, 2.00 eq) in 1,4-dioxane (4 mL) was added. The mixture was stirred at r.t. overnight. Before being poured in distilled water, and the resulting solution was extracted with AcOEt. The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced

pressure. The crude product **248** was obtained as a white solid (98 mg, quant.) and used without further purification.

$[\alpha]_D^{24}$: 23.7 (*c* 1.01, CHCl₃).

IR (CH₂Cl₂): 3346, 3084, 3027, 2976, 2931, 1698, 1495, 1366, 1170, 701 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.30-7.04 (m, 5H, H_{Ar}), 5.65-5.58 (m, 1H, CH=CH₂), 5.09 (pst, *J* = 9.2 Hz, 2H, CH=CH₂), 4.43 (s, 1H, NH), 4.32 (br s, 1H, CHNH), 2.91 (pst, *J* = 13.6 Hz, 1H, CHPh), 1.43 (s, 9H, Boc), 1.30 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 155.7 (C=O), 142.9 (CH alkene), 136.4 (C_qAr), 128.6 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 126.9 (CH_{Ar}), 116.0 (CH₂ alkene), 79.5 (C, *t*Bu), 58.0 (CHNH), 44.6 (CHPh), 28.7 (CH₃, *t*Bu), 18.2 (CH₃).

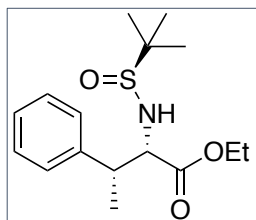
MS (ESI): *m/z* 262.1 [M+H]⁺.

HRMS (FT, ESI): calcd for C₁₆H₂₄NO₂ [M+H]⁺: 262.1801. Found : 262.1801.

Melting point : 53-56 °C

II.2.F. Oxidation of C=C

Ethyl (2*S*,3*R*)-2-(((*S*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-3-phenylbutanoate **240**



The enol ether **238a** (11 mg, 0.042 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂/MeOH/pyridine (5:1:10 mL, v/v/v) and cooled to -78 °C (dry ice/acetone). Ozone was bubbled into the solution until it displayed a bluish tint. Bubbling was then ceased and Ar was bubbled through the solution until the color dissipated, and then

Me₂S was added (excess). The solution was vigorously stirred at r.t. for 1 h and then concentrated under reduced pressure. The residue was purified by chromatography (7:3 to 6:4 pentane/EtOAc) to provide the corresponding ester **240** as a yellow oil (6 mg, 46%).

$[\alpha]_D^{24}$: -3.1 (*c* 0.74, CHCl₃).

IR (CH₂Cl₂): 3053, 2983, 1729, 1421, 1264 1072, 746 cm⁻¹.

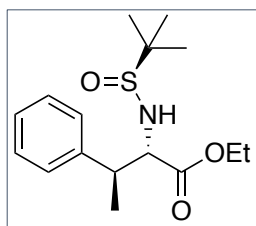
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.30-7.18 (m, 5H, H_{Ar}), 4.63-3.66 (m, 4H, CHNH, NH, CH₂CH₃), 3.12-3.09 (m, 1H, CHPh), 1.33 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 1.25 (s, 9H, *t*Bu), 1.10 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 173.0 (C_{C=O}), 141.8 (C_qAr), 128.5 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 64.3 (CHNH), 63.4 (CH₂CH₃), 56.4 (C, *t*Bu), 43.7 (CHPh), 22.9 (CH₃, *t*Bu), 16.3 (CH₃), 14.1 (CH₂-CH₃).

MS (APCI): *m/z* 312.1 [M+H]⁺.

HRMS (FT, ESI): calcd for C₁₆H₂₆NO₃S [M+H]⁺: 312.1626. Found: 312.1627.

Ethyl (2*S*,3*S*)-2-(((*S*)-*tert*-butylsulfinyl)amino)-3-phenylbutanoate **242**



The enol ether **239** (21 mg, 0.068 mmol), was submitted to ozonolysis following the same procedure as for **240**. After purification by chromatography (7:3 to 6:4 pentane/EtOAc) the ester **242** was obtained as a yellow oil (13.3 mg, 63%).

$[\alpha]_D^{24}$: 4.8 (*c* 1.0, CHCl₃).

IR (CH₂Cl₂): 2977, 2253, 1738, 1454, 1179, 1061, 766 cm⁻¹.

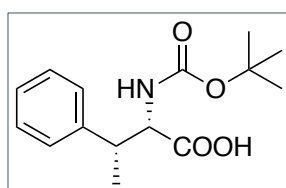
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.27-7.16 (m, 5H, H_{Ar}), 4.07-3.97 (m, 4H, CHNH, CH₂CH₃), 3.80 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, NH), 3.26-3.19 (m, 1H, CHPh), 1.45 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 1.15 (s, 9H, *t*Bu), 1.07 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 160.0 (C_{C=O}), 143.5 (C_{qAr}), 129.1 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 65.8 (CHNH), 63.4 (CH₂CH₃), 46.4 (CHPh), 29.7 (C, *t*Bu), 22.7 (CH₃, *t*Bu), 18.2 (CH₃), 14.7 (CH₂CH₃).

MS (APCI): *m/z* 312.1[M+H]⁺.

HRMS (FT, ESI): calcd for C₁₆H₂₆NO₃S [M+H]⁺: 312.1626. Found: 312.1627

(2*S*,3*R*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-phenylbutanoic acid **249**



To a vigorously stirred solution of olefin **248** (44.1 mg, 0.170 mmol, 1.00 eq) in CCl₄/CH₃CN/H₂O (1:1:1.6 (v/v/v)) at rt was added NaHCO₃ (92.4 mg, 1.10 mmol, 6.50 eq) then NaIO₄ (199 mg, 0.930 mmol, 5.50 eq). Once all the sodium periodate has dissolved, RuCl₃ (6.0 mg, 0.027 mmol, 0.20 eq) was added, and the reaction mixture was stirred vigorously during 3 days at 15 °C. RuCl₃ (6 mg, 0.027 mmol, 0.02 eq) was added again and the mixture was stirred for 2 more days at 25 °C. The resulting dark brown reaction mixture was diluted with water and washed with diethylether. The aqueous phase was cooled at 0 °C, CH₂Cl₂ was added and the aqueous layer was acidified to pH = 1 with 1M HCl. The acidic aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2x10 mL), then the combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude oil was purified by column chromatography on silica gel, (7:3:0.8 to 6:4:1 pentane/AcOEt/AcOH) to furnish the desired compound **249** as a colorless oil (20 mg, 80%).

$[\alpha]_D^{24}$: 14.9 (*c* 1.3, CHCl₃).

IR (CH₂Cl₂): 3432, 3055, 2980, 1715, 1395, 1265, 1162, 739 cm⁻¹.

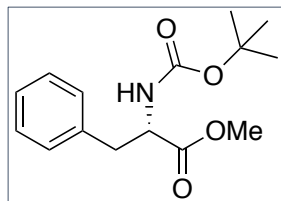
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.31-7.21 (m, 5H, H_{Ar}), 4.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, NH), 4.53 (br s, 1H, CHNH), 3.31 (pst, *J* = 12.9 Hz, 1H, CHPh), 1.32 (s, 9H, Boc), 1.24 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 175.9 (C=O acid), 155.1 (C=O Boc), 141.8 (CqAr), 128.3 (CH_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 126.9 (CH_{Ar}), 58.5 (CHNH), 42.0 (CHPh), 32.3 (CqAr, Boc), 29.5 (CH₃, Boc), 16.0 (CH₃).

MS (ESI): *m/z* 280.1 [M+H]⁺, 278.0 [M-H]⁺.

HRMS (FT, ESI): calcd for C₁₆H₂₄NO₂ [M+H]⁺: 280.1540. Found : 280.1543.

Methyl (*tert*-butoxycarbonyl)-L-phenylalaninate **253**



A solution of **252** (6.7 mg, 0.030 mmol, 1.0 eq) in 2 mL of CH₂Cl₂ and 1 mL of 2.5 M methalonic NaOH was stirred at -78 °C as ozone was bubbled through the solution. After 45 min, the initially yellow reaction mixture acquired the blue characteristic color of ozone and a yellow precipitate had

formed. The reaction mixture was diluted with ether and water, allowed to warm up to room temperature and extracted with diethylether. The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and the filtrate was concentrated in vacuo. The crude material was purified by flash chromatography (7:3 pentane/AcOEt) to give the ester **253** as a clear oil (5 mg, 65%).

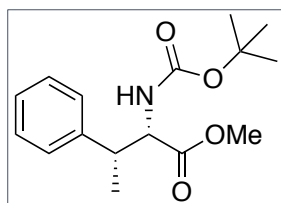
IR (CH₂Cl₂): 3054, 2984, 1713, 1265, 737cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.45-7.10 (m, 5H, H_{Ar}), 4.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, NH), 4.59-4.58 (m, 1H, CHNH), 3.68 (s, 3H, OCH₃), 3.14-3.02 (m, 2H, CH₂), 1.30 (s, 9H, *t*Bu).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (C=O, ester)*, 155.1 (C=O, Boc), 136.3 (CqAr), 129.6 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 77.2 (Cq, Boc), 54.7 (CHNH), 52.5 (OCH₃), 38.7 (CH₂), 28.6 (CH₃, Boc).

*The peaks corresponding to the C=O ester is not observed.

HRMS (FT, ESI): calcd for C₁₅H₂₂NO₄ [M+H]⁺: 280.15 Found : 280.19.

Methyl (2*S*,3*R*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-phenylbutanoate **251**

A solution of **248** (34 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq) in 6 mL of CH₂Cl₂ and 2 mL of 2.5 M methanolic NaOH was stirred at -78 °C as ozone was bubbled through the solution. After 1 h, the initially yellow reaction mixture acquired the blue

characteristic color of ozone and a yellow precipitate had formed. The reaction mixture was diluted with diethylether and water, allowed to warm up to room temperature and extracted with ether. The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by flash chromatography (7:3 pentane/AcOEt) to give the ester **251** as a clear oil (25 mg, 66%).

$[\alpha]_D^{24}$: 40.3 (*c* 2.5, CHCl₃).

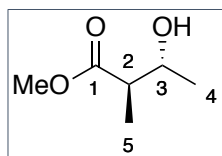
IR (CH₂Cl₂): 3432, 3055, 2982, 1740, 1715, 1507, 1265, 738 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.32-7.18 (m, 5H, H_{Ar}), 5.04 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, NH), 4.47 (pst, *J* = 15.1 Hz, 1H, CHNH), 3.61 (s, 3H, OCH₃), 3.18-3.16 (m, 1H, CHPh), 1.39 (s, 9H, *t*Bu), 1.35 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 172.2 (C=O, ester), 155.1 (C=O, Boc), 141.6 (C_qAr), 128.4 (CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 127.1 (CH_{Ar}), 79.9 (C_q, Boc), 59.1 (CHNH), 51.9 (OCH₃), 42.9 (CHMe), 22.3 (CH₃, Boc), 16.6 (CH₃).

MS (ESI): *m/z* 194.1 [M+H-Boc]⁺.

III Total synthesis of jomthonic acid

Methyl (2*R*,3*R*)-3-hydroxy-2-methylbutanoate 276

To a stirred solution of *N,N*-diisopropylamine (3.57 mL, 25.4 mmol, 3.00 eq) in anhydrous THF (10 mL) under an argon atmosphere was added *n*-BuLi (2.1 M in hexanes, 11.0 mL, 24.5 mmol, 2.90 eq) at -78 °C. After 30 min, (*S*)-methyl-3-hydroxybutyrate (950 μ L, 8.47 mmol, 1.00 eq) was added and the mixture was stirred for 30 min at -78 °C. Methyl iodide (3.13 mL, 50.8 mmol, 6.00 eq) was then added, and the mixture was stirred at -78 °C for 1.5 h before being allowed to reach r.t. Aqueous 1M HCl (10 mL) was added, and the solution was extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude oil was purified by column chromatography on silica gel (8:2 to 6:4 pentane/AcOEt) to furnish the desired compound **276** as a pale yellow oil (862 mg, 77%).

$[\alpha]_D^{24}$: 10.6 (*c* 1.0, CHCl_3).

IR (CH_2Cl_2): 3423, 2977, 1717, 1457, 1436 cm^{-1} .

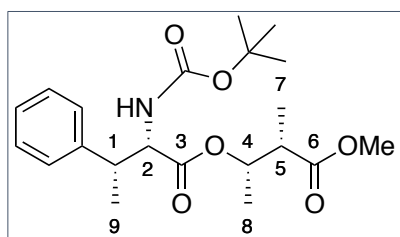
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.90-3.86 (m, 1H, C^3H), 3.71 (s, 3H, OMe), 2.60 (br d, $J = 4.6$ Hz, 1H, OH), 2.49-2.42 (m, 1H, C^2H), 1.21 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, C^4H_3), 1.18 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, C^5H_3).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 176.7 ($\text{C}=\text{O}$), 69.8 (C^3), 52.1 (OCH₃), 47.3 (C^2), 21.2 (C^5H_3), 14.5 (C^4H_3).

MS (ESI): m/z 133.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 155.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

HRMS (FT, ESI): calcd for $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 133.0860. Found: 133.0859.

(2*S*,3*S*)-4-methoxy-3-methyl-4-oxobutan-2-yl(2*S*,3*R*)-2-((*tert*butoxycarbonyl)amino)-3-phenylbutanoate 278



To a solution of Boc protected amino acid **249** (37 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq) in dichloromethane (2 mL) was added methyl (2*R*,3*R*)-3-hydroxy-2-methylbutanoate **276** (46 mg, 0.35 mmol, 2.5 eq) and DMAP (10 mg, 0.082 mmol, 0.50 eq). The solution was cooled to 0 °C for 10 min, then EDCI (43 mg, 0.28 mmol, 2.0 eq) was added. The mixture was stirred at 0 °C for 2 h and then heated at 30 °C overnight. The

mixture was then extracted with AcOEt, and the organic layer was washed with H₂O and NaHCO₃sat. The organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The oil crude was purified by column chromatography on silica gel (8:2 to 6:4 pentane/AcOEt) to furnish the desired compound **278** as a colorless oil (37 mg, 72%).

$[\alpha]_D^{24}$: -2.8 (*c* 0.97, CHCl₃).

IR (CH₂Cl₂): 2982, 1737, 1494, 1367, 1265, 737, 702 cm⁻¹.

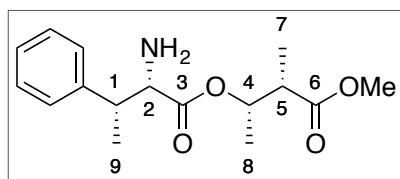
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.30-7.16 (m, 5H, CH_{Ar}), 5.02 (pst, *J* = 5.9 Hz, 1H, C⁴H), 4.44 (t, *J* = 16.2 Hz, 1H, C²H), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 3.10 (pst, *J* = 13.8 Hz, 1H, C¹H), 2.63 (pst, *J* = 13.8 Hz, 1H, C⁵H), 1.41 (s, 9H, Boc), 1.34 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, C⁹H₃), 1.07 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, C⁷H₃), 0.89 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, C⁸H₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 174.0 (C³=O ou C⁶=O), 171.4 (C³=O ou C⁶=O), 155.4 (C=O, Boc), 141.9 (C_qAr), 128.6 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 79.5 (C_qAr Boc), 72.4 (C⁴), 59.1 (C²), 52.1 (OCH₃), 44.5 (C⁵), 44.3 (C¹), 28.5 (CH₃, Boc), 17.1 (C⁹), 16.1 (C⁷), 12.2 (C⁸).

MS (ESI): *m/z* 294.2 [M+H-Boc]⁺.

HRMS (FT, ESI): calcd for C₂₁H₃₂O₆ [M+H]⁺: 394.2222. Found: 394.2224.

(2*S*,3*S*)-4-methoxy-3-methyl-4-oxobutan-2-yl (2*S*,3*R*)-2-amino-3-phenylbutanoate 300



To a solution of *N*-protected compound **278** (56.5 mg, 0.140 mmol, 1.00 eq) in dichloromethane (1.1 mL) was added TFA (0.170 mL, 1.43 mmol, 10.0 eq), and the solution was stirred at r.t. for 24 h. A solution of

NaOH (1 N) was added to the reaction mixture until pH 11, and the mixture was extracted with AcOEt. The organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude residue (29 mg, quant.) was pure enough and was used for the next step without further purification.

IR (CH₂Cl₂): 3386, 2983, 1736, 1453, 1266, 737 cm⁻¹.

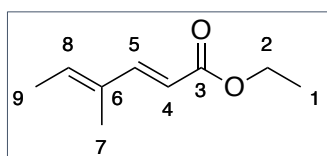
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.30-7.18 (m, 5H, CH_{Ar}), 5.07-4.99 (m, 1H, C⁴H), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 3.56-3.55 (m, 1H, C²H), 3.10 (pst, *J* = 13.1 Hz, 1H, C¹H), 2.67-2.62 (m, 1H, C⁵H), 1.53 (br s, 2H, NH₂), 1.28 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, C⁹H₃), 1.07 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, C⁷H₃), 0.99 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, C⁸H₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 174.0 (C³=O ou C⁶=O), 171.4 (C³=O ou C⁶=O), 143.3 (C_qAr), 129.8 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 72.4 (C⁴), 59.1 (C²), 52.1 (OCH₃), 44.5 (C⁵), 44.3 (C¹), 16.4 (C⁹H₃), 15.7 (C⁸H₃), 12.6 (C⁷H₃).

MS (ESI): *m/z* 294.2 [M+H]⁺.

HRMS (FT, ESI): calcd for C₁₆H₂₄NO₄ [M+H]⁺: 294.1702. Found: 294.1699.

Ethyl (2*E*,4*E*)-4-methylhexa-2,4-dienoate **269**¹³⁹



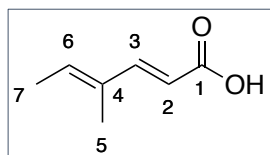
To a solution of triethyl phosphonoacetate **277** (1.20 mL, 6.25 mmol, 1.10 eq) in anhydrous THF (35 mL) under an argon atmosphere was added *n*-BuLi (1.6 M in hexane, 4.00 mL, 6.25 mmol, 1.10 eq.) at 0 °C. The solution was stirred at 0 °C for 10 minutes, then tiglic aldehyde **268** (0.550 mL, 5.69 mmol, 1.00 eq) was added. The resulting solution was stirred at 0 °C for 1 h then was warmed up to r.t. The reaction was quenched by the addition of saturated aqueous NH₄Cl, and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The organic phase was washed with NaCl_{sat}, dried over Na₂SO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by column chromatography on silica gel (9:1 to 7:3 pentane/AcOEt) to furnish the desired compound **269** as a yellow oil (699 mg, 80%).

IR (CH₂Cl₂): 3054, 2985, 1704, 1621, 1305, 1265, 1177, 738, 705 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.28 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, C⁴H), 5.98 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H, C⁸H), 5.79 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, C⁵H), 4.22 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, C²H₂), 1.81 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, C⁹H₃), 1.76 (s, 3H, C⁷H₃) 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, C¹H₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 167.5 (C_{C=O}), 149.6 (C⁴), 136.5 (C⁸), 133.7 (C⁶q), 115.2 (C⁵), 60.2 (C²), 14.6 (C¹), 14.4 (C⁹), 11.8 (C⁷).

MS (ESI): *m/z* 155.1 [M+H]⁺.

(2E,4E)-4-methylhexa-2,4-dienoic acid 270

To a solution of ester **269** (92.0 mg, 0.600 mmol, 1.00 eq) in THF (7.4 mL)/H₂O (7.4 mL) was added LiOH (113 mg, 4.70 mmol, 8.00 eq), and the reaction mixture was heated at 60 °C overnight. After cooling down to r.t., the mixture was acidified to pH = 1 using aqueous HCl (1M), and was extracted with Et₂O. The organic layer was washed with water and brine, dried over Na₂SO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude compound was obtained as a white solid (72 mg, 95%) and was pure enough to be used for the next step without further purification.

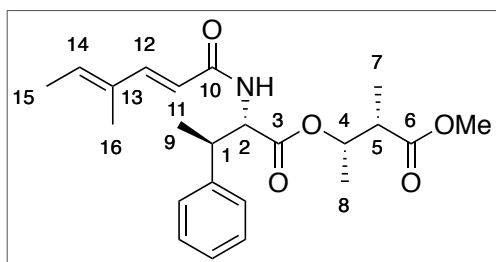
IR (CH₂Cl₂): 2922, 2848, 1693, 1618, 1310, 1226, 976, 822 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.41 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, C²H), 6.04 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H, C⁶H), 5.43 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, C³H), 3.58 (br s, 1H, OH), 1.82 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, C⁷H₃), 1.78 (s, 3H, C⁵H₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 172.3 (C_{C=O}), 152.0 (C²), 138.0 (C⁶H), 133.9 (C⁴q), 114.3 (C³), 14.2 (C⁷), 11.9 (C⁵).

MS (ESI): *m/z* 127.1 [M+H]⁺, 125.1 [M-H]⁺.

Melting point : 66-69 °C

(2S,3S)-4-methoxy-3-methyl-4-oxobutan-2-yl (2S,3R)-2-((2E,4E)-4-methylhexa-2,4-dienamido)-3-phenylbutanoate 279

2,4,6-Trichlorobenzoyl chloride (28 μL, 0.18 mmol, 2.0 eq) was added to a solution of acid **270** (25 mg, 0.20 mmol, 2.2 eq) and triethylamine (25 μL, 0.18 mmol, 2.0 eq) in anhydrous THF (2 mL) at r.t. under an atmosphere of argon. The mixture was stirred for 3.5 h before the addition of a solution of amine **300** (27 mg, 0.091 mmol, 1.0 eq) and DMAP (29 mg, 0.24 mmol, 2.6 eq) in anhydrous THF (2.7 mL). The mixture was stirred overnight at r.t., before being quenched by addition of water. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM. The combined organic extracts were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (8:2 pentane/AcOEt) to give the expected amide **279** as a colorless oil (23 mg, 65%).

$[\alpha]_D^{24}$: 4.7 (*c* 0.97, CHCl₃).

IR (CH₂Cl₂): 3155, 2253, 1793, 1466, 1381, 911 cm⁻¹.

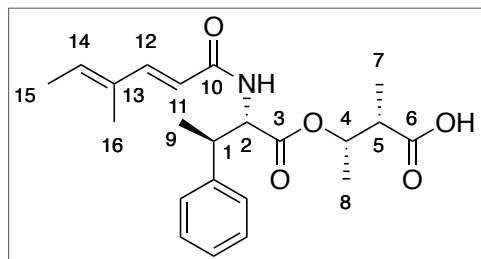
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.28-7.18 (m, 6H, CH_{Ar} and C¹²H), 5.97-5.92 (m, 1H, C¹⁴H), 5.76 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H, C¹¹H), 5.01-4.99 (m, 1H, C⁴H), 4.86 (pst, *J* = 8.1 Hz, 1H, C²H), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 3.16-3.13 (m, 1H, C¹H), 2.65-2.62 (m, 1H, C⁵H), 1.79 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, C¹⁵H₃), 1.75 (s, 3H, C¹⁶H₃), 1.53 (s, 1H, NH), 1.38 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, C⁹H₃), 1.05 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, C⁷H₃), 0.86 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, C⁸H₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 173.9 (C³=O ou C⁶=O), 171.2 (C³=O ou C⁶=O_o), 166.3 (C¹⁰=O, amide), 146.8 (C¹²), 141.6 (C_qAr), 135.7 (C¹⁴), 133.6 (C¹³), 128.9 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 117.2 (C¹¹), 72.4 (C⁴), 57.7 (C²), 57.6 (OCH₃), 43.8 (C⁵), 43.7 (C¹), 18.4 (C⁹), 16.8 (C⁸), 16.0 (C¹⁵), 12.9 (C⁷ and C¹⁶).

MS (ESI): *m/z* 402.2 [M+H]⁺.

HRMS (FT, ESI): calcd for C₂₃H₃₂NO₅ [M+H]⁺: 402.2275. Found: 402.2275.

(2*S*,3*S*)-2-methyl-3-(((2*S*,3*R*)-2-((2*E*,4*E*)-4-methylhexa-2,4-dienamido)-3-phenylbutanoyl)oxy)butanoic acid **303**



Dry LiI (46.0 mg, 0.330 mmol, 10.0 eq) was added to a solution of ester **279** (13.3 mg, 0.033 mmol, 1.0 eq) in pyridine (2 mL), and the resulting mixture was stirred at 100 °C for 8 h.

The mixture was cooled down to r.t. before

being diluted with CH₂Cl₂ and washed with HCl (1 M). The aqueous layer was repeatedly extracted with CH₂Cl₂, and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (9.5:0.5 CH₂Cl₂/MeOH) to give acid **303** as a yellow oil. (4.9 mg, 38%).

$[\alpha]_D^{24}$: -7.7 (*c* 0.49, MeOH)

IR (CH₂Cl₂): 3054, 2926, 2854, 1735, 1655, 1265, 742, 704 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.30-7.21 (m, 6H, CH_{Ar} and C¹²H), 6.07 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, NH), 5.93 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H, C¹⁴H), 5.77 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H, C¹¹H), 4.97-4.95 (m, 1H, C⁴H), 4.87-4.84 (m, 1H, C²H), 3.64 (s, 1H, OH), 3.15-3.12 (m, 1H, C¹H), 2.63-2.60 (m, 1H, C⁵H), 1.82 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, C¹⁵H₃), 1.75 (s, 3H, C¹⁶H₃), 1.38 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, C⁹H₃), 1.08 (d, *J* = 7.15 Hz, 3H, C⁷H₃), 0.88 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, C⁸H₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 177.5 (C³=O ou C⁶=O), 171.3 (C³=O ou C⁶=O), 166.8 (C¹⁰=O, amide), 147.1 (C¹²), 141.6 (C_qAr), 135.9 (C¹⁴), 133.6 (C¹³), 128.9 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 117.2 (C¹¹), 72.7 (C⁴), 58.0 (C²), 44.4 (C⁵), 43.6 (C¹), 18.1 (C⁹), 16.4 (C⁸), 14.4 (C¹⁵), 12.6 (C⁷), 12,2 (C¹⁶).

MS (ESI): *m/z* 388.2 [M+H]⁺.

HRMS (FT, ESI): calcd for C₂₂H₃₀NO₅ [M+H]⁺: 388.2115. Found: 388.2118.

Bibliographie

-
- ¹ Pour une revue : Nicolaou, K. C.; Vourloumis, D.; Winssinger, N.; Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 44.
- ² Faye, L.; Champey, Y. *Med. Sci.* **2008**, *24*, 939.
- ³ Rossignol, P. *Rev. Hist. Pharm.* **1989**, *77*, 135.
- ⁴ (a) Pelletier, P. J.; Caventou, J. *J. Pharm.* **1819**, *5*, 144. (b) Pelletier, P. J.; Caventou, J. *Ann. Chim. Phys.* **1819**, *10*, 142. (c) Pelletier, P. J.; Caventou, J. *J. Pharm.* **1822**, *8*, 305.
- ⁵ (a) Hofmann, A. W. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft.* **1881**, *14*, 659. b) Ladenburg, A. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft.* **1886**, *19*, 439.
- ⁶ Pour une revue : Lévesque, H.; Lafont, O. *Rev. Med. Interne.* **2000**, *21*, 8.
- ⁷ <https://www.planetoscope.com/Maladie/482-consommation-mondiale-d-aspirine.html>
- ⁸ Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2020**, *83*, 770.
- ⁹ (a) Dhainaut, J. Dlubala, A.; Guevel, R.; Medard, A.; Oddon, G.; Raymond, N.; Turconi, J. US Patent 8507697 B2, Sanofi, **2011**. (b) Laux, D. W. *Biological Weapons Convention Meeting of Expert in Geneva.* **2013**. (c) Turconi, J.; Griolet, F.; Oddon, G.; Villa, R.; Geatti, A.; Hvala, M.; Rossen, K.; Goller, R.; Burgard, A. *Org. Process. Res. Dev.* **2014**, *18*, 417. (d) Article de presse : Turconi, J.; Mackiewicz, P. *L'actualité chimique*, **2018**, « Paludisme et hémisynthèse industrielle de l'artémisinine : du rêve à la réalité ! », n°425, 39.
- ¹⁰ (a) Guenard, D.; Gueritte-Voegelein, F.; Potier, P. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 160. (b) Kanazawa, A. M.; Denis, J. N.; Greene, A. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2591. (c) Merckle, L.; Dubois, J.; Place, E.; Thoret, S.; Gueritte, F.; Guenard, D.; Poupat, C.; Ahond, A.; Potier, P. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5058.
- ¹¹ (a) Zutter, U.; Iding, H.; Spurr, P.; Wirz, B. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4895. (b) Sullivan, B.; Carrera, I.; Drouin, M.; Hudlicky, T. *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4293. (c) Werner, L.; Machara, A.; Sullivan, B.; Carrera, I.; Moser, M.; Adams, D. R.; Hudlicky, T.; Andraos, J. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 10050. (d) Pour une revue : McClellan, K.; Perry, C. M. *Drugs.* **2001**, *61*, 263.
- ¹² Vauquelin, L. N.; Robiquet, P. J. *Annales de chimie.* **1806**, *57*, 1.
- ¹³ Wollaston, W. H. *Philosophical Transaction of the Royal Society of London.* **1810**, *100*, 223.
- ¹⁴ (a) Wagner, I.; Musso, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 816. (b) Ambrogelly, A.; Palioura, S.; Söll, D. *Nat. Chem. Biol.* **2007**, *3*, 29.
- ¹⁵ Kelkar, D. A.; Chattopadhyay, A. *Biochim. Biophys. Acta BBA - Biomembr.* **2007**, *1768*, 2011.
- ¹⁶ Bell, E. A.; Watson, A. A.; Nash, R. J. *Nat. Prod. Commun.* **2008**, *3*, 93.
- ¹⁷ Hutchings, M. I.; Truman, A. W.; Wilkinson, B. *Curr. Opin. Microbiol.* **2019**, *51*, 72.
- ¹⁸ Fleming, A. *Br. J. Exp. Pathol.* **1929**, *10*, 226.
- ¹⁹ Levine, D. P. *Clin. Infect. Dis.* **2006**, *42*, S5.
- ²⁰ Wang, B.; Liu, Y.; Jiao, R.; Feng, Y.; Li, Q.; Chen, C.; Liu, L.; He, G.; Chen, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 3926.
- ²¹ Pour une revue : Liang, X.; Andersch, J.; Bols, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2001**, 2136.
- ²² Zhang, S. Y.; Li, Q.; He, G.; Nack, W. A.; Chen, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12135.
- ²³ Gao, W.; Kim, J. Y.; Chen, S. N.; Cho, S. H.; Choi, J.; Jaki, B. U.; Jin, Y. Y.; Lankin, D. C.; Lee, J. E.; Lee, S. Y.; McAlpine, J. B.; Napolitano, J. G.; Franzblau, S. G.; Suh, J. W.; Pauli, G. F. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6044.
- ²⁴ World Health Organisation; **2018**. *Global Tuberculosis Report*.
- ²⁵ Hawkins, P. M. E.; Giltrap, A. M.; Nagalingam, G.; Britton, W. J.; Payne, R. J. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1019.
- ²⁶ Crich, D.; Banerjee, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7106.
- ²⁷ (a) King, A. O.; Okukado, N.; Negishi, E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 683. (b) Negishi, E. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *16*.
- ²⁸ Yoshikawa, K.; Tao, S.; Arihara, S. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 540.

- ²⁹ (a) Kobayashi, J.; Suzuki, H.; Shimbo, K.; Takeya, K.; Morita, H. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6626. (b) Suzuki, H.; Morita, H.; Iwasaki, S.; Kobayashi, J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5307 (c) Suzuki, H.; Morita, H.; Shiro, M.; Kobayashi, J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2489. (d) Morita, H.; Suzuki, H.; Kobayashi, J. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1628.
- ³⁰ (a) Leung, T. W. C.; Williams, D. H.; Barna, J. C. J.; Foti, S.; Oelrichs, P. B. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3333. (b) Kahn, S. D.; Booth, P. M.; Waltho, J. P.; Williams, D. H. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1901. (c) Kahn, S. D.; Booth, P. M.; Waltho, J. P.; Williams, D. H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8406. (d) Morita, H.; Shimbo, K.; Shigemori, H.; Kobayashi, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 469.
- ³¹ Hu, W.; Zhang, F.; Xu, Z.; Liu, Q.; Cui, Y.; Jia, Y. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 956.
- ³² (a) Liao, S.; Han, Y.; Qiu, W.; Bruck, M.; Hruby, V. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *37*, 7917. (b) Lin, J.; Liao, S.; Han, Y.; Qiu, W.; Hruby, V. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3213. (c) Han, G.; Lewis, A.; Hruby, V. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4601. (d) Liu, F.; Zha, H. Y.; Yao, Z. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6679.
- ³³ (a) Szcześniak, P.; Październiak-Holewa, A.; Klimczak, U.; Stecko, S. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11700. (b) Herbert, B.; Kim, I. H.; Kirk, K. L. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4892.
- ³⁴ Jung, M. E.; Jung, Y. H. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6637.
- ³⁵ (a) Genet, J. P.; Pinel, C.; Mallart, S.; Juge, S.; Thorimbert, S.; Laffitte, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 555. (b) Seashore-Ludlow, B.; Villo, P.; Somfai, P. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 7219. (c) Makino, K.; Fujii, T.; Hamada, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 481. (d) Guan, Y. Q.; Gao, M.; Deng, X.; Lv, H.; Zhang, X. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 8136.
- ³⁶ Merino, P.; Franco, S.; Merchan, F. L.; Tejero, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 348.
- ³⁷ (a) Yamashita, A.; Norton, E. B.; Williamson, R. T.; Ho, D. M.; Sinishtaj, S.; Mansour, T. *S. Org. Lett.* **2003**, *5*, 3305. (b) Goldberg, S. L.; Goswami, A.; Guo, Z.; Chan, Y.; Lo, E. T.; Lee, A.; Truc, V. C.; Natalie, K. J.; Hang, C.; Rossano, L. T.; Schmidt, M. A. *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 1308.
- ³⁸ Fanning, K. N.; Jamieson, A. G.; Sutherland, A. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3749.
- ³⁹ Kuwano, R.; Okuda, S.; Ito, Y. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3499.
- ⁴⁰ Noyori, R.; Ikeda, T.; Ohkuma, T.; Widhalm, M.; Kitamura, M.; Takaya, H.; Akutagawa, S.; Sayo, N.; Saito, T.; Taketomi, T.; Kumobayashi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9134.
- ⁴¹ (a) Mordant, C.; Dünkemann, P.; Ratovelomanana Vidal, V.; Genet, J. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3017. (b) Sun, G.; Zhou, Z.; Luo, Z.; Wang, H.; Chen, L.; Xu, Y.; Li, S.; Jian, W.; Zeng, J.; Hu, B.; Han, X.; Lin, Y.; Wang, Z. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4339.
- ⁴² Ooi, T.; Kato, D.; Inamura, K.; Ohmatsu, K.; Maruoka, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3945.
- ⁴³ Roff, G. J.; Lloyd, R. C.; Turner, N. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4098.
- ⁴⁴ Burk, M. J.; Gross, M. F.; Martinez, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9375.
- ⁴⁵ Kanayama, T.; Yoshida, K.; Miyabe, H.; Kimachi, T.; Takemoto, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6197.
- ⁴⁶ (a) Overman, L. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2901. (b) Overman, L. E. *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 218.
- ⁴⁷ Jamieson, A. G.; Sutherland, A.; Willis, C. L. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 808.
- ⁴⁸ Dulieu, C.; Moll, M.; Boudrant, J.; Poncelet, D. *Biotechnol. Prog.* **2000**, *16*, 958.
- ⁴⁹ Pour une revue sur le sujet : Sun, Y.; Cheng, J. *Bioresour. Technol.* **2002**, *83*, 1.
- ⁵⁰ Kimura, T.; Vassilev, V. P.; Shen, G. J.; Wong, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11734.
- ⁵¹ (a) Saeed, A.; Young, D. W. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2507 (b) Lotz, B. T.; Gasparski, C. M.; Peterson, K.; Miller, M. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1107.
- ⁵² (a) Vassilev, V. P.; Uchiyama, T.; Kajimoto, T.; Wong, C. H. *Tetrahedron* **1995**, *36*, 4081. (b) Herbert, R. B.; Wilkinson, B.; Ellames, G. J.; Kunec, E. K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 205.
- ⁵³ (a) Remesh, S. G.; Ghatge, M. S.; Ahmed, M. H.; Musayev, F. N.; Gandhi, A.; Chowdhury, N.; di Salvo, M. L.; Kellogg, G. E.; Contestabile, R.; Schirch, V.; Safo, M. K. *Biochim. Biophys.*

- Acta 1854*, **2015**, 278. (b) Uhl, M. K.; Oberdorfer, G.; Steinkellner, G.; Riegler-Berket, L.; Mink, D. *PLOS ONE* **2015**, 1.
- ⁵⁴ Wang, M. X.; Deng, G.; Wang, D. X.; Zheng, Q. Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2439.
- ⁵⁵ Zou, J.; Ni, G.; Tang, J.; Yu, J.; Jiang, L.; Ju, D.; Zhang, F.; Chen, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 5044.
- ⁵⁶ (a) Schumacher, D. P.; Clark, J. E.; Murphy, B. L.; Fischer, P. A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5291. (b) Wu, G.; Schumacher, D. P.; Tormos, W.; Clark, J. E.; Murphy, B. L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2996.
- ⁵⁷ Li, F.; Wang, Z. H.; Zhao, L.; Xiong, F. J.; He, Q. Q.; Chen, F. E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1337.
- ⁵⁸ Renaud, P.; Stojanovic, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2569.
- ⁵⁹ (a) Srikanth, G. S. C.; Castle, S. L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 449. (b) He, L.; Srikanth, G. S. C.; Castle, S. L. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8140. (c) Banerjee, B.; Capps, S. G.; Kang, J.; Robinson, J. W.; Castle, S. L. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8973.
- ⁶⁰ (a) Liang, B.; Carroll, P. J.; Joullié, M. M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4157. (b) Acevedo, C. M.; Kogut, E. F.; Lipton, M. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6353. (c) Hara, S.; Makino, K.; Hamada, Y. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8031. (d) Palacios, F.; Vicario, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5405. (e) Jian, J. H.; Zeng, H. W.; Kuo, T. S.; Wu, P. Y.; Wu, H. L. *Org. Lett.* **2019**, *5*.
- ⁶¹ Ma, B.; Banerjee, B.; Litvinov, D. N.; He, L.; Castle, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1159.
- ⁶² (a) Crespín, L. (2015). Synthèse totale d'alcaloïdes de type Lycorine par métathèse tandem, thèse de doctorat, Université Grenoble Alpes. (b) Le, T. M. T. (2018). Synthèse d'alcaloïdes de la famille des Lycorines par métathèse tandem, thèse de doctorat, Université Grenoble Alpes.
- ⁶³ (a) Tang, T. P.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 12. (b) Pour une revue : Robak, M. T.; Herbage, M. A.; Ellman, J. A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3600.
- ⁶⁴ Owens, T. D.; Souers, A. J.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3.
- ⁶⁵ (a) Liu, G.; Cogan, D. A.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9913. (b) Cogan, D. A.; Liu, G.; Ellman, J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8883.
- ⁶⁶ (a) Pflum, D. A.; Krishnamurthy, D.; Han, Z.; Wald, S. A.; Senanayake, C. H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 923. (b) Plobeck, N.; Powell, D. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2002**, *13*, 303.
- ⁶⁷ (a) Almansa, R.; Guijarro, D.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2008**, *19*, 2484. (b) Almansa, R.; Guijarro, D.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2008**, *19*, 603. (c) Almansa, R.; Guijarro, D.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3198.
- ⁶⁸ Igarashi, Y.; Yu, L.; Ikeda, M.; Oikawa, T.; Kitani, S.; Nihira, T.; Bayanmunkh, B.; Panbangred, W. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 986.
- ⁶⁹ (a) Morton, D.; Stockman, R. A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8869. (b) Pour une revue : Ferreira, F.; Botuha, C.; Chemla, F.; Pérez-Luna, A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1162.
- ⁷⁰ Davis, F. A.; Friedman, A. J.; Kluger, E. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5000.
- ⁷¹ Collados, J. F.; Toledano, E.; Guijarro, D.; Yus, M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5744.
- ⁷² Jiang, Z. Y.; Chan, W. H.; Lee, A. W. M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1081.
- ⁷³ Higashibayashi, S.; Tohmiya, H.; Mori, T.; Hashimoto, K.; Nakata, M. *Synlett* **2005**, 457.
- ⁷⁴ Ardej-Jakubisiak, M.; Kawecki, R.; Swietlinska, A. *Tetrahedron : Asymmetry.* **2007**, *18*, 2507.
- ⁷⁵ Fan, R.; Pu, D.; Wen, F.; Ye, Y.; Wang, X. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3623.
- ⁷⁶ Verrier, C.; Carret, S.; Poisson, J.-F. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2018**, *6*, 8563.
- ⁷⁷ (a) Strecker, A. *Ann. Chem. Pharm.* **1850**, *75*, 27. (b) Harada, K. *Nature*, **1963**, *200*, 1201.
- ⁷⁸ (a) Iyer, M. S.; Gigstad, K. M.; Namdev, N. D.; Lipton, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4910. (b) Ishitani, H.; Komiyama, S.; Kobayashi, S. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 3186. (c) Krueger, C. A.; Kuntz, K. W.; Dzierba, C. D.; Wirschun, W. G.; Gleason, J. D.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4284. (d) Ishitani, H.; Komiyama, S.; Hasegawa, Y.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 762. (e) Sigman,

- M. S.; Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 1279. (f) Postel, D.; Nhien, A. N. V.; Pillon, M.; Villa, P.; Ronco, G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6403.
- ⁷⁹ Pour une revue : Gröger, H. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2795.
- ⁸⁰ (a) Kunz, H.; Sager, W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 557. b) Kunz, H.; Sager, W. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4397.
- ⁸¹ (a) Davis, F. A.; Reddy, R. E.; Portonovo, P. S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9351. (b) Davis, F. A.; Portonovo, P. S.; Reddy, R. E.; Chiu, Y. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 440. (c) Davis, F. A.; Lee, S.; Zhang, H.; Fanelli, D. L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8704. (d) Kaur, P.; Pindi, S.; Wever, W.; Rajale, T.; Li, G. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4330.
- ⁸² (a) Li, B. F.; Yuan, K.; Zhang, M. J.; Wu, H.; Dai, L. X.; Wang, Q. R.; Hou, X. L. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6264. (b) Harms, K.; Marsch, M.; Oberthür, M.; Schüler, P. *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Rep. Online* **2009**, *65*, o2741.
- ⁸³ Mabic, S.; Cordi, A. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8861.
- ⁸⁴ (a) Nemoto, H.; Ma, R.; Moriguchi, H.; Suzuki, I.; Shibuya, M. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *611*, 445. (b) Nemoto, H.; Moriguchi, H.; Ma, R.; Kawamura, T.; Kamiya, M.; Shibuya, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 383. (c) Yang, K. S.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16148.
- ⁸⁵ Ding, C. H.; Chen, D. D.; Luo, Z. B.; Dai, L. X.; Hou, X. L. *Synlett* **2006**, *8*, 1272.
- ⁸⁶ Chen, B. L.; Wang, B.; Lin, G. Q. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 941.
- ⁸⁷ Lettan, R. B.; Scheidt, K. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3227.
- ⁸⁸ (a) Verrier, C.; Carret, S.; Poisson, J. F. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5122. (b) Verrier, C.; Carret, S.; Poisson, J. F. *Monats. Chem. - Chem. Mon.* **2013**, *144*, 455. (c) Verrier, C.; Carret, S.; Poisson, J. F. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 1875.
- ⁸⁹ Yang, D.; Chen, F.; Dong, Z. M.; Zhang, D. W., *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2221.
- ⁹⁰ Griffith, W. P.; Shoair, A. G.; Suriaatmaja, M. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 3091.
- ⁹¹ Borg, G.; Chino, M.; Ellman, J. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1433.
- ⁹² (a) Luo, Y. C.; Zhang, H. H.; Liu, Y. Z.; Cheng, R. L.; Xu, P. F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1174. (b) Luo, Y. C.; Zhang, H. H.; Xu, P. F. *Synlett* **2009**, *2009*, 833.
- ⁹³ Burkhard, J. A.; Guérot, C.; Knust, H.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 66.
- ⁹⁴ Cacatian, S. *et al.* U.S. 2011/0071126 A1, March 24, **2011**.
- ⁹⁵ (a) Bukhtiyarov, Y. *et al.* U.S. Patent WO 2013/134085 A1, September 12, **2013**. (b) Bukhtiyarov, Y. *et al.* US 2014/0057927 A1, February 27, **2014**.
- ⁹⁶ (a) Amombo, M. O.; Hausherr, A.; Reissig, H. U. *Synlett* **1999**, *1999*, 1871. (b) Hausherr, A.; Reissig, H. U. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 4071. (c) Hausherr, A.; Zimmer, R.; Reissig, H. U. *Synthesis* **2019**, *51*, 486.
- ⁹⁷ Lee, A.; Ellman, J. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3707.
- ⁹⁸ (a) Higashibayashi, S.; Kohno, M.; Goto, T.; Suzuki, K.; Mori, T.; Hashimoto, K.; Nakata, M.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3707. (b) Mori, T.; Higashibayashi, S.; Goto, T.; Kohno, M.; Satouchi, Y.; Shinko, K.; Suzuki, K.; Suzuki, S.; Tohmiya, H.; Hashimoto, K.; Nakata, M. *Chem. - Asian J.* **2008**, *3*, 984.
- ⁹⁹ Swift, M. D.; Sutherland, A. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3889.
- ¹⁰⁰ Liniger, M.; Liu, Y.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 13944.
- ¹⁰¹ Yoshida, K.; Yamaguchi, K.; Sone, T.; Unno, Y.; Asai, A.; Yokosawa, H.; Matsuda, A.; Arisawa, M.; Shuto, S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3571.
- ¹⁰² Mukaiyama, T.; Suzukib, K.; Yamada, T. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 265.
- ¹⁰³ Ichikawa, Y.; Ito, T.; Isobe, M. *Chem. - Eur. J.* **2005**, *11*, 1949.
- ¹⁰⁴ Atobe, M.; Yamazaki, N.; Kibayashi, C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5595
- ¹⁰⁵ Schenkel, L. B.; Ellman, J. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3621.
- ¹⁰⁶ (a) Prakash, G. K. S.; Mandal, M.; Schweizer, S.; Petasis, N. A.; Olah, G. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3718. (b) Evans, J. W.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9948.
- ¹⁰⁷ Schulte, M. L.; Turlington, M. L.; Phatak, S. S.; Harp, J. M.; Stauffer, S. R.; Lindsley, C. W. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 11847.

- ¹⁰⁸ Liu, Z.; Liu, F.; Aldrich, C. C. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6545.
- ¹⁰⁹ (a) Nef, J. U. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1894**, *280*, 263. (b) Noland, W. E. *Chem. Rev.* **1995**, *55*, 137.
- ¹¹⁰ Luo, G.; Chen, L.; Conway, C. M.; Kostich, W.; Macor, J. E.; Dubowchik, G. M. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5982.
- ¹¹¹ Yao, Q.; Yuan, C. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6962.
- ¹¹² Zhang, J.; Blazecka, P. G.; Pflum, D. A.; Bozelak, J.; Vrieze, D.; Colbry, N. L.; Hoge, G.; Boyles, D. C.; Samas, B.; Curran, T. T.; Osuma, A. T.; Johnson, P.; Kesten, S.; Schwarz, J. B.; Goodman, A.; Plummer, M.; Akin, A.; Huang, Y.; Lovdahl, M.; Thorpe, A. J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1167.
- ¹¹³ (a) Son, J. B.; Kim, S. N.; Kim, N. Y.; Hwang, M.; Lee, W. S.; Lee, D. H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010**, *31*, 653. (b) Barrow, J. C. *et al.* U.S Patent WO 2005/103043 A1. 3 November **2005**.
- ¹¹⁴ Bartrum, H. E.; Viceriat, A.; Carret, S.; Poisson, J. F. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1972.
- ¹¹⁵ Kochi, T.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15652.
- ¹¹⁶ Curphey, T. J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6461.
- ¹¹⁷ Young, C. M.; Taylor, J. E.; Smith, A. D. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 4747.
- ¹¹⁸ (a) Colpaert, F.; Mangelinckx, S.; Verniest, G.; De Kimpe, N. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3792. (b) Colpaert, F.; Mangelinckx, S.; Kimpe, N. D. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1904.
- ¹¹⁹ Verrier, C. (2013). Développement de nouvelles méthodologies autour du *tert*-butanesulfinamide et des éthers d'ynols – Vers la synthèse de lycorines, thèse de doctorat, Université Grenoble Alpes.
- ¹²⁰ Fukuyama, T.; Lin, S. C.; Li, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7050.
- ¹²¹ (a) Wu, Z. L.; Li, Z. Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2479. (b) Rossi, J. C.; Marull, M.; Boiteau, L.; Taillades, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 662. (c) Saravanan, S.; Sadhukhan, A.; Khan, N. H.; Kureshy, R. I.; Abdi, S. H. R.; Bajaj, H. C. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4375.
- ¹²² Carreira⁹³ avait également obtenu un mélange de diastéréoisomères inséparables dans un ratio 1:1.
- ¹²³ Marshall, J. A.; Garofalo, A. W. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3675.
- ¹²⁴ (a) Carlsen, P. H. J.; Katsuki, T.; Martin, V. S.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936. (b) Denis, J. N.; Correa, A.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6939. (c) Yang, D.; Zhang, C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4814.
- ¹²⁵ Bérdy, J. *J. Antibiot. (Tokyo)* **2005**, *58*, 1.
- ¹²⁶ (a) Bhushan, R.; Brückner, H. *Amino Acids* **2004**, *27*, 231. (b) Vijayasathy, S.; Prasad, P.; Fremlin, L. J.; Ratnayake, R.; Salim, A. A.; Khalil, Z.; Capon, R. J. *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 421.
- ¹²⁷ (a) Dale, J. A.; Dull, D. L.; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543. (b) Allen, D. A.; Tomaso, A. E.; Priest, O. P.; Hindson, D. F.; Hurlburt, J. L. *J. Chem. Educ.* **2008**, *85*, 698.
- ¹²⁸ Yu, L.; Oikawa, T.; Kitani, S.; Nihira, T.; Bayanmunkh, B.; Panbangred, W.; Igarashi, Y. *J. Antibiot. (Tokyo)* **2014**, *67*, 345.
- ¹²⁹ García-Salcedo, R.; Álvarez-Álvarez, R.; Olano, C.; Cañedo, L.; Braña, A.; Méndez, C.; de la Calle, F.; Salas, J. *Mar. Drugs* **2018**, *16*, 259.
- ¹³⁰ <https://www.diabete.fr/comprendre/diabete/le-diabete-dans-le-monde>
- ¹³¹ Guesnet, P.; Alessandri, J. M.; Astorg, P.; Pifferi, F.; Lavialle, M. *Ol. Corps Gras Lipides* **2005**, *12*, 333.
- ¹³² Dumpala, M.; Srinivas, B.; Radha Krishna, P. *Synlett* **2020**, *31*, 69.
- ¹³³ Frater, G.; Muller, U.; Gunther, W. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1269.
- ¹³⁴ Colpaert, F.; Mangelinckx, S.; Verniest, G.; De Kimpe, N. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3792.
- ¹³⁵ Fukuyama, T.; Tokuyama, H. *Aldrichimica Acta*, **2004**, *37*, 87.
- ¹³⁶ Liebeskind, L. S.; Srogl, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11260.
- ¹³⁷ Liu, H. J.; Shia, K. S.; Shang, X.; Zhu, B. Y. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3803.

- ¹³⁸ Makrerougras, M.; Coffinier, R.; Oger, S.; Chevalier, A.; Sabot, C.; Franck, X. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4146.
- ¹³⁹ Takacs, J. M.; Helle, M. A.; Seely, F. L. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1257.
- ¹⁴⁰ Pan, J. L.; Chen, C.; Ma, Z. G.; Zhou, J.; Wang, L. R.; Zhang, S. Y. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5216.
- ¹⁴¹ (a) Montalbetti, C. A. G. N.; Falque, V. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10827. (b) Valeur, E.; Bradley, M.; *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 606. (c) El-Faham, A.; Albericio, F. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6557.
- ¹⁴² Ulatowski, F.; Jureczak, J. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2014**, *25*, 962.
- ¹⁴³ Chen, J.; Li, J.; Wu, L.; Geng, Y.; Yu, J.; Chong, C.; Wang, M.; Gao, Y.; Bai, C.; Ding, Y.; Chen, Y.; Zhang, Q. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *151*, 601.
- ¹⁴⁴ (a) Seden, P. T.; Charmant, J. P. H.; Willis, C. L. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1637. (b) Muralikrishna, K.; Satyanarayana, V.; Kumar, G. C.; Yadav, J. S. *ChemistrySelect* **2019**, *4*, 3002.
- ¹⁴⁵ Hu, Z.; Wang, C.; Han, W.; Rossi, K. A.; Bozarth, J. M.; Wu, Y.; Sheriff, S.; Myers, J. E.; Luetzgen, J. M.; Seiffert, D. A.; Wexler, R. R.; Quan, M. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 987.
- ¹⁴⁶ (a) Dunetz, J. R.; Xiang, Y.; Baldwin, A.; Ringling, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5048. (b) Dunetz, J. R.; Berliner, M. A.; Xiang, Y.; Houck, T. L.; Salingue, F. H.; Chao, W.; Yuandong, C.; Shenghua, W.; Huang, Y.; Farrand, D.; Boucher, S. J.; Damon, D. B.; Makowski, T. W.; Barrila, M. T.; Chen, R.; Martínez, I. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 1635. (c) Pinzón Martín, S. M.; Medina, R. F.; Iregui Castro, C. A.; Rivera Monroy, Z. J.; García Castañeda, J. E. *Int. J. Pept. Res. Ther.* **2018**, *24*, 291. (d) Ayothiraman, R.; Bandaru, D.; Paranthaman, R.; Fenster, M.; Eastgate, M. D.; Vaidyanathan, R. *Org. Process Res. Dev.* **2019**, *23*, 2510. (e) Hazai, V.; Szabó, T.; Volk, B.; Milen, M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 237.
- ¹⁴⁷ Kunishima, M.; Kawachi, C.; Hioki, K.; Terao, K.; Tani, S. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1551.
- ¹⁴⁸ Kaur, A.; Haghghatbin, M. A.; Hogan, C. F.; New, E. J. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 10510.
- ¹⁴⁹ Nicolaou, K. C.; Estrada, A. A.; Zak, M.; Lee, S. H.; Safina, B. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1378.
- ¹⁵⁰ Evans, D. A.; Britton, T. C.; Ellman, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6141.
- ¹⁵¹ (a) Furlán, R. L. E.; Mata, E. G.; Mascaretti, O. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1998**, 355. (b) Furlán, R. L. E.; Mata, E. G.; Mascaretti, O. A.; Peña, C.; Coba, M. P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13023.
- ¹⁵² Hu, N.; Dong, C.; Zhang, C.; Liang, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 6659.
- ¹⁵³ Fürstner, A.; Kattinig, E.; Lepage, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9194.
- ¹⁵⁴ (a) Laganis, E. D.; Chenard, B. L. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5831. (b) He, C.; Chu, H.; Stratton, T. P.; Kossler, D.; Eberle, K. J.; Flood, D. T.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, jacs.0c06641.
- ¹⁵⁵ Perrin, D. D. ; Purification of laboratory chemicals, by D. D. Perrin, W. L. F. Armarego and Dawn R. Perrin. *Pergamon Press : Oxford, New York*, **1966**.
- ¹⁵⁶ Hewson, A. T.; Richardson, S. K.; Sharpe, D. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1990**, *11*, 2967.

Résumé

Le travail présenté dans ce manuscrit s'intéresse au développement d'une voie de synthèse originale pour préparer des acides α -aminés β -substitués. Ces molécules sont présentes dans différents composés naturels isolés de plantes ou de bactéries. Les intermédiaires clés, les *N*-sulfinylthioimidates, ont été préparés en trois étapes. Puis ils ont été fonctionnalisés en position α et réduits en aldimines α -chirales. L'addition contrôlée sur ces aldimines de divers nucléophile, correspondant à des acides « cachés », a été étudiée. Enfin pour révéler ces acides, des réactions d'hydrolyses et d'oxydations ont été développées. Une fois les différentes étapes optimisées, cette stratégie a été utilisée pour la synthèse totale de l'acide jomthonique un acide α -aminés β -substitués naturel que l'on retrouve dans les bactéries de types *Streptomyces*.

Mots clés: acides α -aminés β -substitués, synthèse totale, produit naturel, *N*-sulfinylthioimidates, acide jomthonique.

Abstract

The work reported in this manuscript concerns the development of an original synthetic strategy for the preparation of β -substituted α -amino acids. These molecules are present in different natural products isolated from plants or bacteria. The key intermediaries, *N*-sulfinylthioimidates, were prepared in three steps. Then they have been functionalized in α position and reduced into α -chiral aldimine. The controlled addition of a variety of nucleophiles, corresponding to «hidden» acids has then been studied. Finally, to reveal the acids, hydrolysis and oxidation reactions have been developed. Once the different transformation optimized, this strategy has been applied to the total synthesis of jomthonic acid natural β -substituted α -amino acids found in *Streptomyces*-type bacteria.

Keywords: β -substituted α -amino acids, total synthesis, natural product, *N*-sulfinylthioimidates, jomthonic acid.