



HAL
open science

**Etudes vers la synthèse totale de la (-)-lémonomycine.
Synthèse d'acides beta-aminés fonctionnalisés par
ouverture nucléophile d'aziridiniums dérivés de la sérine.**

Cédric Couturier

► **To cite this version:**

Cédric Couturier. Etudes vers la synthèse totale de la (-)-lémonomycine. Synthèse d'acides beta-aminés fonctionnalisés par ouverture nucléophile d'aziridiniums dérivés de la sérine.. Génie chimique. Ecole Polytechnique X, 2005. Français. NNT: . pastel-00001605

HAL Id: pastel-00001605

<https://pastel.hal.science/pastel-00001605>

Submitted on 28 Jul 2010

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.

ECOLE POLYTECHNIQUE

THÈSE

présentée
pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR EN SCIENCES

DE L'ECOLE POLYTECHNIQUE

PAR

Cédric COUTURIER

**SUJET : ETUDES VERS LA SYNTHÈSE TOTALE DE LA LEMONOMYCINE
SYNTHÈSE D'ACIDES β -AMINES PAR OUVERTURE NUCLEOPHILE
D'AZIRIDIUMS DERIVES DE LA SERINE**

Soutenue le 17 Octobre 2005 devant la Commission d'examen :

Mr le Professeur	Jean-Yves LALLEMAND
Mr le Professeur	Alexandre ALEXAKIS
Mr le Docteur	Peter I. DALKO
Mr le Docteur	Thierry SCHLAMA
Mr le Docteur	Jieping ZHU

Président
Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Examineur

ECOLE POLYTECHNIQUE

THÈSE

présentée
pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR EN SCIENCES

DE L'ECOLE POLYTECHNIQUE

PAR

Cédric COUTURIER

**SUJET : ETUDES VERS LA SYNTHÈSE TOTALE DE LA LEMONOMYCINE
SYNTHÈSE D'ACIDES β -AMINES PAR OUVERTURE NUCLEOPHILE
D'AZIRIDIUMS DERIVES DE LA SERINE**

Soutenue le 17 Octobre 2005 devant la Commission d'examen :

Mr le Professeur	Jean-Yves LALLEMAND
Mr le Professeur	Alexandre ALEXAKIS
Mr le Docteur	Peter I. DALKO
Mr le Docteur	Thierry SCHLAMA
Mr le Docteur	Jieping ZHU

Président
Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Examineur

REMERCIEMENTS

Ce travail de thèse a été réalisé à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles (ICSN) de Gif-sur-Yvette, dirigé par Monsieur Jean-Yves Lallemand que je tiens à remercier pour m'avoir accueilli au sein de cet institut et dirigé également cette thèse. Il représente le résultat d'une collaboration entre le CNRS et Rhodia.

Mes remerciements vont en premier lieu à Monsieur Jieping Zhu pour ces trois années que je viens de passer dans son laboratoire. J'ai vraiment trop de choses à dire pour te remercier Jieping, mais je dirais tout simplement que cette période a été formidable tant sur le plan scientifique que personnel et je pars vraiment avec d'excellents souvenirs. Tes précieux conseils pour la thèse et pour l'après-thèse ont toujours tenu une place extrêmement importante. Tu as su amener une ambiance exceptionnelle au sein d'un groupe de plus en plus grand et tu as toujours été là dans les moments difficiles. Merci encore pour ton amitié, ta gentillesse, ta disponibilité et tout ce que tu m'as appris.

Je voudrais remercier Monsieur Thierry Schlama de la société Rhodia, pour avoir suivi ce travail de thèse de très près. Thierry, je te remercie pour ta confiance, tes encouragements et tes nombreux conseils dans la réalisation de ce projet.

Je tiens à exprimer toute ma gratitude aux membres du jury, Monsieur Jean-Yves Lallemand, Directeur de l'ICSN, Monsieur Alexandre Alexakis de l'université de Genève, Monsieur Peter I. Dalko de l'ESPCI et bien sur Monsieur Thierry Schlama pour m'avoir fait l'honneur de juger ce travail.

Je remercie tous les membres des services communs de l'ICSN qui contribuent au bon fonctionnement de celui-ci : Monsieur Jean-François Gallard du Service RMN pour les problèmes, Mme Laurence Stephens pour toute sa gentillesse et l'aide qu'elle a pu m'apporter dans les formalités administratives, Mme Fan, le service informatique, le service de masse, le service d'analyse élémentaire, l'administration ainsi que le service documentaire.

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à Madame Michèle Bois-Choussy pour ton accueil chaleureux au laboratoire, ta gentillesse et ta disponibilité.

Mes remerciements vont ensuite à l'ensemble des étudiants de l'ICSN et en particulier à tous mes collègues du labo « ZHU » qui ont contribué à rendre l'ambiance de travail très agréable et avec qui j'ai eu le plaisir de partager de nombreux moments de sympathie.

Je voudrais d'abord remercier les anciens : Angélique Jourdant et Pierre Janvier (merci pour m'avoir accueilli au laboratoire et présenté à l'équipe), Pierre Cristau (un grand merci pour cette année fabuleuse avec toi, ton amitié et tes conseils ont été un grand réconfort, on a beaucoup perdu quand tu es parti du labo mais j'ai quand même gagné un ami), Mickael De Paolis (merci pour ton approche du sujet de synthèse totale et tes conseils en chimie), Guylaine Cuny (merci pour ta sympathie), Aude Fayol (merci pour ton amitié, ta bonne humeur et tes encouragements, j'oublierais jamais nos petits jeux de chimistes), Yanxing Jia (thank you for the three years with you, it was a great pleasure to work near a big chemist), Artur Pinto (merci monsieur L'Equipe et courage les excès arrivent), Jean-Marie Grassot (pour ta bonne humeur et tes superbes blagues), Guillaume Bernadat (merci de m'avoir rejoint sur ce sujet et courage tu vas y arriver), Mélanie Liron (merci d'avoir collaboré avec moi pendant 2 ans, ça n'a pas été facile mais tu devrais t'en sortir en stressant moins), Damien Bonne (mister sel dit le Bucheron, les nombreuses soirées avec toi ont permis de rendre cette thèse plus facile), Christopher Housseman (mon cher Rocco là-encore, que de choses à dire, merci pour toutes les conneries effectuées ensemble et bien sur ton amitié), Tifelle (ta bonne humeur a réchauffé le grand labo) Jérôme Blanchet (Mister grande gueule, ton départ a quand même laissé un vide) et Renaud Lépine (un grand monsieur, toujours prêt à rigoler même si c'est un grand râleur, c'était génial d'être avec toi).

Je remercie également tous les autres membres de l'équipe qui ont partagé cette vie de labo : Florence, Angela, Xavier, Daniela, Christophe et Carine. Merci à tous les post-docs que j'ai pu côtoyer : Xiaochuan, Jinchun, Zuosheng. Enfin je pense aussi aux derniers arrivants de l'équipe : l'ancien Luc, Géraldine, Matthieu et Stéphanie qui ont fait le bon choix en rejoignant l'équipe.

Je dédie très sincèrement ce manuscrit de thèse à mes parents, mes grand-parents et mon frère David qui m'ont toujours aidé, soutenu et encouragé tout au long de mes études. Je ne vous remercierai jamais assez ...

Je remercie très chaleureusement la famille de Ségolène et mes amis pour leur soutien inestimable pendant ces trois dernières années.

Enfin, je te remercie Ségolène pour ton énorme patience, ton amour et tout le reste.

SOMMAIRE

SOMMAIRE

ABRÉVIATIONS	1
PARTIE I : Approche vers la synthèse totale de la lémonomycine	3
Introduction générale	4
Chapitre I : Présentation du sujet de recherche et de son contexte	5
1. Rappels bibliographiques sur la famille des tétrahydroisoquinoléines	5
2. Structures de la lémonomycine et de ses dérivés	7
3. Activités biologiques	9
4. Etudes synthétiques	11
4.1. Synthèse totale de la lémonomycine	11
4.2. Approches synthétiques vers cette structure	13
4.2.1. Synthèse par Fukuyama	13
4.2.2. Autre approche par Fukuyama	15
4.2.3. Approche par Magnus	16
4.3. Synthèse de dérivés	18
4.3.1. Synthèses de la quinocarcine	18
4.3.1.1. Synthèse par Fukuyama	19
4.3.1.2. Synthèse par Garner	19
4.3.1.3. Synthèse par Terashima	20
4.3.1.4. Autres synthèses	21
4.3.2. Synthèse de la tétrazomine	24
Chapitre II : Première stratégie	26
1. Présentation du projet de synthèse	26
1.1. Objectifs	26
1.2. Rétrosynthèse	26
2. Résultats et discussions	28
2.1. Synthèse de l'électrophile pour l'alkylation énantiosélective	28
2.2. Synthèse de l'acide aminé 83 par catalyse énantiosélective	29

2.2.1. Alkylation énantiosélective par les sels de cinchonidine	29
2.2.1.1. Présentation	29
2.2.1.2. Principes et mécanismes	32
2.2.1.3. Les nouveaux PTCs	33
2.2.2. Synthèse de l'acide aminé	101
2.2.3. Détermination de la configuration	36
Synthèse de tétrahydroisoquinoléines	38
2.3.1. Rappels bibliographiques sur les tétrahydroisoquinoléines	38
2.3.2. Réaction de Pictet-Spengler intramoléculaire	42
2.3.3. Aménagements fonctionnels	47
2.4. Synthèse de l'acide γ -carboxy-L-glutamique (L-Gla)	48
2.4.1. Présentation	48
2.4.2. Premières approches	50
2.4.3. Synthèse racémique de l'acide γ -carboxy-L-glutamique	52
2.4.4. Réaction de Knoevenagel par organocatalyse	56
2.4.5. Synthèse asymétrique de l'acide γ -carboxy-L-glutamique	58
2.4.6. Détermination de l'excès énantiomérique	59
2.5. Assemblage de la tétrahydroisoquinoléine et de l'acide	60
2.5.1. Couplage peptidique	60
2.5.2. Réaction de Mannich intramoléculaire	61
2.5.2.1. Les <i>N</i> -acyl-iminiums	61
2.5.2.2. Amidoalkylation intramoléculaire	64
2.5.3. Résultats obtenus	65
2.5.4. Détermination de la structure	66
2.5.5. Mécanisme réactionnel	68
Conclusions du chapitre II	70
Chapitre III : Deuxième stratégie	71
1. Présentation du projet de synthèse	71
1.1. Rétrosynthèse	71
1.2. Réactivité des <i>N</i> -acyliminiums avec les allylsilanes	72
1.2.1. Formation de <i>N</i> -acyliminiums	72

1.2.2. Cyclisation sur des <i>N</i> -acyliminiums	72
2. Synthèse d'allylsilanes par métathèse croisée	75
2.1. Cross-metathesis	75
2.1.1. Principe et mécanisme	76
2.1.2. Catalyseurs de métathèse	77
2.1.3. Cross-metathesis avec l'allylsilane	78
2.2. Synthèse des précurseurs	79
2.3. Synthèse d'allylsilanes	82
3. Assemblage	84
3.1. Couplage peptidique	84
3.2. Réaction intramoléculaire d'un allylsilane sur un <i>N</i> -acyliminium	84
3.3. Mécanisme réactionnel	86
3.4. Autres approches	86
3.5. Réactivité des allylsilanes par voie intermoléculaire	88
Conclusions du chapitre III	94
Chapitre IV : Synthèse de diaza-bicyclo-[3.2.1]octane	95
1. Présentation du projet de synthèse	95
2. Résultats et discussions	96
2.1. Synthèse des précurseurs	96
2.2. Synthèse des aminaux	98
2.3. Réactivité des allylsilanes	99
2.4. Inversion de configuration	101
2.5. Synthèse des précurseurs	102
2.6. Synthèse de diaza-bicyclo-[3.2.1]octane	102
2.7. Discussions	104
2.8. Approche vers la synthèse totale de la lémonomycine	106
Conclusions du chapitre IV	108
Chapitre V : Autres approches pour la synthèse du tétracycle	109

1. Utilisation d'énamides en tant que nucléophiles	109
1.1. Les énamides	109
1.2. Synthèse d'acides aminés fonctionnalisés en β par un énamide	114
1.3. Utilisation de ces énamides dans la synthèse totale	119
2. Approche par Michael Induced Ring Closure	120
2.1. Présentation des MIRC	120
2.2. Synthèse des accepteurs de Michael	121
2.3. Synthèse des sels d'amines	123
2.4. Essais de cyclisation	125
3. Approche par métathèse	126
Chapitre VI : Approche pour la synthèse du sucre 2,6-didéoxy-4-amino	129
1. Synthèse du sucre par Stoltz	129
2. Première approche	131
3. Synthèse de la lactone	132
Conclusions de la partie I	134
PARTIE II : Synthèse de β et α,β-Amino esters par ouverture nucléophile d'un aziridinium dérivé de la sérine.	135
Chapitre I : Présentation du sujet	136
1. Synthèse stéréosélective d'acide α,β -aminés à partir de sérine	136
1.1 Introduction	136
1.2. Formation de déhydroalanine et racémisation	137
1.3. Alkylations de dérivés de sérine	139
2. Réactivité des aziridiniums	145
2.1. Fonctionnalisation régiosélective en α des sérines	145
2.2. Utilisation d'ions aziridiniums en synthèse	147
2.3. Utilisation du groupe protecteur N,N-dibenzyl pour les aziridiniums	149
2.4. Régiosélectivité dans l'ouverture des ions aziridiniums	152

Chapitre 2 : Résultats et discussions	154
1.1. Développement de la méthode	154
1.2. Essai avec le diméthylmalonate	155
1.2.1. Optimisation de la substitution nucléophile	155
1.2.2. Détermination de la structure	156
1.3. Essai avec d'autres nucléophiles	158
1.3.1. Optimisation	158
1.3.2. Détermination de la régiosélectivité et de la régiosélectivité	160
2. Synthèse de β et α,β -Amino esters	162
2.1. Nucléophiles azotés	162
2.2. Nucléophiles soufrés	164
2.3. Synthèse de 1,2 diamines chirales et 2,3-diaminopropionates	164
2.4. Essais one-pot de substitution	166
Conclusions de la partie II	167
PARTIE EXPÉRIMENTALE	169
Tétrahydroisoquinoléine	172
Acide γ -carboxy-L-glutamique (L-Gla)	191
Assemblage de la partie gauche et de la partie droite avec le malonate	199
Allylsilanes	209
Assemblage de la partie gauche et de la partie droite avec l'allylsilane	212
Pyrrolidines	230
Diaza-bicyclo-[3.2.1]octane	237
Enamides	252
Accepteur de Michael	262
Sel d'amine	268
Sucre	277
acide β -aminés et α,β -acide aminés	284
BIBLIOGRAPHIE	313

ABBREVIATIONS :

Unité :

°C	Degré Celsius
g, mg	gramme, milligramme
Hz, MHz	Hertz, Mégahertz
mL, μ L	millilitre, microlitre
mmol, μ mol	millimole, micromole

Autres :

$[\alpha]_D$	Pouvoir rotatoire mesuré avec la raie D du sodium
AcOEt	Acétate d'éthyle
Boc	tert-butoxycarbonyl
CaH ₂	Hydruure de calcium
CHCl ₃	Chloroforme
CDCl ₃	Chloroforme deutéré
CH ₂ Cl ₂	Dichlorométhane
CH ₃ CN	Acétonitrile
δ	Déplacement chimique
DMF	Diméthyleformamide
DMSO	Diméthylesulfoxyde
ee	excès énantiomérique
éq	Equivalent
Et ₂ O	Ether diéthylique
Et ₃ N	Triéthylamine
EtOH	Ethanol
HCl	Acide chlorhydrique
Hept	Heptane
H ₂ SO ₄	Acide sulfurique
IC	Ionisation chimique
IE	Impact Electronique
IR	Infra rouge

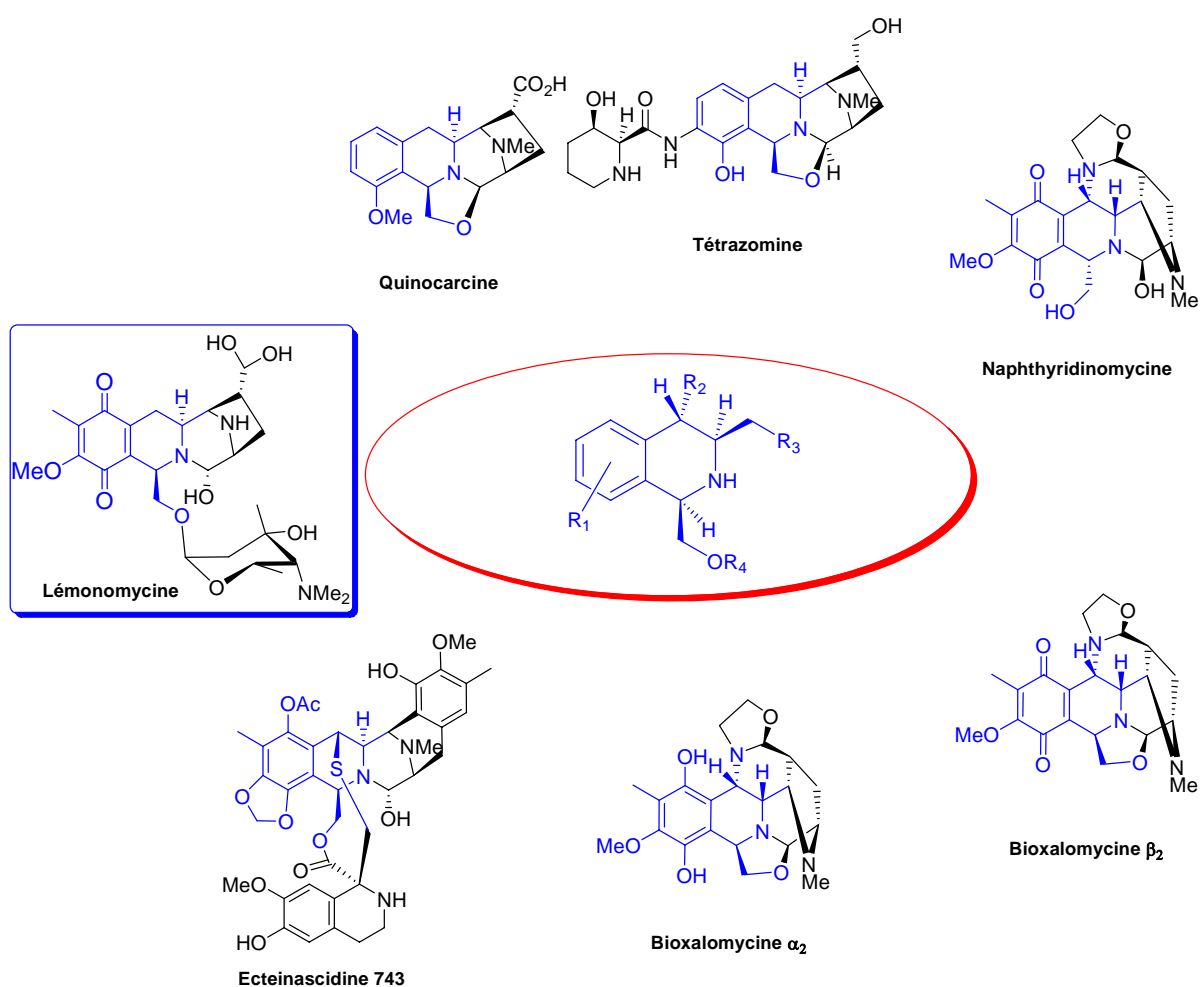
J	Constante de couplage en Hertz
K_2CO_3	Carbonate de potassium
KOH	Hydroxyde de potassium
MeOH	Méthanol
$MgSO_4$	Sulfate de magnésium
$NaBH_4$	Borohydrure de sodium
NaCl	Chlorure de sodium
$NaHCO_3$	Hydrocarbonate de sodium
Na_2CO_3	Carbonate de sodium
Na_2SO_4	Sulfate de sodium
NaH	Hydrure de sodium
NaOH	Hydroxyde de sodium
Na_2SO_4	Sulfate de sodium
$Na_2S_2O_3$	Thiosulfate de sodium
NH_4Cl	Chlorure d'ammonium
PBr_3	Tribromure de phosphore
Pd/C	Palladium sur charbon
$Pd(OH)_2$	Hydroxyde de palladium
P_2O_5	Pentaoxyde de sodium
RMN	Résonance magnétique nucléaire
TBDMSCl	Chlorure de tert-butyldiméthylsilylane
THF	Tétrahydrofurane
TFA	Acide trifluoroacétique

PARTIE I

Approche vers la synthèse totale de la lémonomycine

INTRODUCTION GENERALE

La lutte contre le cancer occupe une place importante dans la recherche thérapeutique mondiale. Parmi les nombreux champs d'investigation, figure l'extraction de molécules produites naturellement afin de les tester sur des cellules cancéreuses. Les tétrahydroisoquinolines trisubstituées, figurant au centre du schéma, constituent un motif chimique sujet à de nombreuses études depuis l'isolement de la naphthyridinomycine en 1974. A ce jour quelques 55 produits naturels de cette famille, dotés d'activités antibiotiques et antitumorales variables, ont été isolés.



Chapitre I : Présentation du sujet de recherche et de son contexte

1. Rappels bibliographiques sur la famille des tétrahydroisoquinoléines

Les tétrahydroisoquinoléines constituent de puissants agents cytotoxiques et possèdent de nombreuses activités biologiques telles que antitumorales et antibiotiques. Les principaux composés de cette famille sont représentés sur la figure suivante (**Figure 1**).

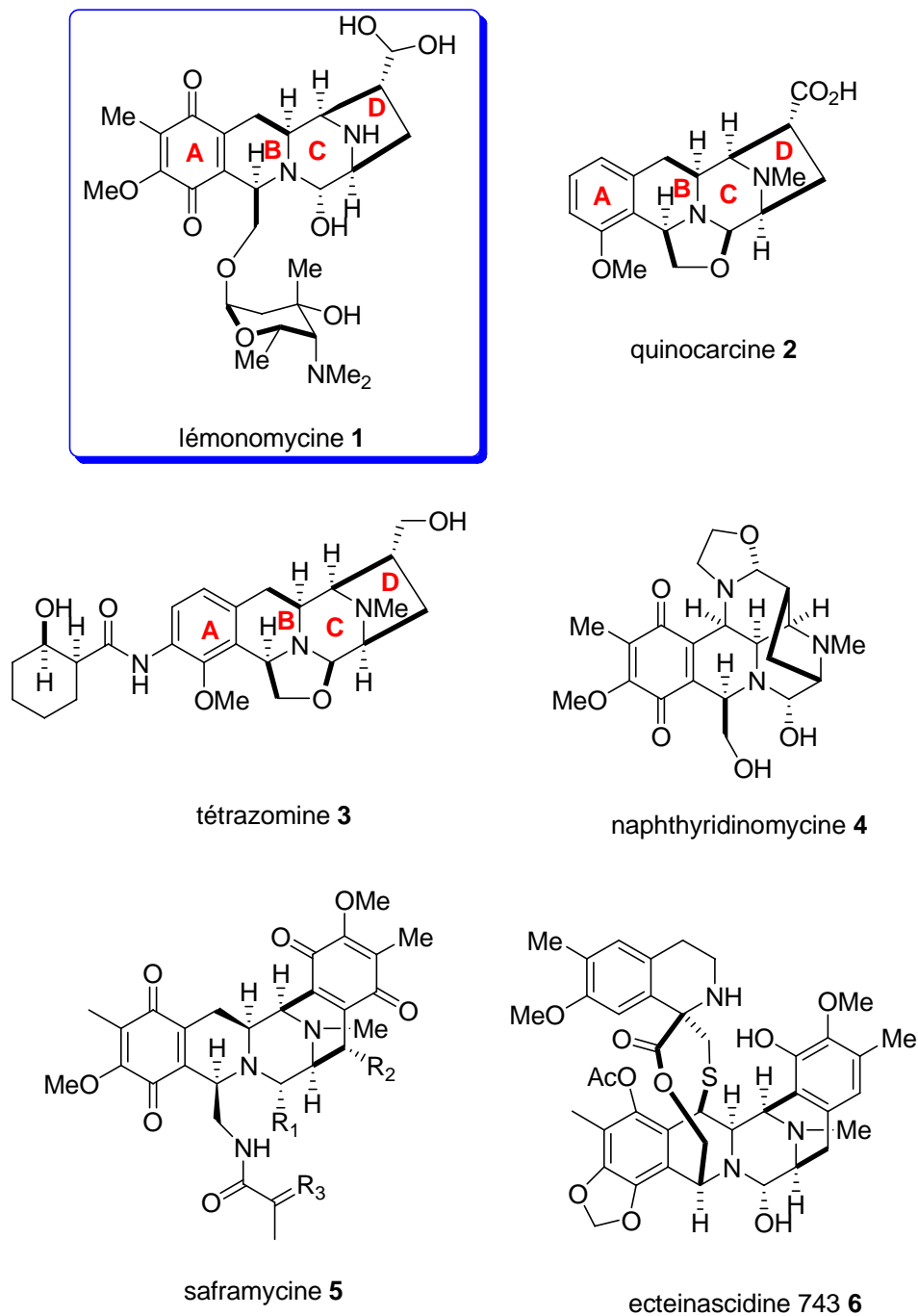


Figure 1

La lémonomycine **1** et ses analogues sont classés dans la famille de la quinocarcine **2** : les principales classes étant ceux de la saframycine **5**, naphthyridinomycine **4**, tétrazomine **3** et ecteinascidine Et 743 **6**. De nombreuses revues traitent de cette grande famille de produits naturels.¹

Depuis 30 ans, plusieurs équipes étudient la famille des tétrahydroisoquinoléines d'un point de vue synthétique et biologique. En effet, ces produits naturels constituent encore une famille sous-étudiée, notamment leur mécanisme d'action. Certaines molécules comme l'ecteinascidine 743 présentent d'intéressantes propriétés biologiques.² On dénombre également de nombreux mécanismes biochimiques comme l'alkylation de l'ADN, les dommages oxydatifs des acides nucléiques, l'inhibition des topoisomérases, la formation de superoxide lors de la dégradation du composé et l'inhibition de la biosynthèse des protéines.

L'avancement des produits tels que la quinocarcine **2** et l'Et 743 **6** dans les différents tests cliniques laissent présumer un grand avenir à cette famille dans la recherche pharmaceutique. En effet, actuellement l'Et 743 **6** est en phase II/III des essais cliniques dans le cadre de thérapie contre le cancer en Europe et aux Etats-Unis.

Les points communs de ces produits naturels sont les motifs tétrahydroisoquinoléine et pipérazino. Ces cycles hétérocycliques relativement simples permettent une grande variété de fonctionnalités et de stéréochimie. L'intérêt biologique et la grande diversité structurale des tétrahydroisoquinoléines en font des cibles de choix pour les chimistes organiciens.

¹ (a) Scott, J. D.; Williams, R. M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1669-1730. (b) Arai, T.; Kubo, A. *The Alkaloids*; Brossi, A., Ed.; Academic Press: New York, 1983; Vol. 21, p 55. (c) Remers, W. A. *The Chemistry of Antitumor Antibiotics*; Wiley: New York, 1988, Vol. 2, p 93. (d) Remers, W. A. *The Chemistry of Antitumor Antibiotics*; Wiley: New York, 1988, Vol. 2, p 120. (e) Kubo, A.; Saito, N. *The Chemistry of Antitumor Antibiotics*; Wiley: New York, 1988, Vol. 2, p 9. (f) Fukuyama, T. *Adv. Heterocycl. Nat. Prod. Synth.* **1992**, *2*, 189. (g) Katoh, T.; Terashima, S. *The Chemistry of Antitumor Antibiotics*; Wiley: New York, 1997, Vol. 19, p 289. (h) Ozturk, T. *The Alkaloids* Brossi, A., Ed.; Academic Press: New York, 2000; Vol. 53, p 119.

² (a) Rinehart, K. L.; Holt, T. G.; Fregeau, N. L.; Stroh, J. G.; Keifer, P. A.; Sun, F.; Li, L. H.; Martin, D. G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4512-4515. (b) Sakai, R.; Rinehart, K. L.; Guan, Y.; Wang, A. H. *J. Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1992**, *89*, 11456-11460. (c) Sakai, R.; Jares-Erijman, E. A.; Manzanares, I.; Elipe, M. V. S.; Rinehart, K. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9017-9023. (d) Rinehart, K. L. *Med. Drug. Rev.* **2000**, 1-27. (e) Wright, A. E.; Forleo, D. A.; Gunawardana, G. P.; Gunasekera, S. P.; Koehn, F. E.; McConnell, O. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4508-4512. (f) Ghielmini, M.; Colli, E.; Erba, E.; Bergamasci, D.; Pampalmona, S.; Jimeno, J.; Faircloth, G.; Sessa, C. *Ann. Oncol.* **1998**, *9*, 989-993. (g) Hendricks, H. R.; Fiebig, H. H.; Giavazzi, R.; Langdon, S. P.; Jimeno, J. M.; Faircloth, G. *Ann. Oncol.* **1999**, *10*, 1233-1240. (h) Jin, S.; Gorfjan, B.; Faircloth, G.; Scotto, K. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2000**, *97*, 6775-6779. (i) Zewail-Foote, M.; Li, V.; Kohn, H.; Bearss, D.; Guzman, M.; Hurley, L. H. *Chem. Biol.* **2001**, *135*, 1-17. (j) Zewail-Foote, M.; Hurley, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6485-6495. (k) Izbicka, E.; Lawrence, R.; Raymond, E.; Eckhardt, G.; Faircloth, G.; Jimeno, J.; Clark, G.; Von Hoff, D. D. *Ann. Oncol.* **1998**, *9*, 981-987.

2. Structures de la lémonomycine et de ses dérivés

Isolation

La lémonomycine **1** est un nouvel agent antibiotique isolé en 1964 par les chercheurs d'American Cyanamid d'une souche de fermentation *Streptomyces candidus* (LL-AP191) par un procédé consistant en une extraction de solvant, une adsorption sur carbone et une précipitation à partir d'un mélange acétone-eau.³ A partir d'une culture de 2000 litres, 4 g d'une poudre jaune-vert ont pu être isolés correspondant à la lémonomycine **1** sous forme de sel.

La caractérisation de **1** n'a pas pu être obtenue mais différentes analyses ont cependant été effectuées. Tout d'abord, le point de fusion de la base libre de **1** est de 200 °C. Le pouvoir rotatoire est de $[\alpha]_D^{25} = -116$ ($c = 0,516$, CHCl_3). Le spectre d'absorption UV montre un pic principal à 270 nm et un autre pic plus large à 300-350 nm. Les analyses élémentaires indiquent une formule brute du type $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_9$. Le spectre infrarouge montre un pic d'absorption à 6,05 μm . Le spectre ^1H -RMN effectué à 60 MHz ne permet pas de caractériser davantage le composé **1**.

Détermination structurale

Bien que la lémonomycine **1** fût isolée en 1964, la détermination de sa structure n'a pu être déterminée qu'en 2000 par les chercheurs de Wyeth-Ayerst qui lui ont découvert d'autres activités antibiotiques.⁴ Après purification par HPLC en phase inverse, de nouvelles analyses furent effectuées. Le pouvoir rotatoire est alors $[\alpha]_D^{25} = -128$ ($c = 0,23$, H_2O) et la formule brute fut établie par spectroscopie de masse (HRMS-ESI) comme étant $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_9$. Le spectre UV montra des bandes d'absorption à 272 et 362 nm et le spectre IR des pics à 3403, 2942, 1655, 1600, 14865, 1451, 1381, 1437 et 1234 cm^{-1} . La caractérisation de **1** (**Figure 2 et 3**) a pu cette fois être effectuée en utilisant des méthodes spectroscopiques (^1H et ^{13}C -RMN).

³ Whaley, H. A.; Patterson, E., L.; Dann, M.; Shay, A. J.; Porter, J. N. *Antimicrob. Agents and Chemother.* **1964**, 8, 83-86.

⁴ He, H.; Shen, B.; Carter, G. T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2067-2071.

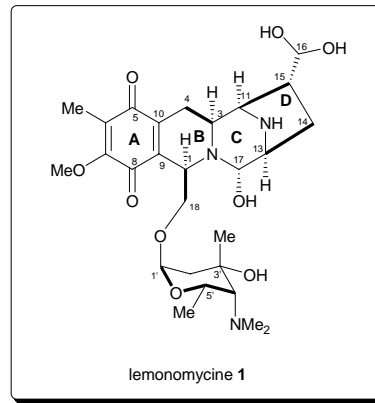
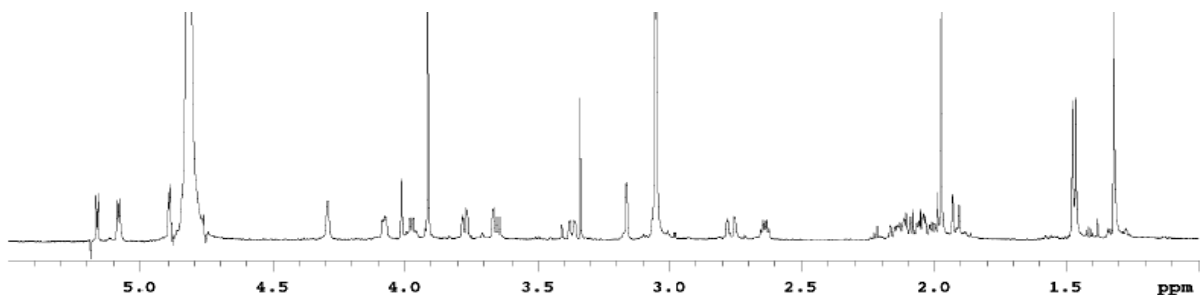


Figure 2

La lémonomycine **1** est constituée de 4 cycles **A**, **B**, **C** et **D** entrelacés, la partie gauche (**A** et **B**) constituant la tétrahydroisoquinoléine et la partie droite (**C** et **D**) le motif diaza-bicyclo-[3.2.1]-octane. La structure de **1** est unique dans cette famille. La présence de la fonction tétrahydroisoquinoléine est courante dans ce genre de molécules et dérive d'une biogénèse à partir de la tyrosine.⁵ La lémonomycine contient en outre 10 centres asymétriques, dont 4 dans le motif sucre. Elle est composée de différentes fonctions, quinone et amines en plus d'un aminal que l'on peut considérer comme acido-labile. La présence d'un aldéhyde masqué en position 16 laisse à penser l'existence de liaisons hydrogène permettant de stabiliser cette fonction instable et inhabituelle. Malgré le nombre important de produits isolés et d'analogues synthétiques, la présence d'un dérivé sucré en position 18 est unique dans cette famille. De plus, ce sucre 2,6-dideoxy-4-amino présent dans la lémonomycine n'a été que très rarement décrit dans la nature.⁶

Figure 3 : Spectre ¹H-RMN de la lémonomycine 1 (D₂O, 500 MHz)

⁵ Arai, T.; Yazawa, K.; Takahashi, K.; Maeda, A.; Mikami, Y. *Antimicrob. Agents and Chemother.* **1985**, *28*, 5-11.

⁶ Isolation de composés comportant le dérivé sucre : (a) Hegde, V. R.; Patel, M. G.; Das, P. R.; Pramanik, B.; Puar, M. S. *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 126-134. (b) Horan, A. C.; Shearer, M. C.; Hegde, V.; Beyazova, M. L.; Brodsky, B. C.; King, A.; Berrie, R.; Cardaci, K.; Nimeck, M. *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 119-125. (c) Sasaki, T.; Otani, T.; Matsumoto, H.; Unemi, N.; Hamada, M.; Takeuchi, T.; Hori, M. *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 715-721. (d) Northcote, P. T.; Siegel, M.; Borders, D. B.; Lee, M. D. *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 901-908. (e) Constatntine, K. L.; Mueller, L.; Huang, S.; Abid, S.; Lam, K. S.; Li, W.; Leet, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7284-7285.

D'un point de vue stéréochimique, la lémonomycine **1** ressemble à ses analogues tels que la quinocarcine **2**, la saframycine **5** ou l'ecteinascidine 743 **6**. Des corrélations ^1H - ^1H et ^1H - ^{13}C ont permis de confirmer la structure de **1** (Figure 3).

Semi-synthèse d'un analogue

Un analogue semi-synthétique de la lémonomycine a été préparé. Le composé **1** a été traité avec de l'acide trifluoroacétique (1 %) dans de l'isopropanol pour donner l'acétal **7** qui est converti immédiatement avec NaCN pour donner l'aminonitrile **8** avec un rendement de 40 % (Schéma 1).

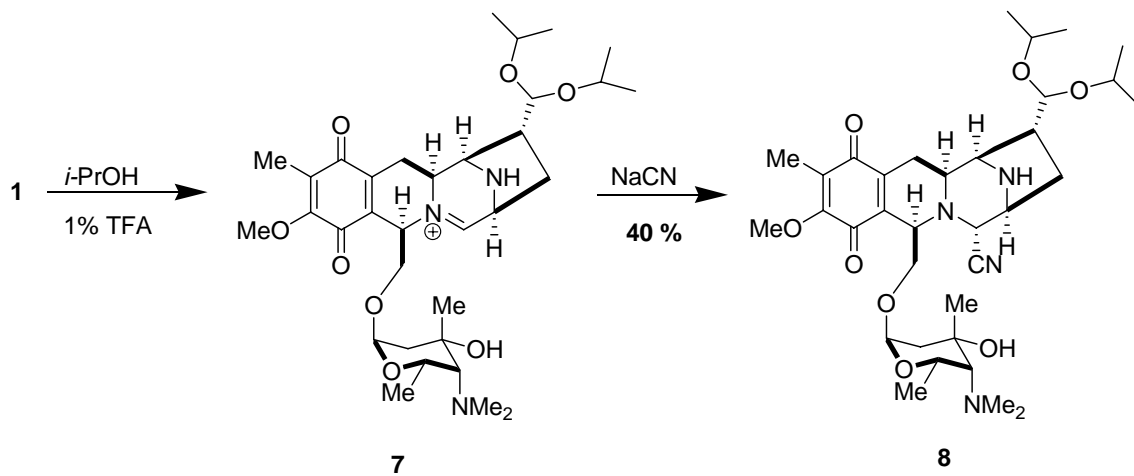


Schéma 1

3. Activités biologiques

Malgré les résultats publiés lors de l'isolement de la lémonomycine **1**, peu d'études biologiques, notamment sur son mécanisme d'action ont été effectuées à ce jour.

L'activité antimicrobienne de la lémonomycine a été démontrée tout d'abord en 1964. Le composé **1** est actif *in vitro* contre les bactéries de type gram-positif et négatif. De plus, **1** montre une bonne activité antimicrobienne contre une série de *staphylococci* et *streptococci* (Tableau 1) comparés à des composés tels que la tétracycline, la pénicilline G ou l'érythromycine (Tableau 2 : Comparaison de MIC). Des expériences ont été réalisées sur la souris et ont montré que le composé **1** les protège d'une infection microbienne quand **1** est injecté par voie orale ou sous-cutanée. En outre, **1** s'est révélé être mortel à des niveaux légèrement supérieurs aux doses thérapeutiques.

Tableau 1 : Activités antimicrobiennes sur différents organismes

Organismes testés	MIC ($\mu\text{g/mL}$)*
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6548P	0,2
<i>Streptococcus faecalis</i> ATCC 8043	0,4
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0,05
<i>Pseudomonas fluorescens</i> ATCC 12633	1,6
<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 9484	0,4
<i>Escherichia coli</i> ATCC 9637	1,6
<i>Salmonella gallinarum</i> (Lederle 604)	0,8
<i>Clostridium sporogenes</i> ATCC 7955	>100
<i>Mycobacterium smegmatis</i> ATCC 607	6,2

* Concentration minimale inhibitrice

En 2000, les chercheurs de Wyeth-Ayerst ont trouvé d'autres activités antibiotiques notamment contre des souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méthicilline (MIC = 0,4 $\mu\text{g/mL}$) et *Enterococcus faecium* résistantes à la vancomycine (MIC = 0,2 $\mu\text{g/mL}$).

Tableau 2 : Comparaison de MIC ($\mu\text{g/mL}$)

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

En plus de l'activité antibiotique, les composés **1** et **8** ont montré une activité *in vitro* contre les lignées cellulaires tumorales du colon chez l'homme (HCT116) et leurs IC₅₀ ont été mesurées respectivement à 0,36 et 0,26 µg/mL.

4. Etudes synthétiques

Etant donné les faibles rendements d'extraction du milieu naturel, l'activité biologique et sa structure nouvelle, de nombreuses équipes ont entrepris la synthèse totale de la lémonomycine. Des équipes comme Magnus, Moloney, Holton ou Fukuyama ont entrepris la synthèse totale mais une seule équipe l'a accomplie pour le moment.

4.1. Synthèse totale de la lémonomycine

Synthèse totale par Stoltz

En 2003, au commencement de nos travaux, l'équipe de Stoltz a effectué la première synthèse totale de la lémonomycine.⁷ (Schéma 2)

La synthèse commence par une cycloaddition dipolaire stéréosélective développée par Joule⁸ entre le dipole obtenu par déprotonation du sel **9** et l'acrylamide **10** dérivé du sultame d'Oppolzer.⁹ Le produit **11** est obtenu après réduction de la fonction amide avec un excès énantiomérique de 94 %. Après protection de la fonction alcool avec un groupement TIPS, l'énamide *Z* **12** est produit par iodation sous forme d'un seul isomère. Un couplage de Suzuki est effectué avec l'acide boronique **13** pour obtenir l'énamide aryle **14** avec 69 % de rendement.¹⁰ Une réduction par hydrogénation catalytique sous haute pression de l'oléfine trisubstituée encombrée suivie d'une reprotection de l'amine par un carbamate et déprotection du phénol ont permis d'obtenir le phénol **15** avec un rendement de 63 %.

Des essais de Pictet-Spengler ont été tentés entre l'amide **15** et le dérivé sucré **17** mais se sont révélés infructueux. Le produit **15** a été converti en amine **16** par protection de l'amide

⁷ Ashley, E. R.; Cruz, E. G.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15000-15001.

⁸ (a) Kiss, M.; Russell-Maynard, J.; Joule, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2187-2190. (b) Allway, P. A.; Sutherland, J. K.; Joule, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4781-4782. (c) Yates, N. D.; Peters, D. A.; Allway, P. A.; Beddeoes, R. L.; Scopes, D. I. C.; Joule, J. A. *Heterocycles* **1995**, *40*, 331-347.

⁹ Travaux similaires: (a) Scott, J. D.; Williams, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2951-2956 et références citées. (b) Garner, P.; Ho, W. B.; Shin, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10742-10753. (c) Thom, C.; Kocienski, P. *Synthesis* **1992**, 582-586.

¹⁰ (a) Godfrey, I. M.; Sargent, M. V.; Elix, J. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1974**, 1353-1354. (b) Luly, J. R.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2745-2752.

par un Boc, réduction avec NaBH_4 ¹¹ et déprotection de l'amine, du phénol et de l'alcool en milieu acide. Des conditions de Pictet-Spengler entre l'amine **16** plus réactive et le sucre **17**¹² ont permis d'obtenir la tétrahydroisoquinoléine **18** avec un rendement de 95 %. Enfin la déprotection de l'amine suivie d'une double oxydation de Swern et d'une oxydation du phénol en quinone ont permis de synthétiser la lémonomyicine **1** avec un rendement de 20 %.

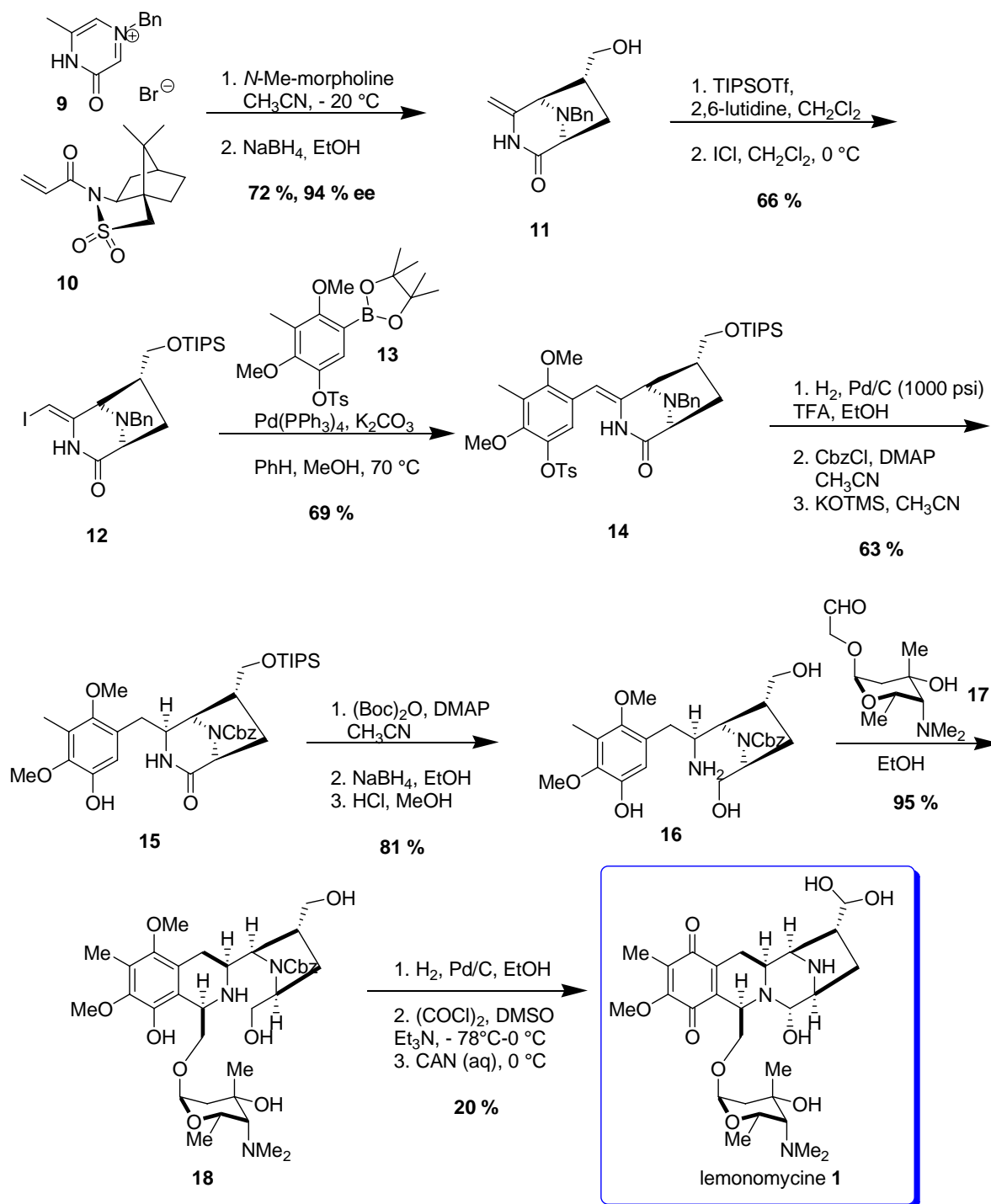


Schéma 2 : Synthèse totale par Stoltz

¹¹ Fukuyama, T.; Yang, L.; Ajeck, K. L.; Sachleben, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3712-3713.

¹² La synthèse de **17** sera discutée dans le chapitre VI.

L'équipe de Stoltz a donc effectué la première synthèse totale de la lémonomycine **1** en 15 étapes linéaires à partir du sel **9**. Cette synthèse convergente a utilisé comme réaction clé une cycloaddition dipolaire asymétrique, un couplage de Suzuki et une réaction de Pictet-Spengler stéréosélective.

4.2. Approches synthétiques vers cette structure

4.2.1. Synthèse par Fukuyama

Une approche synthétique a été développée en 2005 par l'équipe de Fukuyama.¹³ Ces travaux publiés au cours de ma thèse rejoignent de manière significative nos recherches puisqu'ils s'appuient sur une approche commune (Schéma 3). Ces recherches seront décrites dans les chapitres III et IV.

L'équipe de Fukuyama s'appuyant sur leurs études synthétiques de l'ecteinascidine **743** a développé une stratégie efficace pour la synthèse de tétrahydroisoquinoléines via une condensation de Ugi à 4 composants (4-CC) et une réaction de cyclisation intramoléculaire utilisant un allylsilane.¹⁴

Après avoir préparé les deux dérivés d'acide aminés chiraux **19** et **20**,¹⁵ la réaction de Ugi a permis d'obtenir le dipeptide **21** qui est converti directement en milieu acide en énamide cyclique **22** avec un rendement de 73 %. Après transformation en oxazolidinone avec *t*-BuOK puis des étapes de réduction/protection, le composé **23** est obtenu avec un rendement de 68 %.

Une réaction de métathèse croisée effectuée en présence d'allyltriméthylsilane et du catalyseur d'Hoveyda-Grubbs 2^{nde} génération a permis d'obtenir le composé **24** avec un rendement de 51 %. Un traitement avec l'acide de Lewis BF₃.OEt₂ convertit le produit **24** en cation conjugué d'acyliminium puis en dérivé diaza-bicyclo-[3.2.1]octane **25** avec un rendement de 95 %.

Pour construire le système tétracyclique, l'énamide cyclique **25** fut d'abord transformé par un jeu de protection/déprotection, puis oxydé en présence de DMDO puis de CSA en produit **26** avec un rendement de 55 %. Un seul isomère a été obtenu après une réduction sur

¹³ Rikimaru, K.; Mori, K.; Kan, T.; Fukuyama, T. *Chem. Commun.* **2005**, 394-396.

¹⁴ (a) Endo, A.; Yanagisawa, A.; Abe, M.; Tohma, S.; Kan, T.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6552-6554. (b) Kan, T. *J. Syn. Org. Chem. Jpn.* **2003**, *61*, 949. (c) Endo, A.; Kan, T.; Fukuyama, T. *Synlett* **1999**, 1103-1105.

¹⁵ (a) Mori, K.; Rikimaru, T.; Kan, T.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3095-3097. (b) Tohma, S.; Endo, A.; Kan, T.; Fukuyama, T. *Synlett*, **2001**, 1179-1181. (c) Tohma, S.; Rikimaru, K.; Endo, A.; Shimamoto, K.; Kan, T.; Fukuyama, T. *Synthesis*, **2004**, 909-917. (d) López, A.; Pleixats, R. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, *9*, 1967-1977. (e) Rikimaru, K.; Yanagisawa, A.; Kan, T.; Fukuyama, T. *Synlett*, **2004**, 41-44.

la face *exo* la moins encombrée du pseudo acyliminium en présence de TFA. Un changement de groupement protecteur du phénol a permis d'activer le cycle aromatique qui après oxydation de Dess-Martin et cyclisation en milieu acide a permis d'obtenir le composé tétracyclique **27** avec un rendement de 42 %.

Les étapes restantes pour la suite de la synthèse totale sont une élimination de l'alcool, et quelques modifications structurales suivies d'une réaction de glycosidation.

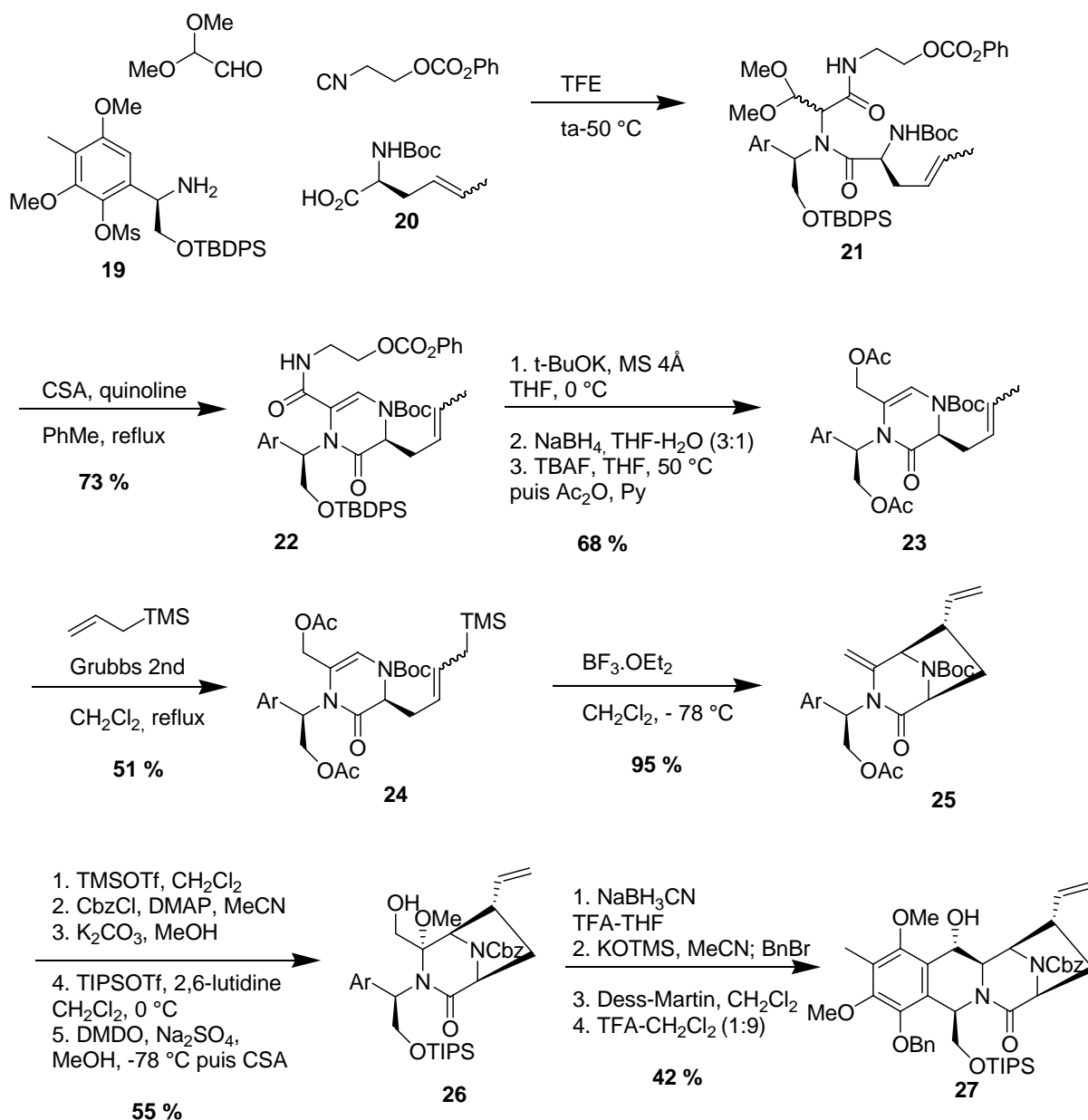


Schéma 3

La synthèse de Fukuyama a permis de construire le motif de type bicyclo[3.2.1.]octane. Les études vers la synthèse totale de la lémonomycine **1** sont en cours de réalisation dans l'équipe de Fukuyama.

4.2.2. Autre approche par Fukuyama

Dans le but de synthétiser un autre composé de la famille des tétrahydroisoquinoléines, la (+)-naphthyridinomycine, l'équipe de Fukuyama a pu en 2004 par la même occasion construire un intermédiaire similaire à leur première stratégie.^{15a} La difficulté dans ce genre de composés étant la construction du bicyclo[3.2.1.]octane, la stratégie envisagée dans cette approche est d'utiliser une réaction Mizoroki-Heck intramoléculaire par l'intermédiaire cette fois d'une catalyse au palladium (Schéma 4).

Après avoir effectué une condensation de Ugi pour synthétiser le composé **29**, plusieurs transformations ont permis d'obtenir l'énamide **30** comportant un motif bromovinyle avec un rendement de 73 %.

Ensuite, après une recherche intensive des conditions de Heck, une catalyse en présence de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ et de Et_3N dans le DMA à 85 °C a permis d'obtenir le composé **31** avec un rendement moyen de 53 %. Une oxydation à l'aide de DMDO puis de CSA suivie d'une réduction du pseudo acyliminium a permis d'obtenir le composé **32**. Ce dernier est très voisin du composé **27** pour la synthèse de la lémonomycine.

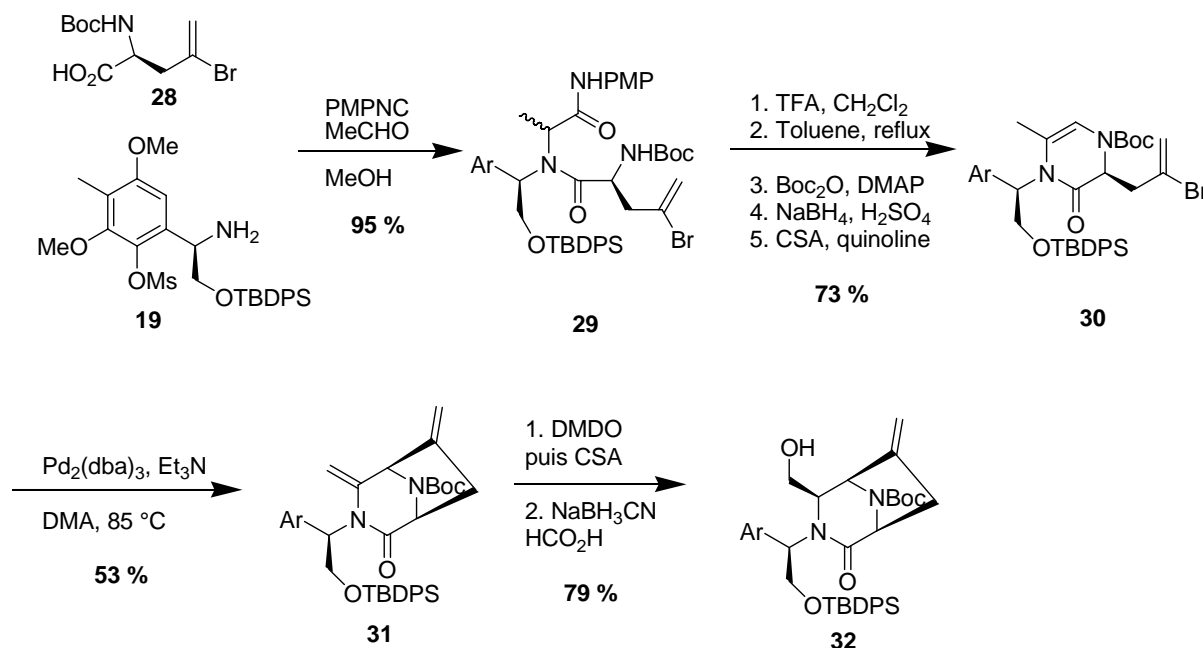


Schéma 4

Fukuyama a décrit une autre méthode pour construire le bicyclo[3.2.1.]octane et s'orienter vers une autre synthèse totale de la (+)-naphthyridinomycine.

4.2.3. Approche par Magnus

De nombreuses équipes ayant entrepris la synthèse totale de la lémonomycine **1**, celle de Magnus a développé une nouvelle approche pour la synthèse de l'amide de la lémonomycinone **1** de manière racémique.¹⁶

Une stratégie pour la formation de tétrahydroisquinoléines 1,3-cis-disubstituées est décrite en utilisant comme première étape la synthèse de l'isoquinoléine **34** suivant la méthode de Larock et à partir de l'imine-*ortho*-iodée **33** et de l'éther silylé propargylique (Schéma 5)¹⁷.

L'addition de benzyloxyméthyllithium en présence de (-)-spartéine suivie de chloroformate d'éthyle conduit après déprotection de l'alcool au composé **35** avec un rendement de 72 % de manière non énantiosélective. Une stratégie utilisant le centre C₁ pour induire une relation cis entre C₁ et C₃ a été utilisée. Une hydrogénation ionique en présence de TFA/Et₃SiH suivie d'une hydrazinolyse a permis d'obtenir le composé **36** via un intermédiaire de type iminium et une addition de l'hydrure sur la face la moins encombrée.

Un couplage avec l'anhydride mixte **37** a permis d'obtenir l'amide **38** avec un rendement de 82 %. Une oxydation de Swern puis une conversion de l'aminal en thioaminal conduit à un mélange de diastéréoisomères **39** avec un rendement de 84 %. Une alkylation de l'amide avec le dérivé iodé suivi d'une reprotonation diastéréosélective par traitement avec le *tert*-butyllithium et BHT donne le composé **40** après déprotection de l'alcool et avec une complète inversion du stéréocentre. Une oxydation de Swern et une formation de l'éther d'énol silylé conduit au composé **41** avec un rendement de 88 %.

La cyclisation du *N*-acyliminium est effectuée en présence de l'agent thiophile AgBF₄ pour donner après déprotection le produit cyclisé **42** avec un rendement de 79 %. Une déprotection de l'amine et une hydratation de l'aldéhyde suivie d'une oxydation du phénol conduit à l'amide de la lémonomycinone **43** avec un rendement de 35 % sous forme racémique.

¹⁶ (a) Magnus, P.; Matthews, K. S.; Lynch, V. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2181-2184. (b) Magnus, P.; Matthews, K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12476-12477.

¹⁷ Roesch, K. R.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 86-94.

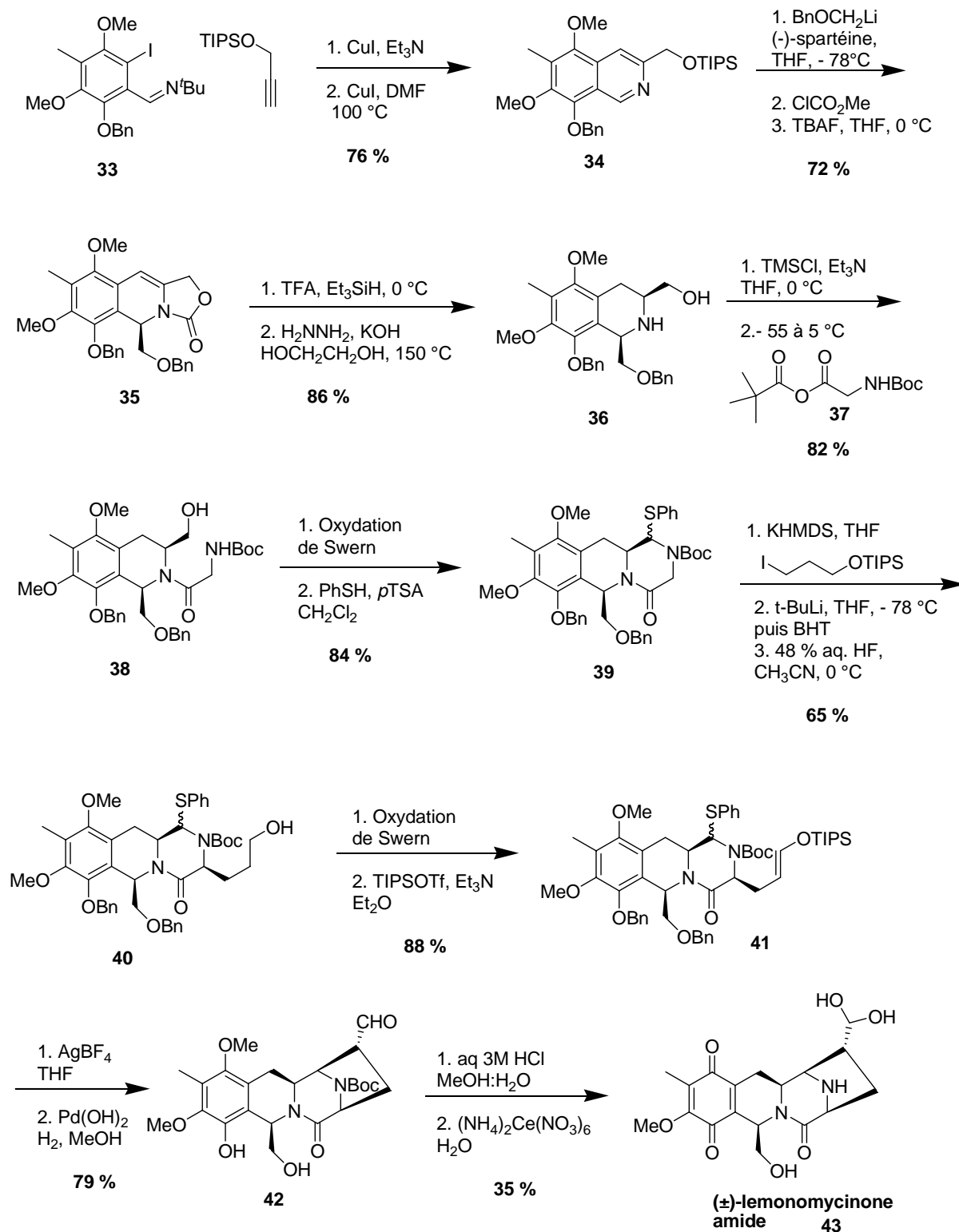


Schéma 5

L'équipe de Magnus poursuit actuellement la synthèse totale de la lémonomycine 1.

4.3. Synthèse de dérivés

De nombreux composés issus de cette famille ont une structure voisine de la lémonomycine **1**. On peut citer par exemple la quinocarcine **2** ou la tétrazomine **3**. Les produits naturels comme la naphthridinomycine **4**¹⁸ ou la cyanocycline A **44**¹⁹ ne seront que très peu décrits dans ce manuscrit bien qu'ils comportent des motifs structuraux très semblables et des voies de synthèse très intéressantes (Schéma 6).

Du fait de l'existence de nombreux composés apparentés, leurs synthèses ont été beaucoup étudiées. Les différentes étapes-clés notamment la construction des cycles tétrahydroisoquinoléine et pyrrolidine vont être décrites pour ces produits naturels, la difficulté majeure restant l'élaboration du motif diazabicyclo[3.2.1.]octane.

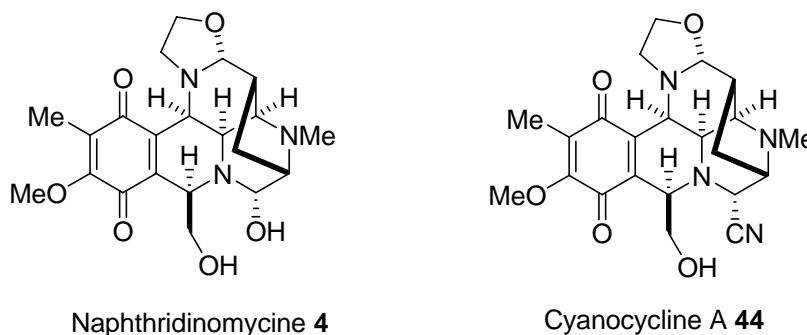


Schéma 6

4.3.1. Synthèses de la quinocarcine

La quinocarcine **2** est un puissant antibiotique et antitumoral isolé en 1983 à partir de *Spreptomyces melanovinaceus nov. Sp* et sa structure a été déterminée par comparaison RMN avec son dérivé le quinocarcinol. Du fait de ses propriétés biologiques, **2** a passé quelques tests cliniques au Japon et a donc été beaucoup étudié d'une manière synthétique. Sa stéréochimie a été confirmée en 1992 lors de la synthèse totale par Garner.²⁰

¹⁸ (a) Parker, K. A.; Cohen, I. D.; Babine, R. E. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3543-3546. (b) Danishefsky, S.; O'Neill, B. T.; Taniyama, E.; Vaughan, K. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4199-4202. (c) Danishefsky, S.; O'Neill, B. T.; Springer, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4203-4205.

¹⁹ (a) Evans, D. A.; Biller, S. A. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1907-1910. (b) Evans, D. A.; Biller, S. A. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1911-1914. (c) Evans, D. A.; Illig, C. R.; Saddler, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2478-2479. (d) Fukuyama, T.; Laird, A. A. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 6173-6176. (e) Fukuyama, T.; Li, L.; Laird, A. A.; Frank, R. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1587-1589.

²⁰ (a) Garner, P.; Ho, W. B.; Shin, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2767-2768. (b) Garner, P.; Ho, W. B.; Shin, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10742-10753.

4.3.1.1. Synthèse par Fukuyama

La première synthèse totale a été réalisée en 1988 par Fukuyama mais de manière racémique (Schéma 7).²¹ Après avoir préparé les composés **45** et **46**, une condensation suivie d'une aminolyse et d'une activation sélective de l'amide permet d'obtenir le dicétopipérazine **47** avec un rendement de 66 %. Le système diazabicyclo[3.2.1.] **48** est construit par une réduction partielle de l'amide puis d'une cyclisation sur le *N*-acyliminium avec HgCl_2 et enfin d'une réduction de l'aldéhyde résultant.

Après quelques aménagements fonctionnels dont une libération de l'amine plus réactive, le composé **49** est obtenu. Après déprotection de l'amine, la réaction de Pictet-Spengler permet d'obtenir la tétrahydroisoquinoléine **50** avec un rendement de 86 %. Une acylation sélective du phénol **50** est suivie d'une oxydation de Swern puis d'un traitement avec TMSCN , ce qui permet d'obtenir la structure tétracyclique **51**. Enfin, après plusieurs étapes, la D,L-quinocarcine **2** est obtenue.

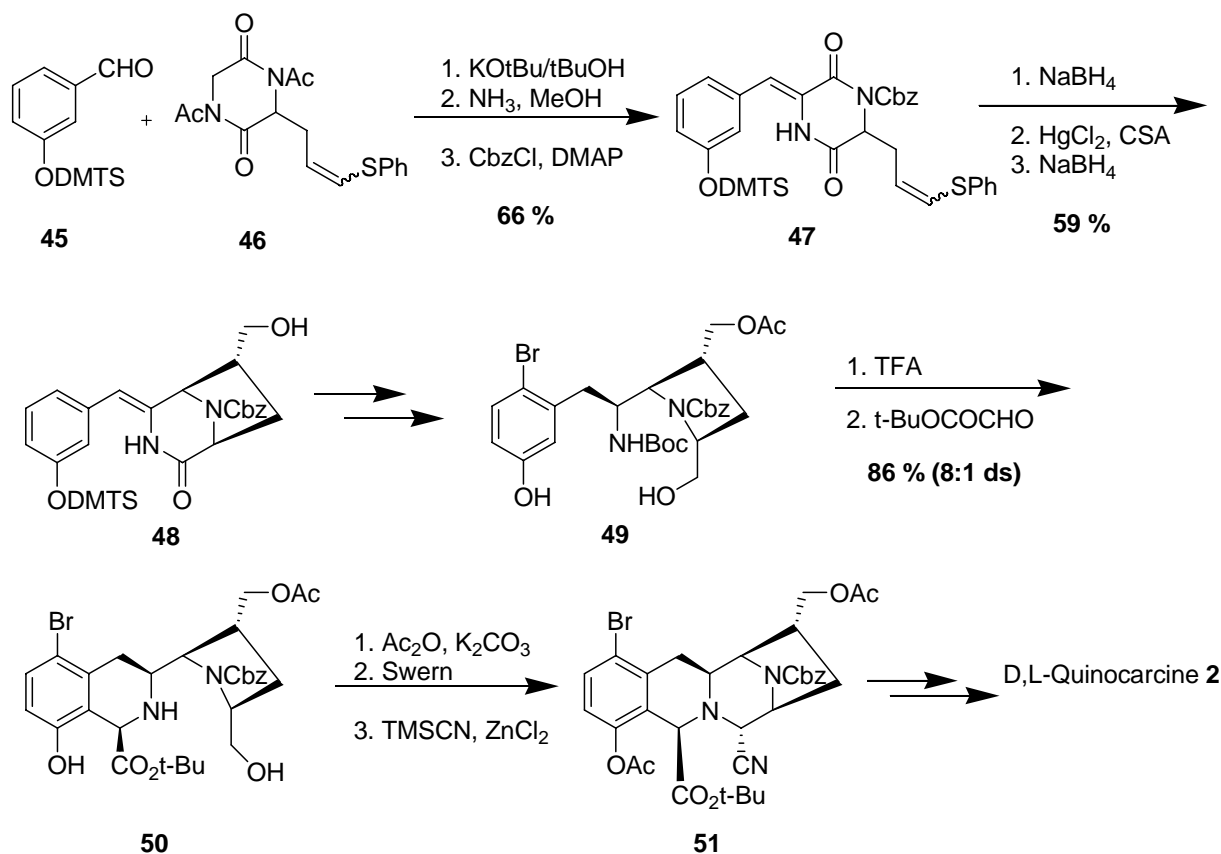


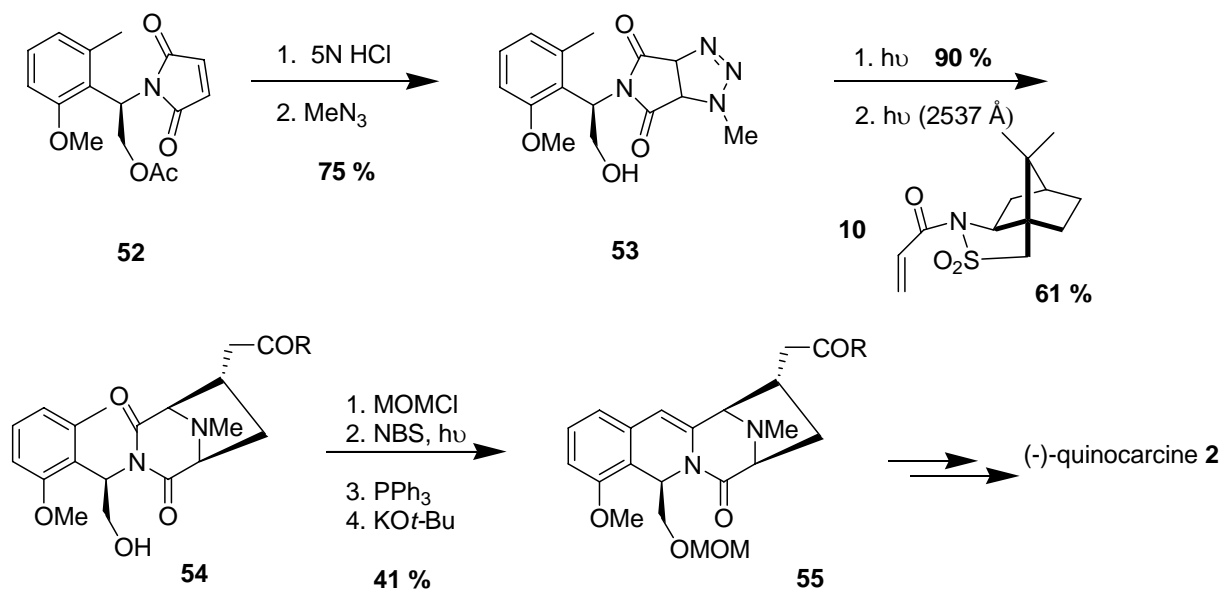
Schéma 7

²¹ Fukuyama, T.; Nunes, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5196-5198.

4.3.1.2. Synthèse par Garner

En 1992, l'équipe de Garner a réalisé la première synthèse totale asymétrique de la (-)-quinocarcine **2** (Schéma 8).²⁰

Après plusieurs étapes, le composé **52** est obtenu. Une hydrolyse de l'acétate suivie d'un traitement avec MeN₃ permet d'obtenir la triazolone **53** avec un rendement de 75 %. Une irradiation sous haute pression à l'aide d'une lampe au mercure permet l'extrusion d'azote. Une seconde irradiation de l'ylure d'azométhine avec le sultame d'Oppolzer **10** permet l'obtention du composé bicyclique **54** par une attaque *exo*-si sur l'oléfine. Après quelques aménagements fonctionnels, une cyclisation intramoléculaire de Wittig conduit au tétracycle **55** avec un rendement de 41 %. Enfin la (-)-quinocarcine **2** est obtenue après quelques aménagements fonctionnels.

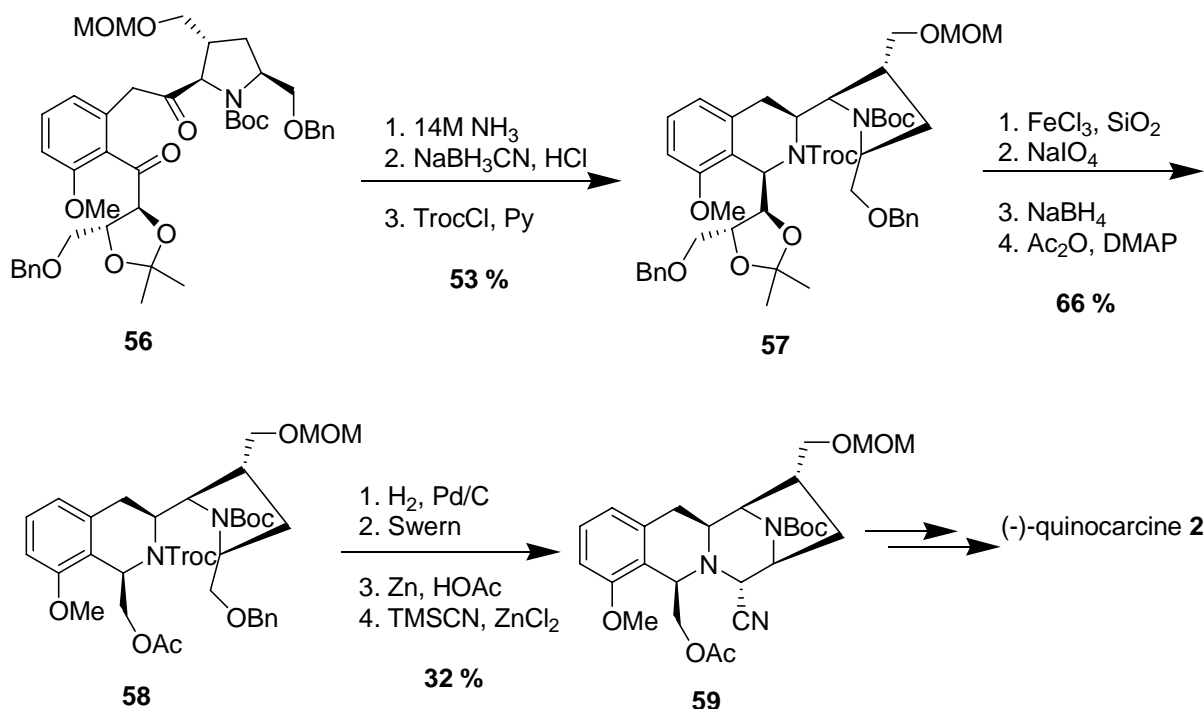


4.3.1.3. Synthèse par Terashima

Terashima a reporté dans une série de publications la synthèse de la (-)-quinocarcine **2** ainsi que les énantiomères et certains analogues (Schéma 9).²²

²² (a) Saito, S.; Tamura, O.; Kobayashi, Y.; Matsuda, F.; Katoh, T.; Terashima, S. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6193-6208. (b) Saito, S.; Tanaka, K.; Nakatani, K.; Matsuda, F.; Katoh, T.; Terashima, S. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6209-6220. (c) Katoh, T.; Nagata, Y.; Kobayashi, Y.; Arai, K.; Minami, J.; Terashima, S. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6221-6238. (d) Katoh, T.; Kirihara, M.; Nagata, Y.; Kobayashi, Y.; Arai, K.; Minami, J.; Terashima, S. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6239-6258. (e) Katoh, T.; Kirihara, M.; Yoshino, T.; Tamura, O.; Ikeuchi, F.; Natakani, K.; Matsuda, F.; Yamada, K.; Gomi, K.; Ashizawa, T.; Terashima, S. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6259-6270. (f) Katoh, T.; Terashima, S. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 703-706.

Différentes réactions ont permis d'accéder au composé **56**. Un traitement avec de l'ammoniaque et une réduction suivie d'une protection de l'amine ont conduit à la cyclisation de **56** en tétrahydroisoquinoléine **57**. Une déprotection du diol et un clivage oxydatif ont libéré l'aldéhyde qui a été réduit et protégé en composé **58**. Enfin les étapes habituelles de déprotection, oxydation et substitution nucléophile en présence de TMS-CN permettent d'obtenir le tétracycle **59**, précurseur de la quinocarcine **2**.



4.3.1.4. Autres synthèses

Différentes approches ont été étudiées par plusieurs équipes pour synthétiser le motif tétracyclique.

Approche de Danishefsky

La première synthèse du quinocarcinol a été développée en 1985 par Danishefsky.²³ Un couplage peptidique entre l'amine secondaire **60** et l'acide **61** suivi d'une oxydation de Swern permettent d'obtenir le composé **62** en tant que mélange de diastéréoisomères avec un rendement de 83 %. Le tétracycle **63** est obtenu par un traitement avec l'acide de Lewis

²³ Danishefsky, S. J.; Harrison, P. J.; Webb, R. R.; O'Neill, B. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1421-1423.

$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ avec la bonne stéréochimie. Enfin le quinocarcinol **64** est obtenu après quelques étapes supplémentaires (Schéma 10).

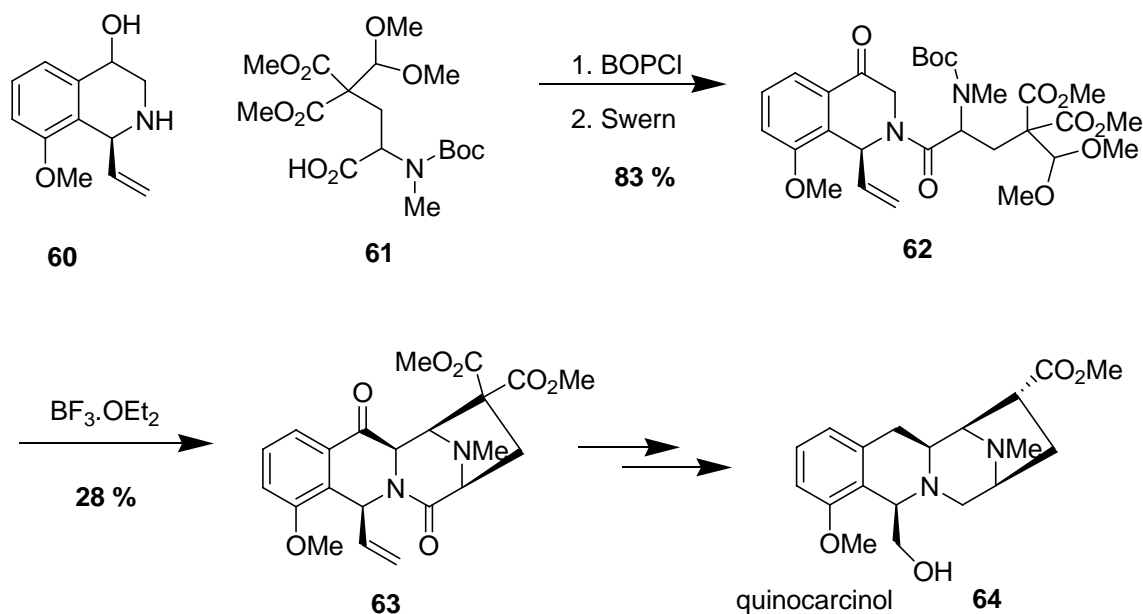


Schéma 10

Approche de Williams

Williams a utilisé une méthode originale pour la synthèse de dérivés pyrrolidines : une cycloaddition dipolaire par l'intermédiaire d'un ylure d'azométhine généré par une oxydation au NBS.²⁴ Par exemple, lors de la synthèse vers **2**, le composé tricyclique **65** est traité avec du NBS pour une oxydation allylique de l'amine. Puis une déprotonation de l'iminium avec de la triéthylamine génère l'ylure d'azométhine qui, en présence d'acrylate de méthyle, permet d'obtenir le produit cyclisé **66** avec un bon ratio de diastéréoisomères (Schéma 11).

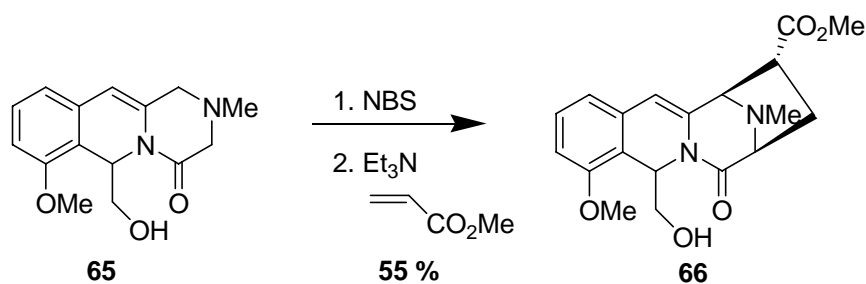


Schéma 11

²⁴ (a) Flanagan, M. E.; Williams, R. M. *J. Org. Chem.* **1995**, *69*, 6791-6797. (b) Williams, R. M.; Ehrlich, P. P.; Zhai, W.; Hendrix, J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2615-2617.

Approche d'Hirata

En 1987, Hirata a publié une approche synthétique vers la quinocarcine **2** par une réaction de type Mannich intramoléculaire (Schéma 12).²⁵ A partir du dérivé de l'acide glutamique racémique **68** et de la tétrahydroisoquinoléine **67**, le produit **69** est obtenu par un couplage peptidique suivi d'une oxydation de Swern. Une cyclisation a été accomplie à l'aide de l'acide de Lewis TiCl_4 en donnant la structure tétracyclique **70** avec un rendement de 46 % de manière non diastéréosélective. On peut remarquer que l'utilisation d'un malonate ($Z = \text{CO}_2\text{Me}$) est nécessaire à la cyclisation par un rapport à un monoester ($Z = \text{H}$).

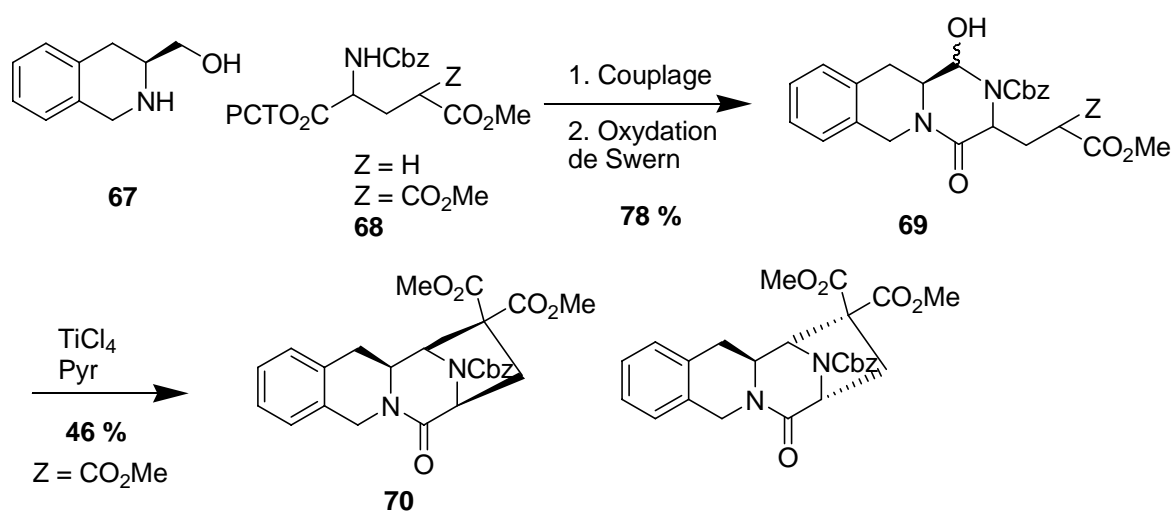


Schéma 12

Approche de Weinreb

En 1990, Weinreb a rapporté une étude vers la synthèse de la quinocarcine (Schéma 13) en utilisant une cyclisation de type *N*-acyliminium.²⁶

L'étape clé est une cyclisation d'un vinyléther silylé **71** sur un *N*-acyliminium à l'aide de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ pour donner le composé tricyclique désiré. Une isomérisation de la fonction allyle suivie d'une ozonolyse et d'une hydrolyse de la fonction formyle permettent d'obtenir le composé **72** avec un rendement de 34 % sur les 4 étapes.

²⁵ Saito, H.; Hirata, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4065-4068.

²⁶ Lessen, T. A.; Demko, D. M.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2105-2108.

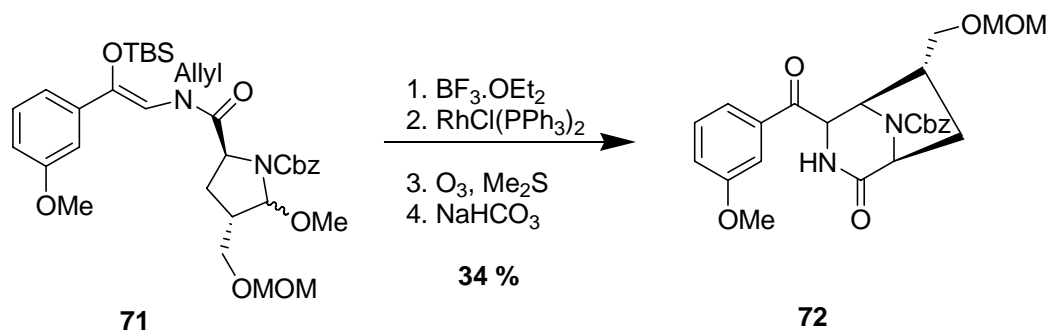


Schéma 13

4.3.2. Synthèse de la tétrazomine

La tétrazomine **3** a été isolée en 1991 par Yamanouchi Pharmaceutical Company au Japon à partir de *Saccharothrix mutabilis* subsp. *chichijimaensis* et a été caractérisée par spectroscopie RMN.²⁷ La tétrazomine possède des propriétés cytotoxiques et antimicrobiennes.

La première synthèse totale de la tétrazomine **3** a été effectuée par Williams (Schéma 14).²⁸ A partir du composé **73**, le produit bicyclique a été synthétisé par réduction de la fonction nitro, hydrolyse de l'acétal et cyclisation en milieu acide puis protection de la fonction amine primaire et déprotection de la fonction amine secondaire et enfin alkylation pour donner le composé **74** avec un rendement de 86 %.

Le traitement de **74** avec AgOCOCF_3 en présence de TFA et TFAA a permis d'obtenir une cyclisation de l'ion iminium. Le composé tricyclique est traité avec du NBS pour une oxydation allylique de l'amine. Puis une déprotonation de l'iminium avec de la triéthylamine génère l'ylure d'azométhine qui en présence d'acrylate de méthyle permet d'obtenir le produit cyclisé **75** avec un rendement de 41 %. Enfin une hydrogénation de la double liaison en présence de Ni de Raney et sous pression d'hydrogène (100 psi) suivie d'une oxydation de Swern et d'une isomérisation de l'aldéhyde avec DBU ont permis d'obtenir le composé tétracyclique **76** avec la bonne stéréochimie après réduction avec un rendement de 44 %. Ensuite plusieurs étapes ont permis de synthétiser la tétrazomine **3**.

²⁷ (a) Suzuki, K.; Sato, T.; Morioka, M.; Nagai, K.; Abe, K.; Yamaguchi, H.; Saito, T. *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 479. (b) Sato, T.; Hirayama, F.; Saito, T.; Kaniwa, H. *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 1367.

²⁸ (a) Scott, J. D.; Tipple, T. N.; Williams, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3659-3662. (b) Scott, J. D.; Williams, R. M. *Angew. Chem.* **2001**, *40*, 1463. (c) Scott, J. D.; Williams, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2951-2956. (d) Scott, J. D.; Williams, R. M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8413-8416.

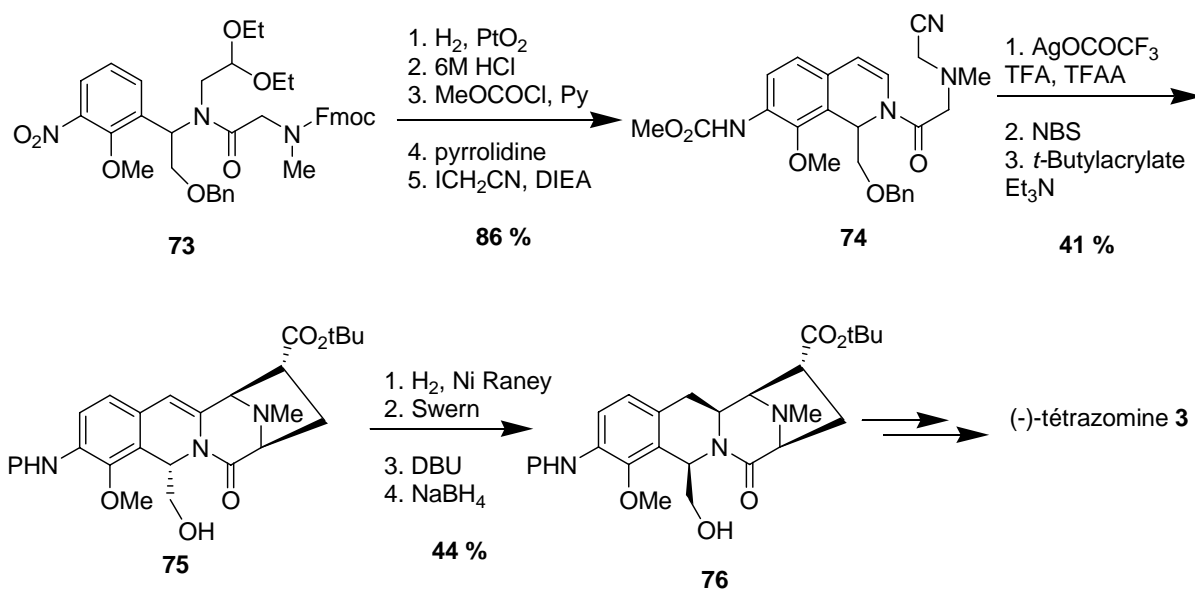


Schéma 14

En résumé, de nombreuses stratégies ont été envisagées pour la synthèse de composés de la famille des tétrahydroisoquinoléines. De nombreuses méthodes pour la construction des structures tétracycliques ne seront pas traitées dans ce manuscrit.²⁹

²⁹ (a) Kaufman, T. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1996**, 2497-2505. (b) Ponzo, V. L.; Kaufman, T. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1997**, 3131-3134. (c) Wipf, P.; Hopkins, C. R. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3133-3139. (d) Kurihara, H.; Mishima, H. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3639-3640. (e) Ferraccioli, R.; Carenzi, D.; Catellani, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6903-6907. (f) Tang, Y.-F.; Liu, Z.-Z.; Chen, S.-Z. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7091-7094. (g) Koepler, O.; Laschat, S.; Baro, A.; Fischer, P.; Miehlisch, B.; Hotfilder, M.; leViseur, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3611-3622.

Chapitre II : Première stratégie

1 Présentation du projet de synthèse

1.1. Objectifs

Au sein du laboratoire, de nombreux travaux concernent la synthèse de molécules de la famille des tétrahydroisoquinoléines.³⁰ Par exemple, des études sont encore actuellement en cours vers la synthèse totale de l'ecteinascidine **743 6** et de la quinocarcine **2**.

L'objectif de ce travail consiste donc à réaliser une synthèse totale de la lémonomycine **1**, en utilisant une stratégie qui repose sur des étapes clés de cyclisation de type Mannich et Pictet-Spengler. Lors de l'avancement de nos travaux, **1** a été synthétisé par l'équipe de Stoltz d'une manière élégante et en peu d'étapes.

1.2. Rétrosynthèse

Dans notre rétrosynthèse et à l'inverse de la stratégie de Stoltz, nous avons décidé d'utiliser la réaction de glycosidation pour incorporer le dérivé aminopyranose (Schéma 15).

La lémonomycine **1** serait obtenue à partir de l'aglycone **77** et du sucre **78** issu de la D-thréonine. L'aglycone après quelques aménagements fonctionnels proviendrait du tétracycle **79**. Ce composé cyclique serait issu du lactol **80** par une cyclisation de type Mannich utilisant un malonate comme nucléophile carboné et un *N*-acyliminium comme électrophile. Cette stratégie s'appuie sur les études synthétiques effectuées par Hirata.²⁵ Par un couplage peptidique, la jonction entre l'amine secondaire **81** et l'acide **82** fournirait le composé **80** après réduction sélective de la lactone.

Pour synthétiser l'amine **81**, nous utiliserons une réaction de cyclisation de type Pictet-Spengler où le centre asymétrique en C₁ serait contrôlé par le centre en C₃. L'acide aminé **83** sera synthétisé par une réaction d'alkylation énantiosélective par transfert de phase et utilisant

³⁰ (a) Chen, X.; Chen, J.; De Paolis, M.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4397-4408. (b) De Paolis, M.; Chiaroni, A.; Zhu, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2003**, 2896-2897. (c) De Paolis, M.; Chen, X.; Zhu, J. *Synlett* **2004**, 729-731. (d) De Paolis, M.; Blankenstein, J.; Bois-Choussy, M.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1235-1238.

comme catalyseur le sel de cinchonidine et à partir d'un dérivé bromé. Enfin le substrat de départ de notre synthèse sera le 2,6-diméthoxytoluène.

L'acide **82** sera synthétisé par une réaction de Knoevenagel entre le diméthylmalonate et l'aldéhyde de Garner **84** issu de la D-sérine.

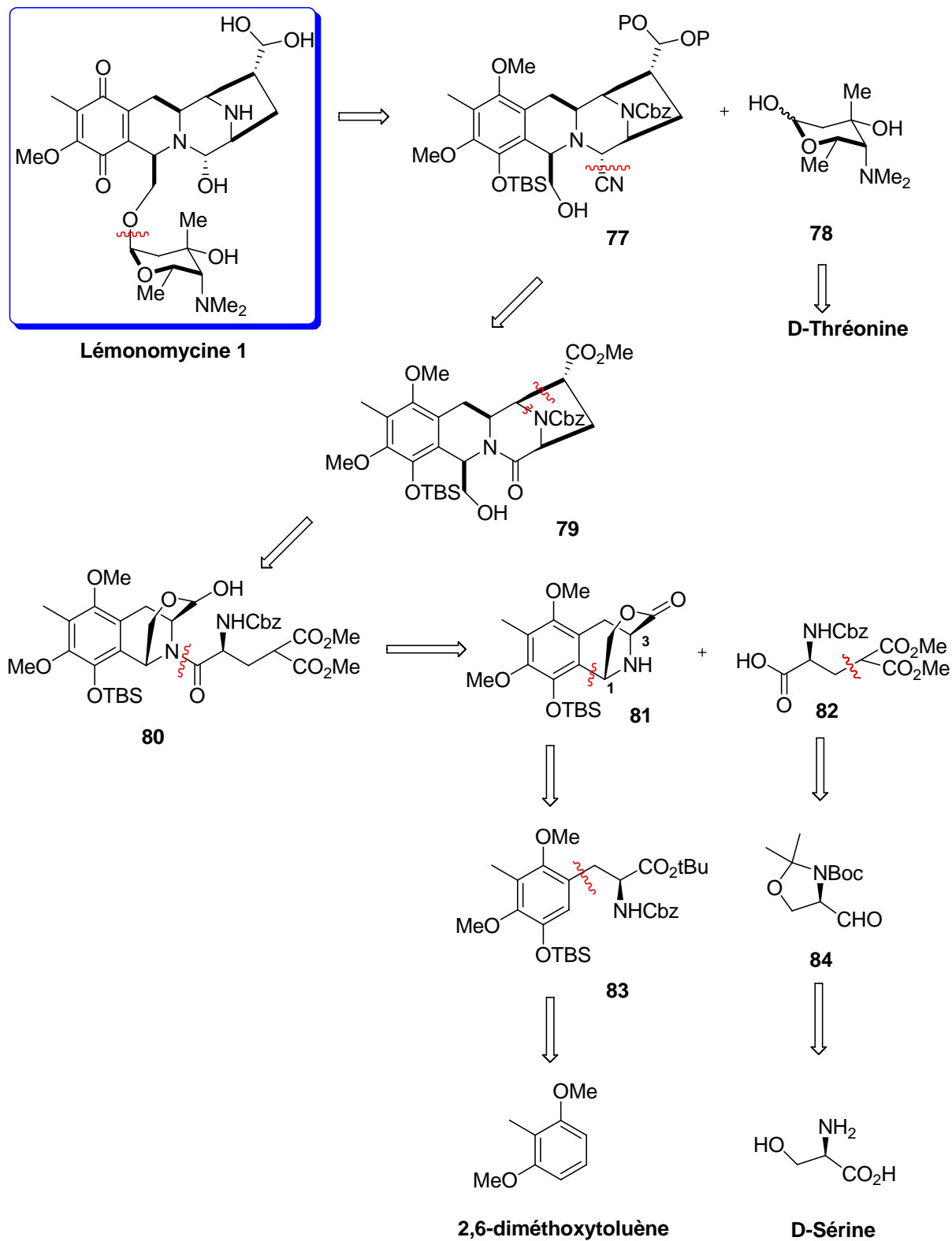


Schéma 15

2. Résultats et discussions

2.1. Synthèse de l'électrophile pour l'alkylation énantiosélective

Notre substrat de départ est le 2,6-diméthoxytoluène et constitue un composé souvent utilisé dans la synthèse de ce genre de produits naturels (**Schéma 16**).³¹

Les premières étapes suivent un protocole déjà décrit.³² L'aldéhyde aromatique **85** est produit par une réaction de Vilsmeier-Haack en présence de DMF et de POCl₃ avec un rendement de 90 %. Ensuite une oxydation de Baeyer-Villiger en présence de *m*CPBA permet d'obtenir, après hydrolyse du formate en milieu basique, le phénol **86** avec un rendement de 97 % sur les deux étapes.³³

Le groupement TBDMS a été choisi pour protéger le phénol du fait de sa relative stabilité à des conditions acides de Lewis et de Brønsted mais aussi basiques. De plus, ce groupement a été préféré à un groupement benzyle du fait de l'utilisation d'un carbamate Cbz pour la protection d'une amine dans la suite de la synthèse. La protection a été effectuée en présence de TBDMSCl et d'imidazole dans le DMF pour fournir le produit **87** avec un rendement de 99 %.

Une bromation régiosélective en présence de brome Br₂ et de pyridine dans le DMF a permis d'obtenir le composé **88** avec un rendement de 92 %. Cette sélectivité s'explique par un encombrement stérique en α du phénol silylé et par un effet électronique des groupements donateurs sur le cycle aromatique. Dans cette réaction, 2 équivalents de brome et de pyridine sont nécessaires à la bromation, par contre le produit dibromé peut être obtenu si un plus large excès de brome est utilisé.

L'étape suivante consiste en un échange halogène-métal entre le brome et le lithium en présence de *n*-butyllithium à -78 °C. L'intermédiaire lithien réagit ensuite avec le DMF pour donner l'aldéhyde correspondant après hydrolyse. Ce dernier est ensuite réduit en présence de borohydrure de sodium NaBH₄ pour fournir l'alcool **89** avec un rendement de 76 %. Il est à noter qu'une petite quantité de produit **87** est obtenue sans doute à cause de l'hydrolyse du lithien (< 10 %).

³¹ (a) Fukuyama, T.; Sachleben, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4957-4958 (b) Fukuyama, T.; Yang, L.; Ajeck, K. L.; Sachleben, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3712-3713. (c) Myers, A. G.; Kung, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10828-10829. (d) Lane, J. W.; Chen, Y.; Williams, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, ASAP.

³² (a) Godfrey, I. M.; Sargent, M. V.; Elix, J. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1974**, 1353-1354. (b) Luly, J. R.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2745-2752.

³³ Baeyer, A.; Villiger, V. *Ber.* **1899**, *32*, 3625-3633.

Enfin l'alcool **89** est transformé en dérivé bromé **90** par l'intermédiaire de PBr_3 et d'imidazole dans le DMF avec un rendement de 86 %.

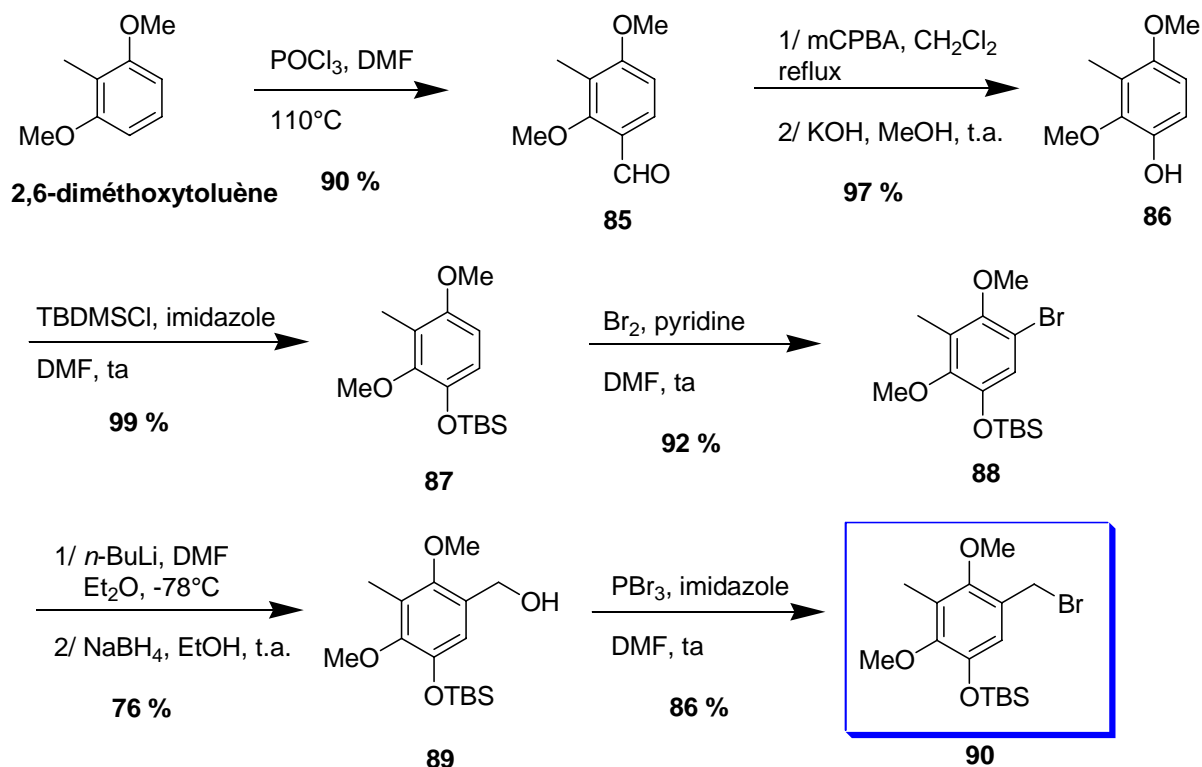


Schéma 16

Le dérivé bromé **90** a donc été préparé en 8 étapes à partir du 2,6-diméthoxytoluène et avec un rendement global de 52 % soit une moyenne de 90 % par étape. Même si le nombre d'étapes pour synthétiser **90** reste important, certaines étapes ne nécessitent pas de purification permettant un gain de temps appréciable (8 étapes, 5 purifications).

2.2. Synthèse de l'acide aminé **83** par catalyse énantiosélective

2.2.1. Alkylation énantiosélective par les sels de cinchonidine

2.2.1.1. Présentation

La catalyse par transfert de phase (PTCs) est une approche très utile en chimie organique puisqu'elle possède de nombreux avantages par rapport aux méthodes homogènes classiques. Elle implique notamment des conditions de réaction douces, des procédures simples, l'utilisation de réactifs et de solvants plus abordables et moins toxiques. De plus, ce genre de réactions par catalyse peut être appliqué à grande échelle.

L'utilisation de PTC pour la préparation de composés chiraux non-racémiques à partir de substrats prochiraux et utilisant des catalyseurs chiraux est devenu un important domaine de recherche en catalyse asymétrique. De nombreuses réactions comme des alkylations, des additions de Michael, des réactions d'Horner-Wadsworth-Emmons, des condensations de Darzens, des réductions de cétones ou encore des époxidations ont pu être réalisées en utilisant la catalyse par transfert de phase de manière énantiosélective.³⁴

Les catalyseurs dérivés des alcaloïdes *cinchona* ont été largement utilisés en PTC chiral puisque les alcaloïdes cinchonine **91** et cinchonidine **92** sont peu chers, facilement accessibles dans leurs deux formes pseudoénantiomériques et peuvent être facilement transformés en une grande variété de sels quaternaires (**Figure 4**). Il est à noter que les catalyseurs pseudoénantiomériques dérivés des paires cinchonine/cinchonidine sont décrits comme des diastéréoisomères mais sont énantiomères par rapport à la face définie par les carbones C8 et C9.

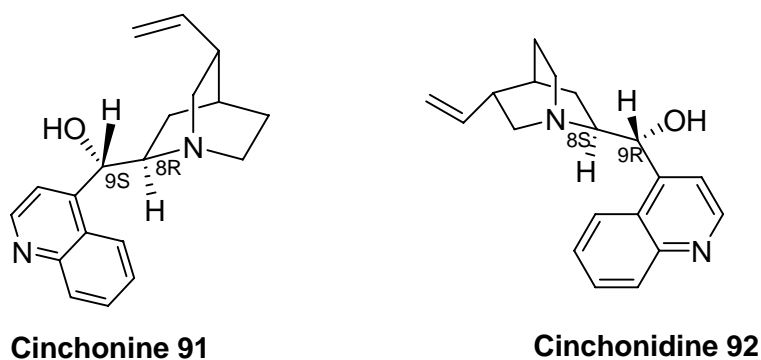


Figure 4

La synthèse asymétrique d'acides- α -aminés par alkylation PTC et utilisant un catalyseur chiral et un dérivé de la glycine protégé prochiral constitue une méthode très importante et largement étudiée ces dernières années.³⁵

En 1984, une équipe de chercheurs de Merck a décrit pour la première fois l'alkylation énantiosélective de cétones avec des sels de *N*-(*p*-trifluorométhyl)benzylcinchonium.³⁶

L'application des PTCs chiraux pour l'alkylation asymétrique de la base de Schiff de l'ester *tert*-butylglycine a été reportée par O'Donnell en 1989 en utilisant ces sels (*N*-benzyle,

³⁴ Ojima, I. in *Catalytic asymmetric synthesis* Wiley: New York, 2000, Vol. 2, p 727 et références citées.

³⁵ (a) Maruoka, K.; Ooi, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3013-3028. (b) O'Donnell, M. J. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 506-517. (c) Lygo, B.; Andrews, B. I. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 518-525. (d) Ooi, T.; Maruoka, K. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 526-533.

³⁶ (a) Bhattacharya, A.; Dolling, U.-H.; Grabowski, E. J. J.; Karady, S.; Ryan, K. M.; Weinstock, L. M. *Ang. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 476-477. (b) Dolling, U.-H.; Davis, P.; Grabowski, E. J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 446-447. (c) Hughes, D. L.; Dolling, U.-H.; Ryan, K. M.; Schoenewaldt, E. F.; Grabowski, E. J. J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4745-4752.

$R_1 = H$) suivi en 1994 d'une optimisation du PTC consistant à utiliser l'éther allylique du sel de la cinchonine (**Figure 5**).³⁷

Corey³⁸ et Lygo³⁹ furent les suivants à présenter indépendamment et la même année la troisième génération de catalyseur où un 9-méthylanthracène est introduit de manière à masquer l'azote.

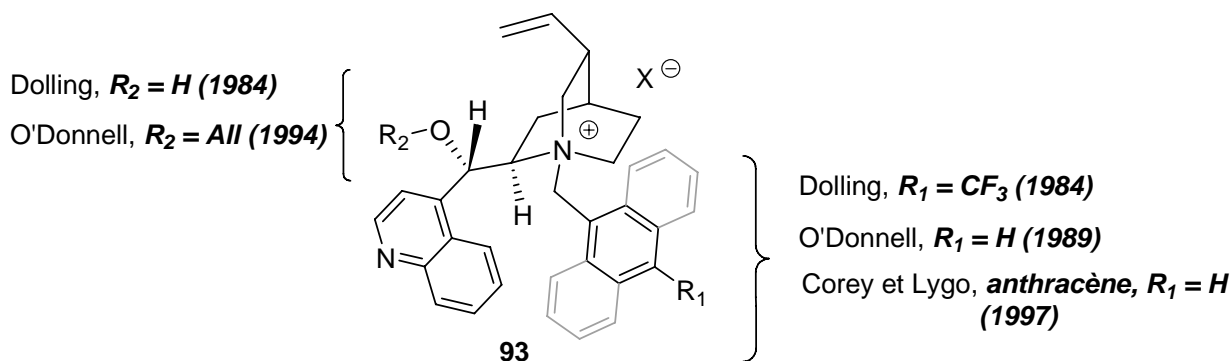


Figure 5

Corey emploie le $CsOH.H_2O$ sur la base de Schiff en présence de 10% de **93** dans le CH_2Cl_2 à basse température constituant le système biphasique solide/liquide tandis que Lygo utilise un système biphasique liquide/liquide avec un mélange KOH aq (50%)/toluène à température ambiante (**Schéma 17**).

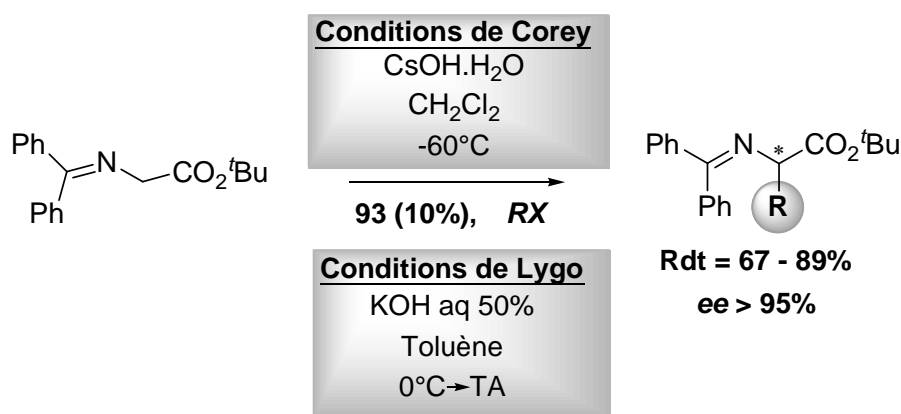


Schéma 17

³⁷ O'Donnell, M. J; Bennett, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2353-2355.

³⁸ (a) Corey, E. J.; Bo, Y.; Busch-Petersen, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 13000-13001. (b) Corey, E. J.; Noe, M. C.; Xu, F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5347-5350. (c) Corey, E. J.; Xu, F.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414-12415.

³⁹ (a) Lygo, B. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1389-1392. (b) Lygo, B.; Crosby, J.; Peterson, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1385-1388. (c) Lygo, B.; Wainwright, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8595-8598.

2.2.1.2. Principes et mécanismes

Le principe de la catalyse par transfert de phase se résume à un échange ionique entre la phase aqueuse, la région interfaciale et la phase organique (**Figure 6**). Le mécanisme se fait en plusieurs étapes. Le substrat est d'abord déprotoné par une base. Puis le substrat étant soluble dans la phase organique et la base dans l'eau, la déprotonation a lieu à l'interface des deux phases. L'anion formé est extrait par l'intermédiaire du catalyseur Q pour former une paire ionique entre le cation du catalyseur et l'anion du substrat. L'alkylation permet de créer un nouveau centre asymétrique et est accompagnée de la régénération du catalyseur.⁴⁰

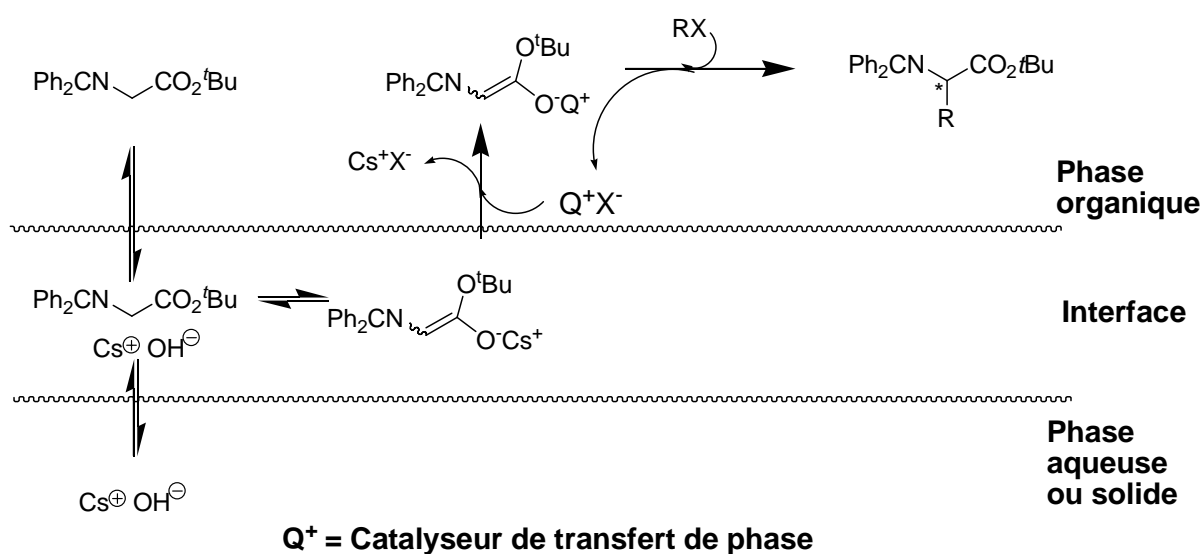


Figure 6

L'énantiosélectivité de l'alkylation peut s'expliquer par un encombrement de trois des quatre faces du tétraèdre formé par l'ammonium quaternaire N1. Les trois autres faces sont bloquées par le motif quinoléine/allyle, l'anthracène et le bicycle. L'approche et l'accrochage de l'anion se feront sur la face la plus dégagée du sel de cinchonidine. La diffraction aux rayons X du sel de cinchonidine **93** cristallisé avec le *p*-nitrophénolate a confirmé la conformation du sel et l'accrochage de l'anion sur la 4^{ème} face, la plus dégagée (**Figure 7**).

La 4^{ème} face devant le méthylène C15 est quant à elle la plus dégagée et la plus favorable pour que les interactions de Van der Waals bloquent sa configuration par coordination de l'énolate, orientant ainsi l'attaque nucléophile. Mais la cohésion du système et donc l'énantiosélectivité de la réaction pourraient reposer sur d'autres phénomènes comme des interactions π - π entre l'anthracène et l'un des phényles de la base de Schiff. Ces effets auraient une influence sur

⁴⁰ O'Donnell, M. J.; Wu, S.; Huffman, J. C. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 4507-4518.

l'isomérisation *E-Z* de l'énolate puisqu'ils ne sont possibles que sur la forme *E* de l'imine, configuration la plus stable en dehors de toutes autres considérations. Une autre possibilité de l'énantiosélectivité pourrait être due à des effets électroniques.⁴¹

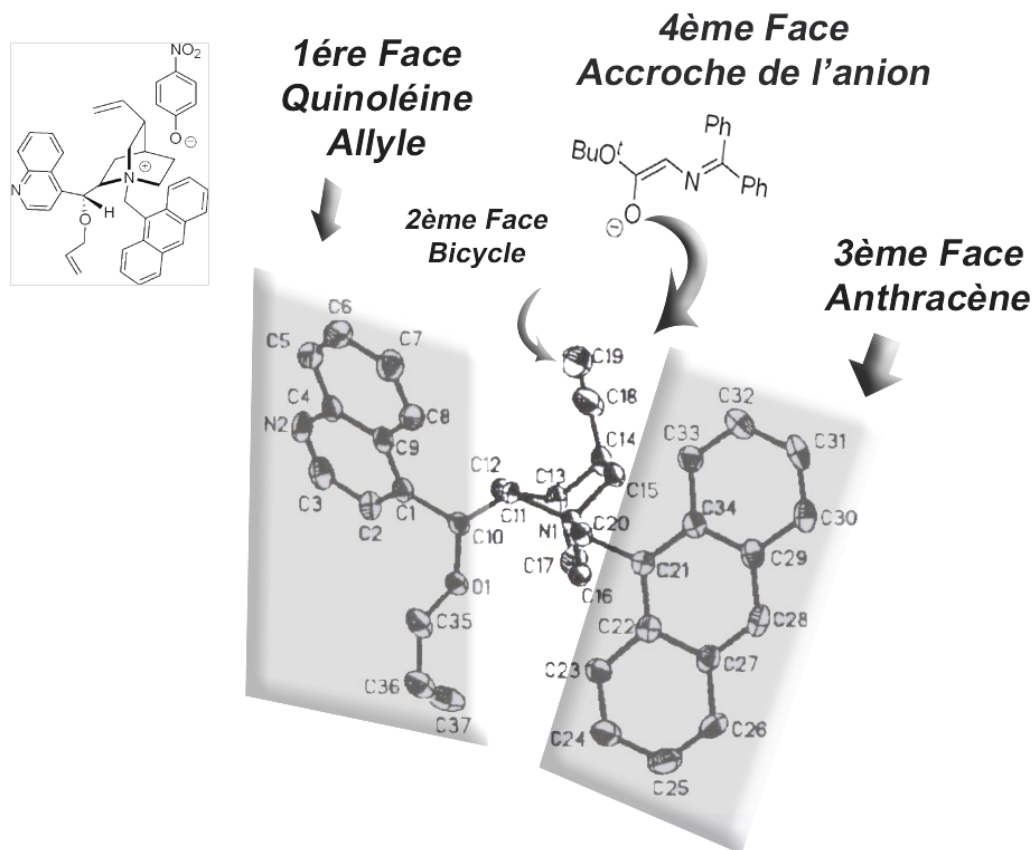


Figure 7

Suivant la stéréochimie désirée pour le synthon alkylé, le sel de cinchonine **91** sera employé pour obtenir le produit (*R*) et le sel de cinchonidine **92** pour le (*S*). Cette prévision n'est plus forcément valable pour les électrophiles possédant un stéréocentre à proximité du site d'alkylation, le substrat imposant alors sa propre induction asymétrique.⁴²

2.2.1.3. Les nouveaux PTCs

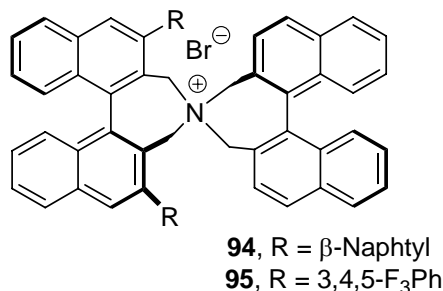
La plupart des catalyseurs utilisés lors de la synthèse asymétrique d'acides aminés par transfert de phase sont des dérivés de type cinchonine/nidine. Une quantité assez importante de ces catalyseurs est nécessaire (environ 10 % molaire) pour atteindre une réactivité et une sélectivité suffisante lors des réactions. Depuis quelques années la tendance s'oriente vers le

⁴¹ Yoo, M.-S.; Jeong, B.-S.; Lee, J.-H.; Park, H.-G.; Jew, S.-S. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1129-1131.

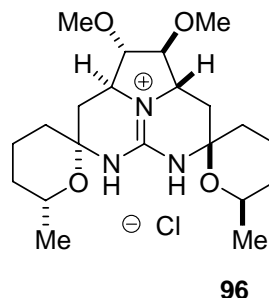
⁴² Lepine, R.; Carbonelle, A. C.; Zhu, J. *Synlett* **2003**, 1455-1458.

"design" de nouveaux catalyseurs de PTCs avec un axe de symétrie C_2 et comportant également un ammonium quaternaire. Maruoka⁴³ et Nagasawa⁴⁴ ont ainsi présentés des alternatives aux sels de cinchonine/nidine (**Figure 8**). Les catalyseurs de Maruoka **94** et **95** sont des dérivés de (S)- ou (R)-1,1'-bi-2-naphthol et de très bon excès énantiomériques sont obtenus à 0 °C avec 1 % molaire de **94** pour des réactions de Michael et d'alkylations en α de cétones ce qui représente une grande avancée par rapport aux sels de cinchonine/nidine.

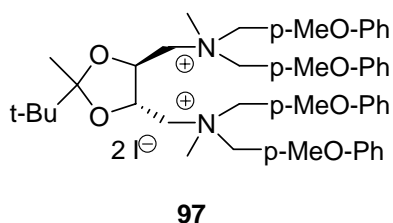
Maruoka, sels d'ammonium binaphtyles



Nagasawa, sels de guanidines



Shibasaki, sels de bisammonium tartrique



Sasai, sels de bisammonium spiro

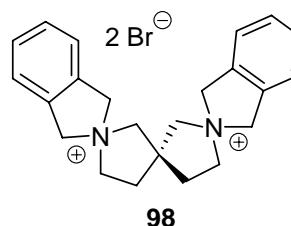


Figure 8

Quant aux sels de guanidines de Nagasawa **96**, ils ne présentent pas encore un réel intérêt puisqu'il est nécessaire d'employer 30 % molaire de ce catalyseur accompagné de 5 équivalents d'électrophiles pour obtenir des excès énantiomériques de l'ordre de 76-90 %.

Shibasaki a reporté en 2002 le catalyseur **97** de type bis-ammonium dérivé du tartrate et constituant un catalyseur à deux centres et a atteint de bons excès dans des réactions de benzylation.⁴⁵ Sasai a décrit l'utilisation d'un catalyseur de type bis-ammonium **98** comportant un centre spiro. Dans les deux cas, l'énantiosélectivité est très dépendante des substrats et de la modification structurale des catalyseurs.

⁴³ (a) Ooi, Y.; Miki, T.; Taniguchi, M.; Shiraishi, M.; Takeuchi, M.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3796-3798. (b) Ooi, T.; Takeuchi, M.; Ohara, D.; Maruoka, K. *Synlett* **2001**, 1185-1187. (c) Ooi, T.; Takeuchi, M.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5228-5229. (d) Ooi, T.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6519-6520.

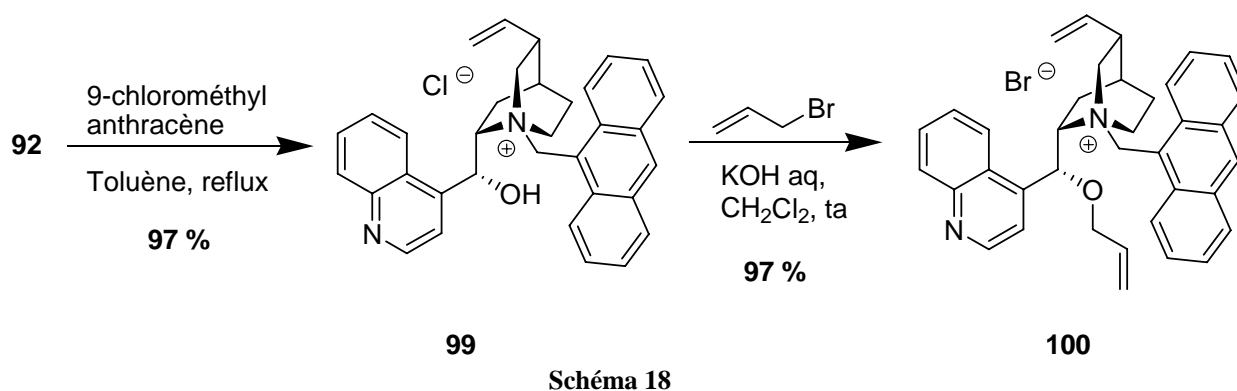
⁴⁴ Kita, T.; Georgieva, A.; Hashimoto, Y.; Nakata, T.; Nagasawa, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2832-2834.

⁴⁵ (a) Shibuguchi, T.; Fukuta, Y.; Akachi, Y.; Sekine, A.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9539-9543. (b) Okada, A.; Shibuguchi, T.; Ohshima, T.; Masu, M.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4564-4567.

2.2.2. Synthèse de l'acide aminé 101

Après synthèse du dérivé bromé **90**, la cinchonidine **92** a été utilisée comme précurseur du catalyseur de Corey-Lygo nous permettant d'obtenir la configuration (S) voulue pour la suite de la synthèse.

Suivant la procédure de Corey,⁷ la cinchonidine **92** a été d'abord *N*-alkylée avec le 9-chlorométhylantracène pour obtenir le sel d'ammonium quaternaire **99** avec un rendement de 97 % (Schéma 18). Ce dernier a été ensuite *O*-alkylé avec le bromure d'allyle dans un mélange basique KOH (aq)/CH₂Cl₂ pour conduire au sel de bromure de *O*-(9)-allyl-*N*-(9-anthracényméthyl)-cinchonidium **100** avec un rendement de 97 %.



L'alkylation de la base de Schiff a été effectuée à une concentration de 0,5 M en présence de 10 éq. de CsOH.H₂O et de 10 % molaire du catalyseur. Ce mélange est d'abord agité sans solvant à température ambiante pour permettre une meilleure homogénéisation lors de réactions à plus grande échelle puis est ajouté le dichlorométhane distillé à basse température (-78 °C). L'électrophile **90** (1.1 éq.) dissout dans le dichlorométhane distillé est additionné ensuite au mélange biphasique solide/liquide à -78 °C et la réaction est laissée à cette température durant 20 heures au bout desquelles le milieu est dilué par addition à basse température d'Et₂O. Cette étape doit être rapidement suivie de lavages à l'eau afin de minimiser les risques d'épimérisation.

Le mélange doit être constamment agité à basse température pour éviter la racémisation du produit alkylé. La base de Schiff étant sensible à l'acidité, sa déprotection fut réalisée avant toute purification sur gel de silice. L'amine **101** est donc obtenue après traitement acide avec un rendement de 96% sur les deux étapes (Schéma 19).

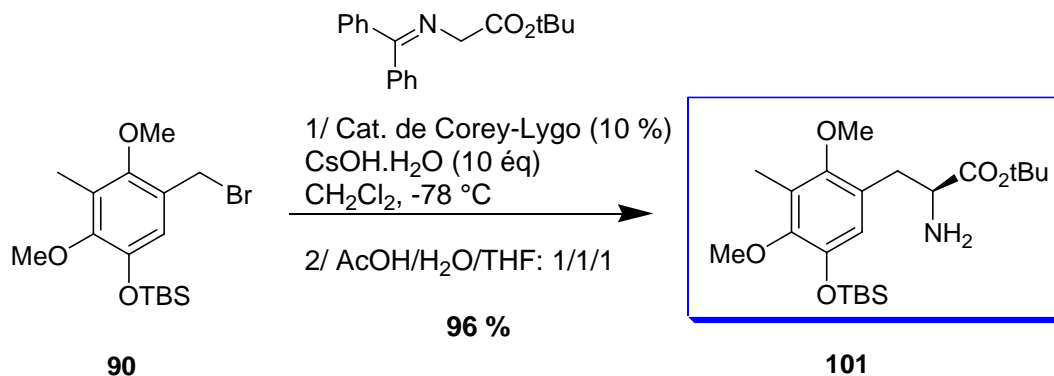


Schéma 19

Détermination de l'excès énantiomérique

Pour déterminer l'excès énantiomérique de l'amine obtenue, un couplage peptidique a été effectué avec la *N*-Boc-(*R*)-valine pour obtenir le diastéréoisomère **102** avec un rendement quantitatif (Schéma 20). L'excès n'ayant pu être déterminé par isolation des éventuels diastéréoisomères ou par analyse quantitative RMN, une analyse GC/MS a été effectuée. L'excès énantiomérique a été estimé à 92 % par calcul d'intégration des deux pics obtenus sur le chromatogramme.

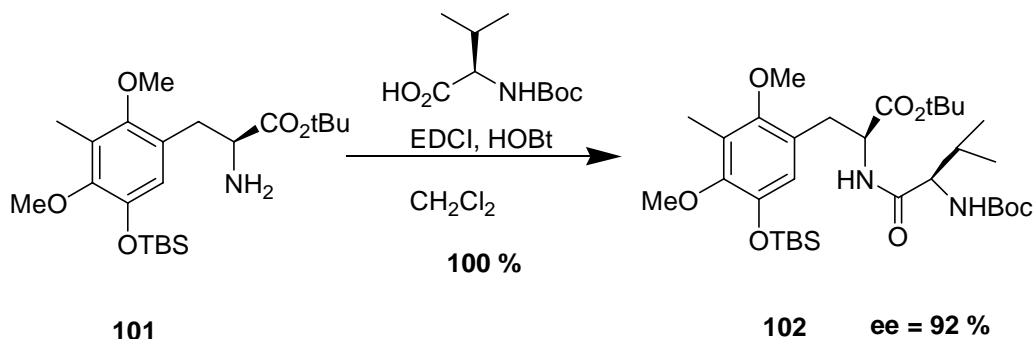


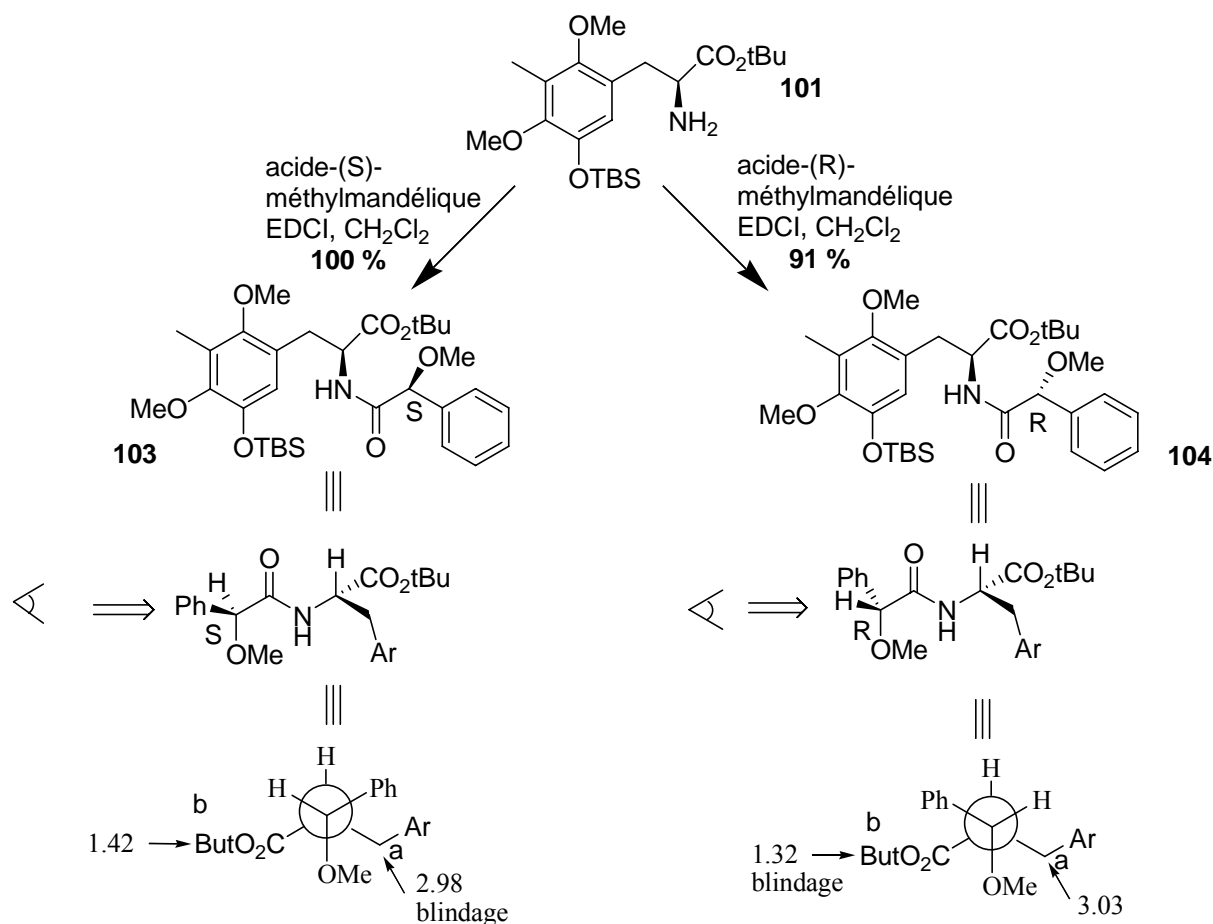
Schéma 20

2.2.3. Détermination de la configuration

Après avoir déterminé l'excès énantiomérique par couplage peptidique, nous avons voulu confirmer par dérivatisation la configuration absolue de l'amine obtenue **101** en utilisant la méthode développée par Trost sur les amines primaires α -chirales.⁴⁶ L'application de MPA (acide MéthoxyPhenylAcetic) à la détermination de la configuration d'amines primaires α -substituées est une méthode récente et s'appuie sur des analyses de déplacements

⁴⁶ (a) Trost, B. M.; Bunt, R. C.; Pulley, S. R. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4202-4205. (b) Trost, B. M.; Surivet, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6291-6292.

chimiques.⁴⁷ La méthode implique la préparation d'amides de MPA à partir des énantiomères de MPA et de l'amine primaire de configuration inconnue. Les spectres RMN des deux dérivés synthétisés sont effectués et les différences de déplacements chimiques ($\Delta\delta^{\text{SR}}$) sont calculées. La détermination de la configuration est basée sur le blindage d'un groupement (a ou b dans notre cas) par rapport aux groupements benzyles et méthoxy. Des études RMN supplémentaires sur les composés **103** et **104** obtenus par couplage avec les acides (S)- et (R)-O-méthylmandélique ont permis de prouver la pureté du produit de départ⁴⁸ et la configuration. Grâce à la corrélation entre l'effet anisotrope du cycle benzénique de l'acide mandélique et l'effet de blindage observé en ¹H-RMN, la configuration absolue du produit **101** a été déterminée (Schéma 21). Le déplacement chimique de Ha pour **104** (δ 3,03) comparé à celui de **103** (δ 2,98) ($\Delta\delta^{\text{SR}} = 2,98 - 3,03 = -0,05 < 0$) et celui de Hb pour **104** (δ 1,32) et pour **103** (δ 1,42) ($\Delta\delta^{\text{SR}} = 1,42 - 1,32 = 0,1 > 0$) nous permettent d'affirmer la configuration du carbone portant l'azote comme (S).



⁴⁷ Seco, J. M.; Quinoa, E.; Riguera, R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17-117.

⁴⁸ La sensibilité du ¹H RMN n'a pas permis de détecter la présence de l'autre diastéréoisomère dans le spectre du produit brut.

2.3. Synthèse de tétrahydroisoquinoléines

2.3.1. Rappels bibliographiques sur les tétrahydroisoquinoléines

Les méthodes pour la synthèse stéréosélective de tétrahydroisoquinoléines ont suscité un grand intérêt puisque ces molécules constituent un important motif de composés bioactifs. Différentes stratégies sont exploitées suivant le type de réactions utilisées pour la fermeture du cycle.⁴⁹ Plusieurs voies de synthèse sont décrites dans le schéma suivant (Schéma 22).

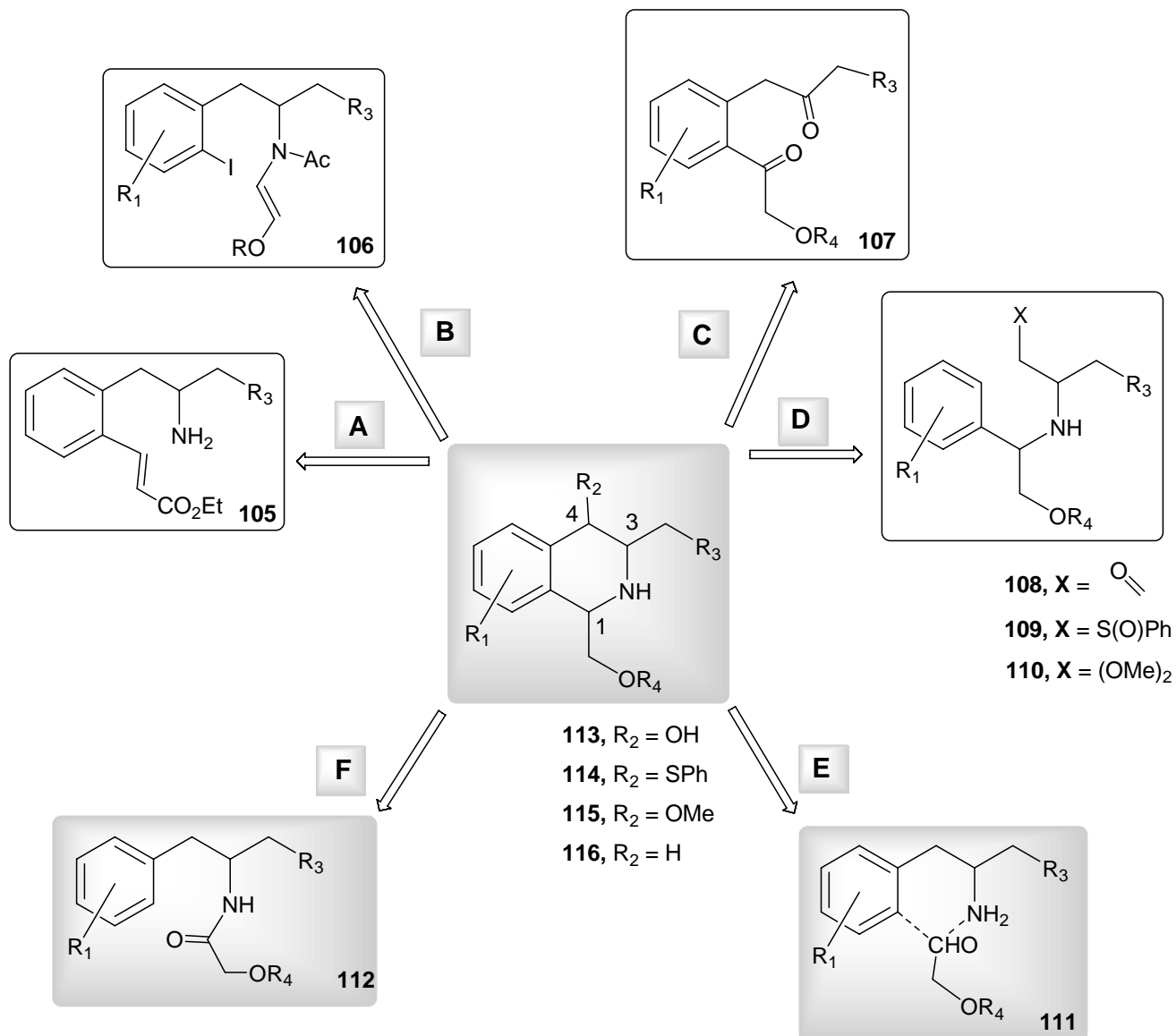


Schéma 22

⁴⁹ (a) *The Chemistry of Heterocyclic Compounds. Isoquinolines*; Grethe, G., Ed.; John Wiley: New York, 1981; Part 1. (b) *The Chemistry of Heterocyclic Compounds. Isoquinolines*; Kathawala, F. G., Coppola, G. M., Schuster, H. F., Ed.; John Wiley: New York, 1990; Part 2. (c) *The Chemistry of Heterocyclic Compounds. Isoquinolines*; Coppola, G. M., Schuster, H. F., Ed.; John Wiley: New York, 1995; Part 3.

L'addition de Michael intramoléculaire de l'amine **105** constitue un moyen pratique pour la fermeture du cycle de la tétrahydroisoquinoléine (**voie A**).⁵⁰

Suivant la **voie B**, un couplage au palladium de type Heck intramoléculaire appliqué à la *N*-acyle énamine **106** permet l'accès indirect à la tétrahydroisoquinoléine après réduction de l'énamine trisubstituée.⁵¹

La formation d'une isoquinoléine par condensation d'ammoniaque sur la dicétone **107** suivie de sa réduction constitue une méthode originale pour préparer des tétrahydroisoquinoléines (**voie C**).⁵²

Trois types de réactions sont rassemblés dans la **voie D** ; la première met en jeu l'aldéhyde **108** et s'apparente à une réaction d'aldolisation intramoléculaire pour former l'alcool benzylique **113** (cette réaction peut nécessiter une activation par un acide de Lewis ou de Brønsted). Lorsqu'il s'agit d'un sulfoxyde **109**, la cyclisation par la réaction de Pummerer permet d'obtenir le thioéther benzylique **114**.^{53,54}

Lorsque c'est un acétal (**110**) qui est exposé à des conditions acides (Brønsted ou Lewis), il s'agit de la réaction de Pomeranz et Fritsch⁵⁵ donnant accès à la tétrahydroisoquinoléine méthyle éther **115** ou alcool libre **116** suivant les conditions.

Pictet-Spengler

Datant de 1911, la réaction de Pictet-Spengler (P-S) est certainement la plus ancienne et la plus générale des méthodes (**voie E**) pour préparer des tétrahydroisoquinoléines et des tétrahydro- β -carbolines (**Schéma 23**).⁵⁶ Elle fait intervenir un carbonyle et une amine **111** pour former l'imine de type **117** (ou un iminium dans le cas d'une amine secondaire) comme intermédiaire. Par activation (liaisons H du solvant, acide de Lewis ou de Brønsted) ou sans

⁵⁰ (a) Shimizu, K.; Takimoto, M.; Mori, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2323-2325. (b) Takasu, K.; Maiti, S.; Ihara, M. *Heterocycles*, **2003**, *59*, 51-55.

⁵¹ Kirschbaum, S.; Waldmann, H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4936-4946.

⁵² Saito, S.; Tanaka, K.; Nakatani, K.; Matsuda, F.; Terashima, S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7423-7426.

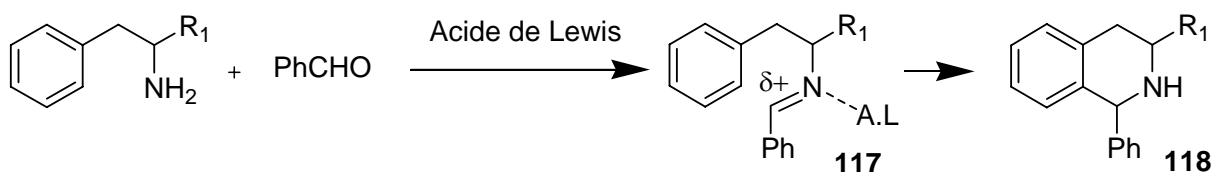
⁵³ Craig, D.; Daniels, K.; MacKenzie, A. R. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 7803-7816.

⁵⁴ Takano, S.; Iida, H.; Ogasawara, K. *Heterocycles* **1993**, *35*, 47-52.

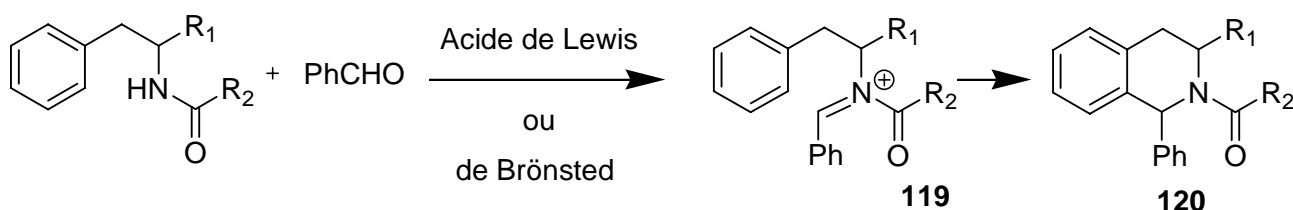
⁵⁵ Ponzio, V. L.; Kaufman, T. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 3131-3133.

⁵⁶ Pictet, A.; Spengler, T. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1911**, *44*, 2030-2036.

activation (en général au reflux du solvant), cet intermédiaire subit l'attaque nucléophile du noyau aromatique pour donner le composé cyclisé **118**.⁵⁷



Lorsque l'amine est acylée, sa nucléophilie est fortement diminuée ce qui rend obligatoire l'activation du carbonyle par un acide de Lewis ou de Brønsted pour former une espèce hautement réactive : l'acyle iminium **119** (Schéma 24).



Bischler-Napieralski

La réaction de Bischler-Napieralski (B-N) (**voie F**), tout comme la réaction de P-S, s'appuie sur la nucléophilie du noyau aromatique pour attaquer l'acyle (ou le carbamate) activé sous la forme d'un iminium ou d'un imidate voir d'un sel de nitrilium. Le produit obtenu, sous la forme d'une imine si l'on part d'une amide (amide si au départ il s'agit d'un carbamate), est exposé à un réducteur de type NaBH₄, NaBH₃CN, NaBH(OAc)₃ pour conduire à la tétrahydroisoquinoléine (Schéma 25).

La réaction de Bischler-Napieralski consiste donc à l'activation d'un amide **121** ou d'un carbamate **112** par des agents électrophiles et déshydratants de type PCl₅, POCl₃, Tf₂O etc...

⁵⁷ Pour une revue sur la réaction de Pictet-Spengler voir E. D. Cox, J. M. Cook, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1797-1842.

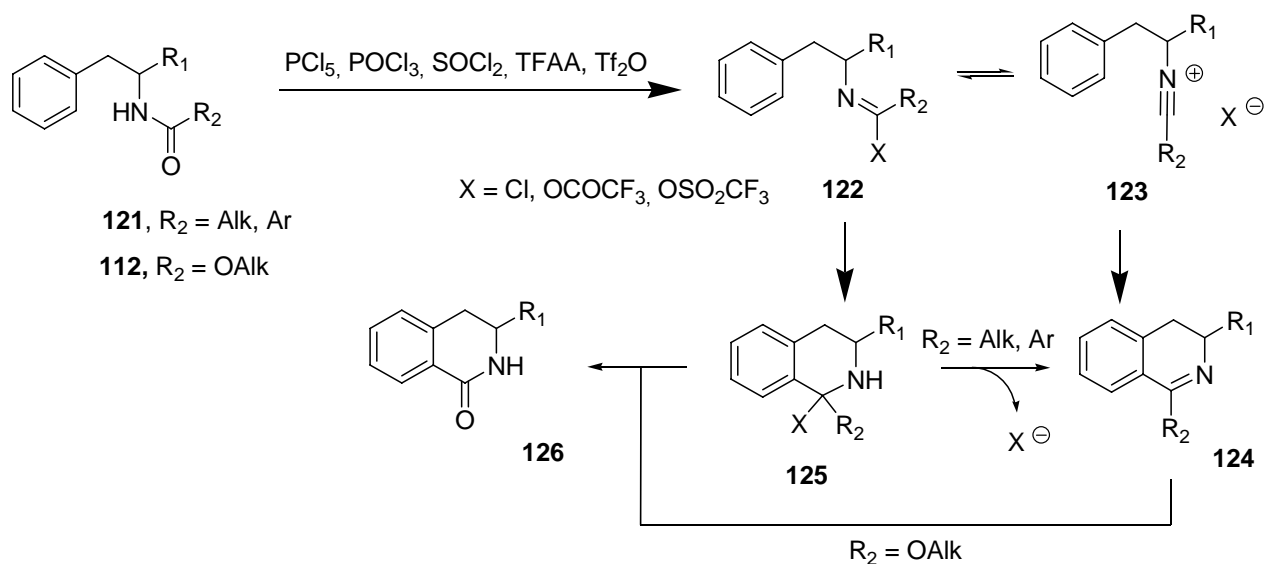


Schéma 25

L'imidate **122** généré peut ensuite par migration du doublet de l'azote, assisté ou non par un acide de Lewis, former le sel de nitrilium **123** plus réactif. L'attaque du noyau aromatique sur l'imidate produit la tétrahydroisoquinoléine **125** qui par expulsion de X (chlorure, trifluoroacétate, triflate) conduit à la dihydroisoquinoléine **124**.

Dans le cas d'un nitrilium phényle ou alkyle, l'attaque de l'aromatique fournirait directement la dihydroisoquinoléine **124**. Lorsque $\text{R}_2 = \text{OAlk}$, le mécanisme reste le même jusqu'à la conclusion puisque, après hydrolyse, c'est l'amide **126** qui est formé.

La réaction de Bischler-Napieralski ne génère un stéréocentre qu'après réduction de l'imine, ce qui rend la synthèse de tétrahydroisoquinoléines asymétriques accessible grâce à l'utilisation de réducteurs chiraux ou de réducteurs achiraux lorsque les deux faces de l'imine ne sont pas énantiotopes comme dans le cas de **A** avec $\text{R}_1 \neq \text{H}$ (Schéma 26).

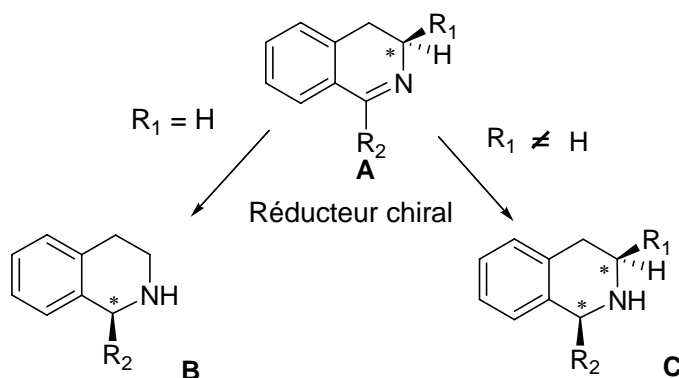


Schéma 26

Un meilleur contrôle de la stéréosélectivité du nouveau centre stéréogène semble être un avantage de la réaction de B-N.

Beaucoup d'autres méthodes sont disponibles pour synthétiser le motif tétrahydroisoquinoléine mais ne seront pas décrites dans ce chapitre. Dans notre cas, la réaction de Pictet-Spengler sera utilisée pour la synthèse de la tétrahydroisoquinoléine.

2.3.2. Réaction de Pictet-Spengler intramoléculaire

Présentation

Une des caractéristiques stéréochimiques qui est commune aux alcaloïdes de type lémonomyicine et ses analogues est la relation *cis* des positions C1 et C3.

Dans cette partie, nous nous attacherons à traiter seulement quelques méthodes utilisées dans la synthèse de tétrahydroisoquinoléines.

La réaction de Pictet-Spengler intermoléculaire entre l'amine de type **126** et un aldéhyde **127** permet d'obtenir les produits **128β** et **129α** avec de larges variations du ratio des diastéréoisomères mais dans des conditions douces, le produit **128β** est le produit majoritaire. Néanmoins il est possible dans certains cas d'inverser la configuration (Schéma 27). Par exemple, quand le groupement X est un ester, l'inversion peut être effectuée en présence d'une base pour obtenir la tétrahydroisoquinoléine-1-3-*cis*-substituée.⁵⁸

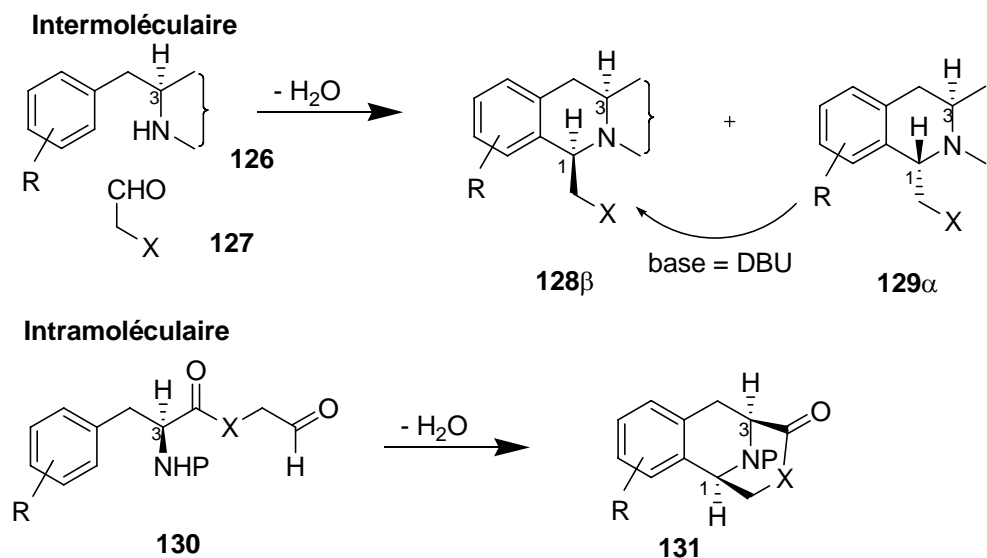


Schéma 27

⁵⁸ (a) Jin, W.; Metobo, S.; Williams, R. M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2095-2098 (b) Scott, J. D.; Williams, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2951-2956. (c) Herberich, B.; Kinugawa, M.; Vazquez, A.; Williams, R. M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 543-546. (d) Flanagan, M. E.; Williams, R. M. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6791-6797. (e) Kubo, A.; Saito, N.; Yamauchi, R.; Sakai, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, 35, 2158-2162. (f) Kubo, A.; Saito, N.; Yamato, H.; Kawakami, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, 35, 2525-2532. (g) Kubo, A.; Saito, N.; Nakamura, M.; Ogata, K.; Sakai, S. *Heterocycles* **1987**, 26, 1765-1170. (h) Kubo, A.; Saito, N.; Yamato, H.; Yamauchi, R.; Hiruma, K.; Inoue, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, 36, 2607-2614. (i) Kubo, A.; Saito, N.; Yamato, H.; Masubuchi, K.; Nakamura, M. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4295-4310.

En 1982, Kurihara reporta une étude synthétique pour la synthèse de saframycine.⁵⁹ Commenant avec le dérivé tyrosine **132** racémique, l'anhydride est formé et condensé avec l'acétylaldéhyde diméthyl acétal pour former le produit **133**. Un chauffage dans le TFA permet d'obtenir le tricyclic **134** sous forme de deux diastéréoisomères par une double cyclisation (Schéma 28).

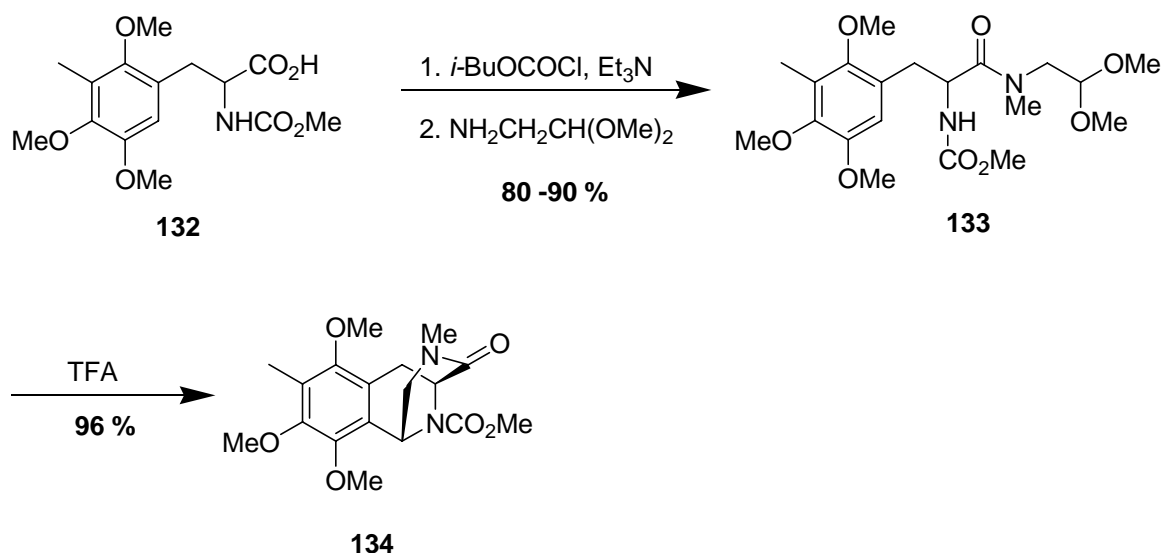


Schéma 28

Une solution élégante à ce problème de stéréochimie a été reportée par Corey dans la synthèse totale de l'ecteinascidine 743 **6**, qui met en jeu une réaction intramoléculaire de Pictet-Spengler (Schéma 29).⁶⁰

La méthode de Corey constitue une nouvelle voie pour contrôler la stéréochimie dans la famille des tétrahydroisoquinoléines. Une condensation de type Knoevenagel est effectuée entre l'aldéhyde aromatique **135** et le malonate **136**, puis après une déprotection de l'acide et un réarrangement de Curtius conduit à l'oléfine **137**. Une hydrogénation asymétrique fournit le produit **138** avec un rendement de 97 % et un excès énantiomérique de 96 % ee. Le clivage de l'acétal en présence d'acide de Lewis et d'eau libère l'aldéhyde masqué. Ce dernier en présence d'acide de Lewis et dans des conditions anhydres permet d'obtenir la lactone **139** avec un rendement de 73 %. La configuration du carbone C1 est complètement contrôlée par le centre C3.

⁵⁹ (a) Kurihara, H.; Mishima, H. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3639-3640. (b) Kurihara, H.; Mishima, H. *Heterocycles* **1982**, *17*, 191-199. (c) Kurihara, H.; Mishima, H.; Arai, M. *Heterocycles* **1986**, *24*, 1549-1555.

⁶⁰ (a) Corey, E. J.; Gin, D. Y.; Kania, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9202-9203. (b) Martinez, E. J.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 993-996.

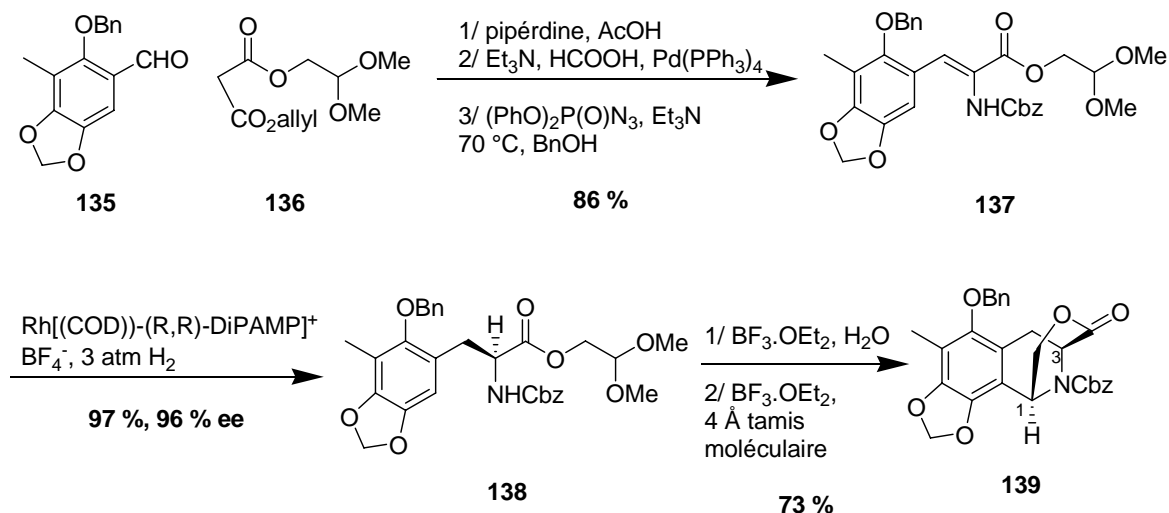


Schéma 29

Une autre méthode dans la synthèse de tétrahydroisoquinolines-1,3-*cis*-substitué a été décrite précédemment par Magnus dans le chapitre I dans son approche pour la synthèse de la lémonomycine **1**.¹⁶ Cependant beaucoup de méthodes ont été développées et ne peuvent toutes être résumées dans cette partie.

Résultats et discussions

Notre travail pour synthétiser une tétrahydroisoquinoline-1,3-*cis*-substitué s'inspire donc des travaux effectués par Corey et Kurihara.

Tout d'abord, après avoir synthétisé l'amine libre **101** de manière énantiosélective, celle-ci a été protégée par un carbamate Cbz pour donner l'acide aminé protégé **83** (Schéma 30). Puis une déprotection de l'acide est effectuée dans des conditions acides. La présence de triéthylsilane dans le milieu réactionnel permet d'empêcher quelques réactions parasites. En effet, le triéthylsilane est connu pour capter le carbocation [tert-Butyl]⁺ formé lors de la déprotection qui pourrait réagir avec les sites nucléophiles présents sur la molécule. Ensuite une estérification de l'acide avec le glycolaldéhyde diméthylacétal permet d'obtenir l'ester **140** en présence de l'agent de couplage EDCI et de la base DMAP avec un rendement de 83 % sur les deux étapes.

En suivant le protocole établi par Corey, le clivage de l'acétal en présence de l'acide de Lewis BF₃.OEt₂ et d'eau permet d'obtenir l'hydrolyse du produit **140** et la libération de l'aldéhyde. Après isolation de l'aldéhyde, une purification n'étant pas nécessaire dû à l'instabilité de l'aldéhyde, des conditions anhydres (tamis moléculaire 4Å) et toujours en

présence de l'acide de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ont permis d'obtenir la lactone **141** avec un rendement de 90 % sur les deux étapes. Lors de ces deux réactions, une quantité importante d'acide de Lewis est utilisée (environ 10 équivalents). Le rendement obtenu est très bon grâce au caractère très nucléophile du noyau aromatique. La présence de nombreux groupements donneurs sur le cycle enrichit son pouvoir nucléophile. De plus, l'intermédiaire formé **142** lors de cette cyclisation est de type *N*-acyliminium et constitue un puissant site électrophile.

Comme vu précédemment, la stéréosélectivité de la réaction est parfaitement contrôlée, la stéréochimie du carbone C1 étant dirigée par le centre C3 et aboutit à la synthèse de tétrahydroisoquinoléine-1,3-cis-substitué.

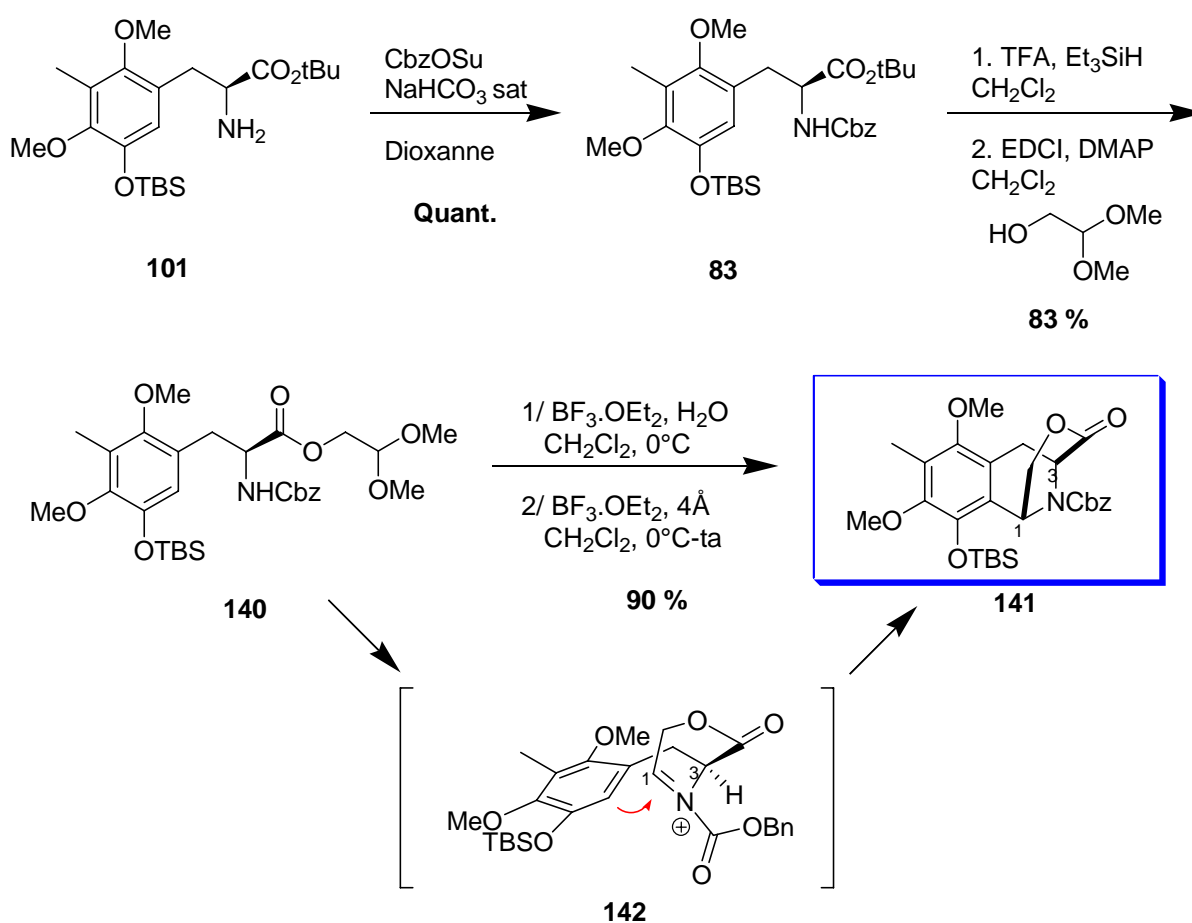


Schéma 30

L'interprétation des spectres RMN de la lactone **141** a posé, dans ce type de produits de nombreux problèmes. En effet la présence de carbamates ou d'amides sur l'amine secondaire implique dans beaucoup de cas un problème d'interprétation de spectres dû à la présence de rotamères des amides. Ce phénomène des *N*-acyltétrahydroisoquinoléines a été

reporté par de nombreux groupes. Par exemple, Bringmann a observé un doublement des signaux en spectroscopie ^1H -RMN de tétrahydroisoquinolines dû à la présence de *N*-acétyl et *N*-formyl.⁶¹ Des études de température peuvent permettre de simplifier les spectres RMN et de résoudre leur interprétation.

Dans notre cas, une déprotection de l'amine **141** permet d'obtenir le produit **143** par hydrogénation avec Pd/C dans l'acétate d'éthyle avec un rendement quantitatif (Schéma 31). L'utilisation de ce solvant et non d'alcools habituellement utilisés ralentit un peu la vitesse de la réaction mais évite surtout une ouverture de la lactone. Cette déprotection aboutit à une interprétation simplifiée du spectre ^1H et ^{13}C RMN (Figure 9).

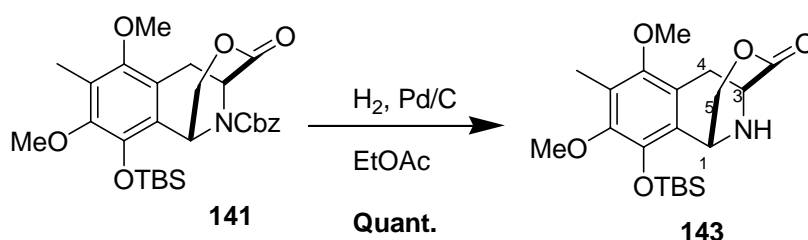


Schéma 31

En visualisant les deux spectres ^1H -RMN des composés **141** et **143**, on remarque un dédoublement des signaux quand l'amine est protégée par le carbamate alors que dans le cas de l'amine libre, les signaux sont parfaitement clairs et définis.

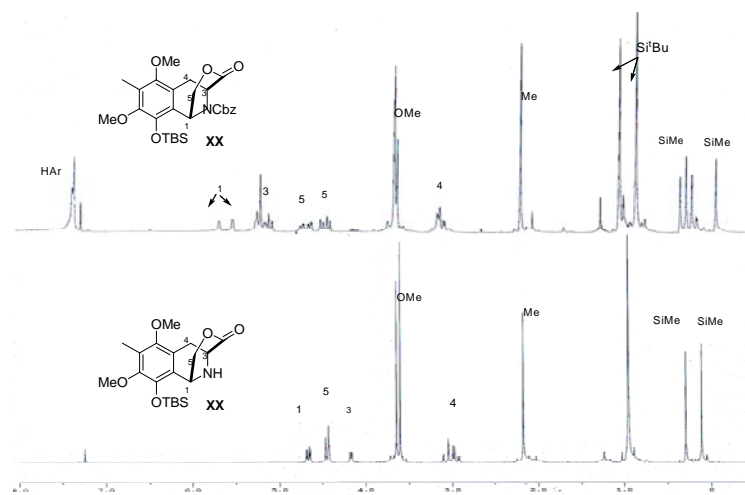


Figure 9

⁶¹ (a) de Koning, C. B.; van Otterlo, W. A. L.; Michael, J. P. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8337-8345. (b) Kitamura, M.; Tsukamoto, M.; Takaya, H.; Noyori, R. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, *68*, 1695-1700. (c) Fraenkel, G.; Cava, M. P.; Dalton, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 329-332. (d) Bringmann, G.; Holenz, J.; Wiesen, B.; Nugroho, B. W.; Proksch, P. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 342-347. (e) Bringmann, G.; Ochse, M.; Michel, M.; *Tetrahedron* **2000**, *56*, 581-585.

La lactone **143** a donc été préparée en 16 étapes à partir de la 2,6-diméthoxytoluène et avec un rendement global de 37 % soit une moyenne de 90 % par étape. Encore une fois, même si le nombre d'étapes pour synthétiser **143** reste important, des étapes ne nécessitent pas de purification permettant un gain de temps appréciable (16 étapes, 9 purifications).

2.3.3. Aménagements fonctionnels

Différentes tétrahydroisoquinoléines ont été synthétisées en faisant varier les groupements protecteurs sur l'amine secondaire et le phénol.

Tout d'abord, une déprotection du phénol a été effectuée sur le composé **143** en présence du sel fluoré TBAF pour obtenir le phénol libre **144** avec un rendement de 87 %. Des essais de benzylation ont été effectués mais n'ont pas permis d'obtenir le phénol benzylé **145** mais l'amine benzylée **146** avec un rendement de 75 % (Schéma 32).

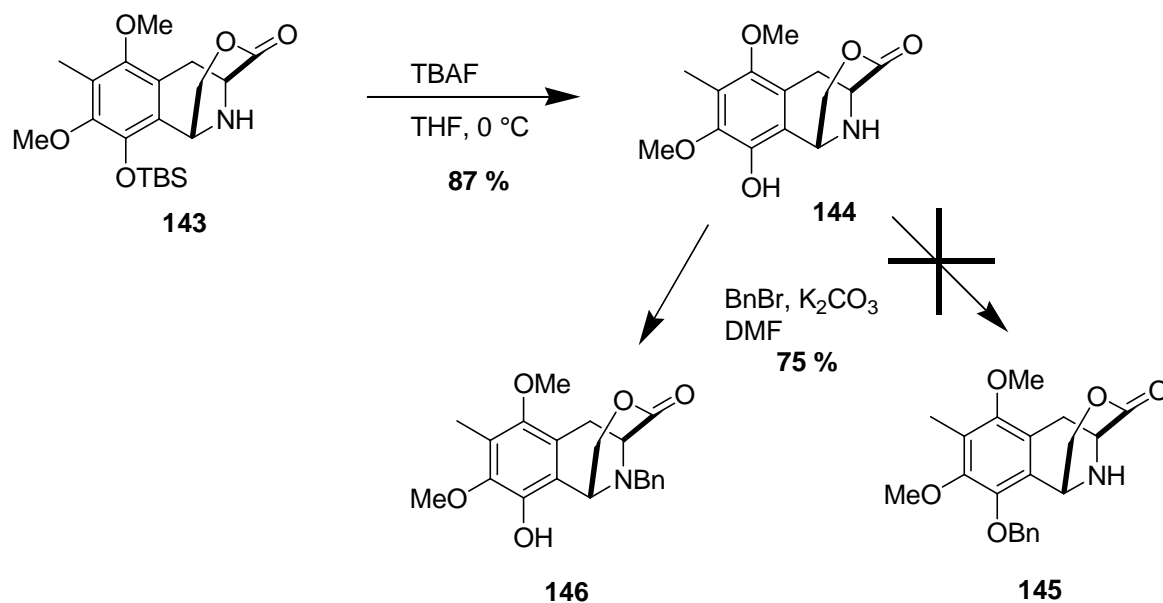


Schéma 32

Après cet échec, nous avons décidé de changer de voie en partant du composé **141**. Une hydrogénation en présence de Boc₂O a permis d'obtenir le composé **147**. Ce dernier est déprotégé par du TBAF et benzylé en présence de bromure de benzyle et de carbonate de potassium pour obtenir le composé **149** avec un rendement de 87 % sur les trois étapes. Enfin la deuxième lactone possédant une amine secondaire libre est synthétisée par déprotection en milieu acide pour obtenir le composé **150** avec un rendement quantitatif (Schéma 33).

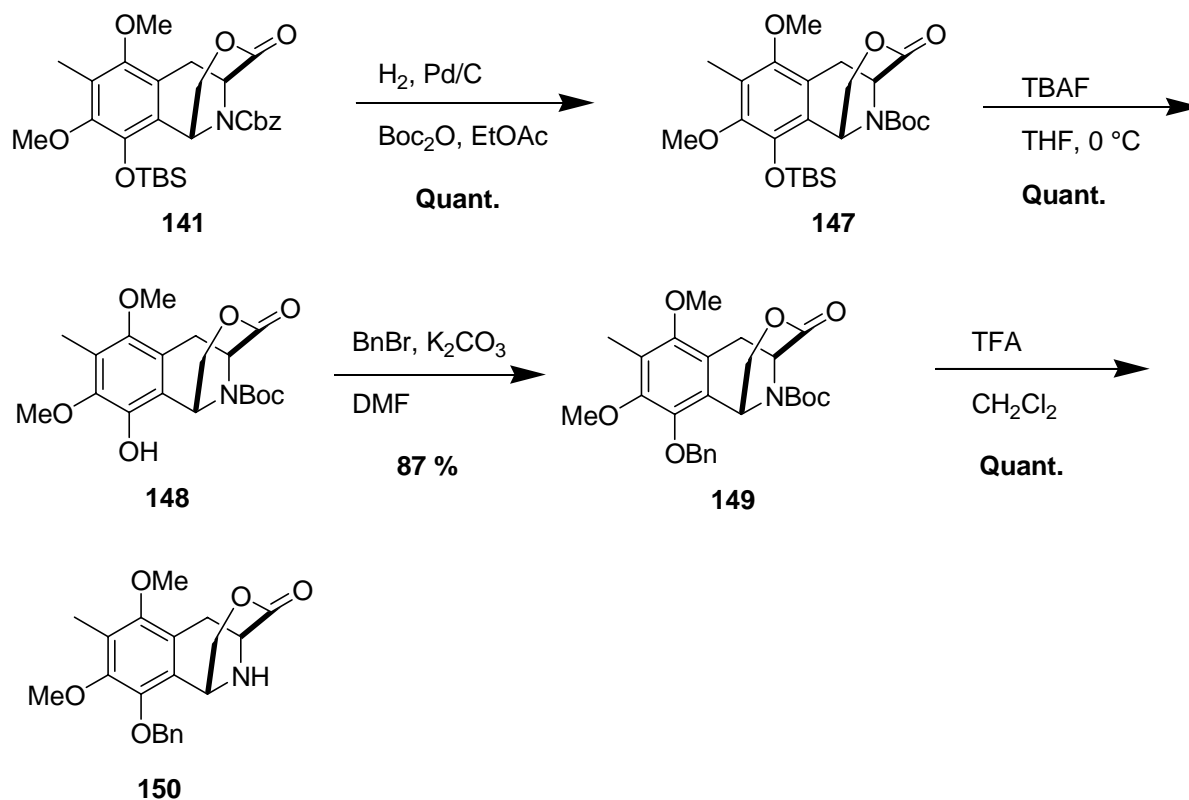


Schéma 33

Après avoir synthétisé la partie gauche de la lémonomycine **1** comportant le motif tétrahydroisoquinoléine, nous allons nous attacher à synthétiser l'acide γ -carboxy-L-glutamique protégé **82** constituant la partie droite.

2.4. Synthèse de l'acide γ -carboxy-L-glutamique (L-Gla)

2.4.1. Présentation

Le composé **82** est un dérivé de l'acide γ -carboxy-L-glutamique (L-Gla) **151** (Schéma 34), un acide tricarboxylique qui constitue un composant clé de facteurs de régulation de la vitamine K dans le sang comme la prothrombine.⁶² Les unités L-Gla, principalement situées en position *N*-terminale de cette protéine sont responsables de la liaison de la prothrombine avec les ions calcium Ca^{2+} qui sont nécessaires pour l'activation pendant le procédé de

⁶² (a) Howard, J. B.; Nelsestuen, G. L. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1974**, *59*, 757-763. (b) Nelsestuen, G. L.; Zytkovitz, T. H.; Howard, J. B. *J. Biol. Chem.* **1974**, *249*, 6347-6250. (c) Zytkovitz, T. H.; Nelsestuen, G. L. *J. Biol. Chem.* **1975**, *250*, 2968-2972.

coagulation du sang.⁶³ L-Gla est formé dans les protéines par des modifications post-translation de l'acide L-glutamique (L-Glu) par des carboxylases de la vitamine K.

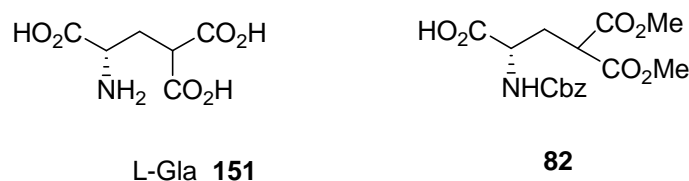


Schéma 34

La synthèse et les propriétés des analogues cycliques pentapeptidiques contenant des motifs Gla ont été beaucoup étudiés.⁶⁴ De plus, un dérivé protégé de (\pm)-Gla a été utilisé comme building block dans la synthèse de la quinocarcinamide²⁵ et d'autres produits naturels bioactifs.^{1a}

Plusieurs synthèses de la L-Gla ont été décrites dans la littérature. Par exemple, une résolution chimique de γ,γ' -di-*t*-butyl DL-*N*-benzyloxycarbonyl- γ -carboxy glutamate a été effectuée en utilisant la quinine et la (-)-éphédrine pour isoler avec des rendements moyens les formes D et L énantiomériquement pures.⁶⁵ En 1979, Hiskey utilisa des sels d'hydrazide de tyrosine pour effectuer la résolution.⁶⁶

En 1984, une résolution enzymatique a été effectuée par réaction énantiosélective d'acide benzyloxycarbonyl- γ -carboxy-DL-glutamique avec de la phénylhydrazine catalysée par de la papaïne (enzyme).⁶⁷

Plusieurs synthèses asymétriques ont été également effectuées utilisant comme synthons de départ des produits issus du 'pool chiral'. On peut citer par exemple la formation d'un γ -carbanion de l'acide glutamique protégé par une base non nucléophile puis son

⁶³ Stenflo, J.; Fernlund, P.; Egan, W.; Roepstorff, P. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1974**, *71*, 2730-2733.

⁶⁴ (a) Davies, J. S.; Enjalbal, C.; Nguyen, C.; Al-Jamri, L.; Naumer, C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **2000**, 2907-2915. (b) Hoke, R. A.; Holmes, Jr, J.; Hiskey, R. G., *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 264-267. (c) Craig, D. H.; Koehler, K. A.; Hiskey, R. G., *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3954-3957. (d) Boggs III, N. T.; Bruton, H. D.; Helpert, J. A.; Marsh, H. C.; Pegram, M. D.; Vandenbergh, D. J.; Koehler, K. A.; Hiskey, R. G. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1812-1816.

⁶⁵ Märki, W.; Oppliger, M.; Thanei, P.; Schwyzer, R. *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 798-806.

⁶⁶ Boggs, N. T.; Goldsmith, B.; Gawley, R. E.; Koehler, K. A.; Hiskey, R. G. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2262-2269.

⁶⁷ Cerovsky, V.; Jost, K. *Collect. Czech. Chem. Commun.*; **1984**, *49*, 2562-2565.

alkylation avec du benzylchloroformate. Une déprotection par hydrogénolyse conduit à l'acide L- γ -carboxyglutamique.⁶⁸

En 1979, Danishefsky effectua la synthèse énantiosélective de L- γ -carboxyglutamate à partir de *N*-carbobenzyoxy-L-pyroglutamate.⁶⁹

Une nouvelle approche pour la synthèse l'acide L- γ -carboxyglutamique a été effectuée à partir de L-proline en effectuant une alkylation avec du chlorure de benzyloxycarbonate.⁷⁰ En 1990, Effenberger utilisa l'ester L-5-oxoproline comme synthon de départ.⁷¹

Dans tous les cas, l'ouverture du cycle à 5 chaînons fut effectuée avec de l'alcool benzylique et de la triéthylamine.

En 1995, Hiskey réalisa la synthèse chirale de L-Gla en utilisant une copule chirale **152**.⁷² Après addition de l'anion de l'oxazinone chirale sur le di-*tert*-butyl-méthylènemalonate, le produit **153** fut obtenu avec un rendement de 80 % et un ee supérieur à 99 % (Schéma 35). Une déprotection par hydrogénation a permis d'obtenir le L-Gla **154** de manière énantiosélective.

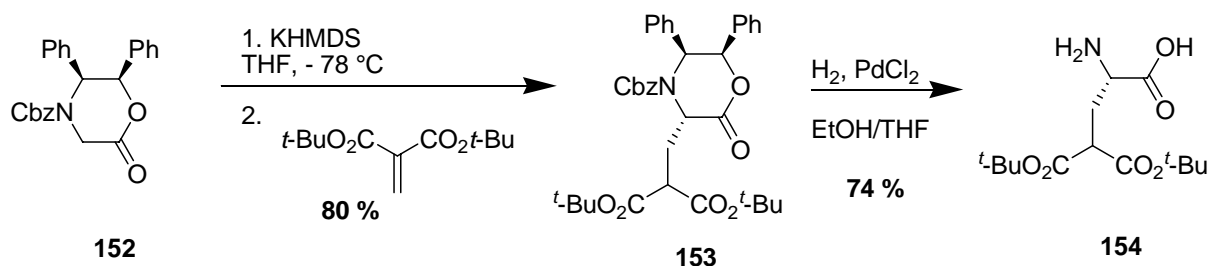


Schéma 35

2.4.2. Premières approches

Première approche

De nombreuses études ont été effectuées sur l'alkylation de dérivés de sérine et ce sujet sera traité dans la Partie II. Cependant pour la synthèse du synthon L-Gla, nous avons souhaité développer une méthodologie sur les alkylations de sérine.

⁶⁸ (a) Zee-Cheng, R. K.-Y.; Olson, R. E. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1980**, *94*, 1128-1132. (b) Baldwin, J. E.; North, M.; Flinn, A.; Moloney, M. G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 828-829.

⁶⁹ Danishefsky, S.; Berman, E.; Clizbe, L. A.; Hiram, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4385-4386.

⁷⁰ Tanaka, K.-I.; Yoshifuji, S.; Nitta, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 3879-3884.

⁷¹ Effenberger, F.; Müller, W.; Keller, R.; Wild, W.; Ziegler, T. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3064-3067.

⁷² Schuerman, M. A.; Keverline, K. I.; Hiskey, R. G. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 825-828.

L'alkylation de sérines protégées avec du diméthylmalonate donne habituellement le composé racémique dû à la formation d'un intermédiaire de type déhydroalanine,⁷³ mais de nombreux travaux montrent qu'il est possible d'éviter cette racémisation.

Par exemple, un protocole permettant d'éviter la racémisation a été développé basé sur l'utilisation de dérivés L-N-tritylsérine.⁷⁴

En s'appuyant sur les travaux de Dugave, l'acide γ -carboxy-L-glutamique peut être obtenu. L'utilisation d'un groupement protecteur encombrant permet d'éviter la β -élimination et de protéger l'ester d'une éventuelle saponification. Ainsi, le groupement trityle a été utilisé par l'équipe de Dugave pour la synthèse d'acides aminés γ -fonctionnalisés utilisant des dérivés de sérine (Schéma 36).⁷⁵

A partir de la L-Sérine, une protection de l'amine et de l'acide conduit au produit **155** avec un rendement de 59 %. L'alcool est alors activé par un mésylate pour donner le produit **156** avec un rendement de 98 %.

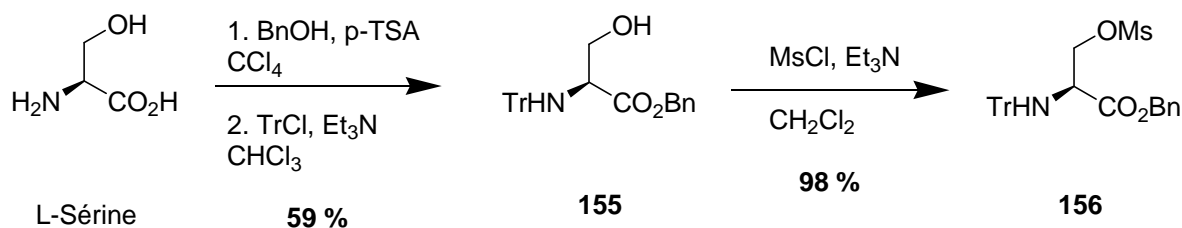


Schéma 36

A la différence de Dugave, le remplacement du groupement mésylate par un iode a échoué dans notre cas pour donner un mélange de régioisomères (Schéma 37).

En parallèle de nos recherches, l'équipe de Tabor⁷⁶ a également essayé d'effectuer ces réactions d'alkylation sur le même genre de composés et a obtenu des résultats pour le moins différents de ceux de Dugave.

L'équipe de Tabor a démontré par des analyses RMN (étude de mélange de rotamères et de régioisomères) que l'attaque de NaI sur le dérivé mésylate de la sérine **157** ne permettait

⁷³ Weinstein, B.; Watrin, K. G.; Jeff Loie, H.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3634-3635.

⁷⁴ Dugave, C.; Menez, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6067-6070.

⁷⁵ (a) Dugave, C.; Menez, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6067-6070. (b) Dugave, C.; Menez, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1453-1465.

⁷⁶ (a) Mustapa, M. F. M.; Harris, R.; Bulic-Subanovic; Elliott, S. L.; Bregant, S.; Groussier, M. F. A.; Mould, J.; Schutz, D.; Chubb, N. A. L.; Gaffney, P. R. J.; Driscoll, P. C.; Tabor, A. B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8185-8192. (b) Bregant, S.; Tabor, A. B. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2430-2438.

pas d'obtenir le produit d'attaque directe mais un mélange de produits dont l'aziridine **158**. Le produit majoritaire est la α -iodo- β -alanine **160** et non la β -iodo- α -alanine **159**.

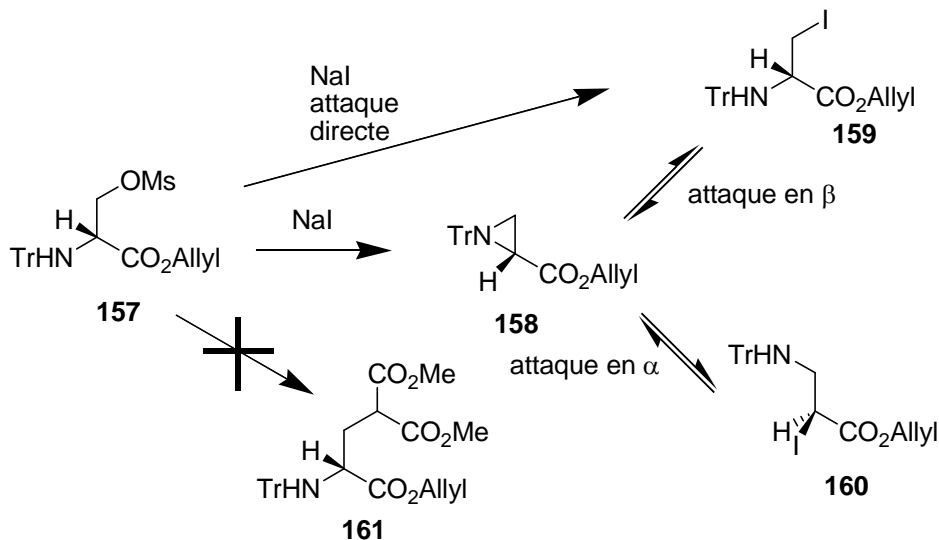


Schéma 37

Une approche utilisant un dérivé de sérine avec un groupement dibenzyle sur l'amine a été envisagée. Cette stratégie sera traitée en détail dans la Partie II.

Deuxième approche

La deuxième approche consiste en une alkylation de l'anion du diméthylmalonate sur le dérivé tosylé **162**. Ce dernier est obtenu à partir de l'alcool **163** décrit dans le paragraphe suivant avec un rendement de 97 %. Différents essais ont été accomplis en faisant varier la base (NaH, *t*-BuOK, Cs₂CO₃), le solvant (DMF, THF, THF-HMPA) ou la température (t.a. et 80 °C) mais n'ont pas permis d'obtenir le produit **164**. Un changement de groupement partant (ajout de NaI) s'est révélé inefficace (Schéma 38).

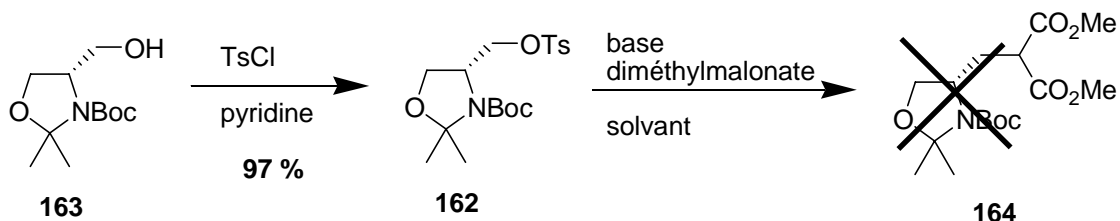


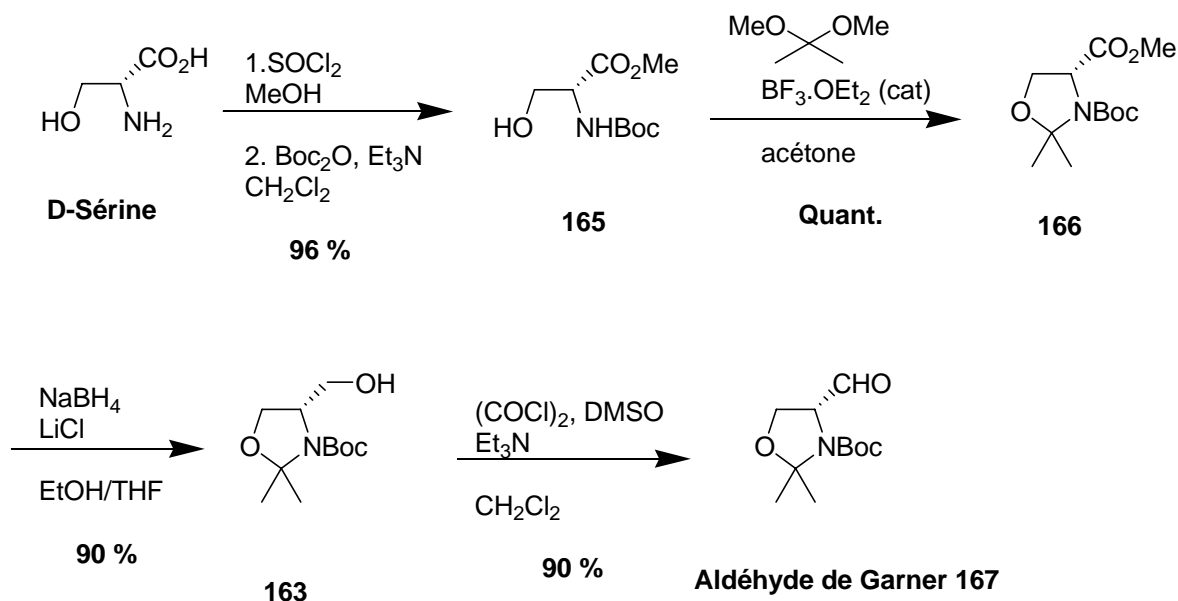
Schéma 38

2.4.3. Synthèse racémique de l'acide γ -carboxy-L-glutamique

Cette synthèse racémique a été étudiée en collaboration avec Mélanie Liron, thésarde au laboratoire.

Pour la synthèse de cet acide α -aminé non protégé, nous avons souhaité développer une nouvelle synthèse à partir de l'aldéhyde de Garner **167**.⁷⁷ Depuis 1984 et sa préparation, l'aldéhyde de Garner constitue peut-être l'un des 'building block' chiraux les plus utilisés en synthèse asymétrique puisqu'il a été employé dans plus de 200 publications depuis sa découverte.⁷⁸ Sa préparation a également été étudiée de manière intensive pour ses deux énantiomères facilement accessibles.⁷⁹

Notre synthèse de l'aldéhyde de Garner **167** débute par l'estérification et la protection de l'amine de la D-Sérine par un groupement Boc pour obtenir le composé **165** avec un rendement de 96 %. Le produit de départ est la D-Sérine avec la configuration R puisqu'une inversion de configuration est effectuée par la suite nous permettant d'obtenir le composé avec la configuration S souhaitée. Ensuite une double protection de l'alcool et du carbamate par un acétal suivi d'une réduction de la fonction ester conduit à l'alcool **163** avec un rendement de 90 %. Enfin la dernière étape est une oxydation de Swern pour obtenir l'aldéhyde de Garner **167** en 5 étapes avec un rendement global de 78 % (Schéma 39).⁸⁰



⁷⁷ (a) Garner, P. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 5855-5858. (b) Garner, P.; Park, J. M. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2361-2364. (c) Garner, P.; Park, J. M. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2979-2984. (d) Garner, P.; Park, J. M. *Org. Synth.* **1991**, 70, 18-26. (e) Garner, P.; Park, J. M.; Malecki, E. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4395-4398. (f) Angrick, M. *Monatsh. Chem.* **1985**, 116, 645.

⁷⁸ Liang, X.; Andersch, J.; Bols, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **2001**, 2136-2157.

⁷⁹ (a) McKillop, A.; Taylor, R. J. K.; Watson, R. J.; Lewis, N. *Synthesis*, **1994**, 31-33. (b) Campbell, A. D.; Raynham, T. M.; Taylor, R. J. K. *Synthesis*, **1998**, 1707-1709.

⁸⁰ Dondoni, A.; Perrone, D. *Synthesis*, **1997**, 527-529.

La condensation de type Knoevenagel a d'abord été étudiée entre l'aldéhyde de Garner et le diméthylmalonate. De récentes applications ont été publiées pour la synthèse d'acides aminés non protéogéniques impliquant une séquence d'oléfination suivie d'une hydrogénation d'un sérinal.⁸¹

Différentes conditions ont été testées en faisant varier le catalyseur [(Ti(O*i*Pr)₄],⁸² Yb(OTf)₃,⁸³ proline, pipéridine, acide acétique], le solvant (DMF, MeCN, toluène) et la température (0 °C, t.a., 60 °C) mais aucune n'ont permis d'accéder totalement à l'oléfine **170**. Dans la majorité des cas, un mélange de produits d'aldolisation, d'oléfine et d'autres produits non identifiés est obtenu. Finalement, l'utilisation d'acétate de pipéridinium préparé *in situ* et en quantité catalytique (10 % molaire) dans le DMF à une température de 60 °C a permis d'obtenir l'oléfine **170** avec un rendement quantitatif.⁸⁴ Cependant le pouvoir rotatoire de 0 indiqua une complète racémisation dans ces conditions (Schéma 40).

Cette racémisation peut être causée par l'instabilité de l'aldéhyde de Garner **167** à cette température, ce composé étant connu pour être très facilement racémisable. Une autre explication de cette racémisation pourrait être l'utilisation d'une catalyse à l'acétate de pipéridinium. En effet, l'iminium **169** qui, en équilibre avec l'énanime **169**, conduirait à une perte de la pureté énantiomérique lors de l'attaque du malonate.

Cette racémisation de l'aldéhyde de Garner dans des conditions de Knoevenagel a déjà été rencontrée et résolue par une séquence d'aldolisation à basse température suivie d'une méthylation et d'une β-élimination.⁸⁵

Des essais ont donc été menés pour effectuer cette élimination. La réaction d'aldolisation à basse température a permis d'obtenir les aldols mais la réaction de méthylation s'est révélée inefficace puisqu'aucune β-élimination n'a été observée.

⁸¹ (a) Lieberknecht, A.; Griesser, H.; Krämer, B.; Bravo, R. D.; Colinas, P. A.; Grigera, R. J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6475-6482. (b) Beaulieu, P. L.; Duceppe, J.-S.; Johnson, C. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4196-4204. (c) Xing, X.; Fichera, A.; Kumar, K. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1285-1286. (d) Horigome, M.; Motoyoshi, H.; Watanabe, H.; Kitahara, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8207-8210. (e) Ramesh Babu, I.; Hamill, E. K.; Kumar, K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5468-5470. (f) Avenoza, A.; Cativiela, C.; Peregrina, J. M.; Zurbano, M. M. *Tetrahedron : Asymmetry* **1997**, *8*, 863-871. (g) Qiu, X.-l.; Qing, F.-l. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **2002**, 2052-2057. (h) Kauppinen, P. M.; Koskinen, A. M. P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3103-3106. (i) Nevalainen, M.; Kauppinen, P. M.; Koskinen, A. M. P. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2061-2066.

⁸² (a) Reetz, M. T.; Röhrig, D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1706-1709. (b) Reetz, M. T.; Peter, R.; von Itzstein, M. *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 121-122.

⁸³ Grigg, R.; Landsdell, M. I.; Thornton-Pett, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2025-2044.

⁸⁴ Larchevêque, M.; Tamagnan, G.; Petit, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 31-33.

⁸⁵ Ma, D.; Wu, Q. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9089-9093.

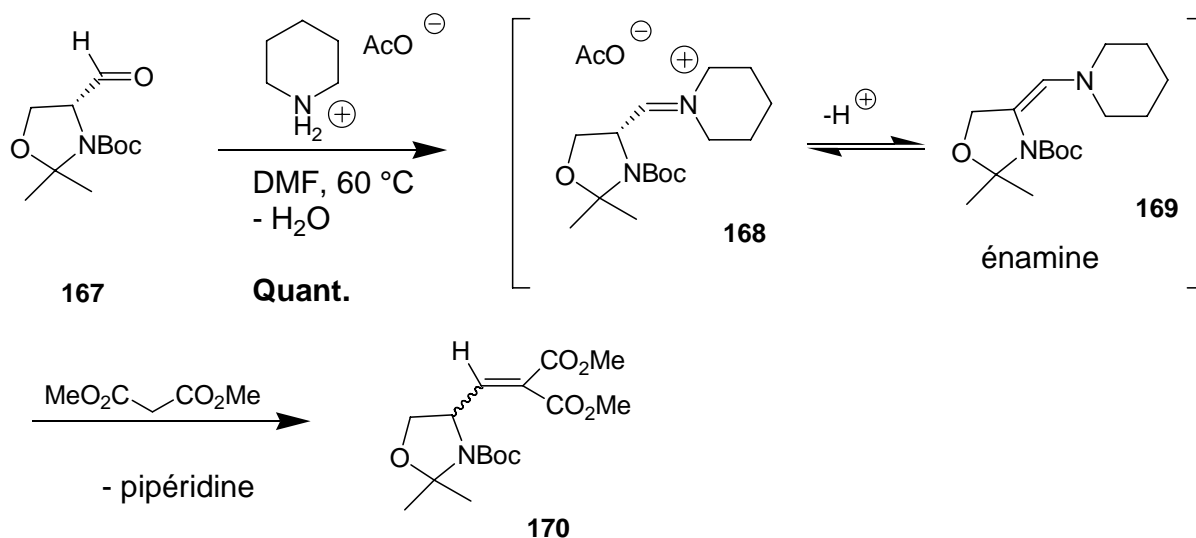


Schéma 40

Le produit **175** a quand même été obtenu de manière racémique après plusieurs modifications chimiques qui seront expliquées par la suite. Une réaction d'hydrogénation a cependant été difficile à effectuer. En effet, l'hydrogénation en présence de Pd/C dans le méthanol ne permet pas d'obtenir le produit réduit mais le produit d'addition 1,4 **171** du méthanol sur le diester insaturé fortement activé. Le produit **171** est donc obtenu avec un rendement quantitatif. Des essais ont été tentés pour forcer l'élimination du méthanol dans des conditions acides. Mais au lieu d'une élimination du méthanol, une dégradation du produit est observée pour donner le composé **172** (Schéma 41). Le mécanisme proposé pour la formation du produit **172** serait l'hydrolyse de l'intermédiaire **174** de type *N*-acyliminium obtenu à partir de l'énamide **173**.

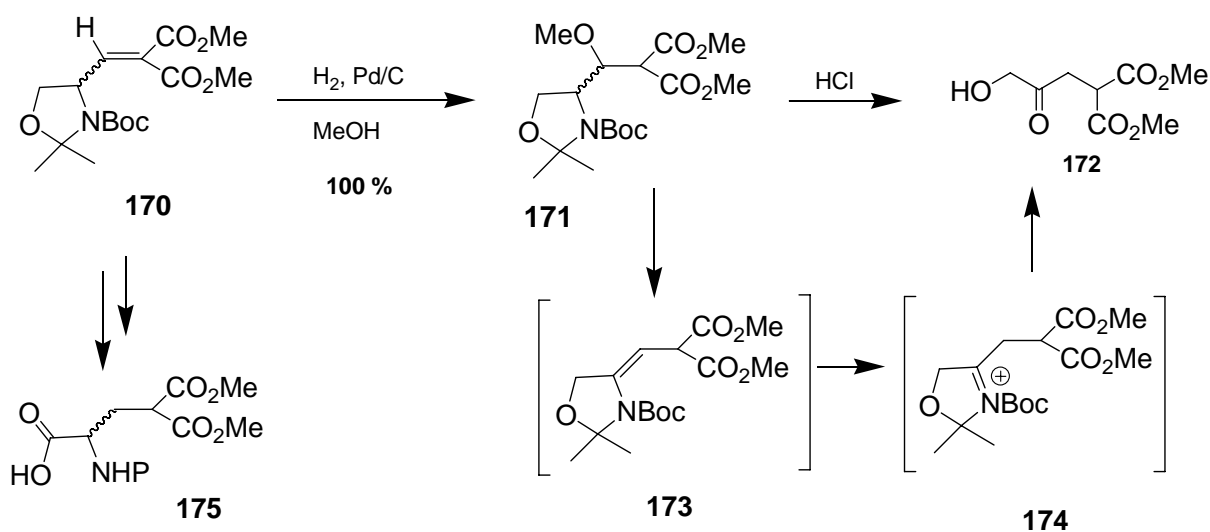


Schéma 41

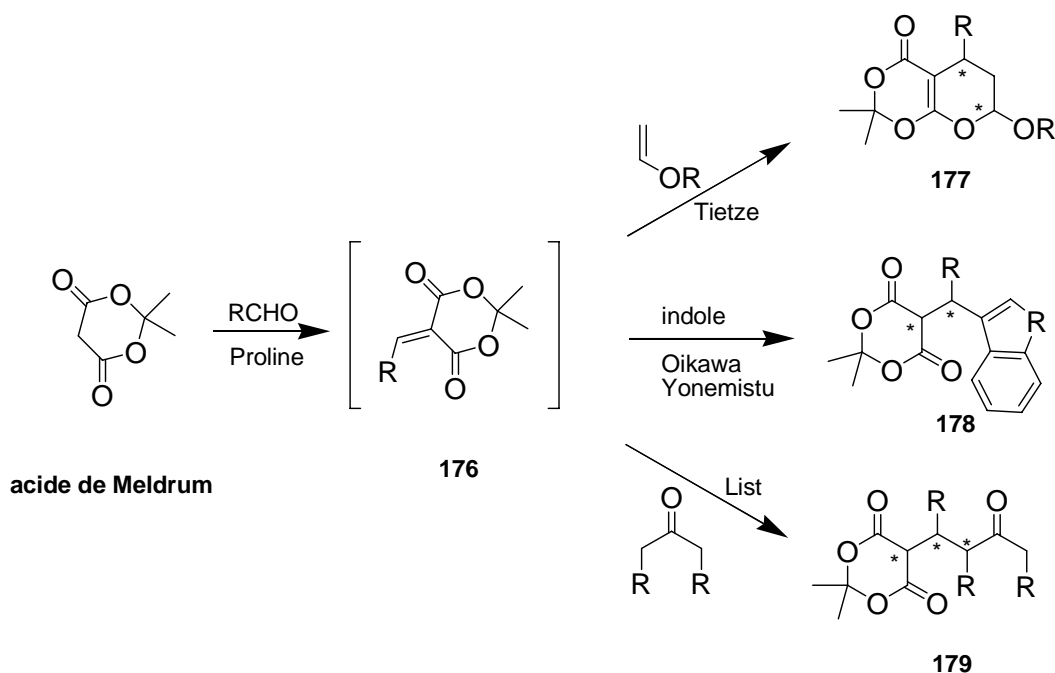
2.4.4. Réaction de Knoevenagel par organocatalyse

L'organocatalyse constitue actuellement une chimie en plein développement. De nombreuses réactions telles que des réactions d'aldolisations, de Michael, de Diels-Alder ou de Mannich utilisent la proline comme catalyseur.⁸⁶ Des réactions multicomposants ont été développées avec la proline et l'acide de Meldrum.⁸⁷ Notamment la condensation catalysée par la proline entre l'acide de Meldrum et un aldéhyde conduit tout d'abord au produit condensé **176** puis différents réactifs peuvent intervenir dans une deuxième étape (Schéma 42).

Dans le cas de Tietze, une réaction de Diels-Alder avec des éthers d'énol permet d'obtenir les composés **177** dans cette séquence à 3 composants.⁸⁸

Un exemple d'addition-1,4 de Michael a été développé par Yonemitsu par addition de l'indole sur le produit condensé **176** et permet d'obtenir différents dérivés d'indole fonctionnalisés **178**.⁸⁹

Dans le cas de List, une réaction domino d'une cétone sur l'oléfine **176** fournit le produit **179** avec de bons excès énantiomériques.



⁸⁶ (a) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 5138-5175. (b) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 3726-3748. (c) List, B. *Synlett* **2001**, 1675-1686.

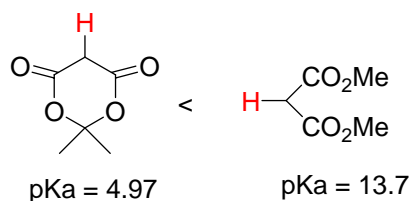
⁸⁷ List, B.; Castello, C. *Synlett* **2001**, 1687-1689.

⁸⁸ (a) Tietze, L. F.; Beifuss, U. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 131-163. (b) Tietze, L. F. *J. Heterocyclic Chem.* **1990**, *27*, 47-69. (c) Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115-136. (d) Tietze, L. F.; Evers, T. H.; Töpken, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 903-905.

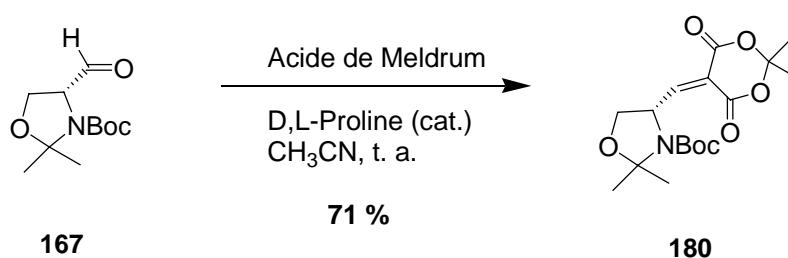
⁸⁹ (a) Oikawa, Y.; Hirasawa, H.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *20*, 1759-1762. (b) Oikawa, Y.; Hirasawa, H.; Yonemitsu, O. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 3092-3094.

Schéma 42

Grâce à sa grande acidité ($pK_a = 4,97$), sa rigidité stérique et sa tendance à régénérer l'acétone, l'acide de Meldrum (2,2-diméthyl-1,3-dioxane-4,6-dione) apparaît comme un réactif très attractif en synthèse organique.⁹⁰ Cette acidité en comparaison à celle des esters maloniques acycliques ($pK_a = 13,7$) rend la réaction plus facile avec un électrophile même en absence d'une base forte.

Valeurs de pK_a des différents malonates

La condensation catalysée par la proline entre l'aldéhyde de Garner et l'acide de Meldrum a donc été étudiée en l'absence d'autres nucléophiles.⁹¹ A notre surprise, la condensation s'est montrée très efficace avec une quantité catalytique de D,L-proline et dans l'acétonitrile pour obtenir le produit condensé **180** avec un rendement de 71 % (Schéma 43). Aucune racémisation ne fut observée à ce stade mais d'autres analyses seront effectuées par la suite pour évaluer l'excès énantiomérique.

**Schéma 43**

Dans ces conditions douces, aucune double alkylation résultant d'une addition de Michael de l'acide de Meldrum sur **180** ne fut également observée.⁹²

⁹⁰ Chen, B. C. *Heterocycles* **1991**, *32*, 529-597.

⁹¹ (a) Dardennes, E.; Kovacs-Kulyassa, A.; Renzetti, A.; Sapi, J.; Laronze, J.-Y. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 221-223. (b) Nemes, C.; Jeannin, L.; Sapi, J.; Laronze, M.; Seghir, H.; Augé, F.; Laronze, J.-Y. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5479-5492. (c) Sabitha, G.; Raj Kumar, M.; Sashi Kumar Reddy, M.; Yadav, J. S.; Rama Krishna, K. V. S.; Kunwar, A. C. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1659-1661.

⁹² Hedge, J. A.; Kruse, C. W.; Snyder, H. R. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 3166-3170.

Concernant le mécanisme, de nombreuses études sont encore en cours pour expliquer le schéma réactionnel utilisant la proline comme catalyseur.^{87,88} Dans notre cas, la proline est utilisée racémique puisqu'aucun centre stéréochimique ne doit être créé.

La condensation de Knoevenagel passe par plusieurs intermédiaires supposés. Tout d'abord, l'ion iminium **181** est formé entre l'aldéhyde de Garner **167** et la D,L-proline par perte d'une molécule d'eau. Ensuite l'acide de Meldrum effectue une addition 1,4 sur l'ion iminium pour donner l'ion ammonium **182**. Ce dernier libère la proline et fournit le produit condensé **180** (Schéma 44).

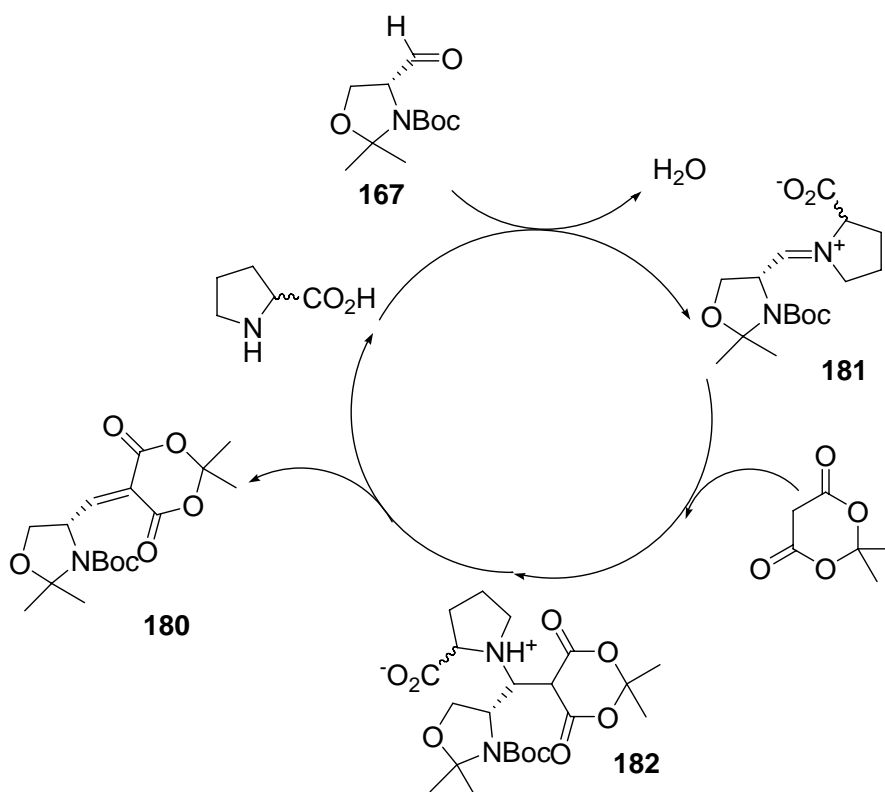


Schéma 44

2.4.5. Synthèse asymétrique de l'acide γ -carboxy-L-glutamique

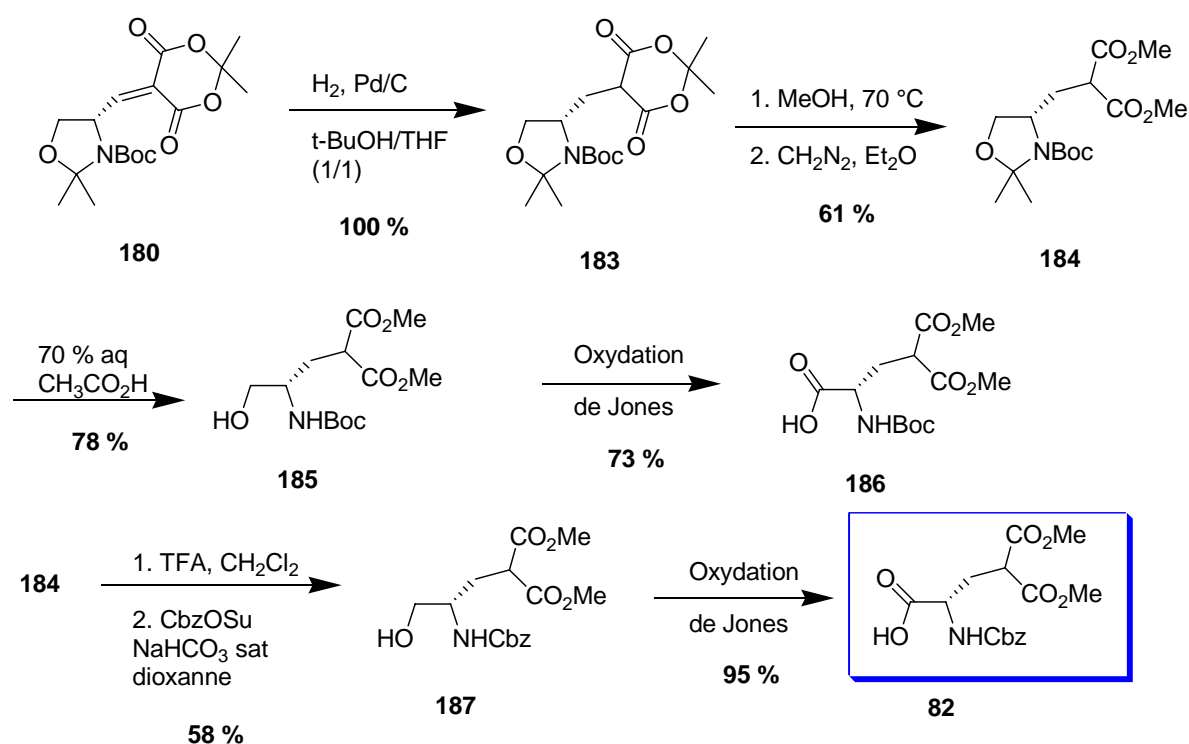
Après avoir synthétisé l'oléfine **180**, différentes étapes classiques ont permis de synthétiser l'acide γ -carboxy-L-glutamique **82** (Schéma 45).

Tout d'abord, une hydrogénation en présence de Pd/C dans un mélange *t*-BuOH/THF a fourni le produit saturé **183** avec un rendement quantitatif. Il est à noter que l'utilisation d'un solvant plus nucléophile comme le méthanol donne essentiellement le produit d'addition-1,4. Ensuite une ouverture du cycle par du méthanol à 70 °C et une estérification

de l'acide résultant par du diazométhane CH_2N_2 ont fourni le produit **184** avec un rendement de 61 %.⁹³ Différentes séquences ont été utilisées pour synthétiser les composés **186** et **82** différenciés par le groupement protecteur sur l'amine (Boc et Cbz).

Une hydrolyse chimiosélective de l'oxazolidine dans des conditions acides douces (AcOH , H_2O) suivie d'une oxydation de Jones permet d'obtenir l'acide L-Gla **186** avec un rendement de 57 %.

Enfin une déprotection totale de l'alcool et de l'amine dans des conditions acides forts (TFA) suivie d'une reprotection par un groupement Cbz fournit le produit **187** avec un rendement de 58 %. Le produit L-Gla **82** a été préparé par une oxydation de Jones.⁹⁴



2.4.6. Détermination de l'excès énantiomérique

Pour déterminer l'excès énantiomérique, les acides L-Gla **82** énantiopur et racémique ont été couplés avec l'ester méthylique de la L-alanine pour donner les peptides **188** et **189** avec un rendement de 95 %. Des analyses HPLC des deux peptides indiquent un excès

⁹³ Schreiber, S. L.; Kelly, S. E.; Porco, Jr, J. A.; Sammakia, T.; Suh, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6210-6218.

⁹⁴ Couturier, C.; Liron, M.; Schlama, T.; Zhu, J. *Synlett* **2005**, 851-853.

diastéréoisomérique supérieur à 95%. On peut donc en déduire que l'excès énantiomérique de **82** est supérieur à 95 % (Schéma 46).

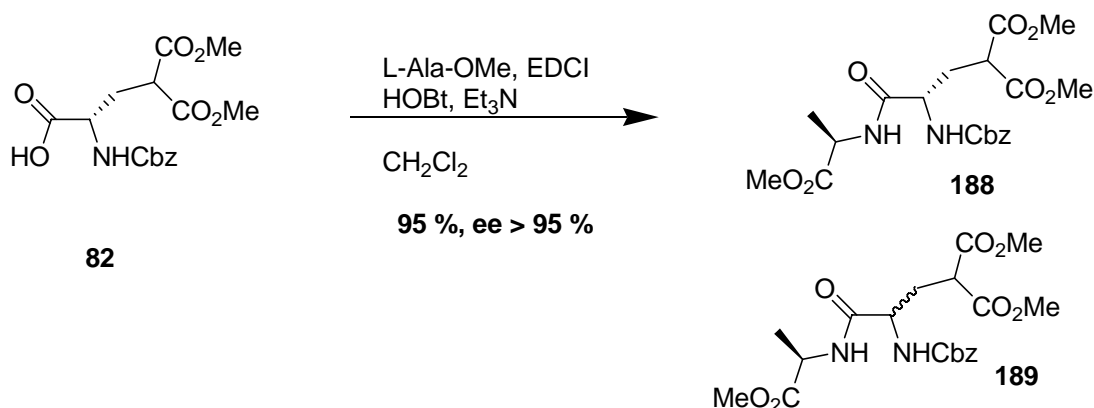


Schéma 46

L'acide γ -carboxy-L-glutamique protégé **82** a été synthétisé d'une manière énantiopure à partir de l'aldéhyde de Garner avec de bons rendements et perte d'énantiosélectivité.

2.5. Assemblage de la tétrahydroisoquinoléine et de l'acide

2.5.1. Couplage peptidique

Après avoir synthétisé les deux synthons **143/150** et **82**, un couplage peptidique a été effectué entre cette amine secondaire encombrée et cet acide aminé (Schéma 47).

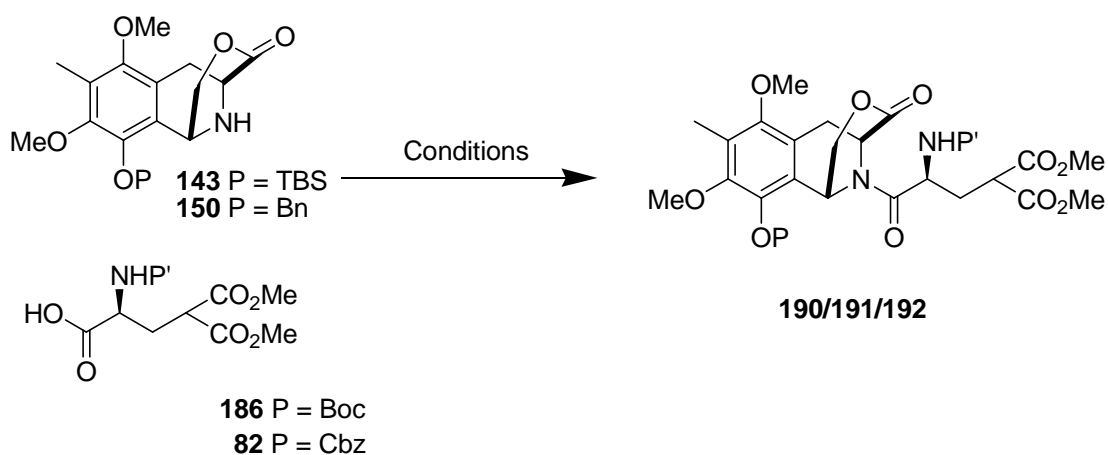


Schéma 47

Différentes conditions ont été testées pour ce couplage peptidique avec les différents synthons synthétisés (Tableau 3). Tout d'abord le couplage classique avec l'EDCI a permis de

synthétiser les produits **190** et **191** avec des rendements moyens (61 % et 53 %). L'utilisation d'un agent de couplage normalement plus réactif, le DEPBT n'a pas permis d'améliorer ce rendement.⁹⁵ Finalement les meilleurs rendements ont été obtenus avec le O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium-hexafluorophosphate (HATU) et le produit **191** a pu être obtenu avec un rendement maximal de 85 % (Figure 9).⁹⁶

Conditions	P = Boc	P = Cbz	P = Cbz
	P' = TBS 190	P' = TBS 191	P' = Bn 192
EDCI, HOBt, Et ₃ N, DMF, t.a.	61 %	53 %	/
DEPBT, DIEA, DMF, t.a.	/	16 %	/
HATU, DIEA, DMF, 0 °C	77 %	85 %	67 %

Tableau 3 (/: pas d'essais)

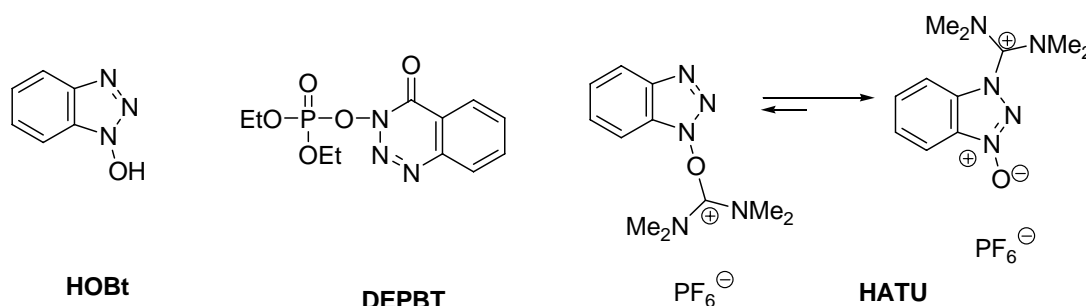


Figure 9

Devant ces rendements corrects, nous avons entrepris d'effectuer la cyclisation intramoléculaire de type Mannich.

2.5.2. Réaction de Mannich intramoléculaire

2.5.2.1. Les *N*-acyl-iminiums

Les ions *N*-acyl-iminiums **194** sont des espèces importantes et beaucoup plus réactives en synthèse organique que les ions iminiums **193**. Grâce au carbonyle électroattracteur situé sur l'atome d'azote, le carbone de l'iminium présente une déficience en électrons, rendant l'ion *N*-acyl-iminium plus électrophile que les ions iminiums (Schéma 48).

⁹⁵ Li, H.; Jiang, X.; Ye, Y.-h.; Fan, C.; Romoff, T.; Goddman, M. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 91-93.

⁹⁶ Carpino, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4397-4398.

Cette réactivité a permis notamment par des réactions d' α -amidoalkylation de synthétiser beaucoup de structures par voie inter- et intramoléculaire.⁹⁷

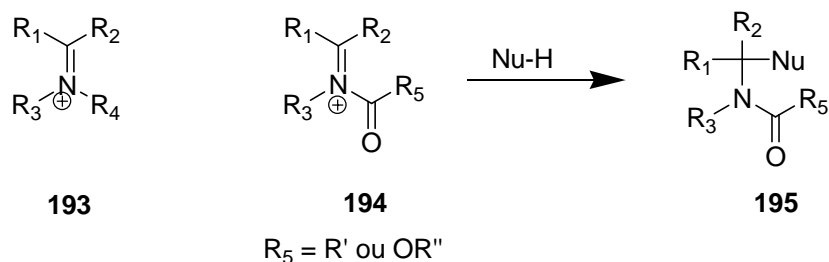


Schéma 48

Ces dernières ont été décrites avec des nucléophiles π (aromatiques ou hétéroaromatiques tels que des indoles⁹⁸), des liaisons C–C doubles ou triples, ou des composés à méthylène activé (carbonyles, esters ou malonates,⁹⁹ méthylène en α de groupements nitro¹⁰⁰). Par la suite, nous nous focaliserons sur les réactions de cyclisation par amidoalkylation (Schéma 49).

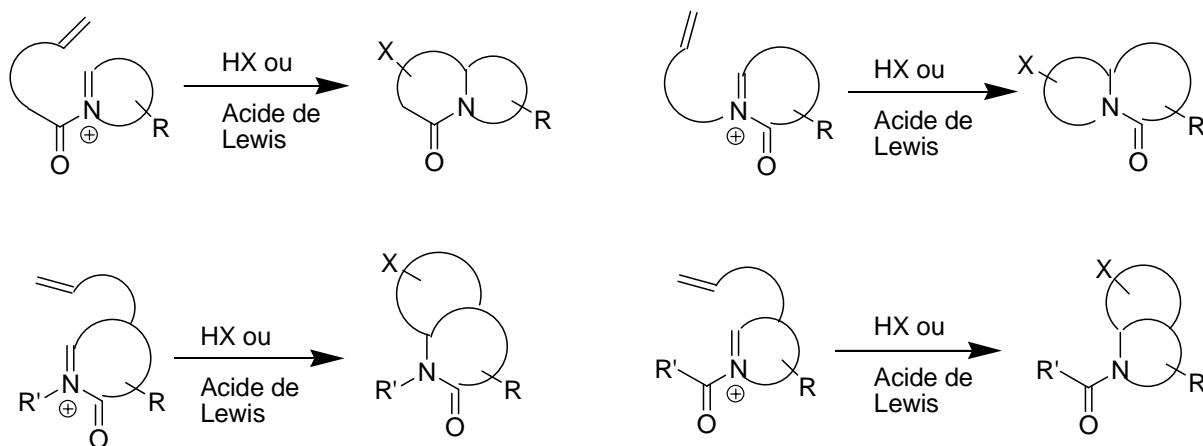


Schéma 49

⁹⁷ (a) Maryanoff, B. E.; Zhang, H.-C.; Cohen, J. H.; Turchi, I. J.; Maryanoff, C. A. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1431-1628. (b) Speckamp, W. N.; Hiemstra, H.; *Tetrahedron.* **1985**, *41*, 4367-4416. (c) Speckamp, W. N.; Moolenaar, M. J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3817-3856. (d) Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. In *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, **1991**; Vol. 3, pp 1047-1082. (e) Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. In *The Alkaloids*, Brossi, A., Ed.; Academic: Oxford, **1988**; Vol. 32, pp 271-339. (f) Royer, J.; Bonin, M.; Micouin, L. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2311-2352. (g) Shono, T.; Matsumara, Y.; Tsubata K. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1172-1176.

⁹⁸ Allin, S. M.; Thomas, C. I.; Allard, J. E.; Duncton, M.; Elsegood, M. R. J.; Edgar, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2335-2337.

⁹⁹ (a) Blum, Z.; Ekström, M.; Wistrand, L.-G. *Acta Chem. Scandin.* **1984**, 297-302. (b) Danishefsky, S.; O'Neill, B. T.; Springer, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4203-4205.

¹⁰⁰ Kraus, G. A.; Neuenschwander, K. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3841-3844.

Les ions *N*-acyliminium sont des espèces très réactives qui doivent être préparées *in situ* et utilisées immédiatement. Les nombreuses méthodes de formation décrites peuvent être regroupées par type (Schéma 50).

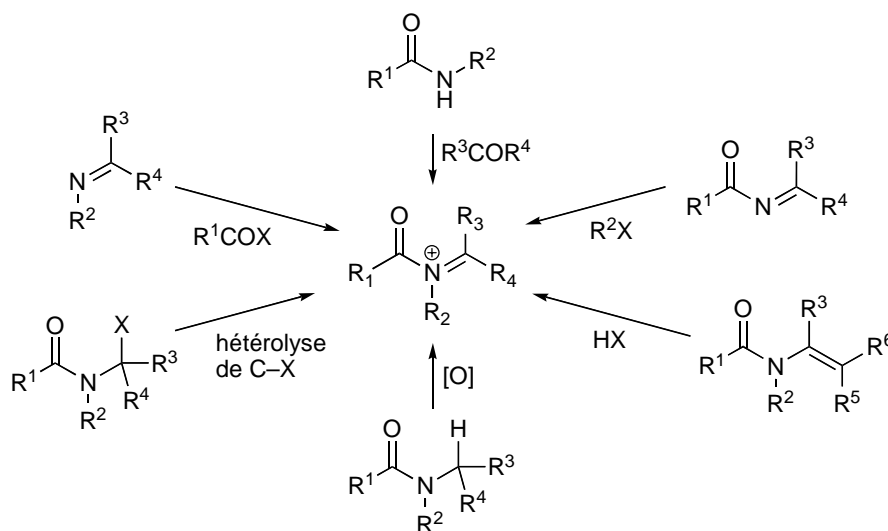


Schéma 50

Parmi toutes ces méthodes, la génération de l'ion *N*-acyliminium par hétérolyse d'une liaison C–X portée par le carbone en α d'un amide est la plus fréquemment employée. C'est une réaction réversible ; les cations *N*-acyliminium générés par une autre méthode peuvent être piégés par un X^- pour être ainsi « stockés » de manière stable (Schéma 51).

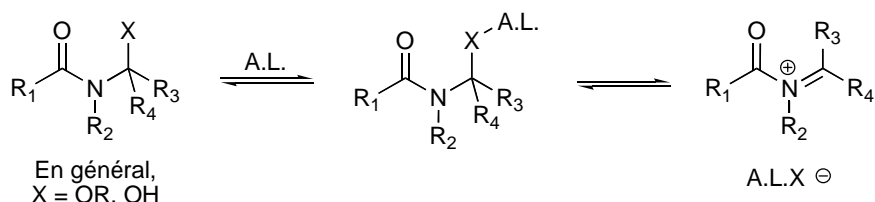


Schéma 51

L'oxygène est l'hétéroatome le plus utilisé. Les précurseurs de ce type (*N*-acyl hémiaminal) peuvent être préparés de nombreuses manières. Ainsi, les précurseurs où $X = OH$ peuvent être obtenus par réduction partielle d'un imide⁹⁸ (avec contrôle du groupe CO affecté). Cette technique semble plutôt adaptée aux systèmes cycliques. Plus récemment, des méthodes organométalliques telles que l'amidopalladation d'alkoxyallènes¹⁰¹ ont été utilisées

¹⁰¹ (a) Kinderman, S. S.; de Gelder, R.; van Maarseveen, J. H.; Schoemaker, H. E.; Hiemstra, H.; Rutjes, F. P. J. *T. J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4100-4101. (b) Kinderman, S. S.; Wekking, M. M. T.; van Maarseveen, J. H.; Schoemaker, H. E.; Hiemstra, H.; Rutjes, F. P. J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5519-5527.

pour obtenir de tels précurseurs. Des variantes où $X = \text{OSiR}_3$ ont également été récemment développées.¹⁰² Dans certains cas, des hétéroatomes autres que l'oxygène (tels que du sélénium) sont employés.¹⁰³

Les méthodes d'oxydation électrochimiques ont également souvent été utilisées pour la formation d'intermédiaires *N*-acyliminium et appliquées en synthèse.^{99,104} Elles s'avèrent particulièrement utiles pour préparer des ions *N*-acyliminium dont le carbone électrophile est hautement substitué. Le plus souvent, les cations *N*-acyliminium obtenus par cette méthode sont piégés par un alcool sous forme d' α -alkoxyamides, ce qui revient à un cas précédent.

Les énamides (ou les uréthanes α,β -insaturés) sont aussi d'excellents précurseurs de cations *N*-acyliminium *via* une protonation réversible.

2.5.2.2. Amidoalkylation intramoléculaire

Pour la synthèse de la lémonomycine **1**, parmi les nucléophiles utilisables dans la réaction d'amidoalkylation, nous nous sommes orientés vers les composés à méthylène activé. Ce type de nucléophiles a été utilisé à de nombreuses reprises pour la synthèse de pyrrolidines fonctionnalisées. Les travaux de Hirata vus précédemment dans le chapitre 1 constituent un exemple de cyclisation avec un méthylène activé.²⁵ La version intramoléculaire a été étudiée à de nombreuses reprises. Par exemple, la condensation de type Mannich intramoléculaire avec des malonates dialkyles est possible avec des lactames alkoxy et en présence d'acide de Lewis (**Schéma 52**).^{71,76}

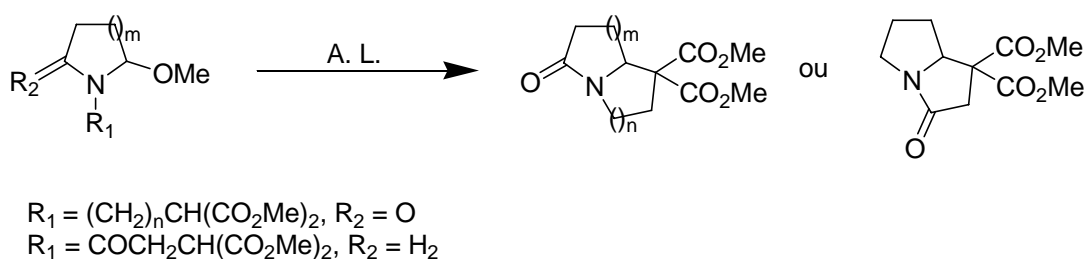


Schéma 52

¹⁰² Jung, J.-W.; Shin, D.-Y.; Seo, S.-Y.; Kim, S.-H.; Paek, S.-M.; Jung, J.-K.; Suh, Y.-G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 573-575.

¹⁰³ Meza-León, R. L.; Crich, D.; Bernès, S.; Quintero, L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3976-3978.

¹⁰⁴ (a) Okita, M.; Wakamatsu, T.; Ban, Y. *Heterocycles.* **1983**, *20*, 401-404. (b) Cushman, M.; Dekow, F; W. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1435-1439.

Plusieurs exemples sont également disponibles en version intermoléculaire, tels que les travaux de Kraus⁷² et Nyberg.¹⁰⁵

2.5.3. Résultats obtenus

Après avoir effectué le couplage peptidique, une réduction chimiosélective de la lactone a été réalisée pour conduire aux lactols **196/197**. Tout d'abord, l'hydrure de diisobutylaluminium a permis d'obtenir le lactol avec un rendement de 80 % mais avec plus de produits de dégradation lors du traitement. Finalement les travaux de Brown réalisés sur la réduction partielle d'amides, de nitriles et d'esters ont permis d'améliorer le rendement de manière significative.¹⁰⁶ En effet, l'utilisation du réducteur $\text{LiAlH}_2(\text{OEt})_2$ préparé *in situ* par réaction entre LiAlH_4 et l'acétate d'éthyle a permis d'isoler le lactol **196/197** avec un rendement de 95 % (Schéma 53). Le lactol a été neutralisé par ajout de sel de Rochelle et ne nécessite pas de purification supplémentaire.

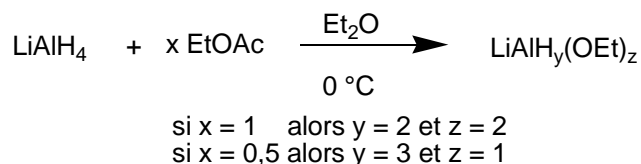


Schéma 53

La cyclisation de type Mannich intramoléculaire comporte plusieurs étapes difficiles. Tout d'abord, l'ouverture du lactol catalysée par l'acide de Lewis doit permettre la formation de l'aminal. Ce dernier se transforme en espèce électrophile réactive, l'ion *N*-acyliminium qui doit être attaqué par le méthylène activé du malonate. Pour effectuer la cyclisation, différents acides de Lewis (TiCl_4 , AlCl_3 , SnCl_4 , $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, TiCl_4 et pyridine, ...) ont été utilisés mais n'ont pas permis d'isoler de produits cyclisés mais des produits de dégradation. Seul l'acide de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ s'est révélé satisfaisant. En effet, la réaction du lactol **196/197** en présence de 5 équivalents d'acide de Lewis dans le dichlorométhane et à température ambiante a permis d'isoler un composé **198/199** ou **200** avec un rendement de 42 % (Schéma 54).

Ce produit possédant également un carbamate sur l'azote montre un spectre ^1H RMN difficilement interprétable dû aux rotamères. Le produit obtenu possédant néanmoins un

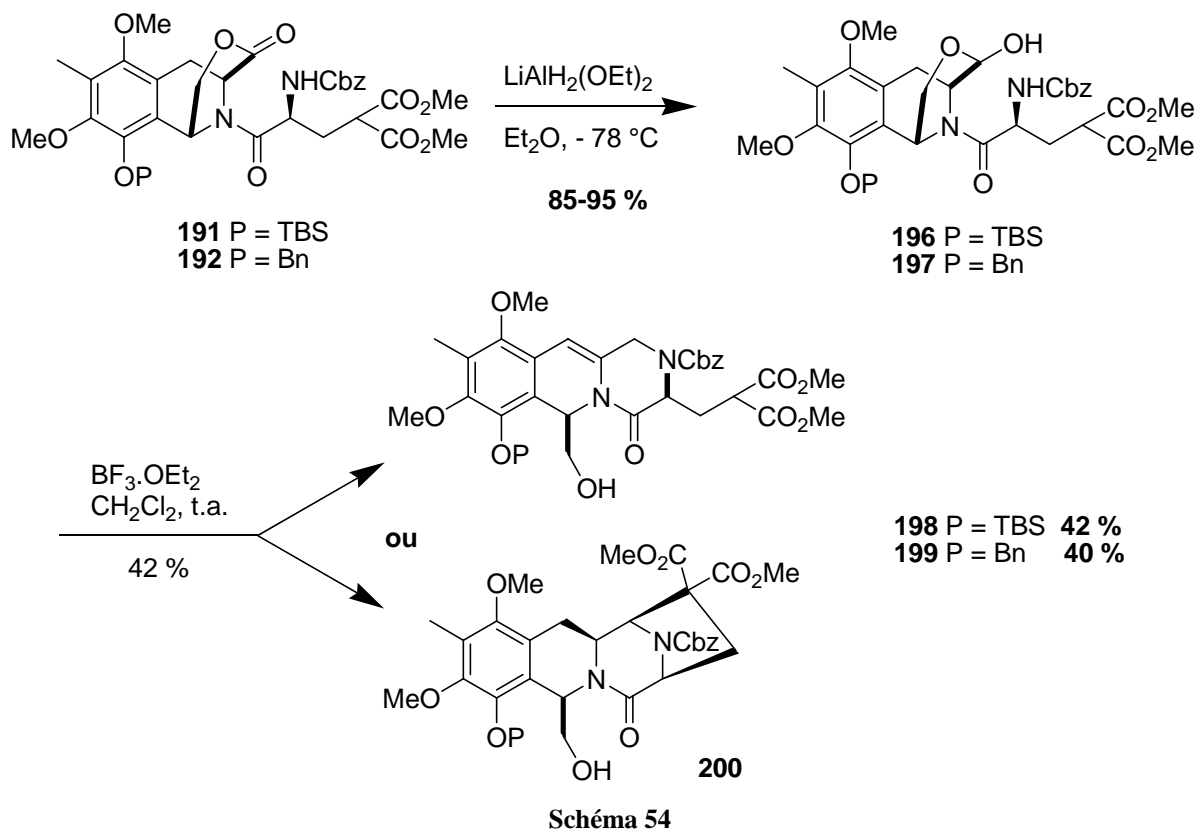
¹⁰⁵ Malmberg, M.; Nyberg, K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 167-168.

¹⁰⁶ (a) Brown, H. C.; Shoaf, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1079-1085. (b) Brown, H. C.; Garg, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1085-1089. (c) Brown, H. C.; Tsukamoto, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1089-1095.

spectre de masse conforme à nos attentes, un doute subsistait quant à la conformité de la structure.

Plusieurs problèmes existaient dans l'analyse par ^1H RMN 1D et 2D et notamment dans l'analyse des protons déblindés.

Ne pouvant interpréter correctement la structure obtenue, nous avons entrepris d'effectuer plusieurs modifications chimiques pour simplifier la molécule.



2.5.4. Détermination de la structure¹⁰⁷

Pour simplifier le spectre ^1H RMN, une déprotection de l'amine du carbamate a permis d'obtenir le composé **201** sans pouvoir établir correctement la structure. Après déprotection du phénol par TBAF, des essais pour cristalliser le phénol **202** se sont révélés infructueux. Enfin plusieurs étapes de déprotection et une étape de décarboxylation dans les conditions de Krapcho ont permis d'isoler les composés **203** et **204** sans pouvoir les caractériser correctement (Schéma 55).

¹⁰⁷ Les structures représentées dans les schémas 54 et 55 n'ont été élucidées que lors de l'obtention du produit **208**.

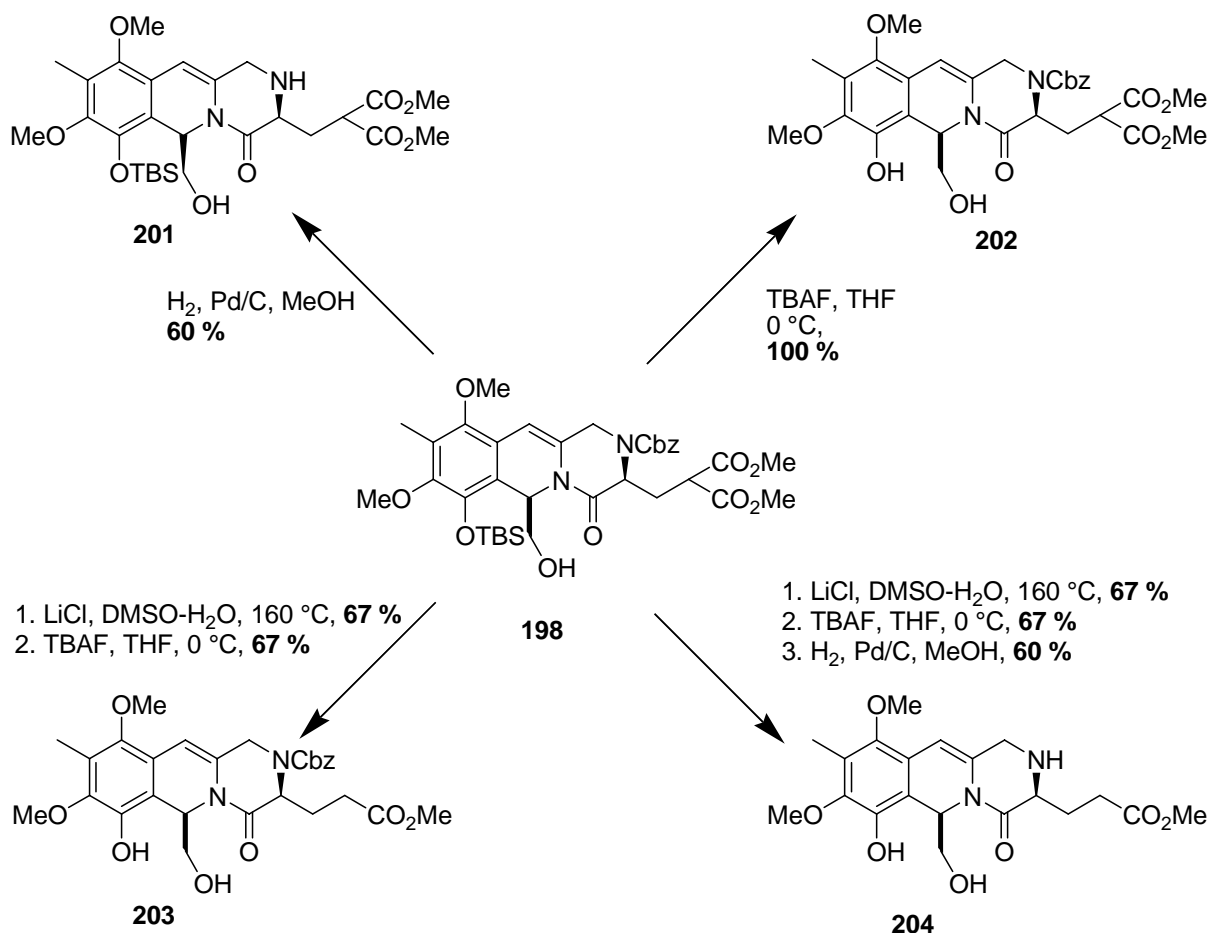


Schéma 55

Finalement la caractérisation du composé **198** a pu être effectuée par différentes modifications chimiques. Tout d'abord, une réaction de Krapcho en présence de chlorure de lithium dans du DMSO-H₂O à 160 °C a permis d'obtenir le composé **205** avec un rendement de 67 %. Ce dernier est transformé en produit **206** par une réduction des fonctions ester et amide par le réactif LiAlH₃(OEt) avec un rendement de 44 %. Une cyclisation est observée entre l'alcool réduit et l'aminal pour donner le cycle à 6 et non le cycle à 5 entre l'aminal et l'autre alcool libre (Schéma 56).

Enfin une déprotection de l'amine et du phénol par hydrogénation en présence de Pd/C permet d'isoler le composé **208** avec un rendement de 36 %. Ce rendement assez faible peut s'expliquer par une oxydation de l'intermédiaire **207** formé lors de la purification sur silice. Le mécanisme proposé est une déprotection de l'amine suivie d'une isomérisation de l'amine pour obtenir l'imine **208** plus stable car conjuguée.

Bien que des oxydations soient possibles en présence de palladium,¹⁰⁸ l'oxydation rencontrée est causée lors de la purification sur silice en présence d'oxygène (air).

¹⁰⁸ Muzart, J. *Tetrahedron*, **2003**, 59, 5789-5816.

Ce produit **208** constitue une structure assez particulière puisqu'elle contient un cycle oxygéné à 6, une fonction dihydroisoquinoléine et une imine conjuguée. Des analyses biologiques sont actuellement en cours pour évaluer son potentiel antibiotique.

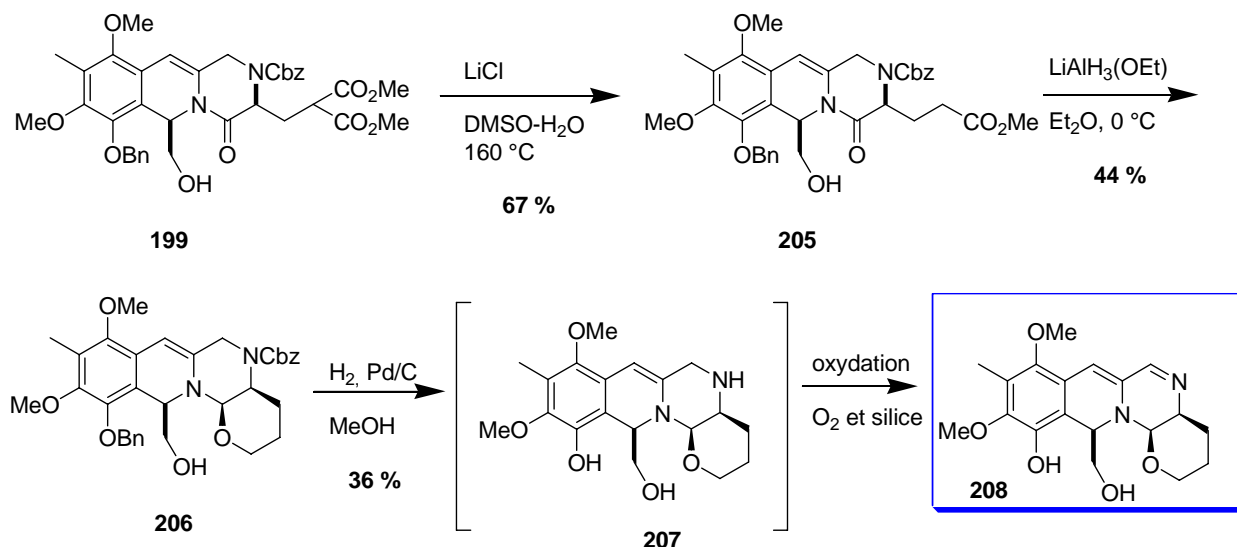


Schéma 56

L'obtention du composé **208** nous a permis de confirmer la structure du produit **100** et d'observer la non formation du tétracycle **200**.

2.5.5. Mécanisme réactionnel

Des résultats similaires ont déjà été observés par Hiemstra.¹⁰⁹ Dans le cas de réaction de cyclisation de *N*-acyliminium avec des allylsilanes pour former des cycles à 8 et en présence d'acide protique, des réactions d'élimination d'alcool et de protodésilylation ont conduit au produit d'énamides.

L'obtention des composés **198/199** lors de la tentative de cyclisation peut s'expliquer par le mécanisme réactionnel suivant (Schéma 57). L'ouverture du lactol par l'acide de Lewis est bien observée et permettrait d'obtenir l'intermédiaire de type amina **209**. Ce dernier serait transformé en ion *N*-acyliminium **210** mais le malonate ne serait pas assez nucléophile pour attaquer cet électrophile pourtant très réactif et obtenir le tétracycle **200** désiré. Finalement un équilibre entre l'ion *N*-acyliminium et l'énamine par échange protique libérerait l'énamide **211**. Ce dernier peu stable subirait une isomérisation de la double liaison en position benzylique plus stable pour conduire aux composés **198/199**. Une autre explication de ce

¹⁰⁹ Hiemstra, H.; Klaver, W. J.; Speckamp, W. N. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1151-1153.

mécanisme pourrait être la perte d'une molécule d'eau de l'intermédiaire **209** et conduire à l'énamide **211** directement.

Cette non-réactivité du malonate peut s'expliquer de plusieurs manières. Tout d'abord, même en utilisant des conditions dures pour obtenir une concentration d'énol satisfaisante dans l'intermédiaire *N*-acyliminium, la cyclisation n'a pas été observée. Des conditions drastiques (chauffage avec l'acide de Lewis) ont également été testées mais sans résultats. De plus, la difficulté de former le centre quaternaire au pied du malonate pourrait être la source du problème.

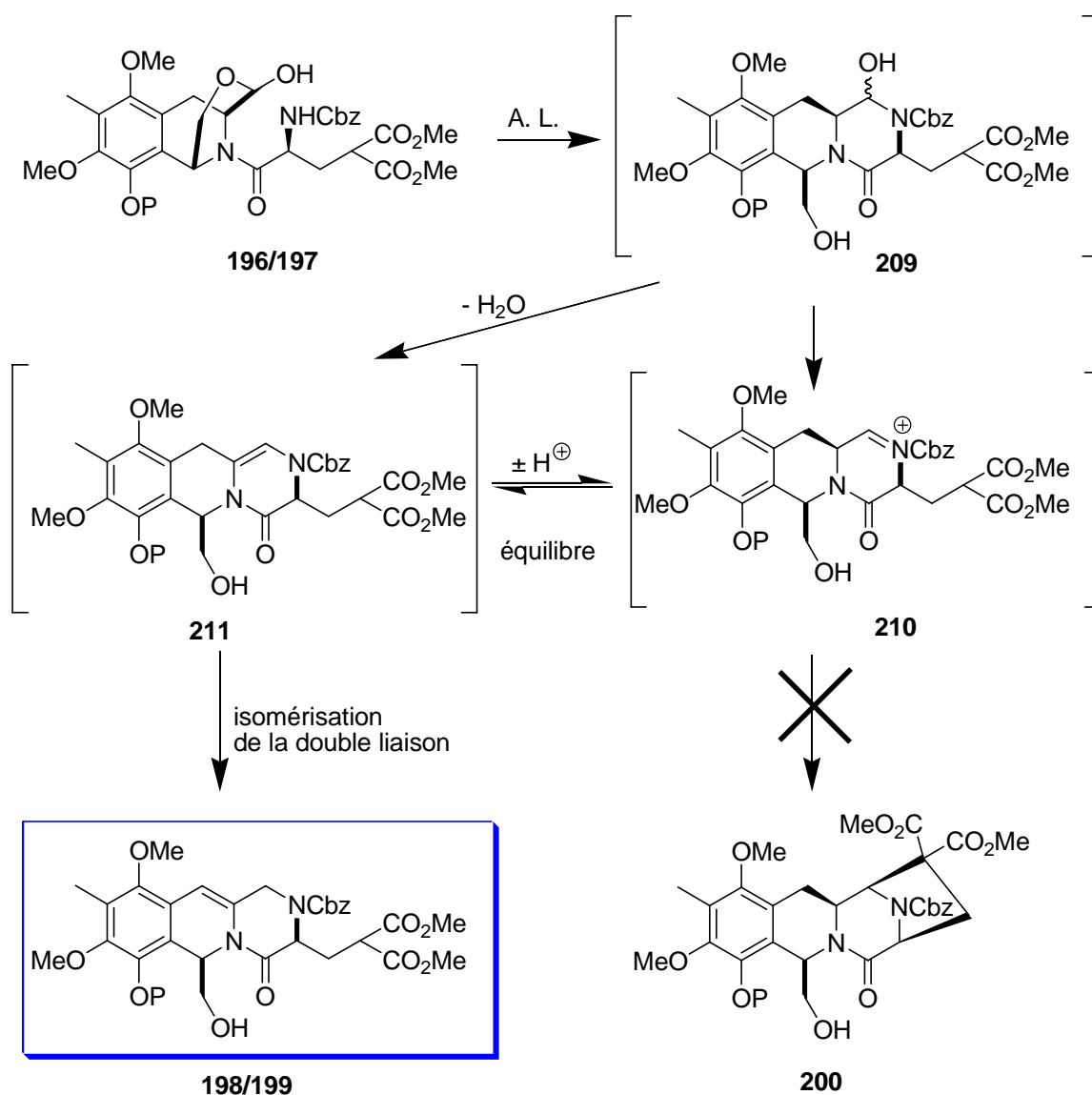


Schéma 57

Conclusions du chapitre II

Dans le but d'effectuer la synthèse totale de la lémonomycine **1**, la première stratégie s'appuyait sur une cyclisation d'un malonate sur un *N*-acyliminium mais n'a pas permis de synthétiser la structure tétracyclique désirée. Néanmoins la synthèse de tétrahydroisoquinoléines fonctionnalisées a été effectuée en utilisant des méthodes simples et efficaces de synthèse notamment des réactions clé d'alkylation énantiosélective et de Pictet-Spengler. De plus une voie de synthèse asymétrique de l'acide γ -carboxy-L-glutamique (L-Gla) **82** a été développée au laboratoire.

Concernant la réaction de cyclisation, le problème pourrait venir de la force nucléophile du malonate malgré de nombreux travaux effectués dans ce domaine. Un composé tétracyclique **208** a toutefois été obtenu en peu d'étapes et possédant une structure nouvelle et rarement rencontrée.

L'étude va maintenant se porter sur une deuxième stratégie utilisant toujours la partie gauche de la lémonomycine **1** c'est-à-dire la tétrahydroisoquinoléine.

Chapitre III : Deuxième stratégie

1. Présentation du projet de synthèse

1.1. Rétrosynthèse

Les structures **198/199** impliquant la formation d'un intermédiaire de type *N*-acyl iminium, notre choix s'est orienté vers la modification du nucléophile. Suite à la faible nucléophilie des malonates, nous avons opté pour des nucléophiles plus réactifs de type π et plus particulièrement de type allylsilane puisque ce motif a souvent été employé dans des réactions de cyclisation de cycle à 5 ou 6 chaînons. Un autre nucléophile de type allyl d'étain pourrait être utilisé car plus actif mais possède une toxicité trop élevée pour la synthèse d'un produit biologiquement actif.

Notre nouvelle stratégie fait donc intervenir l'allylsilane **215** qui après couplage avec la tétrahydroisoquinoléine **150** et réduction sélective de la lactone conduirait au lactol **214**. La cyclisation de type Mannich sur le *N*-acyliminium conduirait au tétracycle **213**. Enfin après quelques modifications fonctionnelles, le précurseur **212** de la lémonomycine **1** serait obtenu (Schéma 58).

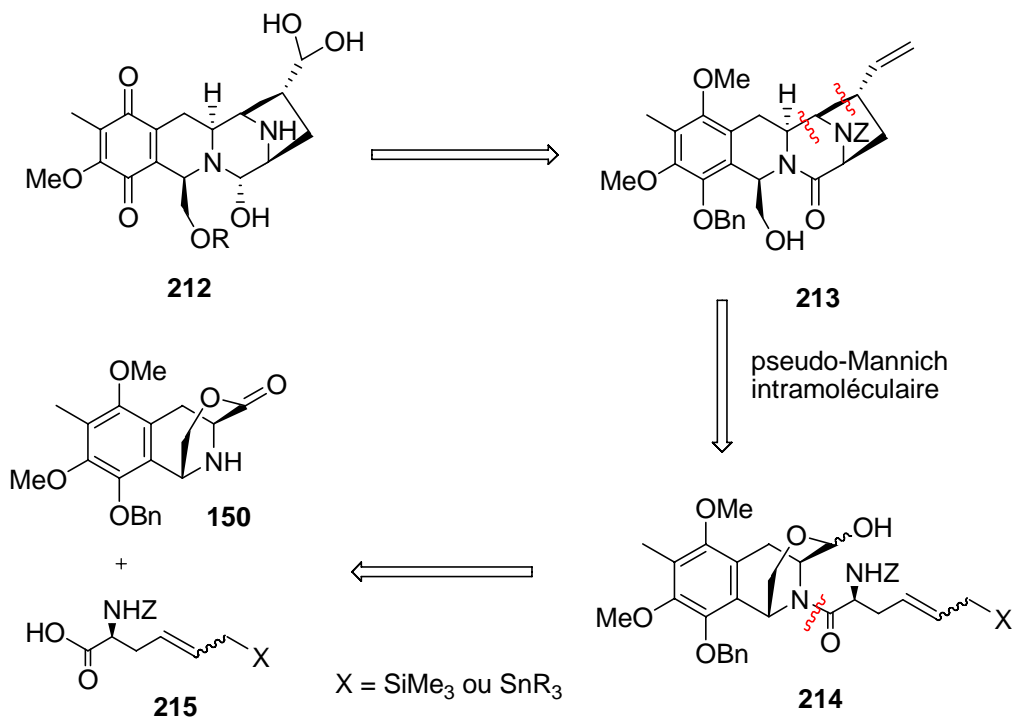


Schéma 58

1.2. Réactivité des *N*-acyliminiums avec les allylsilanes

1.2.1 Formation de *N*-acyliminiums

La génération de l'ion *N*-acyliminium par hétérolyse d'une liaison C–X portée par le carbone en α d'un amide a été discutée dans le chapitre II (Schéma 59).⁶⁸⁻⁷³

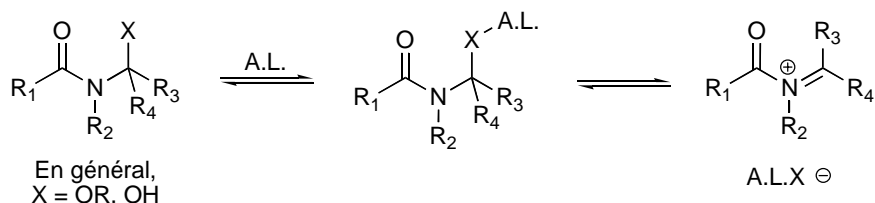


Schéma 59

Le *N*-acylhémiaminal sera formé comme précédemment par attaque du carbamate sur un aldéhyde masqué pour former l'aminal puis le *N*-acyliminium. Parmi les nucléophiles utilisables dans la réaction d'amidoalkylation, nous nous sommes orientés pour la synthèse de la lémonomycine **1** vers les nucléophiles de type allylsilane. Ce type de nucléophiles a également été utilisé pour la synthèse de pyrrolidines fonctionnalisées.

1.2.2. Cyclisation sur des *N*-acyliminiums

Les groupements allylsilanes sont connus pour réagir avec une grande régiosélectivité dû à l'effet stabilisant du silicium sur une charge positive en position β .¹¹⁰ Les vinylsilanes, allylsilanes et propargylsilanes constituent donc d'excellents nucléophiles pour les cyclisations cationiques. Ils ont tous déjà été utilisés dans des cyclisations par amidoalkylation pour la formation de cycles à 5 ou à 6 chaînons. On trouve des exemples de formation de bicycles¹¹¹, des cyclisations d'intermédiaires linéaires¹¹² et des exemples intermoléculaires (Schéma 60).¹¹³

¹¹⁰ (a) Colvin, E. *Silicon in Organic Synthesis*; Butterworths: London, 1981; (b) Sakurai, H. *Pure Appl. Chem.* **1982**, *54*, 1. (c) Chabaud, L.; James, P.; Landais, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3173-3199. (d) Lambert, J. B. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2677-2689.

¹¹¹ Amorde, S. M.; Judd, A. S.; Martin, S. F. *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 2031-2033.

¹¹² (a) Hiemstra, H.; Fortgens, H. P.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3151-3154. (b) Hiemstra, H.; Fortgens, H. P.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3155-3158. (c) Klaver, W. J.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6729-6738. (d) Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1407-1410. (e) Mooiweer, H. H.; Hiemstra, H.; Fortgens, H. P.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3285-3288. (f) Hiemstra, H.; Klaver, W. J.; Speckamp, W. N. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1151-1153.

¹¹³ Jung, J.-K.; Shin, D.-Y.; Seo, S.-Y.; Kim, S.-H.; Paek, S.-M.; Jung, J.-K.; Suh, Y.-G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 573-575.

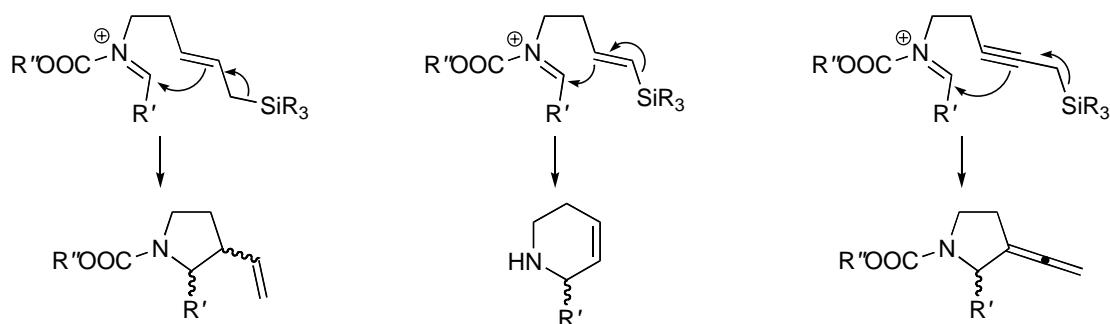


Schéma 60

Nous avons été particulièrement intéressés par les travaux de Hiemstra *et al.*^{112b}, qui ont employé une méthode similaire pour construire des pyrrolidines 2,3-disubstituées. Les allylsilanes *cis* sont obtenus par hydrogénation partielle des propargylsilanes correspondants. Avec des acides de Lewis ou de Brønsted, ces auteurs ont obtenu des cycles à 5 ou 6 chaînons, de stéréochimie majoritairement *trans* (Schéma 61).

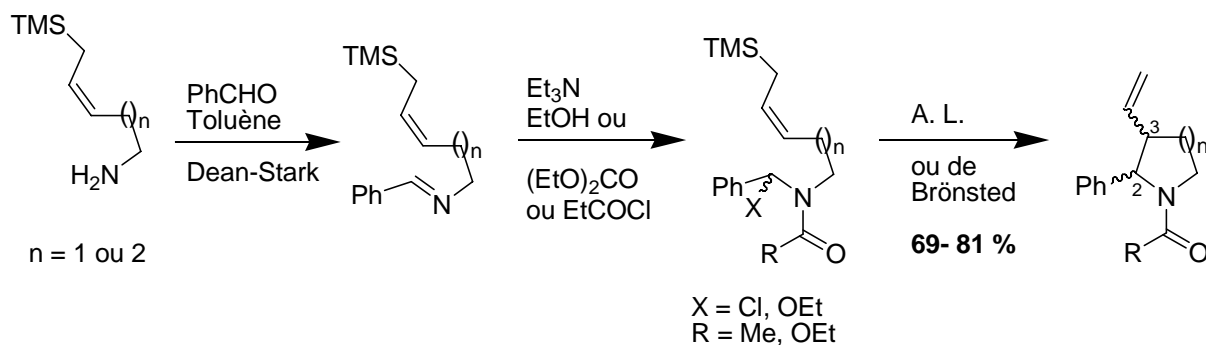


Schéma 61

Pour la cyclisation d'ion *N*-acyliminium, Hiemstra et Speckamp ont montré que la stéréochimie *cis* ou *trans* du substrat n'avait pas d'influence sur la stéréochimie finale du produit *trans* obtenue.¹¹⁴

Récemment Hiemstra a synthétisé des 2,6-pipérazine-3-ones par cyclisation sur des ions *N*-acyliminiums.¹¹⁵ Pour cela, une métathèse croisée avec l'allyltriméthylsilane suivie d'une cyclisation a été effectuée. En partant de la *N*-méthoxycarbonyl-4-allyl-pipérazine-2,5-dione **216** facilement accessible en quelques étapes, la métathèse croisée en présence du catalyseur de Grubbs 2nde génération a conduit à l'allylsilane **217** avec un rendement de 52 % en faveur de la stéréochimie *E*. Le carbonyle C6 de la pipérazinedione est réduit

¹¹⁴ Hiemstra, H.; Sno, M. H. A. M.; Vijn, R. J.; Speckamp, W. N. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4014-4020.

¹¹⁵ Veerman, J. J. N.; Bon, R. S.; Hue, B. T. B.; Girones, D.; Rutjes, F. P. J. T.; van Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4486-4494.

chimiosélectivement avec NaBH_4 pour obtenir l'hydroxylactame.¹¹⁶ Enfin ce dernier est utilisé sans purification et traité avec l'acide formique pour générer l'ion *N*-acyliminium qui est attaqué par différentes espèces nucléophiles de type π en l'occurrence dans ce cas l'allylsilane. Le produit **218** obtenu avec un rendement de 64 % montre une stéréochimie *cis* entre les protons H_6 et H_8 et une relation *trans* entre les protons H_6 et H_7 (Schéma 62).

L'influence d'un groupement en position 5 a été étudiée lors de l'étape de cyclisation et montre une diminution du rendement de cyclisation voire dans certains cas l'élimination d'eau et l'obtention de l'énamide correspondante.

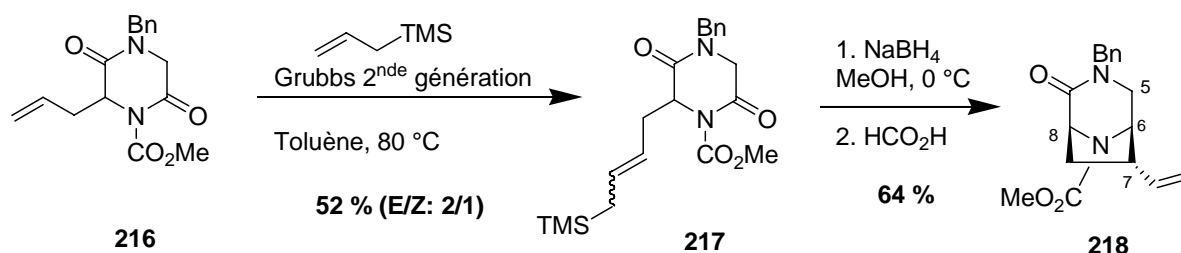


Schéma 62

En 2004, Rutjes et Hiemstra ont à nouveau utilisé une séquence métathèse croisée-cyclisation sur une *N*-acyliminium pour la synthèse d'un produit naturel de type 1-éthylquinolizidine le 1-*epi*-207I.¹¹⁷ Tout d'abord, la métathèse croisée a été effectuée sur l'acide aminé **219** en présence du catalyseur d'Hoveyda-Grubbs pour conduire à l'allylsilane via une isomérisation de la double liaison terminale plutôt inhabituelle.¹¹⁸ Une amidopalladation avec un alkoxyallène a permis de synthétiser le *N,O*-acétal allylique **220**, précurseur d'un ion *N*-acyliminium. Cette cyclisation a été effectuée par l'intermédiaire de l'acide de Lewis $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ pour obtenir la pipéridine **221** avec un rendement de 82 % et une stéréochimie *trans* majoritaire de l'oléfine (Schéma 63).

¹¹⁶ Lee, B. H.; Clothier, M. F. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 643-644.

¹¹⁷ Kinderman, S. S.; de Gelder, R.; van Maarseveen, J. H.; Schoemaker, H. E.; Hiemstra, H.; Rutjes, F. P. J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4100-4101.

¹¹⁸ (a) Kinderman, S. S.; van Maarseveen, J. H.; Schoemaker, H. E.; Hiemstra, H.; Rutjes, F. P. J. T. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2045-2048. (b) Alcaide, B.; Almendros, P. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1259-1262.

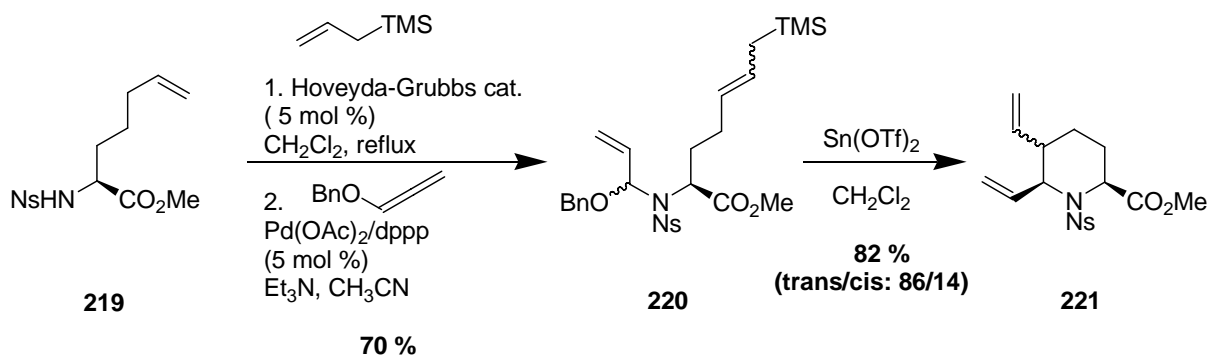


Schéma 63

2. Synthèse d'allylsilanes par métathèse croisée

2.1. « Cross-metathesis »

Plusieurs méthodes sont disponibles pour synthétiser des allylsilanes. Une des méthodes est l'oléfination de Wittig utilisant le phosphorane de Seyferth-Fleming comme réactif organosilylé mais la préparation de ce réactif et la difficulté d'obtention des produits a rendu cette méthode assez délicate et non générale.¹¹⁹ Des méthodes comme l'addition d'un cuprate sur un acétate allylique¹²⁰ ou d'un lithien propargylique sur un dérivé halogéné¹²¹ ne constituaient pas une voie d'accès applicable pour nos composés. Nous nous sommes donc orientés vers la préparation d'allylsilanes par métathèse croisée (Schéma 64).

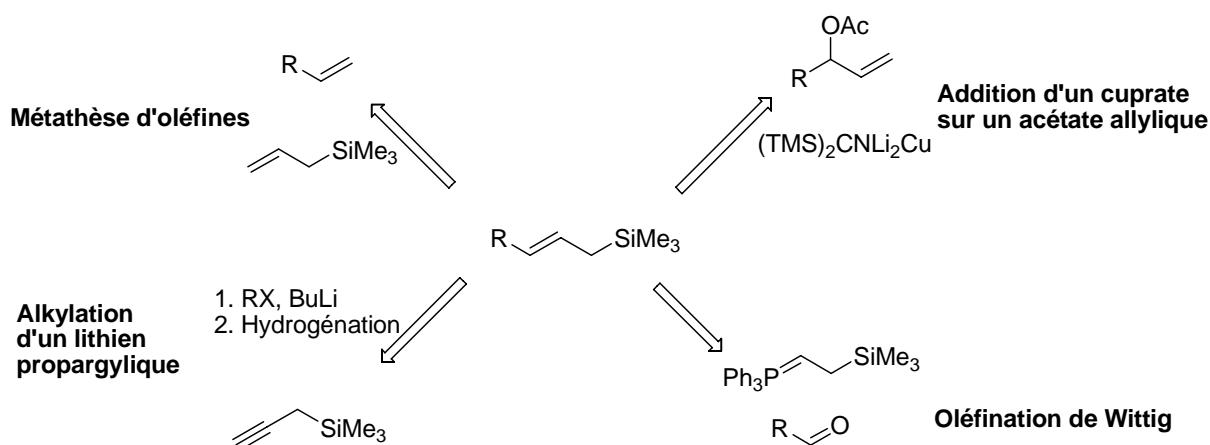


Schéma 64

¹¹⁹ (a) Seyferth, D.; Wursthorn, K. R.; Mammarella, R. E. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3104-3106. (b) Seyferth, D.; Wursthorn, K. R.; Lim, T. F. O.; Sepelak, D. J. *J. Organomet. Chem.* **1979**, *181*, 293-304. (c) Fleming, I.; Paterson, I. *Synthesis* **1979**, 446-448.

¹²⁰ (a) Fleming, I.; Thomas, A. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 411-412. (b) Fleming, I.; Newton, T. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1984**, 1805-1808.

¹²¹ Chakraborty, R.; Simpkins, N. J. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 7689-7698.

2.1.1. Principe et mécanisme

La métathèse croisée ou « cross-metathesis » est décrite comme un échange mutuel intermoléculaire d'alkylidène (ou carbène) entre deux oléfines catalysé par un complexe métallique de type carbène. Il existe trois principales variantes de la métathèse croisée (**Schéma 65**) : a) métathèse croisée, b) métathèse croisée avec ouverture de cycle, c) métathèse d'énynes.

En tant que formation de liaison C-C acyclique, la métathèse croisée a de nombreux avantages : procédé catalytique, excellents rendements obtenus, grande tolérance de fonctionnalités du substrat, réaction réversible et formation de produits secondaires généralement gazeux, haut niveau de chimio-, régio- et stéréosélectivité.¹²²

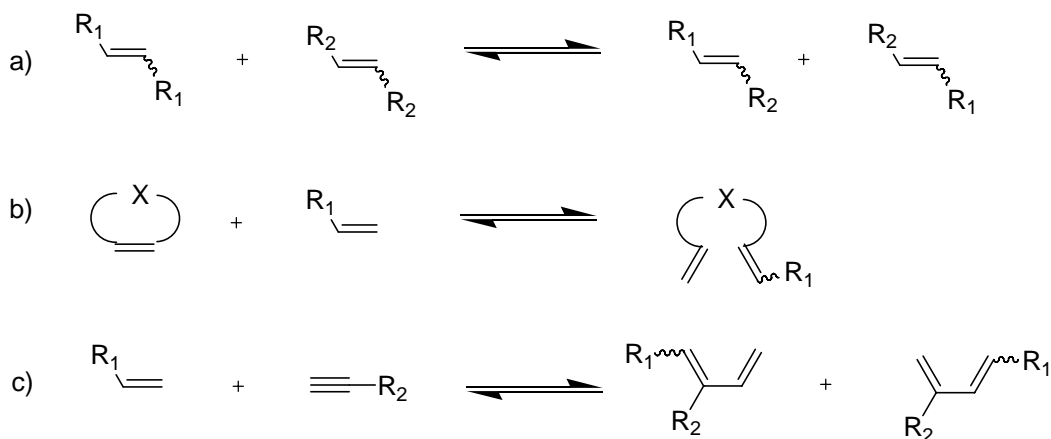


Schéma 65

Le mécanisme reconnu de la métathèse s'appuie sur les travaux de Chauvin et passe par des intermédiaires de type métallacyclobutane et par une alternance de cycloadditions [2+2] et de cycloréversions.¹²³

Les étapes clé du cycle catalytique sont décrites dans le schéma suivant (**Schéma 66**). Le cycle est initié par une coordination de l'alcène au métal ruthénium (étape A) pour former un 'ruthenacycle'. Ce dernier se fragmente rapidement pour donner un nouvel alcène substitué et de l'éthylène gazeux (étape B). Un second alcène réagit avec cet alkylidène (étape C) pour donner un deuxième métallacyclobutane (étape D ou D1). La formation du cycle métallique

¹²² (a) Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18-29. (b) Brümmer, O.; Rückert, A.; Blechert, S. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 441-446. (c) Chatterjee, A. K.; Choi, T.-L.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360-11370. (d) Connon, S. J.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1900-1923. (d) Vernall, A. J.; Abell, A. D. *Aldrichimica Acta* **2003**, *36*, 93-105.

¹²³ Hérisson, J.-L.; Chauvin, Y. *Makromol. Chem.* **1970**, *141*, 161.

dans l'étape D est favorisée par rapport à celui de l'étape D1. Ensuite le métallocycle donne le produit de métathèse croisée et les espèces catalytiques régénérées (étape E).

Représentation schématique du mécanisme de cross-métathèse

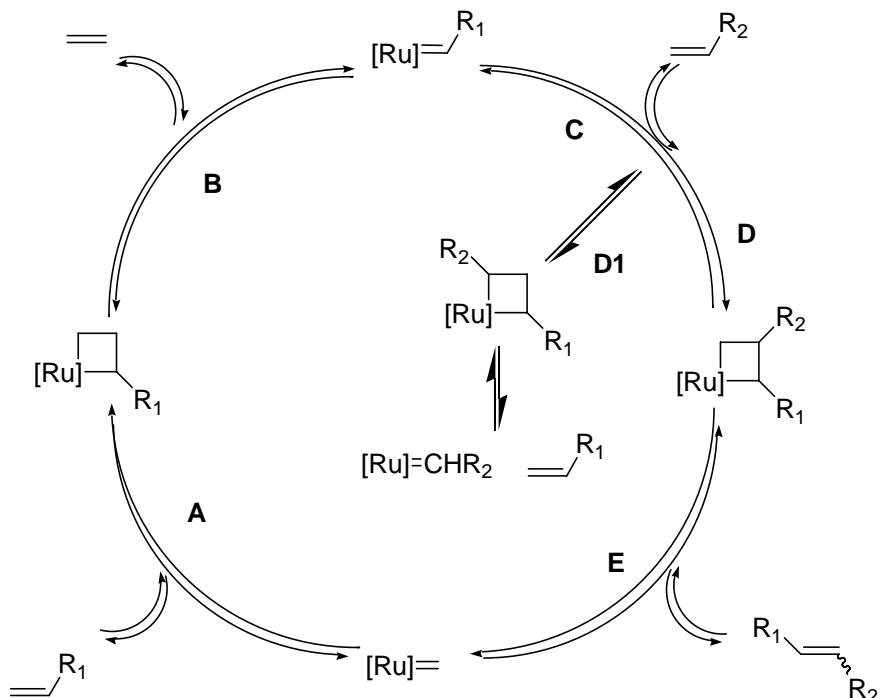


Schéma 66

2.1.2. Catalyseurs de métathèse

Depuis le catalyseur de Schrock **222** très sensible aux conditions expérimentales, de nombreux catalyseurs plus robustes ont été développés pour faciliter cette réaction de métathèse.¹²⁴ Tout d'abord, le catalyseur de Grubbs 1^{ère} génération **223** a permis d'améliorer de manière notable les réactions de métathèse. Mais les catalyseurs de 2^{ème} génération au ruthénium **224-225** combinent maintenant la grande activité obtenue avec les catalyseurs de molybdène et une grande tolérance aux différents groupes fonctionnels.¹²⁵ La présence des ligands dihydroimidazolidène (NHC : N-Heterocyclic Carbene ou carbènes d'imidazole)

¹²⁴ (a) Schrock, R. R.; Murdzek, J. S.; Bazan, G. C.; Robbins, J.; DiMare, M.; O'Regan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875-3886. (b) Fox, H. H.; Schrock, R. R.; O'Dell, R. *Organometallics* **1994**, *13*, 635.

¹²⁵ (a) Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953-956. (b) Randl, S.; Gessler, S.; Wakamatsu, H.; Blechert, S. *Synlett* **2001**, 430-433. (c) Chatterjee, A. K.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 1751-1753. (d) Chatterjee, A. K.; Morgan, J. P.; Scholl, M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3783-3784.

permet grâce à leur basicité et leur encombrement stérique accru d'augmenter la stabilité des catalyseurs (Schéma 67).

Un deuxième catalyseur sans phosphine a été développé par le groupe d'Hoveyda. Le catalyseur **225** est hautement réactif, recyclable par chromatographie sur silice et extrêmement stable à l'eau et l'air.¹²⁶

L'activité catalytique est directement liée à l'effet donneur des ligands de type phosphine ou carbène. L'effet σ -donneur de ces derniers ligands stabilise l'intermédiaire métallacyclobutane à 14 électrons. Ensuite plus l'halogène présent sur le métal est gros et donneur en électrons ($I \gg Br > Cl$), moins l'activité catalytique est importante. L'activité catalytique dépend aussi de l'initiation du catalyseur (motif alkylidène) et de la durée de vie du catalyseur (taux de décomposition du catalyseur).

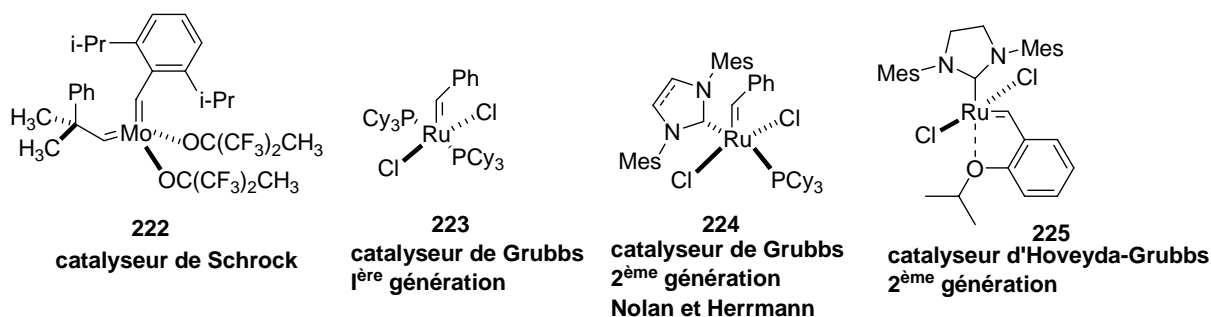


Schéma 67

2.1.3. Cross-metathesis avec l'allylsilane

En 1996, Crowe a développé la synthèse d'allylsilanes par métathèse en utilisant le catalyseur de Schrock **222** et l'allyltriméthylsilane (ATMS) mais les rendements obtenus étaient fortement dépendants des fonctionnalités présentes sur le substrat (Schéma 68).¹²⁷

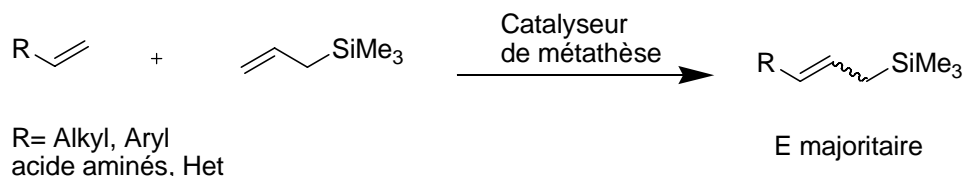


Schéma 68

¹²⁶ Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168-8179.

¹²⁷ Crowe, W. E.; Goldberg, D. R.; Zhang, Z. *J. Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2117-2120.

L'utilisation du catalyseur de Grubbs 1^{ère} génération **223** a permis d'augmenter les rendements et les différentes fonctionnalités du substrat. Enfin, les catalyseurs de 2^{ème} génération **224** et **225** permettent une grande variété de substrats et une grande liberté de conditions opératoires.¹²⁸

En général, les métathèses croisées sont dirigées par un contrôle cinétique au début du mécanisme réactionnel puis un contrôle thermodynamique conduit au produit *E* majoritaire dans la plupart des cas. Des exceptions sont toutefois à noter dans le cas de métathèse avec des énynes.¹²⁹

2.2. Synthèse des précurseurs

Pour synthétiser l'allysilane **215**, différentes voies ont été développées pour d'abord obtenir son précurseur le dérivé allylglycine **231**.

Tout d'abord, la première stratégie fait intervenir l'aldéhyde **230**, composé disponible au laboratoire et utilisé dans le chapitre V dans la synthèse d'énamides. La synthèse de l'aldéhyde **230** a été effectuée à partir de l'acide L-aspartique. Après protection de l'amine par un groupement Cbz et formation d'un anhydride cyclique **227**, l'ouverture de celui-ci avec de l'éthanol a permis d'isoler les composés **228** et **229** dans des proportions 4/1.¹³⁰ Après séparation par chromatographie sur colonne, le composé **228** est ensuite transformé en aldéhyde **230** par réduction du chlorure d'acide en présence d'hydrure de tributyl étain et Pd(PPh₃)₄ avec un rendement de 90%. Enfin une oléfination de Wittig a permis d'obtenir l'allylglycine protégé **231** avec un rendement de 35 % (Schéma 69).¹³¹ Différentes conditions opératoires notamment un changement de base et de température n'ont pas permis d'améliorer le rendement d'oléfination.

¹²⁸ (a) Thibaudeau, S.; Gouverneur, V. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4891-4893. (b) Bouzbouz, S.; De Lemos, E; Cossy, J. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 627. (c) Engelhardt, F. C.; Schmitt, M. J.; Taylor, R. E. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2209-2212.

¹²⁹ Kang, B.; Lee, J. M.; Kwak, J.; Lee, Y. S.; Chang, S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7661-7664.

¹³⁰ Futura, T.; Katayama, M.; Shibasaki, H.; Kasuya, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1992**, 1643-1648.

¹³¹ Douat, C.; Heitz, A.; Mar tinez, J.; Fehrentz, J.-A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3319-3321.

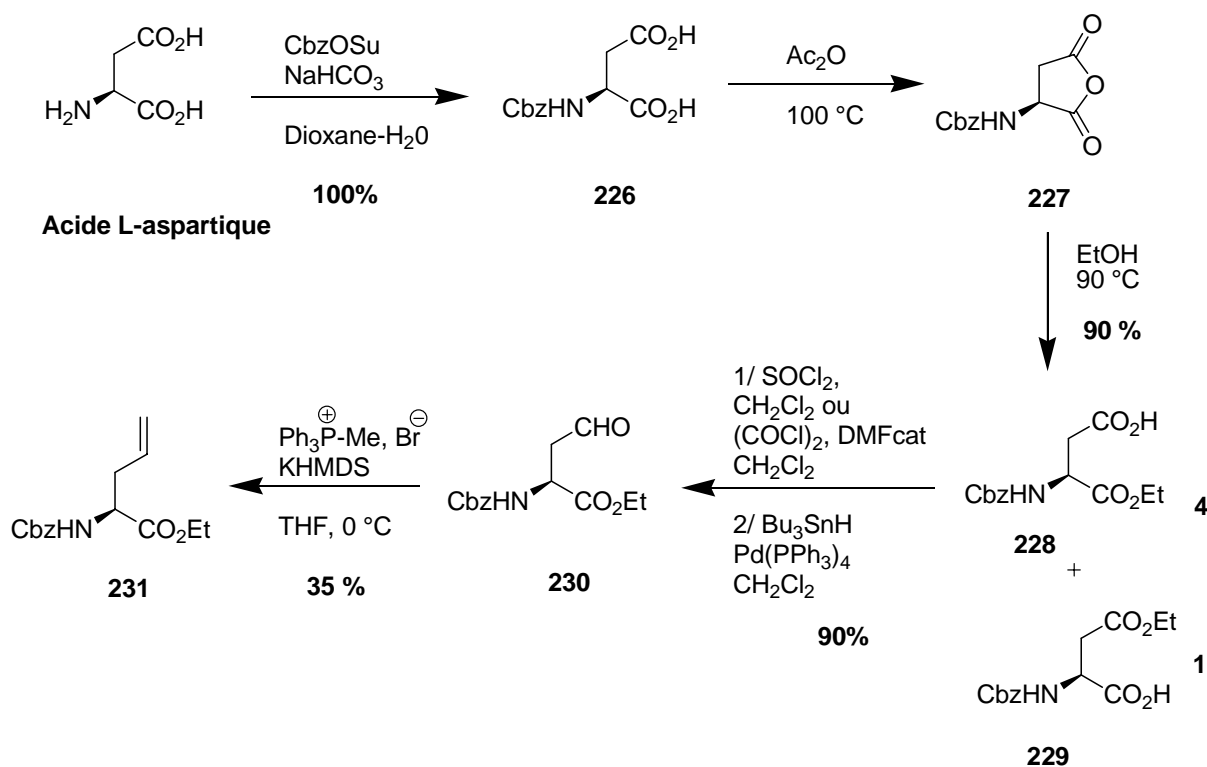


Schéma 69

Le faible rendement obtenu lors de l'oléfination de Wittig, la perte d'1/4 de produit lors de l'ouverture de l'anhydride ainsi qu'une séquence assez longue pour l'obtention de **231** impliquent un changement de voie de synthèse.

La deuxième stratégie fait intervenir une alkylation énantiosélective par transfert de phase catalysée par les sels d'ammonium quaternaire de type cinchonidine (Schéma 70).

Suivant la procédure de Corey, l'alkylation de la base de Schiff **232** avec du bromure d'allyle a été effectuée à une concentration de 0,5M et à une température de -78 °C en présence de 10 équivalents de $\text{CsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ et de 10 % molaire du catalyseur. La base de Schiff étant sensible à l'acidité, sa déprotection fut décidée avant toute purification sur gel de silice. L'amine **233** est donc obtenue après traitement acide avec un rendement de 57 % sur les deux étapes. Enfin une protection de l'amine par un groupement Cbz suivie d'un changement du groupement protecteur de l'acide conduisent à l'allylglycine **235** avec un rendement de 91 % sur les 3 étapes.

Cette fois encore, nous avons voulu confirmer par dérivatisation la configuration absolue de l'amine obtenue **233** en utilisant la méthode de détermination de la configuration développée par Trost sur les amines primaires α -chirales.⁴⁶

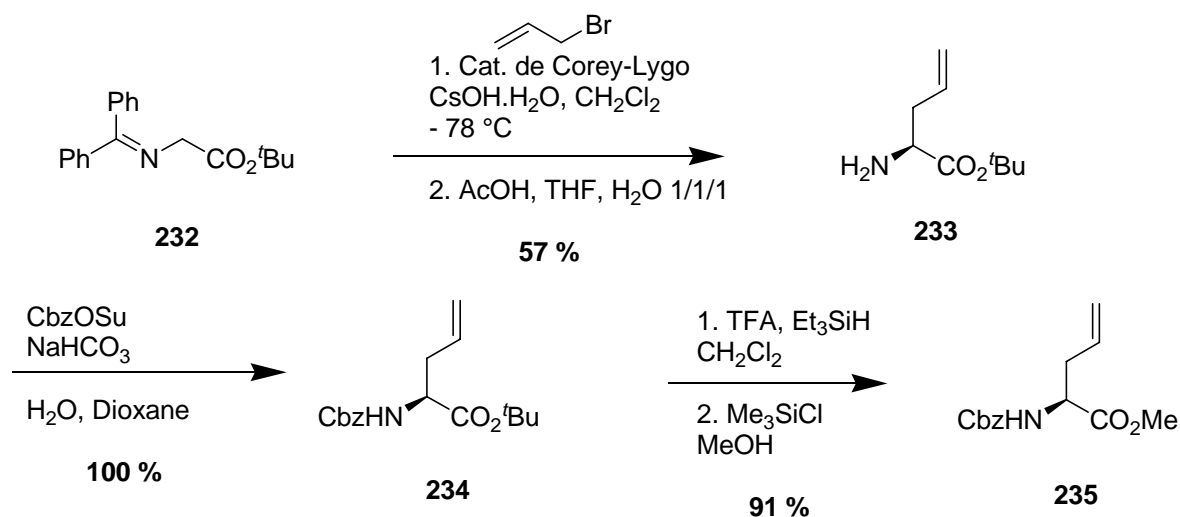


Schéma 70

Des études RMN supplémentaires sur les composés **236** et **237** obtenus par couplage avec les acides (S)- et (R)-*O*-méthylmandélique ont permis de prouver la pureté du produit de départ et sa configuration. La sensibilité du ^1H RMN n'a pas permis de détecter la présence de l'autre diastéréoisomère dans le spectre du produit brut ce qui confirme un excès énantiomérique supérieur à 95 % (Schéma 71). Le déplacement chimique de Ha pour **237** (δ 2,61) comparé à celui de **236** (δ 2,51) et celui de Hb pour **237** (δ 1,45) et pour **236** (δ 1,50) nous permettent d'affirmer la configuration du carbone portant l'azote comme (S).

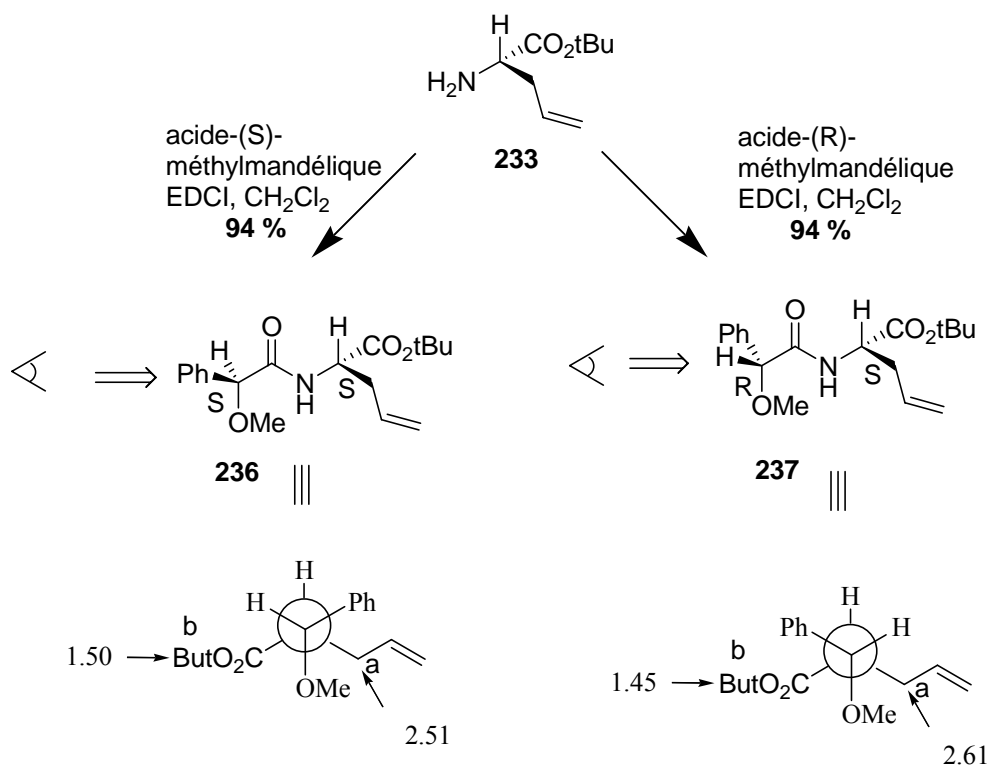


Schéma 71

Finalement une troisième stratégie a été développée à partir de l'acide-L-2-amino-4-penténoïque commercial. Une protection de l'acide par un méthyle suivie de celle de l'amine par un groupement Cbz ou Fmoc conduit directement aux produits **235** et **239** avec d'excellents rendements (Schéma 72).

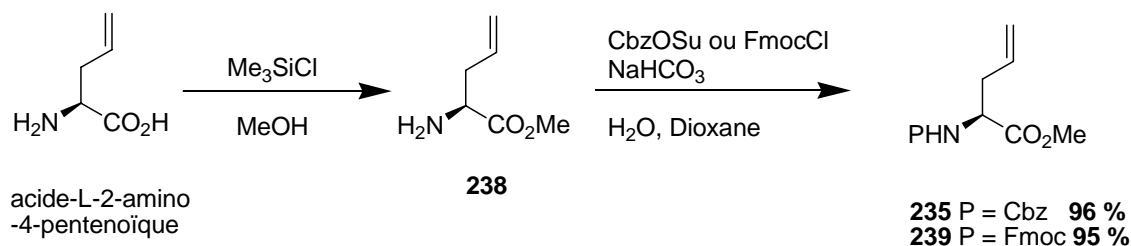


Schéma 72

Cette voie constitue la méthode la plus rapide mais le problème vient du prix du produit commercial (1g pour 200 euros). D'autres méthodes peuvent être utilisées lorsqu'une grosse quantité d'allylglycine est nécessaire. On peut citer par exemple des dédoublements enzymatiques¹³² ou des alkylations ou aminations de substrats chiraux.¹³³ Ces méthodes pourraient constituer des méthodes beaucoup moins onéreuses et être effectuées pour des plus grosses quantités même si un plus grand nombre d'étapes serait nécessaire pour aboutir à notre synthon.

2.3. Synthèse d'allylsilanes

Après avoir synthétisé les précurseurs de type allylglycine, nous avons développé la réaction de métathèse croisée avec l'allyltriméthylsilane (ATMS). Les catalyseurs de Grubbs 2^{ème} génération **224** et d'Hoveyda-Grubbs 2^{ème} génération **225** ont été utilisés pour cette métathèse (Schéma 73). Les allylsilanes ont été obtenus avec d'excellents rendements et il est intéressant de noter que l'homodimère de l'allylglycine n'a pas été observé comme déjà reporté dans des conditions de métathèse de dérivés similaires.¹³⁴ La quantité de catalyseur est de l'ordre de 5 % molaire mais il est possible de l'abaisser à 3 % molaire sans trop diminuer le rendement.

¹³² (a) Schöllkopf, U.; Hartwig, W.; Pospischil, K.-H.; Kehne, H. *Synthesis* **1981**, 966. (b) Evans, D. A.; Britton, T. C.; Ellman, J. A.; Dorow, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4011-4030.

¹³³ (a) Schoemaker, H. E.; Boetsen, W. H. J.; Kaptein, B.; Roos, E. C.; Broxterman, Q. B. Van den Tweel, W. J. J.; Kamphuis, J. *Acta. Chem. Scand.* **1996**, *50*, 225. (b) Schriker, B.; Thirring, K.; Berner, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, *2*, 387.

¹³⁴ (a) Biagini, S. C. G.; Gibson, S. E.; Keen, S. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1998**, 2485-2491. (b) Gibson, S. E.; Gibson, V. C.; Keen, S. P. *Chem. Commun.* **1997**, 1107-1108.

Malheureusement un mélange de produits inséparables par chromatographie a été obtenu comportant l'allylsilane et le vinylsilane correspondant. Ce vinylsilane serait issu d'une isomérisation de l'allyltriméthylsilane catalysée par l'espèce au ruthénium puis la métathèse croisée interviendrait ensuite. La proportion de vinylsilane diminue quand le catalyseur de Grubbs 2^{ème} génération est utilisé (Tableau 4). L'allylsilane obtenu est présent comme un mélange de stéréoisomères *E* et *Z* mais le ratio n'a pu être déterminé avec précision sur le spectre ¹H-RMN à cause d'un recouvrement de signaux.

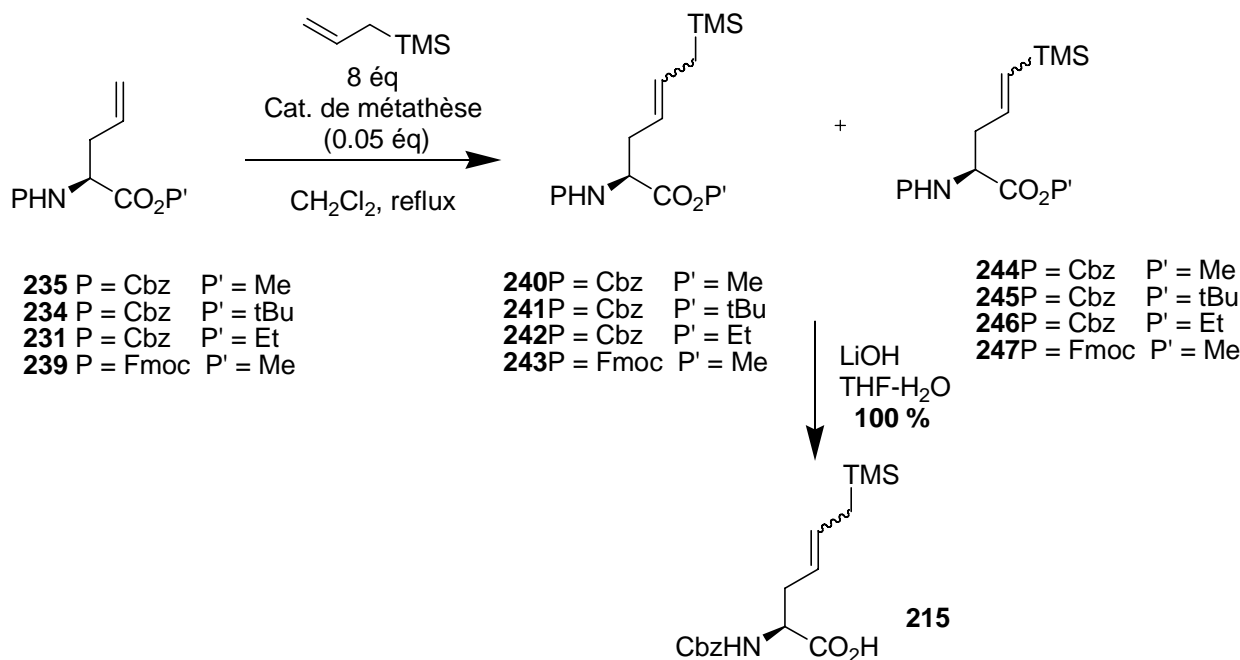


Schéma 73

Produits	P = Cbz (Proportion 240-242 et 244-246)	P = Fmoc (Proportion 243 et 247)
P' = Me	91 % (Grubbs 2 ^{ème}) 240/244 : 5/1 86 % (Hoveyda-Grubbs 2 ^{ème}) 240/244 : 2/1	97 % (Grubbs 2 ^{ème}) 243/247 : 5/1 88 % (Hoveyda-Grubbs 2 ^{ème}) 243/247 : 2/1
P' = Et	82 % (Hoveyda-Grubbs 2 ^{ème}) 241/245 : 2/1	/
P' = tBu	86 % (Hoveyda-Grubbs 2 ^{ème}) 242/246 : 2/1	/

Tableau 4 (/ : réaction non effectuée)

Finalement le synthon **215** a été obtenu par saponification de l'ester avec un rendement quantitatif mais toujours avec un mélange d'allylsilane et de vinylsilane. Il est à noter que la détermination de ce mélange n'a pu être effectuée que dans la suite de la synthèse contrairement aux travaux de Rutjes qui affirment obtenir seulement l'allylsilane.^{116,117} Malheureusement l'analyse de leurs spectres RMN semblable aux nôtres dans la région 5-7 ppm montre la présence d'un mélange allylsilane-vinylsilane.

3. Assemblage

3.1. Couplage peptidique

Le couplage peptidique entre l'acide **215** et les tétrahydroisoquinoléines **143** et **150** dans les conditions précédemment décrites ont permis de synthétiser les composés **248** et **249** avec des rendements respectivement de 77 et 83 % (Schéma 74). Une réduction chimiosélective de la lactone par le réducteur $\text{LiAlH}_2(\text{OEt})_2$ conduit au lactol **250** avec un rendement de 93 %. Le mélange réactionnel a été neutralisé par ajout de sel de Rochelle ou de Seignette (sel de tartrate de Na et K) pour solubiliser les sels d'aluminium dans la phase aqueuse et ne nécessite pas de purification supplémentaire.

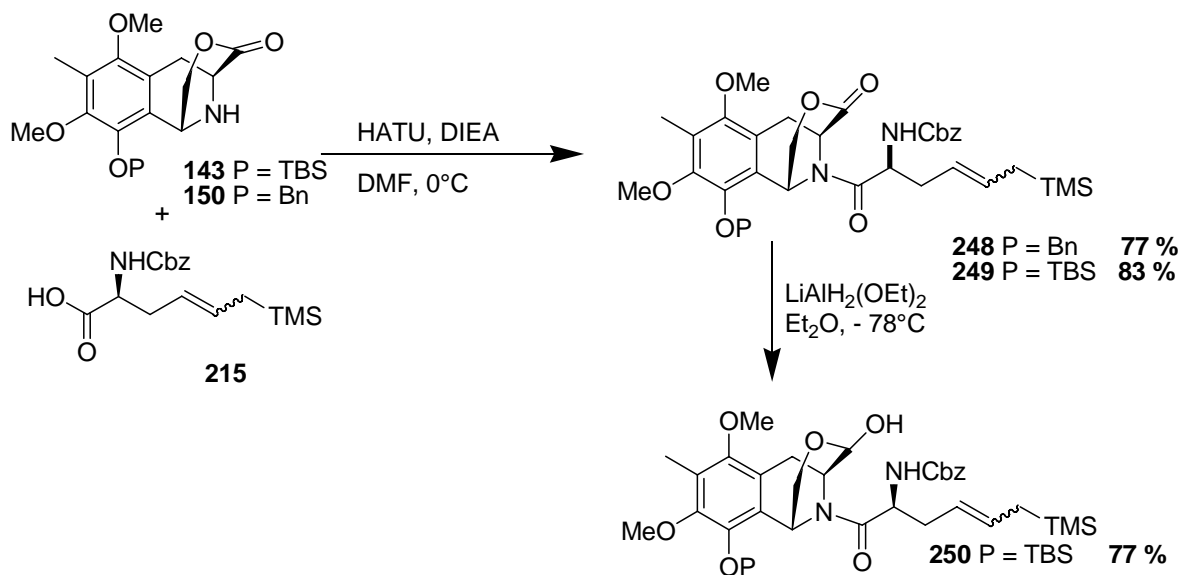


Schéma 74

3.2. Réaction intramoléculaire d'un allylsilane sur un *N*-acyliminium

Après l'échec des malonates activés, la cyclisation de type Mannich d'un nucléophile de type π sur un *N*-acyliminium a pu être étudiée. Des essais de cyclisation ont été tentés dans des conditions d'acide de Lewis et de Brønsted afin d'obtenir le tétracycle **252**. Malheureusement toutes ces tentatives n'ont pas permis d'isoler le composé **252** et aucun produit n'a pu être identifié dû à une dégradation des produits dans certains cas et à une interprétation difficile des spectres ^1H -RMN dans d'autres cas.¹³⁵ Seule une condition opératoire (20 équivalents de $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ dans le CH_2Cl_2) a permis d'isoler le composé **251**

¹³⁵ Ces produits non déterminés ne correspondaient pas au tétracycle **252**.

avec un rendement de 30 %. La structure de ce composé **251** n'a pu être déterminée qu'après déprotection de l'amine par hydrogénation pour obtenir le composé **253** (Schéma 75). Aucun produit issu de l'allylsilane n'a pu être identifié.

Nous remarquons cette fois-ci la difficulté de former le cycle pyrrolidine dû peut-être à un encombrement stérique des cycles adjacents et surtout de leur stéréochimie, les positions C3 et C5 étant en position cis. Les conditions utilisées pour la cyclisation de type Mannich sont résumées dans le tableau suivant (Tableau 5).

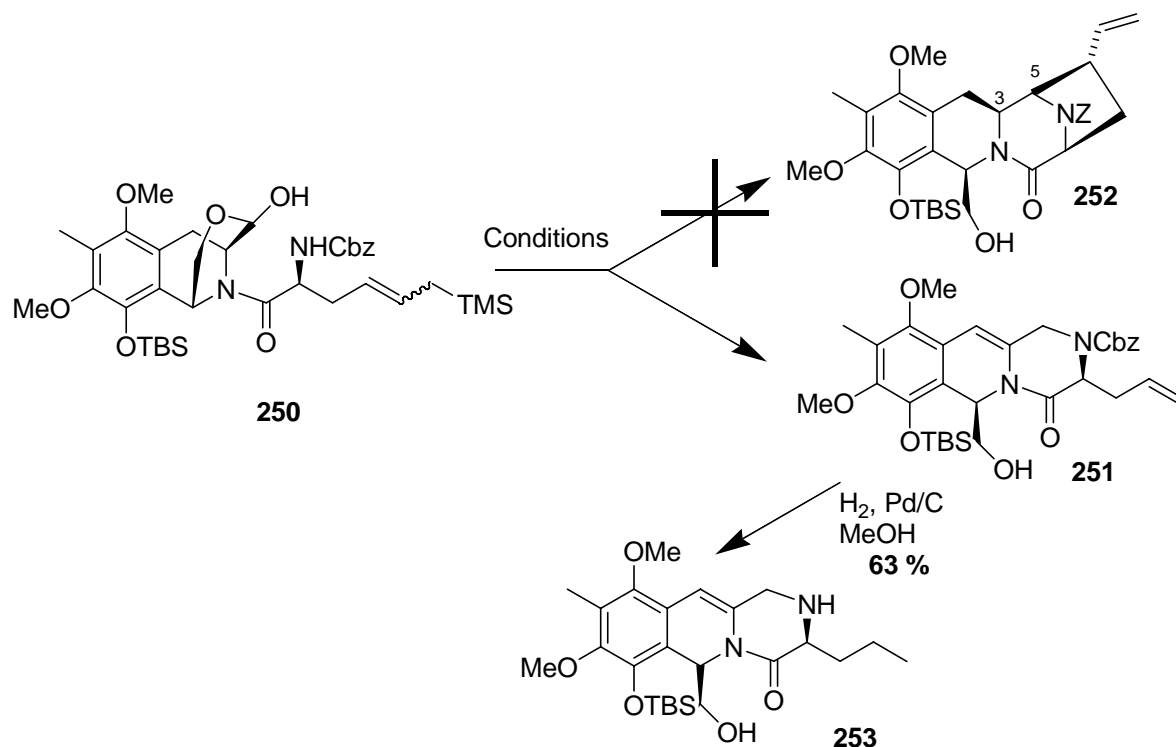


Schéma 75

Conditions	Observations
Sc(OTf) ₃ (0.02 éq), DCM, 0°C puis t.a.	Pas de réaction
Yb(OTf) ₃ (0.02 éq), DCM, 0°C puis t.a.	Pas de réaction
BF ₃ .OEt ₂ (0.02 et 2 éq), DCM, 0°C puis t.a.	Dégradation du produit de départ
HCOOH, DCM, 0°C puis t.a.	Beaucoup de produits indéterminés
TFA, DCM, 0°C puis t.a.	Beaucoup de produits indéterminés
BF ₃ .OEt ₂ (2 éq), -78°C	Produit indéterminé
Sn(OTf) ₂ , (0.02 éq), 0°C puis t.a.	Produit indéterminé
CH ₃ SO ₃ H (20 éq), DCM, 3Å, 0°C	Produit indéterminé
TiCl ₄ (2 éq), Et ₃ N (1 éq), DCM, 0°C	dégradation
TiCl ₄ (2 éq), DCM, 0°C	dégradation
CF ₃ SO ₃ H (10 éq), DCM, 0°C	251 30 %

Tableau 5

3.3. Mécanisme réactionnel

Le mécanisme réactionnel que l'on peut proposer pour la formation du produit **251** est similaire à celui décrit lors de la première stratégie.¹¹⁵ L'obtention de ce composé ne peut cependant s'expliquer que par la présence du vinylsilane dans la molécule. En effet, après formation de l'aminal **254**, une perte d'eau conduit à l'énamide **255** puis une isomérisation de la double liaison en position benzylique et une protodésilylation du vinylsilane permettent d'obtenir l'oléfine **251**. Cette protodésilylation est assez rare dans le cas des allyl-ou vinylsilanes (Schéma 76). Il est à noter que cette réaction a été effectuée avec le mélange constitué d'allylsilane et de vinylsilane.

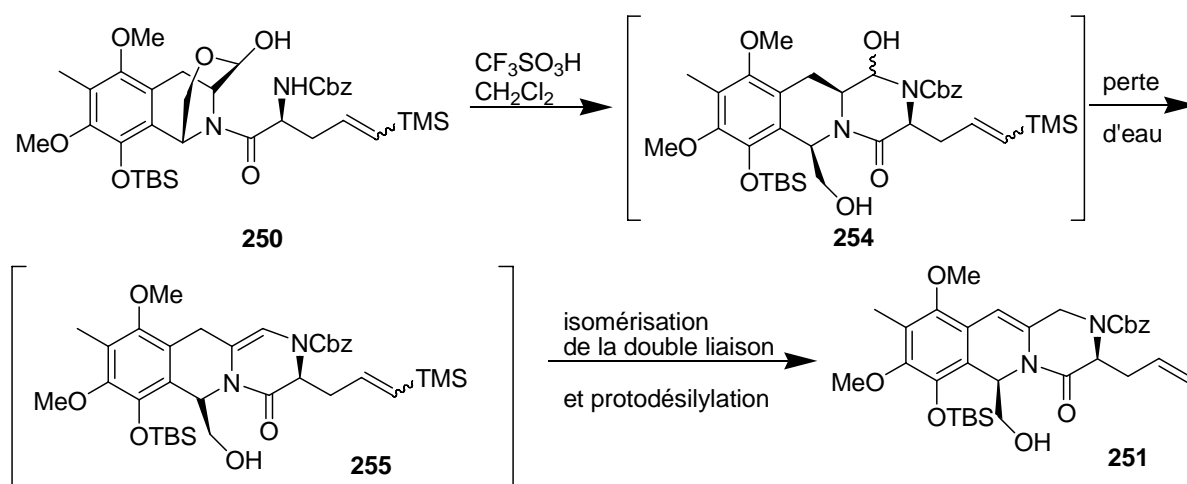


Schéma 76

3.4. Autres approches

Dans le but d'étudier cette réaction, nous voulions savoir si la première étape c'est-à-dire l'ouverture du lactol et la formation de l'aminal n'influençait pas la suite du mécanisme. Pour cela, la fonction lactone du produit **249** a été ouverte en milieu acide par du méthanol pour donner le produit **256** avec un rendement de 85 %. De même, le produit **249** a été transformé en amide de Weinreb **257** avec un rendement de 53 % (Schéma 77). Les essais de réduction des fonctions ester et amide de Weinreb en aldéhyde n'ont pas été effectués suite aux résultats obtenus précédemment.

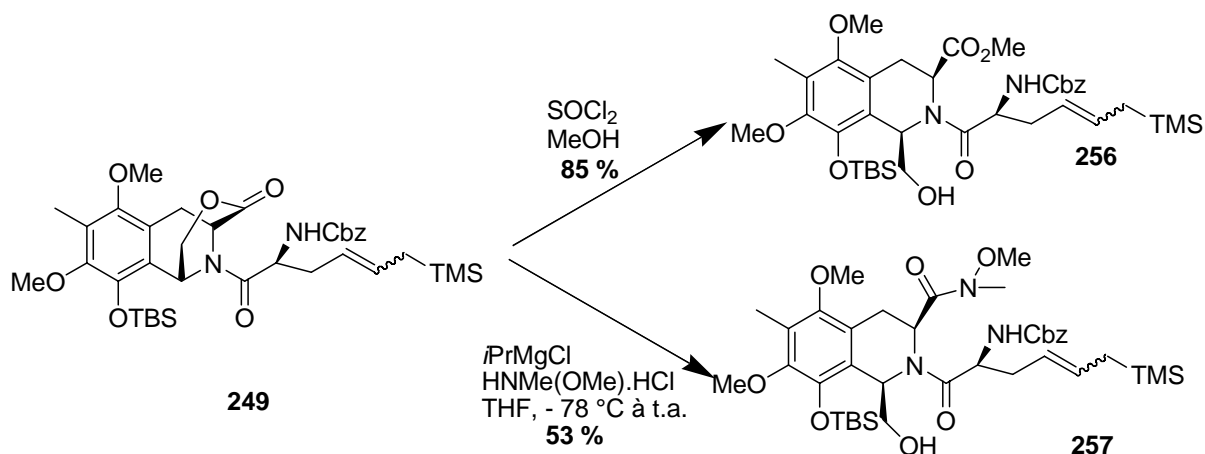


Schéma 77

De même, des essais de couplage peptidique entre l'acide **215** et le produit **261** ont été tentés. Pour synthétiser le produit **261**, la lactone **149** a d'abord été ouverte en milieu basique puis la fonction alcool a été protégée par un groupement silyl pour fournir le produit **258** avec un rendement de 68 %. Des essais ont permis de réduire la fonction acide en alcool mais aussi de déprotéger la fonction alcool pour fournir le diol **259** avec un rendement de 44 %.

Finalement, toujours en partant de la lactone **149**, le produit **260** a été synthétisé par ouverture en milieu acide avec déprotection de la fonction amine puis protection de la fonction alcool par le groupement silyl. Enfin le produit **260** a été transformé en aminoalcool **261** par réduction de la fonction ester avec NaBH_4 . Malheureusement les essais de couplage peptidique entre cette amine et l'acide **215** se sont révélés infructueux dûs sûrement à l'encombrement stérique de l'amine secondaire (Schéma 78).

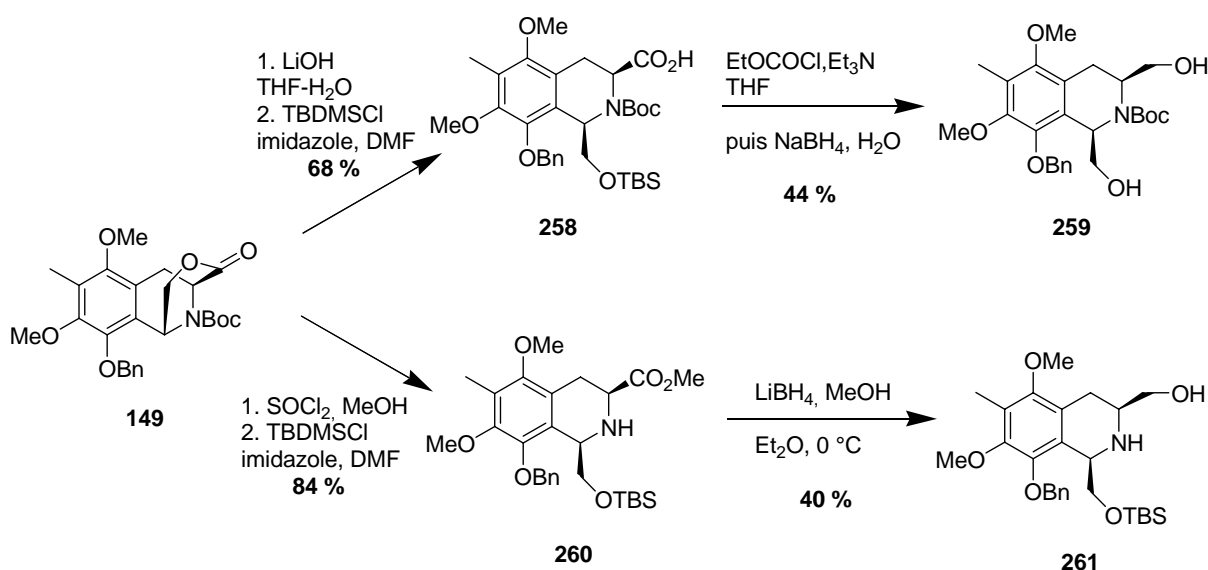


Schéma 78

3.5. Réactivité des allylsilanes par voie intermoléculaire

Après l'échec de la deuxième stratégie, une approche intermoléculaire a été envisagée mais toujours en s'appuyant sur le pouvoir nucléophile de type π des allylsilanes.

Cette stratégie s'appuie sur une réaction intermoléculaire cette fois entre l'aldéhyde **266** et l'allylsilane **265** afin de limiter les contraintes stériques dûes aux cycles.

Les imines sont des intermédiaires très polyvalents puisqu'ils peuvent être utilisés en tant que nucléophiles et électrophiles dans des réactions de formation de liaison C-C ou C-N.¹³⁶ La cyclisation intramoléculaire entre un ion iminium et un allylsilane constitue une méthode générale pour construire des composés *N*-hétérocycliques. Les travaux d'Overman constituent les premières applications pour la synthèse de produits naturels.¹³⁷

Plusieurs versions intermoléculaires de type Mannich ont également été développées ces dernières années utilisant diverses sources de catalyseur et en faisant intervenir des condensations à trois composants.¹³⁸

Après formation de l'imine, la cyclisation de l'allylsilane sur l'iminium activé par un acide de Lewis ou de Brønsted devrait fournir le cycle pyrrolidine **263** jusqu'à maintenant difficile à construire. Ensuite, après réduction de l'ester en aldéhyde et déprotection de l'amine, la cyclisation serait effectuée pour former la fonction aminonitrile et donc le tétracycle **262** (Schéma 79).

¹³⁶ (a) Blumenkopf, T. A.; Overman, L. E. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 857-873. (b) Kleinmann, E. F.; Volkmann, R. A. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Ed.; Pergamon Press: New York, 1991; p 975. (c) Overman, L. E. *Aldrichim. Acta* **1995**, *28*, 107. (d) Royer, J.; Bonin, M.; Micouin, L. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2311-2352.

¹³⁷ (a) Agami, C.; Comesse, S.; Kadouri-Puchot, C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2424-2428. (b) Grieco, P. A.; Fobare, W. F. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5067-5070. (c) Monfray, J.; Gelas-Miahle, Y.; Gramain, J.-C.; Remuson, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1025-1034. (d) Wu, X.-D.; Khim, S.-K.; Zhang, X.; Cederstrom, E. M.; Mariano, P. S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 841-859. (e) Ofial, A. R.; Mayr, H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5823-5830. (f) Miguel, D.; Diez, A.; Blache, Y.; Luque, J.; Orozco, M.; Remuson, R.; Gelas-Miahle, Y.; Rubiralta, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7527-7546. (g) He, F.; Bo, Y.; Altom, J. D.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6771-6772.

¹³⁸ (a) Niimi, L.; Serita, K.-i.; Hiraoka, S.; Yokozawa, T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7075-7078. (b) Ella-Menye, J.-R.; Dobbs, W.; Billet, M.; Klotz, P.; Mann, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1897-1900. (c) Billet, M.; Klotz, P.; Mann, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 631-634.

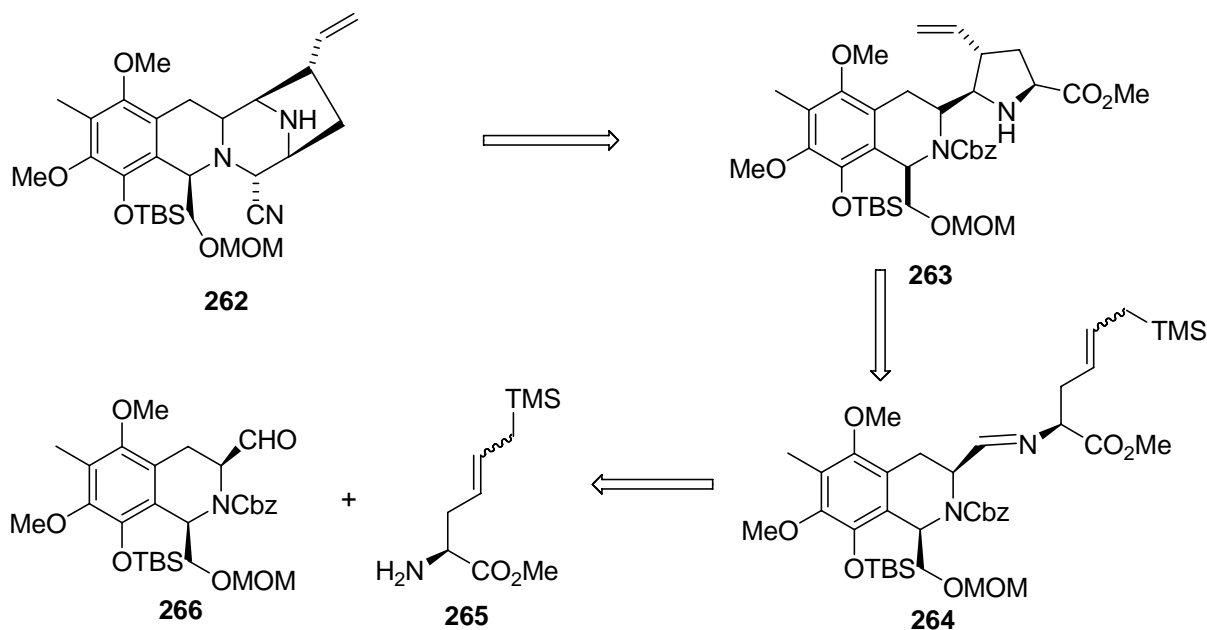


Schéma 79

Tout d'abord, l'amide de Weinreb **267** a été synthétisé à partir de la lactone **141** par attaque de l'amidure de Weinreb avec un rendement de 65 %. La fonction alcool a été protégée par un groupement MOM pour fournir le composé **268** avec un rendement de 81 %. Puis l'amide de Weinreb a été réduit avec LiAlH_4 pour donner le produit **266** avec un rendement de 93 % (Schéma 80). Cette réduction se limite à la formation de l'aldéhyde à cause de la complexation de l'aluminium avec l'atome d'oxygène du méthoxy et celui de l'amide empêchant une réduction supplémentaire. L'hydrolyse de ce complexe permet de libérer l'aldéhyde **266**.

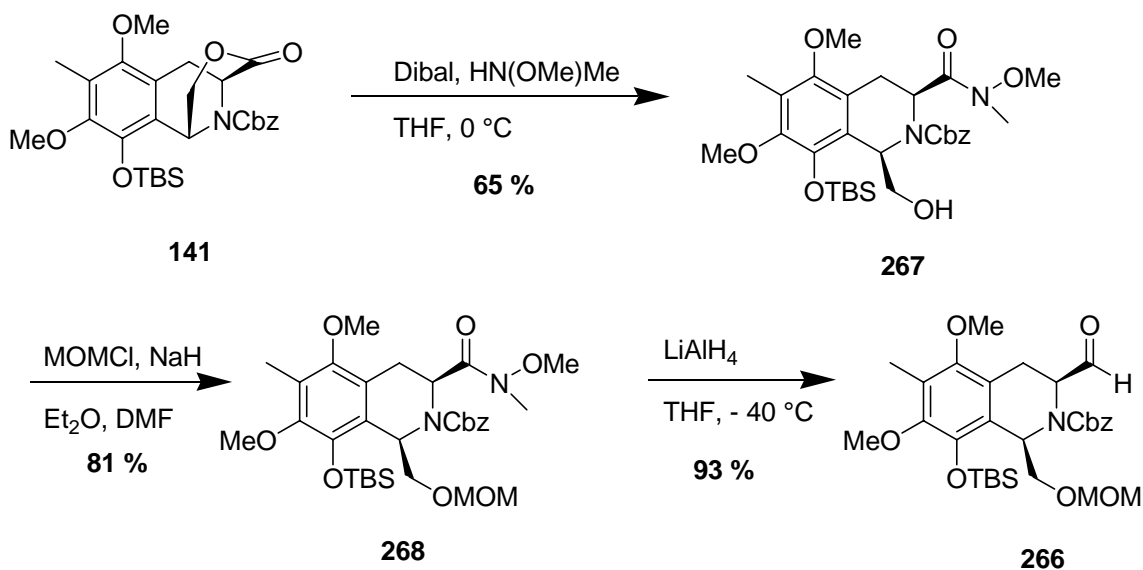


Schéma 80

L'amine primaire libre **265** a été synthétisée par déprotection du groupement Fmoc en milieu basique (pipéridine dans le DMF) à partir de l'allylsilane **243** vu précédemment avec un rendement quantitatif. L'imine **264** a d'abord été préformée en milieu desséchant (MgSO_4 et $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$)¹³⁹ puis des essais ont ensuite été effectués pour cycliser dans des conditions d'acide de Lewis mais aucun produit n'a pu être isolé (Schéma 81). Les acides utilisés étaient surtout des acides de Lewis (TiCl_4 , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, $\text{Sn}(\text{OTf})_2$, AlCl_3 , SnCl_4) mais aussi des acides de Brønsted (HCOOH et TFA). Dans toutes ces tentatives, l'imine est bien observée en ^1H -RMN mais ensuite une dégradation à la fois de l'aldéhyde et de l'amine intervient au cours de la réaction.

Cet échec peut être dû à l'instabilité de l'aldéhyde visible lors de purification par chromatographie sur silice¹⁴⁰ ou à la non-réactivité de l'allylsilane sur l'imine tertiaire plutôt encombrée.

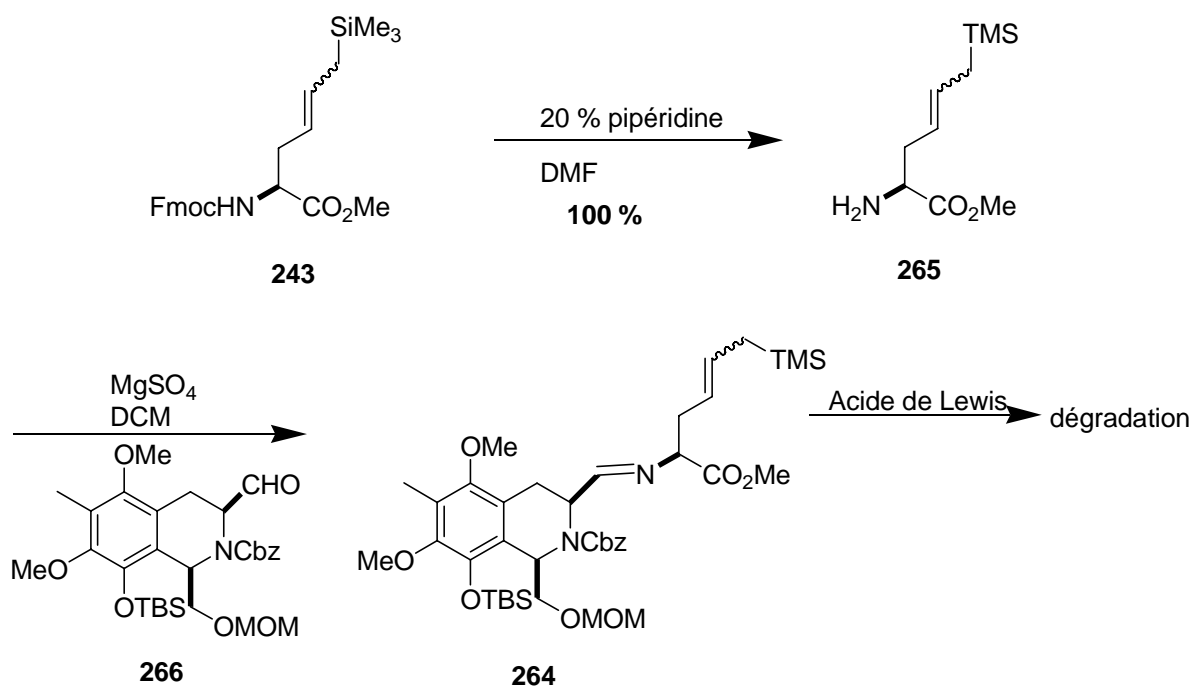


Schéma 81

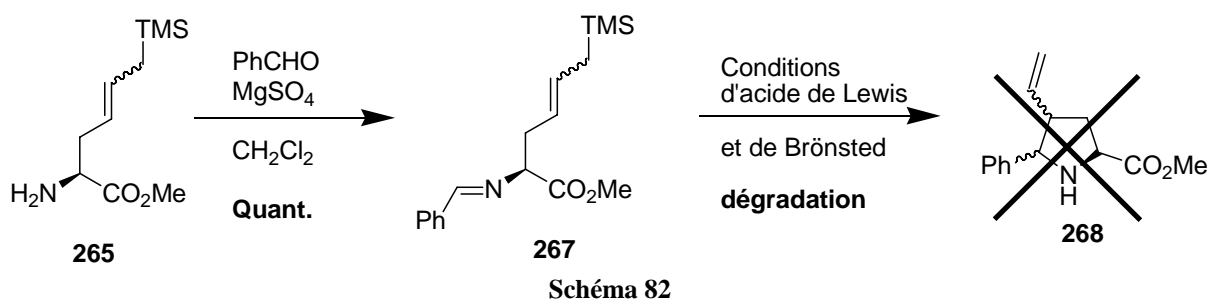
Suite à notre problème de réactivité ou d'instabilité des composés, nous avons reproduit cette cyclisation sur un aldéhyde moins encombré. Le benzaldéhyde a été choisi pour sa relative stabilité, sa purification aisée et pour sa visualisation UV en CCM. Tout d'abord, l'imine **267** a été synthétisée en présence de MgSO_4 et sa formation a été contrôlée par ^1H -RMN. Un mélange d'isomères *Z* et *E* a d'ailleurs été observé par ^1H -RMN (Schéma 82).

¹³⁹ (a) Huang, H.; Spande, T. F.; Panek, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 626-627. (b) Chakraborti, A. K.; Bhagat, S.; Rudrawar, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7641-7644.

¹⁴⁰ L'aldéhyde a été utilisé sans purification dans les essais ultérieurs.

Puis différents essais de catalyse en milieu acide ont été testés mais aucun produit n'a pu être obtenu. Les conditions utilisées ont été des catalyses avec un acide de Lewis ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, TiCl_4 , TMSOTf , $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, TrClO_4 , SnCl_4 , AlCl_3 , $\text{Bi}(\text{OTf})_3$) dans des conditions catalytiques ou stoechiométriques pour certains. Une catalyse par acide de Brønsted a également été tentée (HCO_2H , $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$, TFA) ainsi que des variations de solvant (CH_2Cl_2 et CH_3CN) et de température (-78 , 0 °C et température ambiante). D'autres catalyses ont également été testées comme une catalyse à l'iode¹⁴¹ ou au palladium en présence de TBAF.¹⁴²

Il est difficile de trouver une explication à cette non-réactivité ou cette dégradation puisque la seule différence avec la littérature est la présence de l'ester méthylique en α de l'imine. Cette présence peut complexer les catalyseurs dans certains cas ou engendrer des liaisons hydrogènes stabilisantes.



Finalement, pour essayer de former le cycle pyrrolidine, nous avons voulu synthétiser l'oxazolidine **270**. pour ensuite essayer d'effectuer la cyclisation dans des conditions d'acide de Lewis. Tout d'abord l'ester **243** est réduit par LiBH_4 en présence de méthanol pour donner l'alcool **269** avec un rendement de 89 % (Schéma 83). Le produit **269** est d'abord mis en présence de benzaldéhyde et de PPTS pour obtenir l'oxazolidine **270** avec un rendement de 78 %. La réaction de cyclisation a ensuite été effectuée sur le produit **269** avec différents acides de Lewis ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, TiCl_4 et TMSOTf) et a permis d'isoler deux produits **271** sous forme de deux diastéréoisomères et **272** correspondant à une hydrolyse de l'allylsilane.

¹⁴¹ Phukan, P. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4005-4006.

¹⁴² Nakamura, K.; Nakamura, H.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2614-2615.

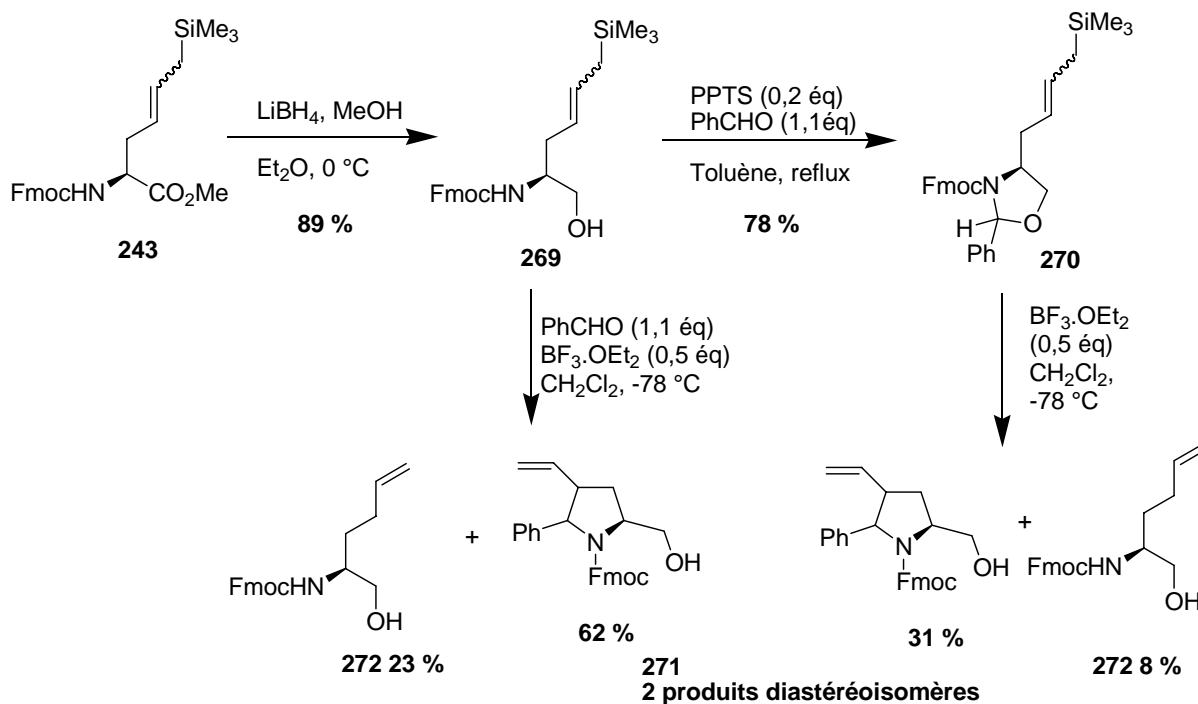


Schéma 83

La réaction a été effectuée sur le produit **269** directement. Cette réaction fait intervenir plusieurs étapes : possible formation de l'oxazolidine puis formation directe du *N*-acyliminium et cyclisation de l'allylsilane. On peut noter que la présence de l'alcool facilite la formation de l'ion *N*-acyliminium et que le rendement obtenu est bien meilleur que lors de la réaction sur l'oxazolidine directement.

La cyclisation fait apparaître deux composés **271** non séparables par chromatographie. De plus, la caractérisation des diastéréoisomères des pyrrolidines issues des cyclisations s'est révélée difficile (en raison de l'existence de rotamères qui rendent les spectres RMN peu lisibles). Pour tenter de connaître la stéréochimie des composés obtenus, l'amine a été déprotégé par la pipéridine pour obtenir les composés séparables **273** et **274** dans des proportions 1/1 (Schéma 84). Des expériences NOESY ont permis de caractériser les composés **273** et **274** possédant tous les deux une stéréochimie *trans* entre l'oléfine et le groupement phényle.

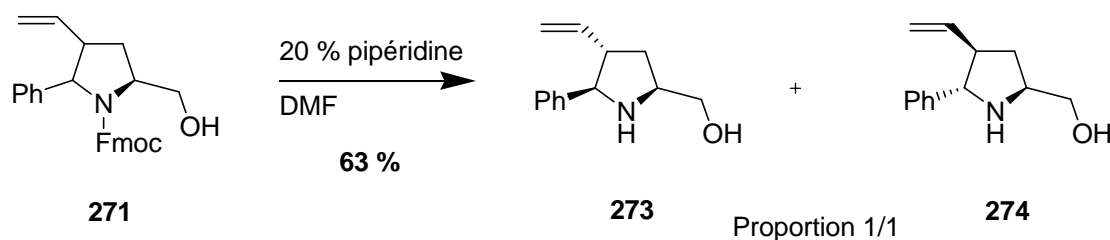
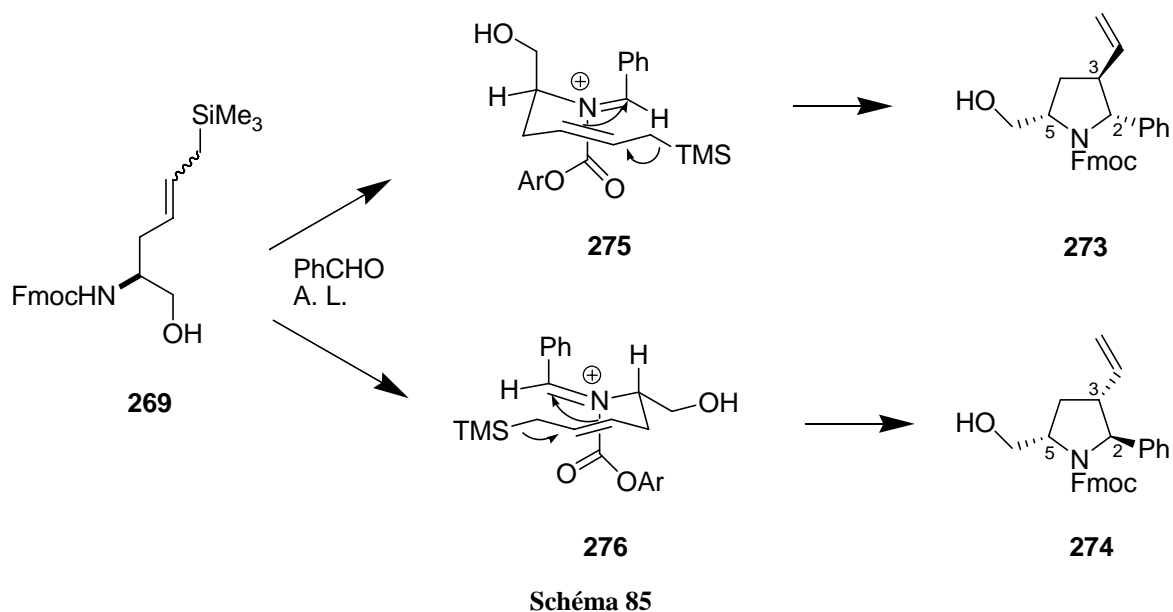


Schéma 84

Dans un système similaire,^{112e} des auteurs ont obtenu très majoritairement le diastéréoisomère *2,3-trans* (par rapport au plan moyen de la pyrrolidine) et ont proposé un modèle d'état de transition cyclique pour rationaliser cette diastéréosélectivité. L'application au cas du benzaldéhyde pour notre molécule donnerait 2 états de transition possibles **275** et **276** (2 repliements possibles de la molécule). La géométrie de l'allylsilane n'a pas d'influence sur la configuration obtenue dans le produit, car le carbone en β du TMS reste *sp*² au cours de la transformation (**Schéma 85**).

Les justifications de ce modèle d'état de transition sont les suivantes : la conformation la plus stable du *N*-acyliminium est la *s-cis*. Cette conformation *s-cis* impose la géométrie de l'acyliminium (géométrie *E*, c'est-à-dire le groupement phényle pseudo-axial pour éviter l'interaction stérique avec l'oxygène du Cbz). De plus une interaction *A*_{1,2} axiale du groupement phényle sur l'imine justifie également ces deux états de transition. Ce modèle conduirait à la formation des deux diastéréoisomères (*2s,3s,5s*) et (*2R,3R,5S*).

Si ce modèle est effectivement applicable à notre cas et comme les deux produits que nous avons obtenu sont tous deux *trans*, le rapport 1:1 observé signifie qu'il n'y a pas d'induction asymétrique par le centre chiral en position 5.



Suite à la formation de pyrrolidines par voie intermoléculaire, nous avons entrepris de répéter l'expérience avec l'aldéhyde **266**. Les mêmes conditions précédemment décrites ont été utilisées (acide de Lewis) mais aucun produit de cyclisation **277** n'a pu être isolé. Là-encore, une dégradation de l'aldéhyde **266** a été observée au cours de la réaction. Des essais

avec un groupement protecteur plus petit (Cbz au lieu de Fmoc) sont en cours d'optimisation au laboratoire (Schéma 86).¹⁴³

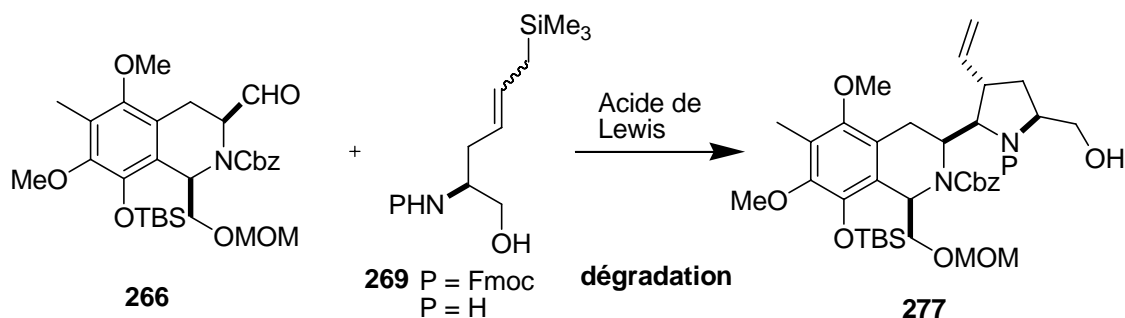


Schéma 86

Conclusions du chapitre III

Dans le but d'effectuer la synthèse totale de la lémonomycine **1**, cette deuxième stratégie n'a pas permis de synthétiser la structure tétracyclique désirée. Cette stratégie s'appuyait sur une cyclisation de type Mannich avec des nucléophiles de type π comme les allylsilanes. Néanmoins la synthèse d'acides α -aminés comportant une fonction allylsilane en γ a été effectuée utilisant une réaction de métathèse croisée avec l'allyltriméthylsilane. De plus la synthèse de pyrrolidines 2,3,5-substituées a été réalisée par l'intermédiaire d'une cyclisation catalysée avec un acide de Lewis sur un intermédiaire de type *N*-acyliminium.

Concernant la réaction de cyclisation pour former le tétracycle directement, le problème pourrait venir d'une contrainte stérique des cycles et de la stéréochimie *cis* des substituants malgré de nombreux travaux effectués dans ce domaine notamment ceux de Magnus et de Fukuyama dans cette famille de molécules.

L'étude va maintenant se porter sur une nouvelle stratégie en essayant de construire d'abord la structure diaza-bicyclo-[3.2.1]octane constituant la partie droite de la lémonomycine **1** et en utilisant toujours la cyclisation avec des allylsilanes.

¹⁴³ Guillaume Bernardat, DEA dans l'équipe, effectue la synthèse de pyrrolidines avec le groupement protecteur Cbz.

Chapitre IV : Synthèse de diaza-bicyclo-[3.2.1]octane

1. Présentation du projet de synthèse

Les deux précédentes stratégies montrant bien la formation d'un intermédiaire de type *N*-acyl iminium, nous avons décidé de rester dans la chimie des *N*-acyliminiums pour cette nouvelle stratégie. Suite aux problèmes lors des premières stratégies, une voie alternative a été envisagée pour former le tétracycle mais toujours en utilisant les allylsilanes comme nucléophiles.

Pour former ce tétracycle **278** précurseur de la lémonomycine, plusieurs synthons doivent être synthétisés et cette stratégie permettrait une voie d'accès plus convergente au produit naturel **1**. Les différents synthons sont l'allylsilane **215** précédemment synthétisé, la L-sérine et le phénol **280** facilement accessibles (Schéma 87).

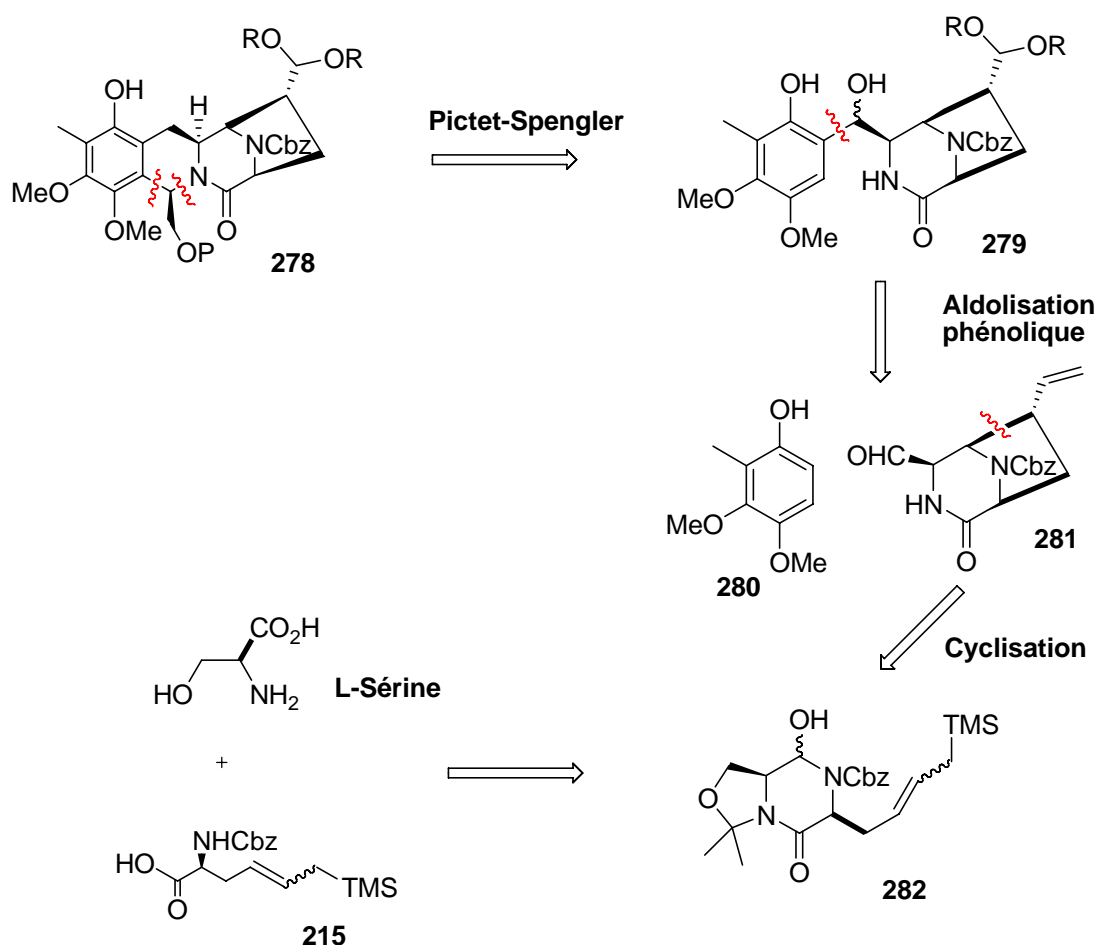


Schéma 87

Cette nouvelle stratégie fait donc intervenir l'allylsilane **215** qui après couplage avec la sérine protégée et plusieurs modifications structurales, notamment des étapes de protection, réduction et oxydation nous permettrait d'obtenir l'aminol **282**. Ce précurseur est simplifié par rapport au composé **250**, notamment par la suppression de deux cycles, pour éviter un encombrement stérique lors de cette cyclisation de type Mannich.

La cyclisation de type Mannich sur le *N*-acyliminium conduirait donc au diaza-bicyclo-[3.2.1]octane **281** après oxydation de la fonction alcool libéré. Une étape d'aldolisation phénolique avec le phénol **280** fournirait le composé **279**. Enfin, après quelques modifications fonctionnelles, une réaction de Pictet-Spengler conduirait au tétracycle **278**, précurseur de la lémonomycine **1**.

2. Résultats et discussions

Synthèse des précurseurs

Le produit de départ de cette voie de synthèse est l'allylsilane **215** précédemment synthétisé qui est couplé par couplage peptidique avec l'ester méthylique de la L-sérine **283** pour donner le produit **284** avec un rendement de 99 % (Schéma 88). Cet ester a été préparé par estérification acide de la L-sérine en présence de chlorure de thionyle dans le méthanol avec un rendement de 98 %. Il est à noter que l'allylsilane utilisé dans ce couplage est constitué d'un mélange d'allylsilane et de vinylsilane qui n'a pu être identifié que trop tardivement.

Après protection de la fonction alcool et de la fonction amide par un acétonide en présence de 2,2-diméthoxypropane et de PPTS (Pyridinium *Para*-Toluene Sulfonic acid), le produit **285** a été obtenu avec un rendement de 72 %.

Une réduction de la fonction ester en alcool par LiBH₄ en présence de méthanol a permis d'isoler le composé **286** avec un rendement de 96 %. Finalement le précurseur **286** a été synthétisé en 7 étapes à partir de l'allylglycine avec un rendement de 64 %.

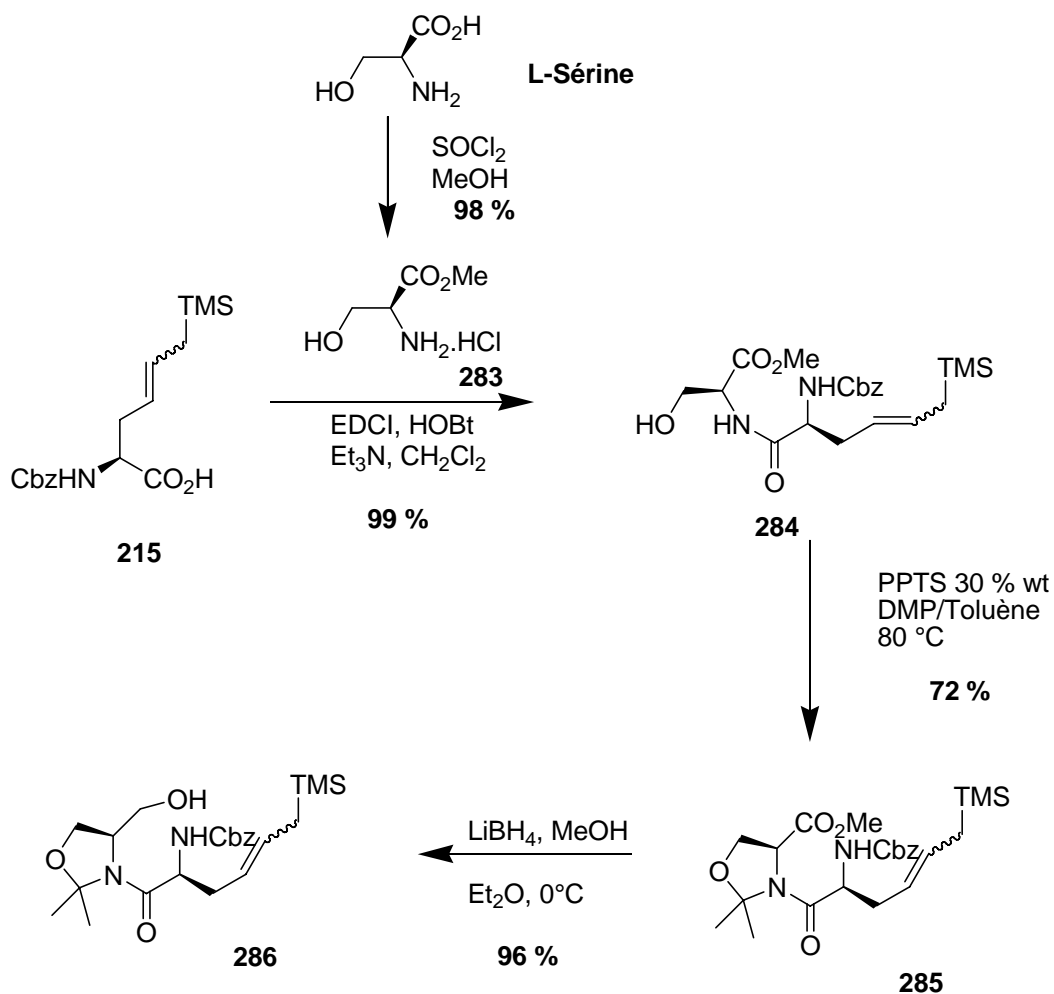
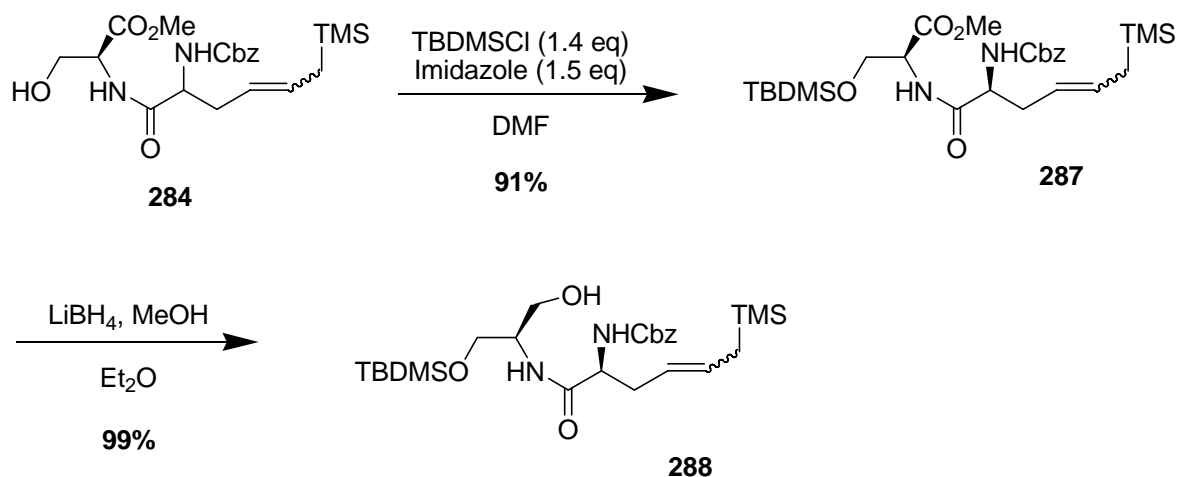


Schéma 88

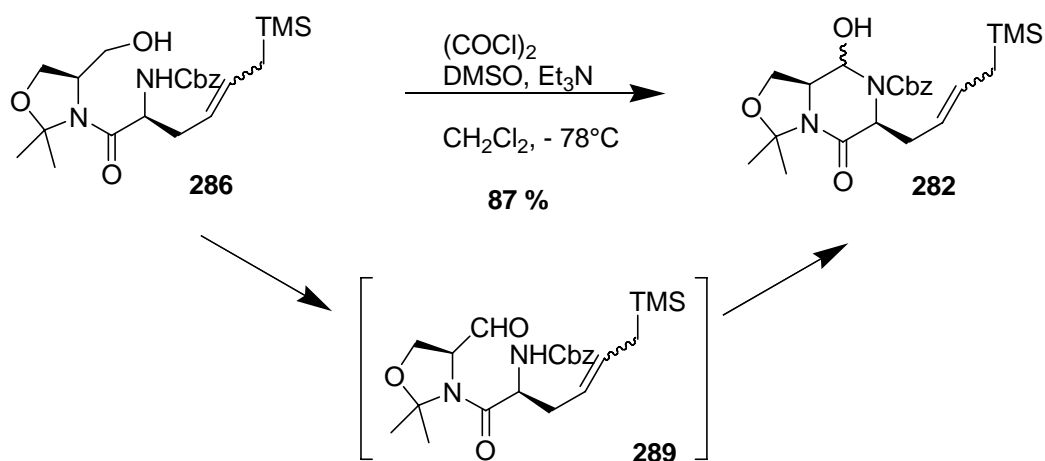
Dans un souci de minimiser l'encombrement stérique en α du futur *N*-acyliminium formé et également pour éviter une possible formation de *N*-acyliminium au niveau de la liaison amide et de l'acétonide, nous avons souhaité faire varier le groupement protecteur sur l'amine. Pour cela, le groupement TBDMS a été introduit sur l'alcool en présence de TBDMSCl et d'imidazole pour conduire au produit silylé **287** avec un rendement de 91 %.

Une réduction de la fonction ester en alcool par LiBH_4 en présence de méthanol a permis d'isoler le composé **288** avec un rendement de 99 %. Le précurseur **288** a été synthétisé en 7 étapes à partir de l'allylglycine avec un rendement de 81 % (Schéma 89).



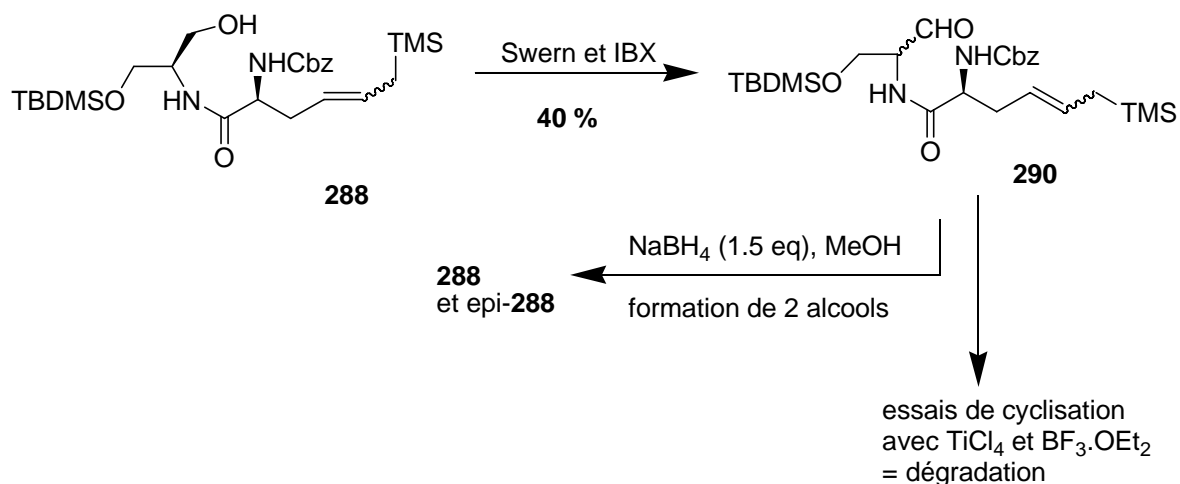
Synthèse des amins

Comme vu dans le chapitre II, la formation d'amins peut être effectuée de nombreuses manières. Dans notre cas, l'oxydation de Swern a permis d'obtenir à partir de **286** l'amin **282** avec un rendement de 87 % sous forme de deux diastéréoisomères. Ces deux produits ont été séparés par chromatographie sur silice mais dans la suite de la synthèse le mélange des deux diastéréoisomères sera utilisé. On peut souligner le fait que l'intermédiaire de type aldéhyde **289** n'est pas présent dans le mélange obtenu (Schéma 90).



Enfin l'alcool **288** a également été oxydé par oxydation de Swern en produit **290**. Un mélange de produits a été isolé lors de cette étape, à cause d'une racémisation en α de l'aldéhyde. Cette racémisation a été confirmée lors de la réduction du mélange de produit **290** par NaBH_4 et a permis d'isoler deux alcools différents **288** correspondants aux deux

diastéréoisomères. Une tentative d'oxydation en milieu non basique notamment avec l'utilisation d'IBX a conduit au même résultat (Schéma 91).



Réactivité des allylsilanes

Différentes conditions ont été testées pour effectuer la cyclisation de l'allylsilane sur le *N*-acyliminium mais n'ont pas permis d'obtenir le produit désiré **291**. Des conditions d'acide protique (HCO_2H et TFA) permettent d'obtenir deux produits indéterminés mais ne correspondant pas au produit cyclisé **291**. Puis des conditions d'acide de Lewis ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ et $\text{Sn}(\text{OTf})_3$) ont été testées mais conduisent soit à une dégradation du milieu réactionnel soit à une production de multiples produits indéterminés (Tableau 6).

Enfin l'utilisation de l'acide de Lewis TiCl_4 a permis d'isoler le composé **292**. Ce produit n'a pu être caractérisé qu'en effectuant une déprotection de l'amine par hydrogénation en présence de Pd/C pour conduire au produit **293** avec un rendement de 36 % sur les deux étapes. Cette étape est toujours nécessaire pour simplifier le spectre RMN à cause des rotamères du carbamate (Schéma 92). Il est à noter qu'une petite quantité du produit correspondant au vinylsilane issu de la métathèse a été obtenu mais aucun produit de cyclisation.

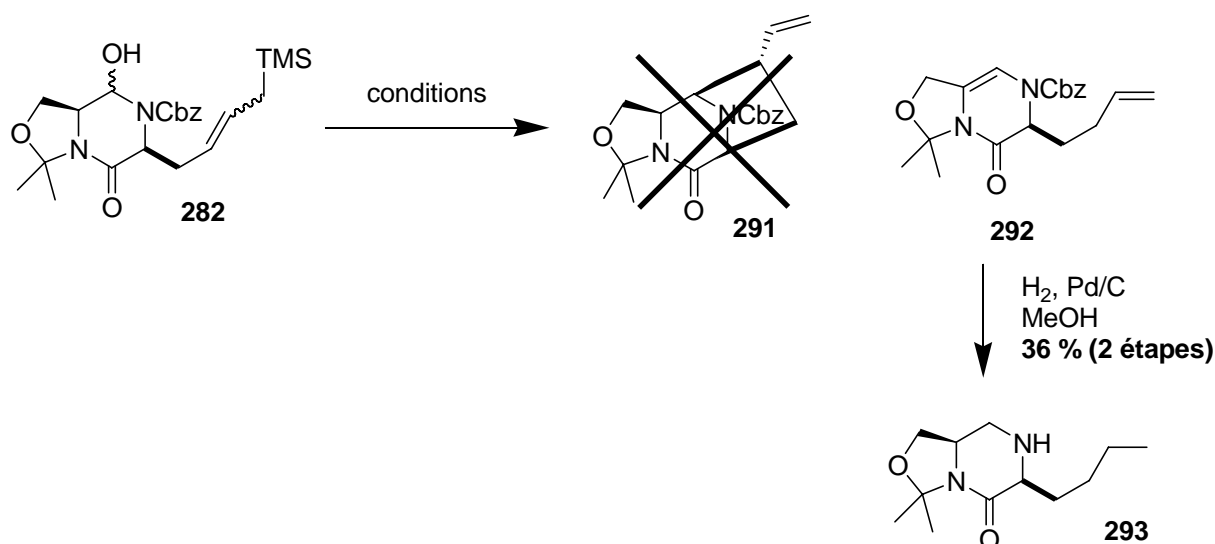


Schéma 92

Conditions	Observations
TFA	2 produits indéterminés
HCOOH	2 produits indéterminés
TiCl ₄ (2 éq), CH ₂ Cl ₂ , 0°C	Beaucoup de produits formés dont 292
BF ₃ .OEt ₂ (1 éq), CH ₂ Cl ₂ , 0°C	Beaucoup de produits formés
Sn(OTf) ₃ et Sn(OTf) ₂ , CH ₂ Cl ₂ , 0°C	Produits indéterminés

Tableau 6

Mécanisme

Plusieurs études montrent que la réaction intramoléculaire de *N*-acyliminiums avec des allylsilanes constitue d'habitude un procédé rapide et avec de bons rendements. Normalement les réactions avec des acides protiques donnent de bons résultats indiquant que la formation de l'ion *N*-acyliminium et la cyclisation sont plus rapides que la protodésilylation. Cependant des travaux de Hiemstra montrent que dans le cas de cyclisations difficiles comme pour la formation de cycles à 8, la protodésilylation intervient plus rapidement.¹⁴⁴ Dans ces cas, l'utilisation d'acide de Lewis permet d'éviter cette protodésilylation et de conduire au produit cyclisé.

Dans notre cas, le produit formé confirme que la protodésilylation est aussi rapide que l'élimination de l'intermédiaire *N*-acyliminium (Schéma 93). Le mécanisme de la réaction peut s'expliquer de la manière suivante. La formation de l'ion *N*-acyliminium **294** est suivie d'une élimination de proton à partir de **294** pour conduire à l'intermédiaire **295**. Ce produit peut

¹⁴⁴ Hiemstra, H.; Klaver, W. J.; Speckamp, W. N. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1151-1153.

également être obtenu par une élimination d'eau de **282**. Enfin la protodésilylation intervient pour donner le produit **292**.

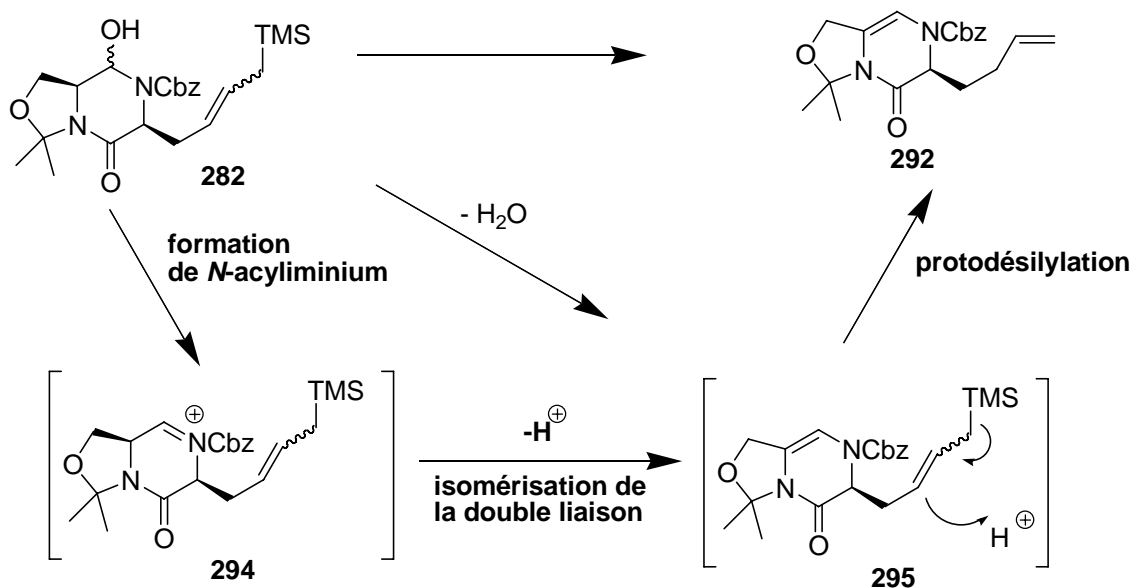


Schéma 93

Inversion de configuration

L'échec de cette cyclisation peut s'expliquer par un problème d'encombrement stérique en α du *N*-acyliminium. Nous avons donc décidé d'inverser la stéréochimie de ce centre et d'effectuer la cyclisation pour confirmer notre hypothèse (Schéma 94). Le produit cyclisé **297** posséderait donc la mauvaise stéréochimie sur le centre C1 qu'il serait possible d'inverser ultérieurement.

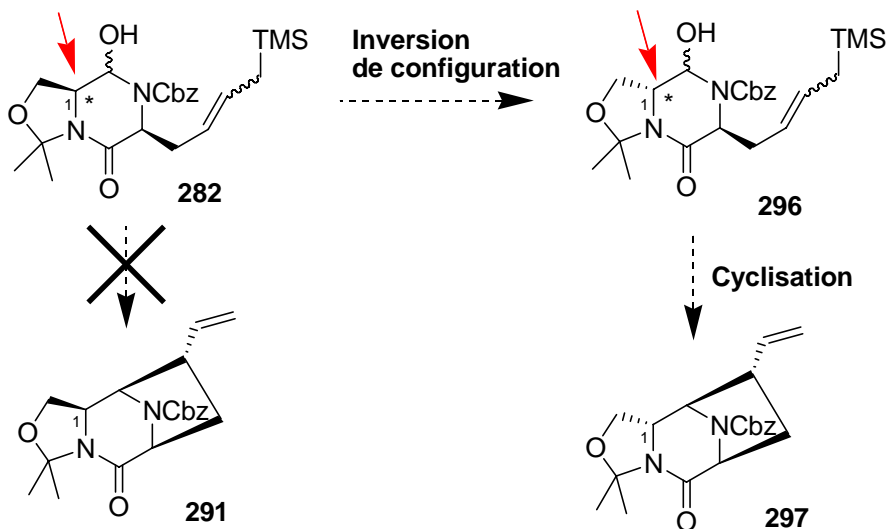
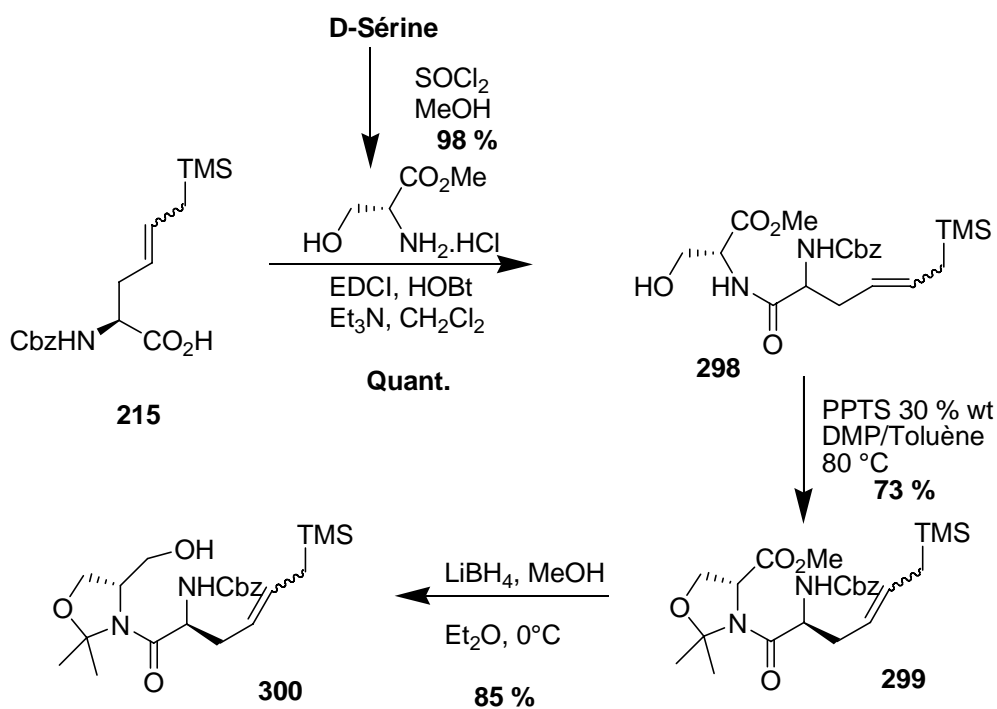


Schéma 94

Synthèse des précurseurs

Le produit de départ de cette nouvelle voie de synthèse est toujours l'allylsilane **215** précédemment synthétisé qui par un couplage peptidique avec l'ester méthylique de la D-sérine permet d'obtenir le produit **298** avec un rendement quantitatif. Cet ester a été préparé cette fois par estérification acide de la D-sérine avec un rendement de 98 %. L'allylsilane utilisé provient cette fois d'une métathèse croisée avec le catalyseur de Grubbs 2^{ème} génération et donc contient une quantité largement favorable en allylsilane (5/1) par rapport au vinylsilane.

Après protection de la fonction alcool et la fonction amide par un acétonide en présence de 2,2-diméthoxypropane et de PPTS, le produit **299** a été obtenu avec un rendement de 73 %. Une réduction de la fonction ester en alcool par LiBH₄ en présence de méthanol a permis d'isoler le composé **300** avec un rendement de 85 %. Le précurseur **300** a été synthétisé en 7 étapes à partir de l'allylglycine avec un rendement global de 56 % (Schéma 95).



Synthèse de diaza-bicyclo-[3.2.1]octane

La formation de l'aminal a été effectuée de la même manière que précédemment. L'oxydation de Swern a permis d'obtenir à partir de **300** l'aminal **296** avec un rendement de 95 % sous forme de deux diastéréoisomères. Ces deux produits peuvent être séparés par

chromatographie sur silice mais dans la suite de la synthèse le mélange des deux diastéréoisomères sera utilisé (Schéma 96). Différentes conditions ont été testées pour effectuer la cyclisation. Des essais avec des acides de Lewis en quantité stoechiométrique et catalytique ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, TiCl_4 , TMSOTf : 0,2 à 1 éq) ont conduit au produit **297** avec des rendements allant de 25 à 38 %. Le meilleur rendement (40 %) a été atteint avec l'acide de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ en quantité stoechiométrique dans CH_2Cl_2 à -78°C . Des études ont montré qu'un changement de solvant (CH_3CN à la place de CH_2Cl_2) permettait d'améliorer les rendements de ce genre de réaction mais dans notre cas la réaction effectuée dans CH_3CN n'a pas permis d'améliorer le rendement.¹⁴⁵

Plusieurs produits secondaires apparaissent dont un a pu être caractérisé et correspondant au produit **301**. Ce produit est issu d'une hydrolyse en milieu acide catalysée par l'acide de Lewis donc ne permet pas d'augmenter le rendement de cyclisation de **297**. Des essais ont été effectués en augmentant la quantité d'acide de Lewis (3 éq) et en faisant varier le solvant (meilleur rendement dans CH_3CN que dans CH_2Cl_2) et ont permis d'obtenir le diaza-bicyclo-[3.2.1]octane **301** avec un rendement de 71 % avec l'alcool déprotégé.

Pour pouvoir interpréter correctement le spectre ^1H -RMN et enlever les rotamères à cause du groupement carbamate, une hydrogénation en présence de Pd/C dans le méthanol sur le produit **297** conduit au produit **302** parfaitement caractérisé avec un rendement quantitatif.

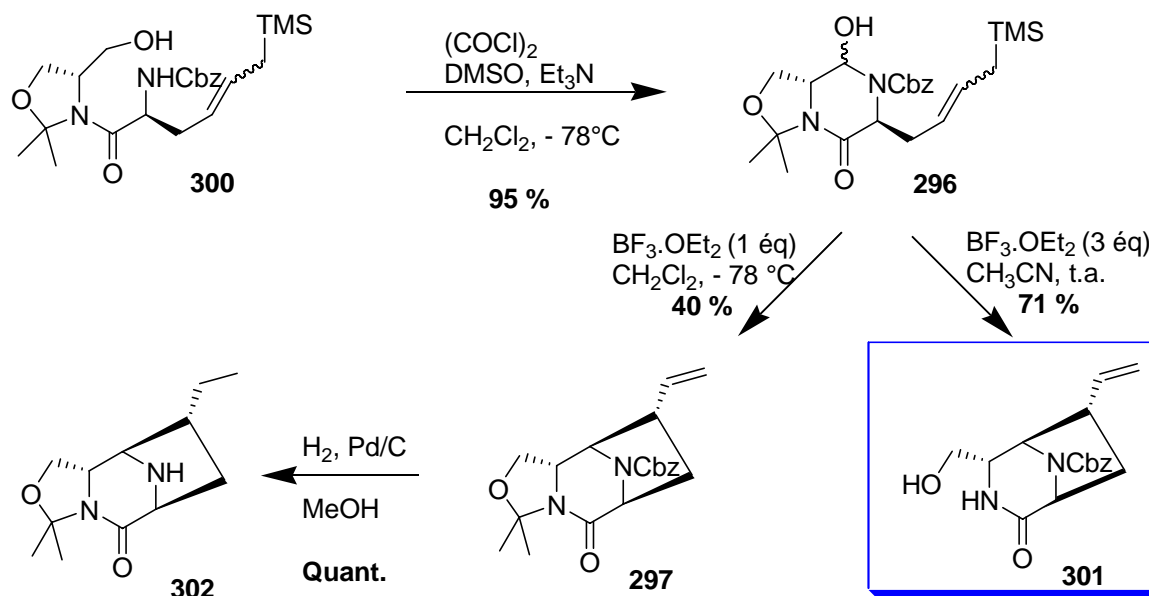


Schéma 96

¹⁴⁵ (a) Billet, M.; Klotz, P.; Mann, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 631-634. (b) Ella-Menye, J.-R.; Dobbs, W.; Billet, M.; Klotz, P.; Mann, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1897-1900.

Une recristallisation du produit **297** nous a permis d'obtenir une structure par rayons X et de parfaitement confirmer la stéréochimie du composé obtenu (**Figure 10**). En effet, les protons H₄ et H₅ sont bien en position *cis* et les proton H₄ et H₈ *trans*, confirmant ainsi la position équatoriale du groupement vinyl. Cette position équatoriale fut également observée dans les travaux de Fukuyama et de Rutjés vus précédemment. De même, on peut constater qu'aucune racémisation du centre C₃ n'a lieu lors de l'étape d'oxydation.

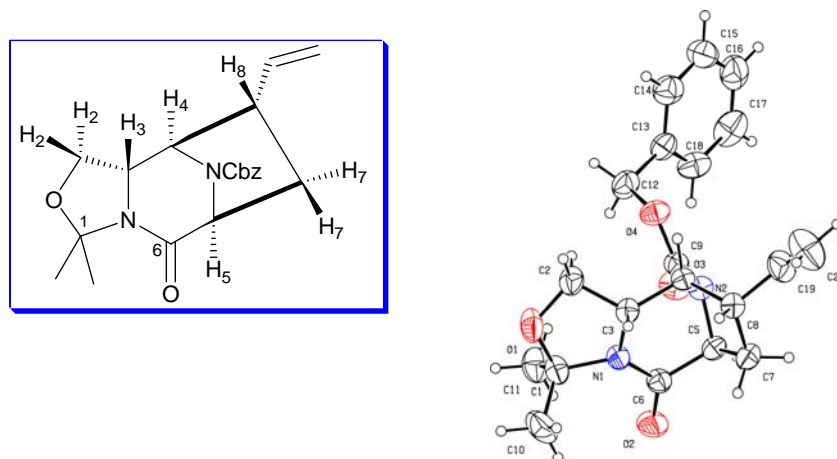


Figure 10 : Représentation ORTEP de 297

Discussions

Mécanisme

Le mécanisme de cette réaction est similaire à celui vu précédemment et à une cyclisation cationique sur un *N*-acyliminium. D'abord, l'acide de Lewis permet d'obtenir le *N*-acyliminium puis cette espèce cyclise en complexe **303** qui est non symétrique dû à l'influence du silicium, stabilisant la charge positive du carbone en β du silicium. La formation de la liaison C-C se produit sur le carbone en γ pour donner le produit cyclisé avec élimination de l'espèce silylée (**Schéma 97**).¹⁴⁶

Le problème de réactivité du produit **296** par rapport à **282** peut s'expliquer par un problème d'encombrement stérique. En effet, la formation de **297** est possible dans le cas de l'intermédiaire **303** puisqu'aucune interaction n'existe. En revanche dans cas de l'aminal **282**, l'intermédiaire **294** est peu probable du fait d'interactions stériques entre les substituants en position 2 et l'allylsilane.

¹⁴⁶ Stevens, R. V. *Acc. Chem. Res.* **1984**, *17*, 289-296.

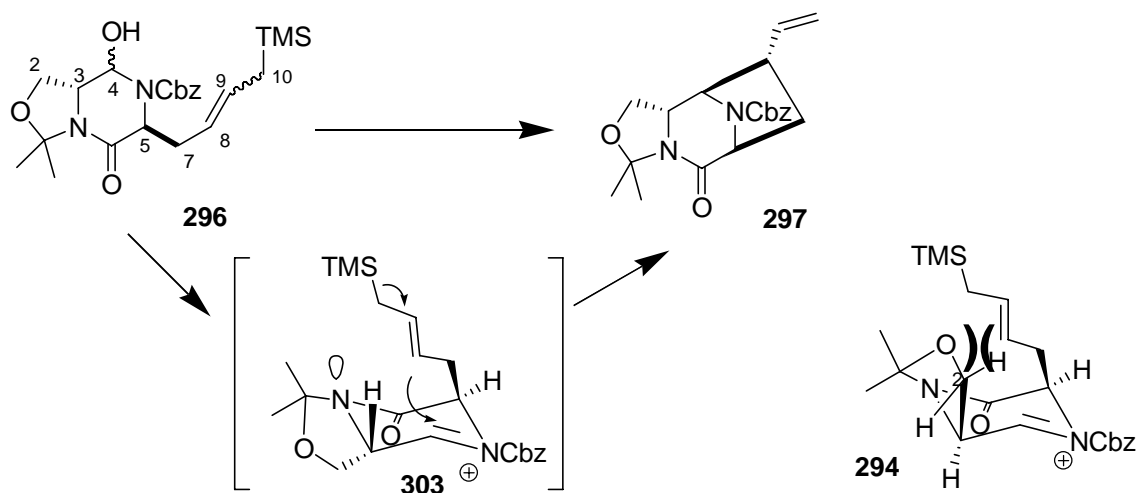


Schéma 97

L'acide de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ a permis d'effectuer la cyclisation avec le produit possédant la mauvaise stéréochimie alors qu'une protodésilylation avait été observée dans le cas de la bonne configuration.

Réaction avec l'acide formique

Un essai de cyclisation a également été tenté dans des conditions d'acide protique. La réaction a été effectuée sur le produit **294** dans l'acide formique à température ambiante et a permis d'obtenir le composé **304** avec un rendement de 73 %. La fonction formiate est généralement rencontrée dans des réactions de cyclisation d'oléfines sur des *N*-acyliminiums en présence d'acide formique qui active la double liaison de l'oléfine.¹⁴⁷ Dans notre cas, la réaction de cyclisation est bien catalysée par l'acide formique et permet d'obtenir le produit cyclisé **304** mais déprotège en même temps l'alcool primaire. Cet alcool réagit sur l'acide formique pour donner le formiate qui est stabilisé par une liaison hydrogène avec la fonction amide (Schéma 98). Le produit a été soumis à des conditions acides (HCl) et a conduit au produit **301** avec un rendement de 94 % confirmant ainsi la structure du produit **304**.

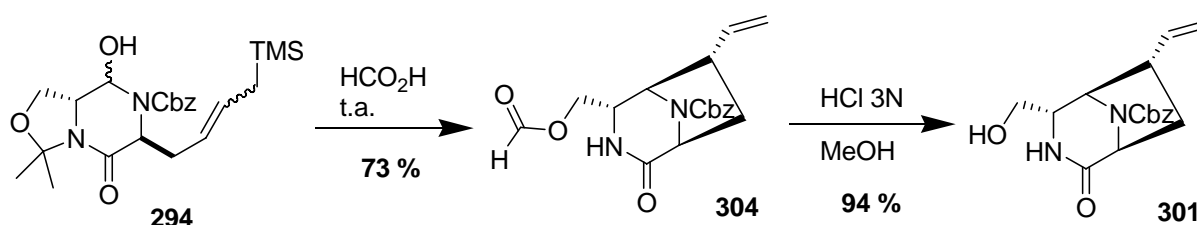


Schéma 98

¹⁴⁷ Hiemstra, H.; Sno, M. H. A. M.; Vijn, R. J.; Speckamp, W. N. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4014-4020.

Approche vers la synthèse totale de la lémomycine

Les deux stratégies présentées ci-dessous sont en cours d'études au laboratoire.

Le diaza-bicyclo-[3.2.1]octane **301** constitue les cycles C et D de la lémomycine et plusieurs stratégies sont maintenant envisageables pour tenter de former le tétracycle.

La première stratégie commencerait par une oxydation de l'alcool **301** en aldéhyde **305** puis une isomérisation de cet aldéhyde pour obtenir la molécule **281** avec la bonne configuration S. Plusieurs méthodes sont disponibles pour cette isomérisation notamment par l'utilisation d'une base organique (DBU) ou par une catalyse avec la D, L-proline. Une aldolisation phénolique avec le phénol **280** facilement accessible en 3 étapes conduirait au produit **279**. Après une élimination de la fonction hydroxyle, une réaction de Pictet-Spengler permettrait d'obtenir le tétracycle **278** (Schéma 99).

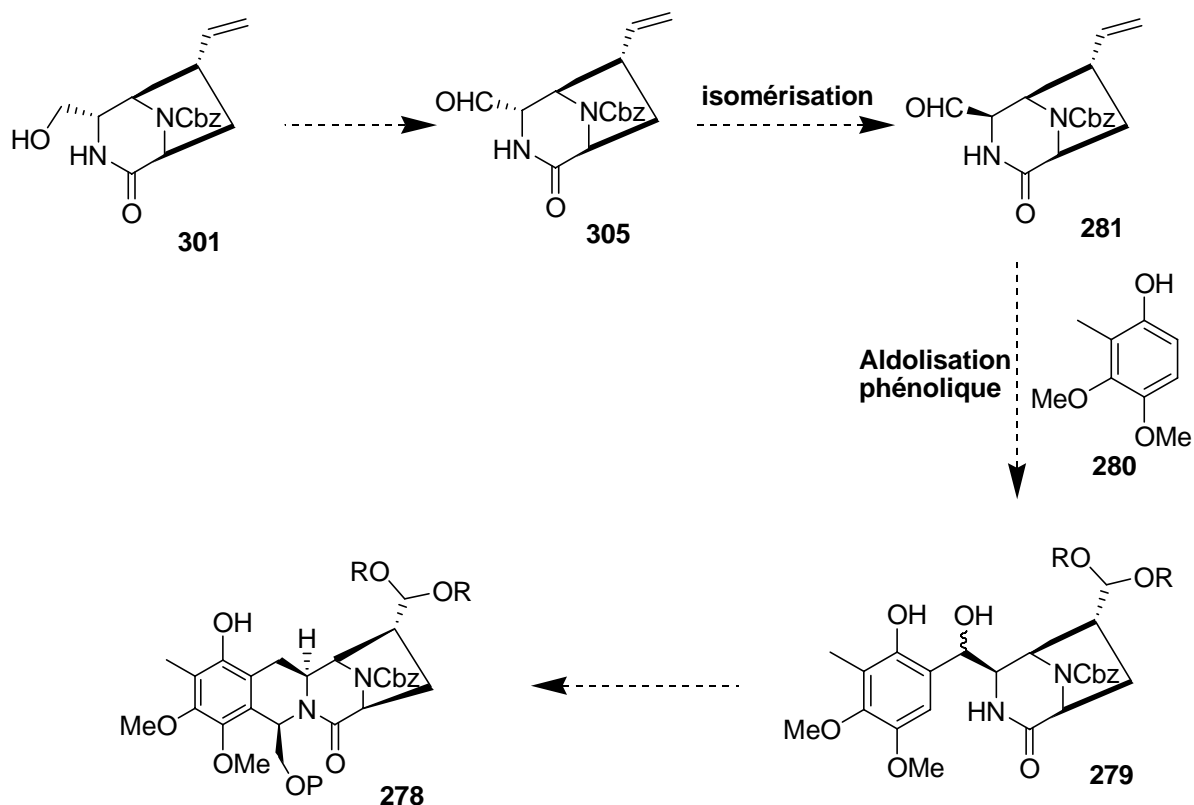
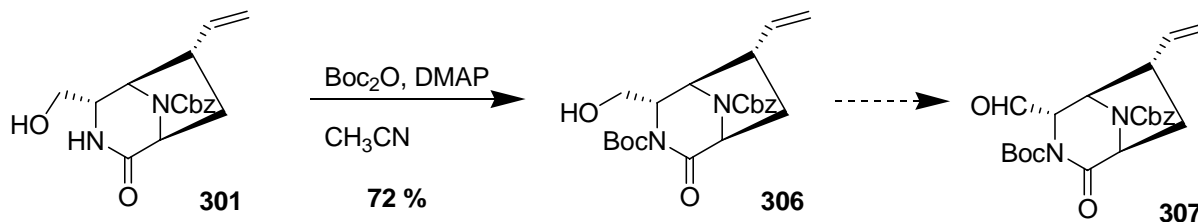


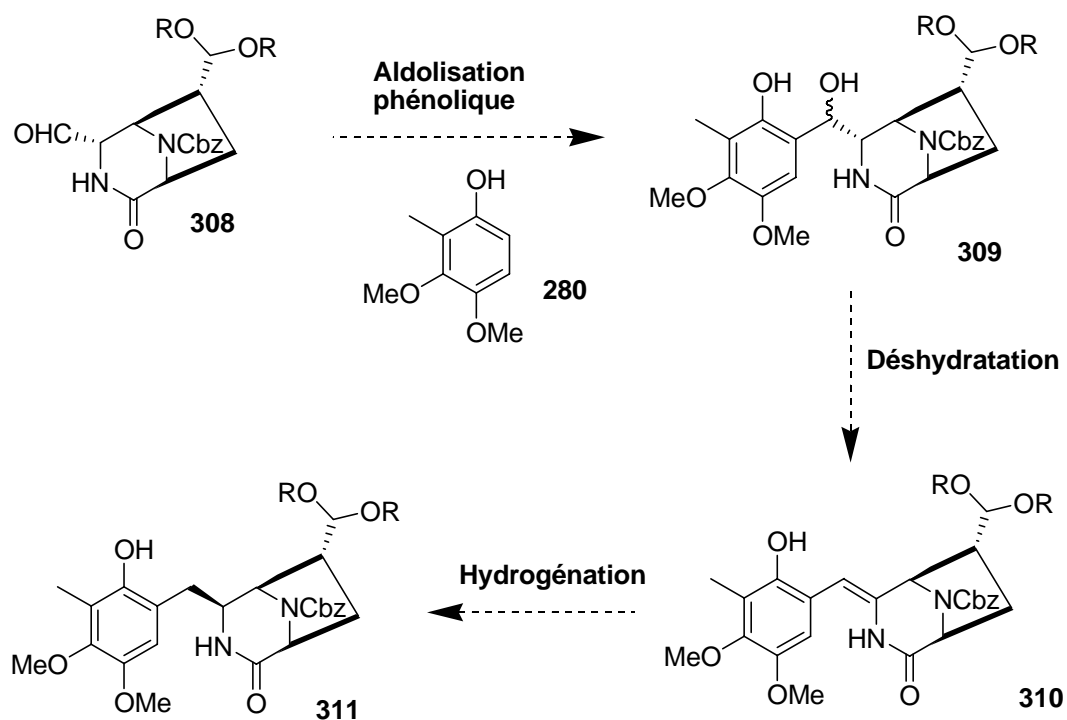
Schéma 99

Des essais ont été tentés pour oxyder l'alcool **301** en aldéhyde **305** mais n'ont pas permis pour le moment d'obtenir l'aldéhyde **305**, sans doute à cause d'une dégradation du produit formé. Dû à une faible quantité de substrat, peu d'essais ont pu être effectués.

Cependant la protection de la fonction amide pourrait faciliter l'oxydation. La fonction amide de **301** a donc été protégée par un groupement Boc pour conduire au produit **306** avec un rendement de 72 % (Schéma 100). L'oxydation de **306** en **307** est en cours d'optimisation.



Une autre stratégie peut être envisagée en conservant toujours la mauvaise configuration R. Une aldolisation du produit **308** avec le phénol **280** conduirait au produit **309**. Après déshydratation pour obtenir l'énamide **310**, une hydrogénation permettrait d'obtenir le produit **311** avec la bonne stéréochimie (Schéma 101).



Conclusions du chapitre IV

Dans le but d'effectuer la synthèse totale de la lémonomycine **1**, cette troisième stratégie a permis de synthétiser la structure diaza-bicyclo-[3.2.1]octane constituant la partie droite du produit naturel et en utilisant toujours la cyclisation avec des allylsilanes. Cette stratégie s'appuie sur une cyclisation de type Mannich avec des nucléophiles de type π comme les allylsilanes sur un intermédiaire de type *N*-acyliminium. Néanmoins la synthèse de cette structure bicyclique a pu être effectuée grâce à une inversion de configuration lors de la synthèse ne correspondant pas à la stéréochimie du produit naturel. La réaction avec la bonne configuration a montré les limites de cette réaction sur des structures complexes à cause d'un encombrement stérique.

L'étude va maintenant se porter sur une inversion de la configuration post-cyclisation et essayer de construire la structure tétracyclique par des réactions d'aldolisation et de Pictet-Spengler pour synthétiser la lémonomycine.

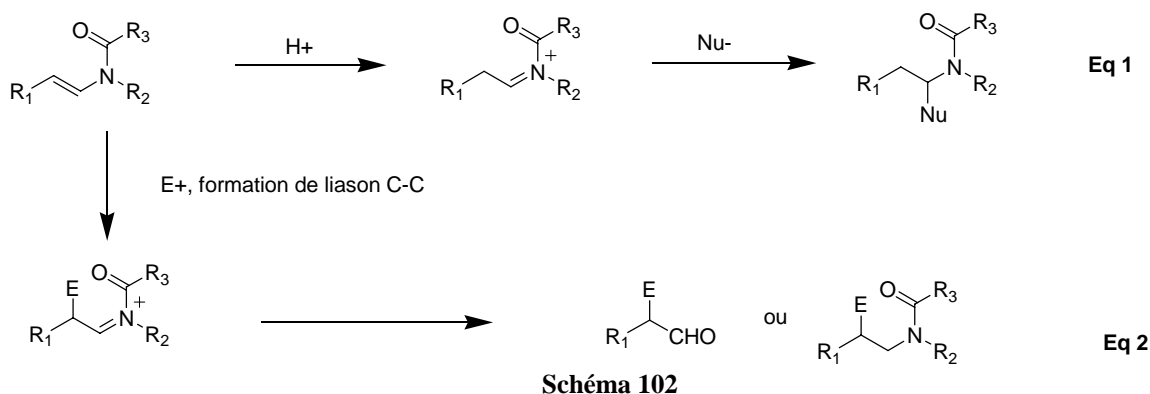
Chapitre V : Autres approches pour la synthèse du tétracycle

1. Utilisation d'énamides en tant que nucléophiles

1.1. Les énamides

Lors des cyclisations sur des *N*-acyliminiums, différents nucléophiles comme les malonates ou les nucléophiles de type π ont été envisagés.¹⁴⁸ Cependant des travaux récents ont montré l'utilisation d'énamides et èncarbamates comme nucléophiles et nous avons voulu appliquer cette réactivité pour la synthèse de pyrrolidines substituées.

Les énamides (*N*-vinylamides) et èncarbamates sont des nucléophiles potentiels contenant des groupements amides ou carbamate après addition nucléophile et qui sont considérés comme des énamines désactivées. L'influence du groupement acyle attaché à l'azote stabilise la fonction énamide et augmente sa réactivité en milieu acide de Lewis ou de Brønsted sur des électrophiles cationiques. Alors que les énamides peuvent être facilement préparés, manipulés et stockés à température ambiante,¹⁴⁹ leur utilisation reste limitée.¹⁵⁰ Si l'emploi d'énamide comme équivalent d'ion acyliminium a déjà été développée (Schéma 102, Eq 1),¹⁵¹ leur emploi en tant que nucléophile est très peu présent dans la littérature (Eq 2).



¹⁴⁸ (a) Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. in *Comprehensive Organic Syntheses*, Trost, B.M.; Fleming, I. Eds., Pergamon: Oxford, **1991**, Vol. 2, 1047-1082 (b) Maryanoff, B. E.; Zhang, H.-C.; Cohen, J. H.; Turchi, I. J.; Maryanoff, C. A. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1431-1628 (c) Speckamp, W. N.; Hiemstra, H. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4367-4416. (d) Ent, H.; de Koning, H.; Speckamp, W. N. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1687-1691.

¹⁴⁹ (a) Suen, Y. H.; Horeau, A.; Kagan, H. B. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1965**, *5*, 1454-1457. (b) Burk, M. J.; Casy, G.; Johnson, N. B. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6084-6085.

¹⁵⁰ (a) Ebersson, L.; Malmberg, M.; Nyberg, K. *Acta Chem. Scand.* **1984**, *38*, 391-396. (b) Meth-Cohn, O.; Wetswood, K. T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1984**, 1173-1182.

¹⁵¹ (a) Shono, T.; Matsumura, Y.; Tsubata, K.; Sugihara, Y.; Yamane, S.-I.; Kanazawa, T.; Aoki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6697-6703. (b) Ninomiya, I.; Naito, T. *Heterocycles*, **1981**, *15*, 1433-1462. (c) Norton Matos, M.; Afonso, C. A. M.; Batey, R. A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1221-1244.

Malgré leur importance en chimie organique, les exemples d'additions nucléophiles d'énamides ou d'èncarbamates sont peu nombreux¹⁵² alors que de nombreuses revues décrivent l'utilisation de leurs équivalents, les énamines en tant que nucléophiles.¹⁵³

Les récents travaux de Kobayashi montrent l'utilisation d'énamides et èncarbamates pour l'addition diastéréosélective catalytique sur des imines et aldéhydes.¹⁵⁴ A partir d'aldéhydes, d'imines ou de glyoxylate d'éthyle **312**, une addition d'énamides ou de èncarbamates **313** a été effectuée en présence d'un catalyseur de type diamine **314** ou diimine **315** et d'une quantité catalytique de sel de cuivre. Ainsi, des composés de type α -alkyl- β -hydroxy imines **316** ou cétones **317** sont obtenus après hydrolyse avec de bons excès énantiosélectifs et diastéréosélectifs (Schéma 103). Différents énamides ou èncarbamates ont été utilisés dans cette addition énantiosélective mais il est à noter que les composés comportant un méthyle sur le groupement R₃ se sont avérés peu réactifs dans ce genre de réactions.

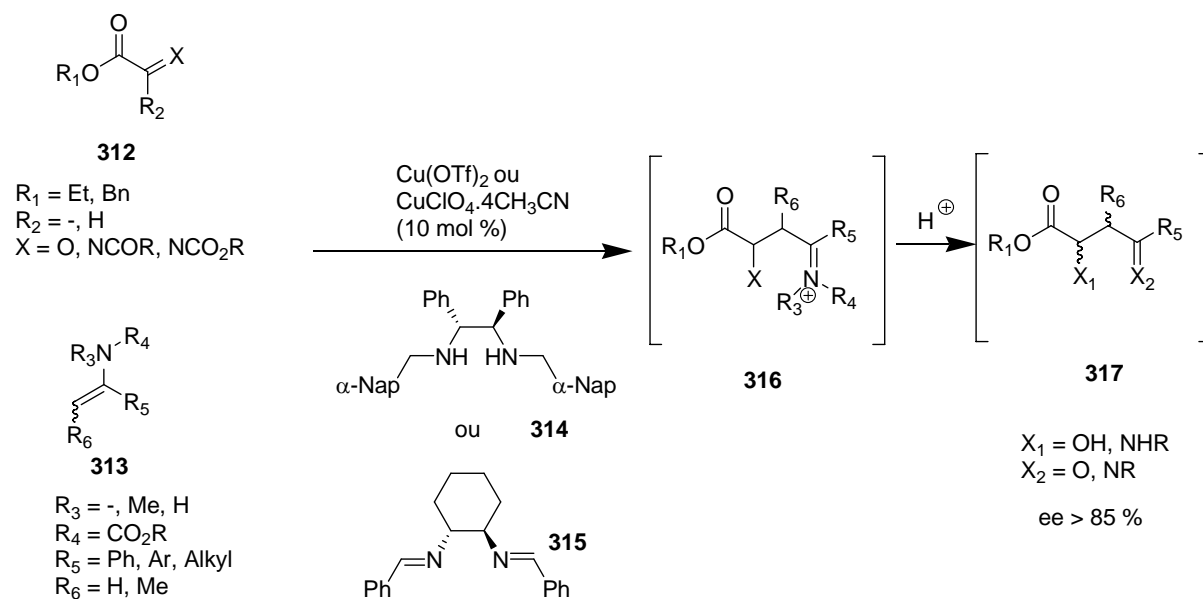


Schéma 103

¹⁵² Voir aussi l'utilisation de diènes pour les réactions de Diels-Alder : (a) Jessup, P. J.; Petty, C. B.; Roos, J.; Overman, L. E. *Org. Synth.* **1980**, 59, 1. (b) Chigr, M.; Fillion, H.; Rougny, A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4529-4532. (c) Wipf, P.; Wang, X. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8747-8751.

¹⁵³ (a) Hayashi, Y.; Otaka, K.; Saito, N.; Narasaka, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, 64, 2122-2127. (b) Pour les synthèses asymétriques avec des auxiliaires chiraux : Schrader, T.; Kober, R.; Steglich, W. *Synthesis* **1986**, 372-375. (c) d'Angelo, J.; Desmaële, D.; Dumas, F.; Guingant, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 459. (d) Hervouet, K.; Guingant, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 421-424. (e) Zarghi, A.; Naimi-Jamal, M. R.; Webb, S. A.; Balalaie, M. R.; Saidi, M. R.; Ipaktschi, J. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 197-200. (f) Christoffers, J.; Mann, A. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 1014-1027.

¹⁵⁴ (a) Matsubara, R.; Vital, P.; Nakamura, Y.; Kiyohara, H.; Kobayashi, S. *Tetrahedron* **2004**, 60, 9769-9784. (b) Matsubara, R.; Nakamura, Y.; Kobayashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1679-1681. (c) Matsubara, R.; Nakamura, Y.; Kobayashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3258-3260.

Dans le but de synthétiser des pyrrolidines substituées pour une approche vers la synthèse totale de la lémonomycine **1**, nous nous sommes orientés vers la synthèse d'énamides de type **319**. Ces composés de type acide α -aminés possèdent en β une fonction énamide et n'ont à notre connaissance jamais été synthétisés. La stéréochimie de la double liaison n'a pas d'importance dans la réactivité de l'énamide. Une réaction d'addition de ce produit **319** en présence d'un aldéhyde **318** et catalysée par un acide de Lewis devrait fournir la pyrrolidine **322** après hydrolyse. En effet après addition de l'amine ou carbamate **319** sur l'aldéhyde **318** pour donner l'intermédiaire **320**, l'addition intramoléculaire de l'énamide sur l'ion iminium ou *N*-acyliminium devrait fournir l'intermédiaire de type **321** qui après hydrolyse libérerait la fonction aldéhyde (Schéma 104).

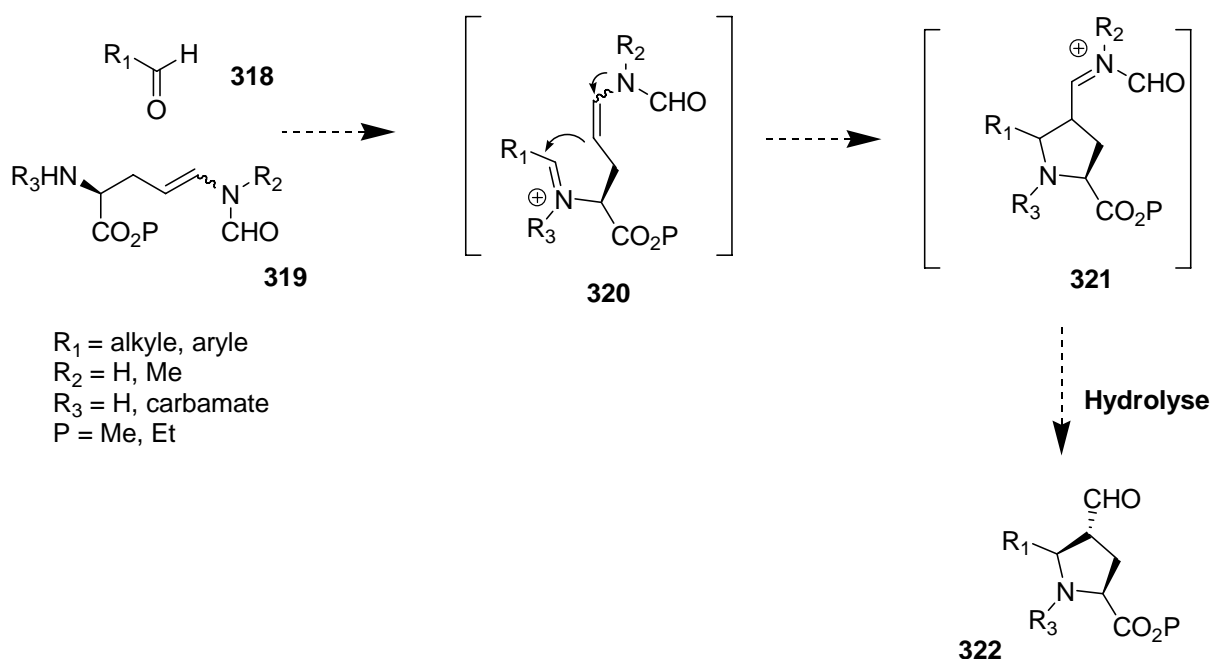


Schéma 104

Les énamides dans les produits naturels

Le motif de type énamide constitue une sous-structure importante, présente dans une grande variété de produits naturels ayant des propriétés biologiques. On peut citer par exemple des composés tels que la mauritine A **323**,¹⁵⁵ la lansiumamide A **324**,¹⁵⁶ l'inhibiteur

¹⁵⁵ (a) Cristau, P.; Temal-Laïb, T.; Bois-Choussy, M.; Martin, M.-T.; Vors, J.-P.; Zhu, J. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 2668-2679. (b) Jouillé, M. M.; Richard, D. J. *Chem. Comm.* **2004**, 2011-2015.

¹⁵⁶ Stefanuti, I.; Smith, S. A.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3735-3738.

de protéase TMC-95A **325**,¹⁵⁷ les antitumoraux salicyllihalamides **326**¹⁵⁸ ou scytophycine C **327**¹⁵⁹ (Schéma 105). On le trouve également dans des médicaments synthétiques ayant des propriétés sédatives,¹⁶⁰ cytotoxiques¹⁶¹ ou anti-inflammatoires.¹⁶² De plus, ils constituent des intermédiaires synthétiques pour la polymérisation,¹⁶³ les cycloadditions [4+2],¹⁶⁴ les réactions de couplage,¹⁶⁵ les oléfinations de Heck,¹⁶⁶ les halogénations,¹⁸ ou les hydrogénations asymétriques.¹⁶⁷

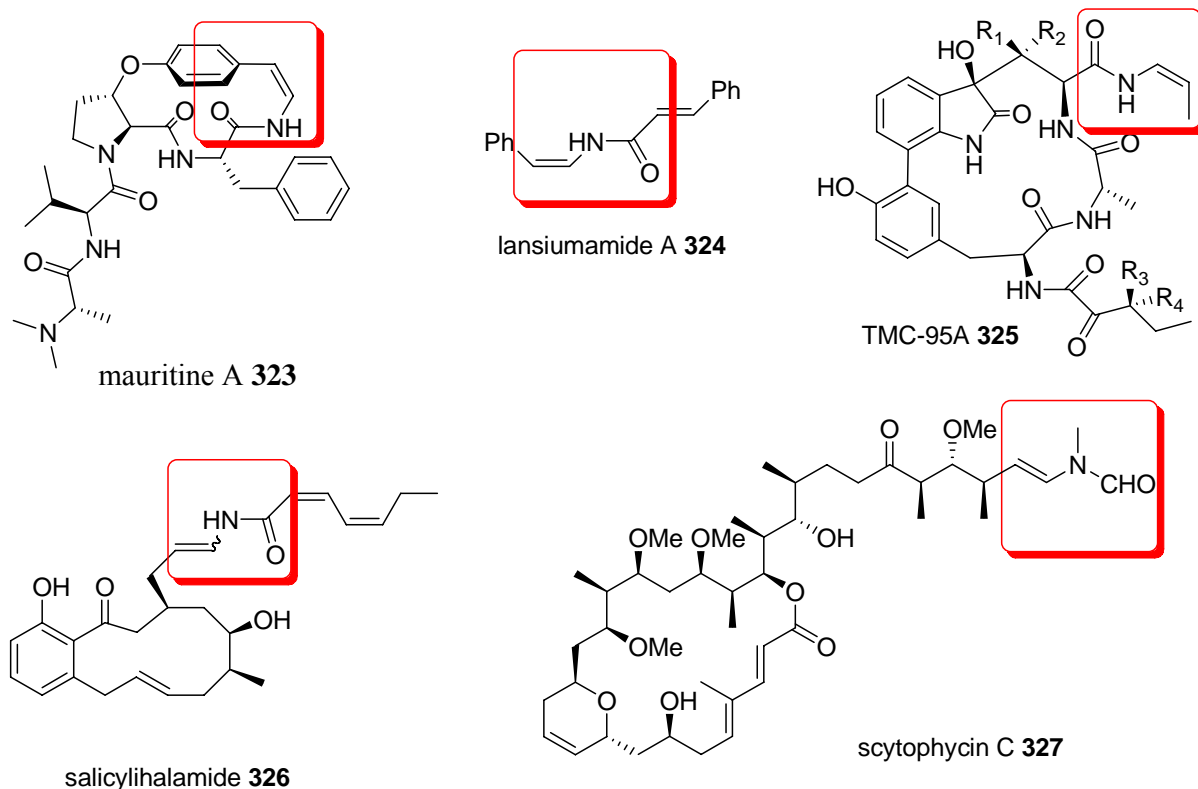


Schéma 105

¹⁵⁷ Lin, S.; Yang, Z.-Q.; Kwok, B. H. B.; Koldobskiy, M.; Crews, C. M.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6347-6355.

¹⁵⁸ Yet, L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 4283-4306.

¹⁵⁹ Nakamura, R.; Tanino, K.; Miyashita, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3583-3586 et references citées.

¹⁶⁰ Han, Y. N.; Kim, G.-Y.; Han, H. K.; Han, B. H. *Arch. Pharmacol. Res.* **1993**, *16*, 289.

¹⁶¹ Toske, S. G.; Jensen, P. R.; Kaufman, C. A.; Fenical, W. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13459-13466.

¹⁶² Davyt, D.; Entz, W.; Fernandez, R.; Mariezcurrena, R.; Momburu, A. W.; Saldana, J.; Dominguez, L.; Coll, J., Manta, E. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1560-1563.

¹⁶³ Lorenz, D. H. *Encycl. Polym. Sci. Technol.* **1971**, *14*, 239-251.

¹⁶⁴ (a) Katritzky, A. R.; Rachwal, B.; Rachwal, S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3993-4001. (b) Charles, A.; Smith, M. B. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1161-1167. (c) Overman, L. E.; Clizbe, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2352-2354. (d) Gaulon, C.; Dhal, R.; Chapin, T.; Maisonneuve, V.; Dujardin, G. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4192-4202.

¹⁶⁵ Roff, G. J.; Lloyd, R. C.; Turner, N. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4098-4099.

¹⁶⁶ Wilians, C. E.; Mulder, C. A.; de Vries, J. G.; de Vries, H. M. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *69*, 494-497.

¹⁶⁷ (a) Sell, T.; Meiswinkel, A.; Mehler, G.; Reetz, M. T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7941-7943. (b) van den Berg, M.; Minnaard, A. J.; Haak, R. M.; Leeman, M.; Schudde, E. P.; Meetsma, B. L.; Feringa, H. M.; de Vries, E. P.; Maljaars, E. P.; Wilians, C. E.; Hyett, D.; Boogers, A. F.; Hendricks, J. W.; de Vries, J. G. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 308-323.

Synthèse d'énamides

De nombreuses méthodes ont été décrites pour la synthèse d'énamides et sont résumées dans le schéma suivant (Schéma 106).

La voie 1 décrit une réaction de type Peterson en présence de Bu₄NF pour obtenir les énamides cis majoritairement.¹⁶⁸ Une acylation d'imines et des méthodes apparentées ont souvent été utilisées pour la synthèse d'énamides (Voie 2).¹⁶⁹ Plus récemment, Porco a décrit une méthode s'appuyant d'abord sur une réaction de Takai pour obtenir l'iodovinyle puis sur un couplage au cuivre permet d'obtenir l'énamide (Voie 3).¹⁷⁰ Des réactions de couplage similaires ont été développées à partir d'alcènes ou d'alcynes substitués (Voie 3).¹⁷¹

Récemment, Fürstner a décrit une méthode permettant de synthétiser des énamides *E* par une succession d'étapes (Voie 4).¹⁷² Une époxidation d'un vinylsilane suivie d'une ouverture régiosélective par NaN₃ et d'une réduction de l'azoture permet d'obtenir les alcools β-aminés-β-silylés. Puis une acylation de l'amine suivie d'une élimination de type Peterson conduit aux énamides *E*.

La voie 5 décrit l'attaque d'un organolithien ou d'un organomagnésien sur un isocyanate vinylique pour conduire majoritairement aux énamides *Z*.¹⁷³

Danishefsky a décrit une méthode pour obtenir des énamides *Z* par un réarrangement thermique (Voie 6).¹⁰

Ensuite plusieurs exemples s'appuient sur des oléfinations de type Wittig ou Horner-Wittig en utilisant des sels de phosphoniums comportant en β un motif amide ou carbamate (Voie 7).¹⁷⁴

¹⁶⁸ Palomo, C.; Aizpura, J. M.; Legido, M.; Picard, J. P.; Dunogues, J.; Constantieux, T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3903-3906.

¹⁶⁹ (a) Lenz, G. R. *Synthesis* **1978**, 489-518. (b) Stille, J. K.; Becker, Y. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 2139-2145. (c) Meuzelaar, G. J.; Van Vliet, M. C. A.; Neeleman, E.; Maat, L.; Sheldon, R. A. *Liebigs Ann.* **1997**, 1159-1163. (d) Murai, T.; Kasai, Y.; Ishihara, H.; Kato, S. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5542-5545. (e) Bach, T.; Schröder, J. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1265-1273. (f) Schulz, R. C.; Hartmann, H. *Monatsh. Chem.* **1961**, 92, 303. (g) Breederveld, H. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1960**, 79, 401. (h) Meth-Cohn, O.; Westwood, K. T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1984**, 1173-1182. (i) Burk, M. J.; Casy, G.; Johnson, N. B. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6084-6085.

¹⁷⁰ (a) Shen, R.; Porco, J. A. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1333-1336. (b) Wang, X.; Porco, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 6040-6041 (c) Shen, R.; Lin, C. T.; Bowman, E. J.; Bowman, B. J.; Porco, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 7889-7901.

¹⁷¹ (a) Trost, B. M.; Surivet, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1468-1471. (b) Wallace, D. J.; Klauber, D. J.; Chen, C.-y.; Volante, R. P. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4749-4752. (c) Brice, J. L.; Meerdink, J. E.; Stahl, S. S. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1845-1848. (d) Pan, X.; Cai, Q.; Ma, D. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1809-1812.

¹⁷² Fürstner, A.; Brehm, C.; Cancho-Grande, Y. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3955-3957.

¹⁷³ (a) Kuramochi, K.; Watanabe, H.; Kitahara, T. *Synlett* **2000**, 397-399. (b) Snider, B. B.; Song, F. *Org. Lett.* **2000**, 2, 407-408.

¹⁷⁴ (a) Paterson, I.; Cowden, C.; Watson, C. *Synlett*, **1996**, 209-211. (b) Paterson, I.; Blakey, S. B.; Cowden, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6005-6008.

Une isomérisation de la double liaison est possible en présence d'iode pour obtenir l'énamide *E* exclusivement.

Enfin une condensation d'un aldéhyde avec différents formamides en présence d'acide de Lewis ou de Brönsted ou par ultrasons (Voie 8) permet d'obtenir des énammides *E* majoritairement.^{27,175}

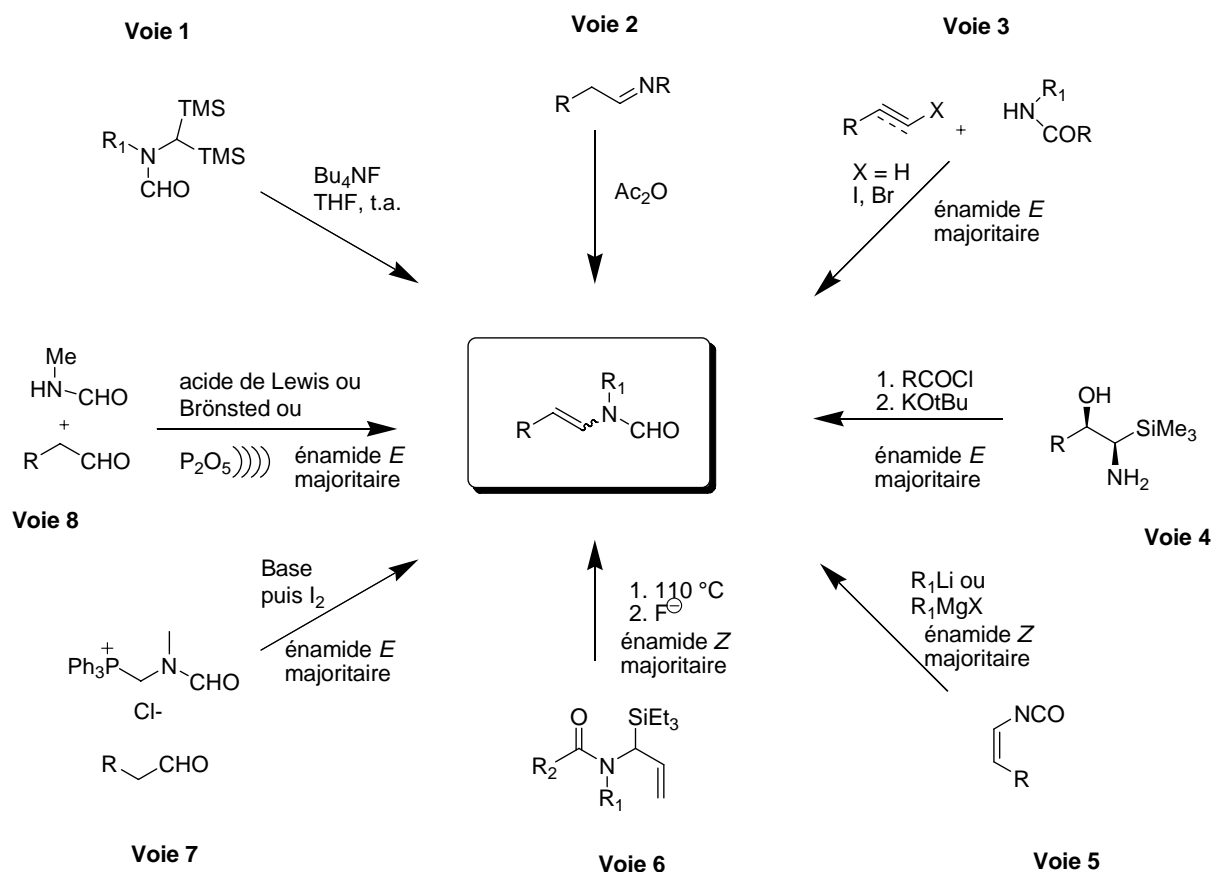


Schéma 106

1.2. Synthèse d'acides aminés fonctionnalisés en β par un énamide

Plusieurs voies de synthèse ont donc été décrites pour la préparation d'énammides mais aucune n'a été effectuée sur des acides α-aminés. Plusieurs voies sont envisageables pour préparer le synthon **319**.

L'aldéhyde de type **336** et le sel de phosphonium **329** étant facilement accessible et en s'appuyant sur les travaux de Paterson (Voie 7), nous avons décidé d'exploiter l'oléfination de Wittig pour la synthèse de l'énamide **319**.

¹⁷⁵ (a) Kiefel, M. J.; Maddock, J.; Patteden, G. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3227-3230. (b) Adam, W.; Bosio, S. G.; Turro, N. J.; Wolff, B. T. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1704-1715. (c) Zezza, C. A.; Smith, M. B. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1161-1167.

Après chlorométhylation du *N*-méthyl-formamide en présence de paraformaldéhyde et de chlorotriméthylsilane ou de chlorure de thionyle, le sel de phosphonium **329** fut obtenu en présence de triphénylphosphine avec un rendement de 84 %.¹⁷⁶ Une recristallisation dans l'éther permet d'obtenir le sel.

La réaction d'oléfination de Wittig a d'abord été testée sur des aldéhydes simples et commerciaux comme le benzaldéhyde et l'heptanal. En utilisant 2 équivalents de sel de phosphonium **329** et de base KHMDS, les énamides **330** et **331** ont été obtenus dans le toluène à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ avec des rendements respectifs de 74 et 80 %. Les spectres ^1H -RMN montrent que l'isomère *Z* est majoritaire dans ce mélange de deux isomères inséparables (Schéma 107).

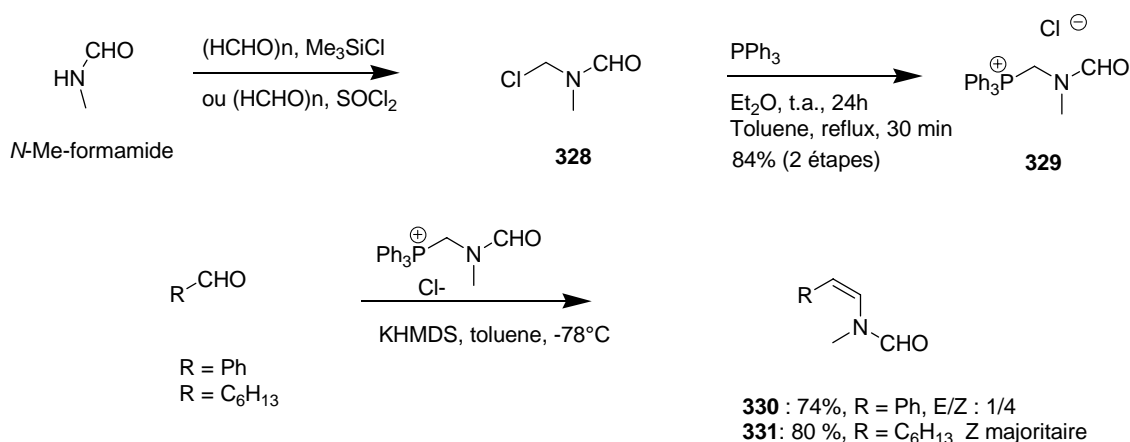


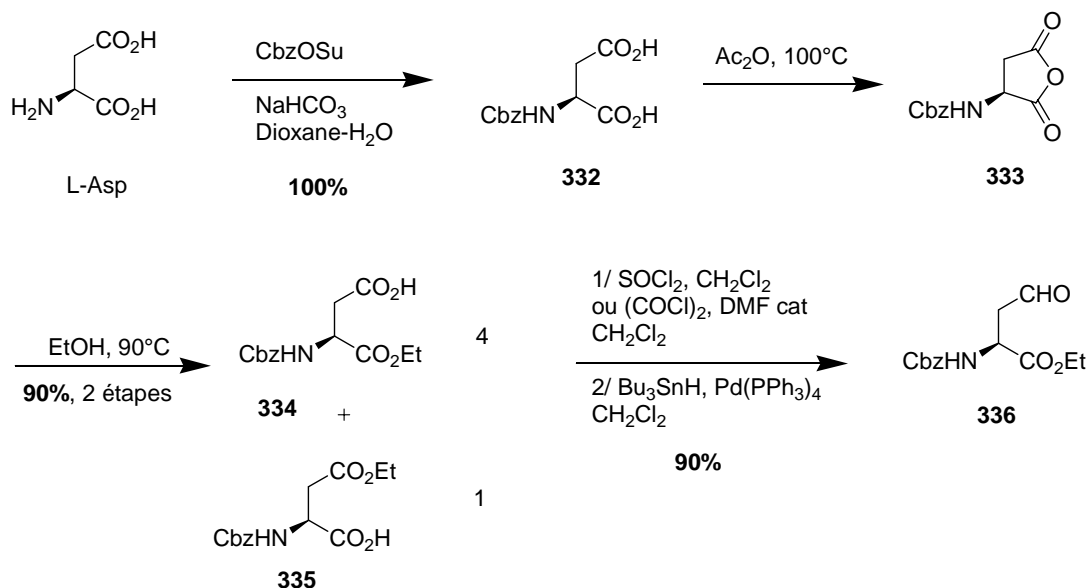
Schéma 107

Après la synthèse du sel de phosphonium, celle de l'aldéhyde **336**, précurseur de notre synthon **319**, a été effectuée à partir de l'acide L-aspartique. Après protection de l'amine par un groupe Cbz et formation d'un anhydride cyclique **333**, l'ouverture de celui-ci avec de l'éthanol a permis d'isoler les composés **334** et **335** dans des proportions 4/1.¹⁷⁷ Le composé **334** est ensuite transformé en aldéhyde **336** par réduction du chlorure d'acide en présence d'hydruure de tributyl étain et de Pd(PPh₃)₄ avec un rendement de 90 % (Schéma 108).¹⁷⁸

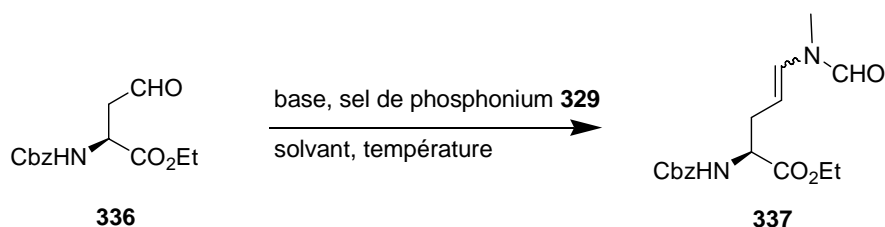
¹⁷⁶ (a) Böhme, H.; Raude, E. *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 3421-3429. (b) Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudon, P. *Synthetic Communications* **1992**, *22*, 2381-2392. (c) Moreira, R.; Mendes, E.; Calheiros, T.; Bacelo, M. J.; Iley, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7107-7110.

¹⁷⁷ Futura, T.; Katayama, M.; Shibasaki, H.; Kasuya, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1992**, 1643-1648.

¹⁷⁸ (a) Omstein, P. L.; Melikian, A.; Martinelli, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5759-5762. (b) Fourr, P.; Guibe, F. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4439-4445.



La synthèse d'énamide à partir de cet aldéhyde a ensuite été entreprise (**Schéma 109**). Différents systèmes de base et de solvants (nombre d'équivalents de sel : 1, 2, 4; bases : KHMDS, LiHMDS, NaH, BuLi et solvants : tétrahydrofurane, toluène) ont été testés pour la réaction de Wittig (**Tableau 7**). Les premiers essais (Entrée 1-5) n'ont pas permis de synthétiser l'énamide **337** ou seulement en très faible quantité. Finalement le produit **337** a été obtenu avec un rendement de 45 % (Entrée 6) en augmentant la quantité de sel **329** et de KHMDS (4 équivalents chacun) dans le THF à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$.



Entrée	Base (nb d'éq)	Sel (éq)	Solvant	Température	Résultat
1	NaH (2 éq)	1,8 éq	THF	$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$	Pas de réaction
2	Cs_2CO_3 (2 éq)	1,8 éq	THF	$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ et t.a.	Pas de réaction
3	BuLi (2 éq)	1,8 éq	THF	$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ et t.a.	Pas de réaction
4	LiHMDS (2 éq)	2 éq	Toluène	$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$	Faible rendement
5	KHMDS (2 éq)	2 éq	THF	$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$	Faible rendement
6	KHMDS (4 éq)	4 éq	THF	$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$	45 %

Tableau 7

Ces faibles rendements peuvent s'expliquer par une participation probable de l'amine (l'atome d'azote du carbamate est potentiellement nucléophile) empêchant ainsi l'oléfination. Pour remédier à ce problème, l'atome d'azote a été protégé par un deuxième groupe protecteur. De plus, une autre méthode pour accéder aux aldéhydes **343/344** a été développée évitant la perte de produit et l'utilisation de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ et d'hydrure de tributyl étain.

Le produit de départ étant toujours l'acide L-aspartique, des protections successives de l'amine et des deux acides ont été effectuées. Après protection de l'amine par des groupements Cbz et Boc puis des acides par un groupement méthyle, les composés **339** et **340** ont pu être obtenus avec des rendements de 76 et 86 % respectivement.

Une deuxième protection avec un groupement tert-butoxycarbonyl a été introduite avec de bons rendements.¹⁷⁹ Les composés avec la fonction amine déprotégée **341** et **342** ont été obtenus avec d'excellents rendements respectivement de 100 et 95 %. L'encombrement stérique des protections de l'atome d'azote a permis une réduction sélective de l'ester en β en présence de Dibal-H dans l'éther à -78°C et conduit aux deux aldéhydes **343** et **344** avec des rendements de 99 et 87 % respectivement (Schéma 110).

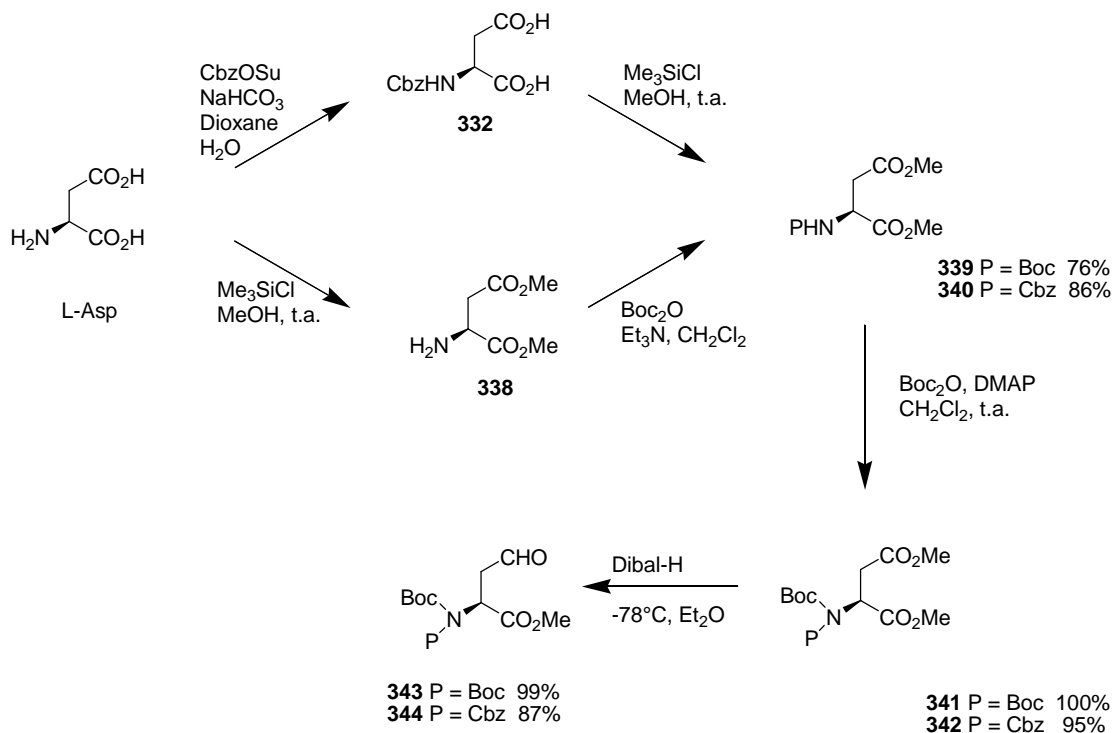
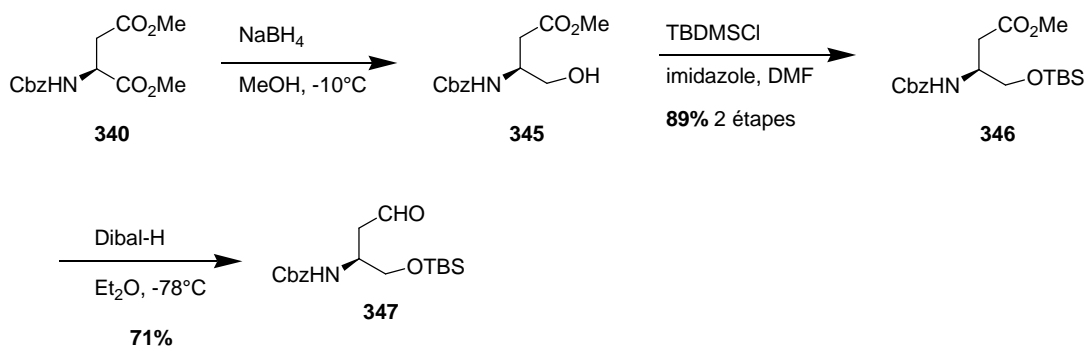


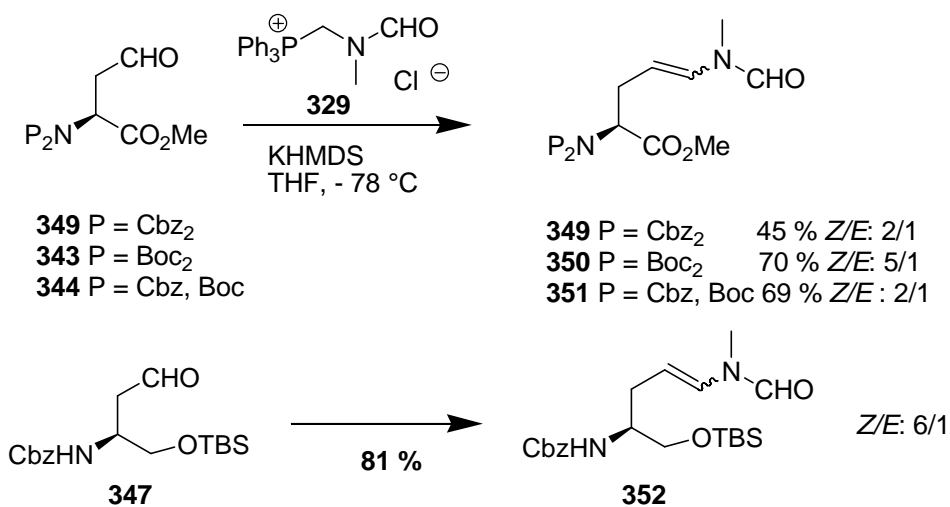
Schéma 110

¹⁷⁹ (a) Kokotos, G.; Padron, J. M.; Martin, T.; Gibbons, W. A.; Martin, V. S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3741-3744
 (b) Padron, J. M.; Kokotos, G.; Martin, T.; Markidis, T.; Gibbons, W. A.; Martin, V. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3381-3394.

Différents aldéhydes ont également été synthétisés comportant une fonction amino- β -alcool. En partant du produit précédemment obtenu **340** et après réduction de l'ester en α par NaBH_4 , l'alcool **345** est protégé par un groupement *ter*-butyldiméthylsilyl avec un rendement de 89 %.¹⁸⁰ La réduction de l'ester **346** par du Dibal-H dans l'éther à -78°C fournit au final l'aldéhyde **347** avec un rendement de 71% (Schéma 111).



Les oléfinations de Wittig ont alors été testées avec les différents aldéhydes **343**, **344**, **347**, **348** pour conduire aux énamides **349**, **350**, **351**, **352** avec des rendements respectivement de 45 %, 70 %, 69 % et 81 % (Schéma 112). Les conditions utilisées pour ces réactions font intervenir 5 équivalents de sel de phosphonium **329** et 4 équivalents de KHMDS dans le THF à température ambiante. Le mélange est agité 30 minutes à température ambiante puis est ajoutée une solution de l'aldéhyde dans le THF à -78°C . Après quelques heures à -78°C , le milieu est traité par une solution aqueuse tampon pH = 7. Tous les énamides synthétisés sont obtenus majoritairement avec la forme Z.



¹⁸⁰ Yoda, H.; Nakagami, Y.; Takabe, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 169-172.

Différents essais ont été effectués pour déprotéger sélectivement l'amine **351** d'une de ses fonctions carbamates mais un mélange de carbamates a été obtenu. La déprotection de l'énamide **349** en présence de bromure de lithium a cependant permis d'obtenir le composé **353** avec un rendement de 94 % (Schéma 113). Ensuite la déprotection de l'acide a été effectuée en présence de lithine pour obtenir le produit **354** avec un rendement de 95 %.

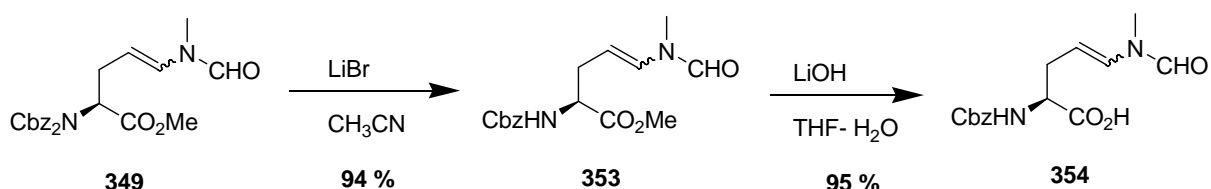


Schéma 113

Une autre possibilité pour synthétiser des énamides fonctionnalisés serait de protéger l'amine par un groupement Teoc ($\text{TMSCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{-N}$). L'amine **355** après l'oléfination de Wittig pourrait être libérée facilement par un traitement aux ions fluorures (Bu_4NF ou KF). Ce dernier **356** pourrait être utilisé dans des condensations avec différents aldéhydes pour produire un intermédiaire de type iminium (Schéma 114).

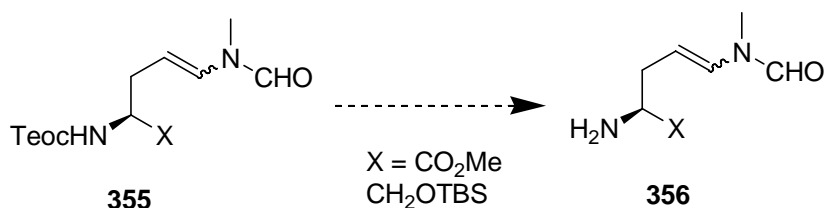
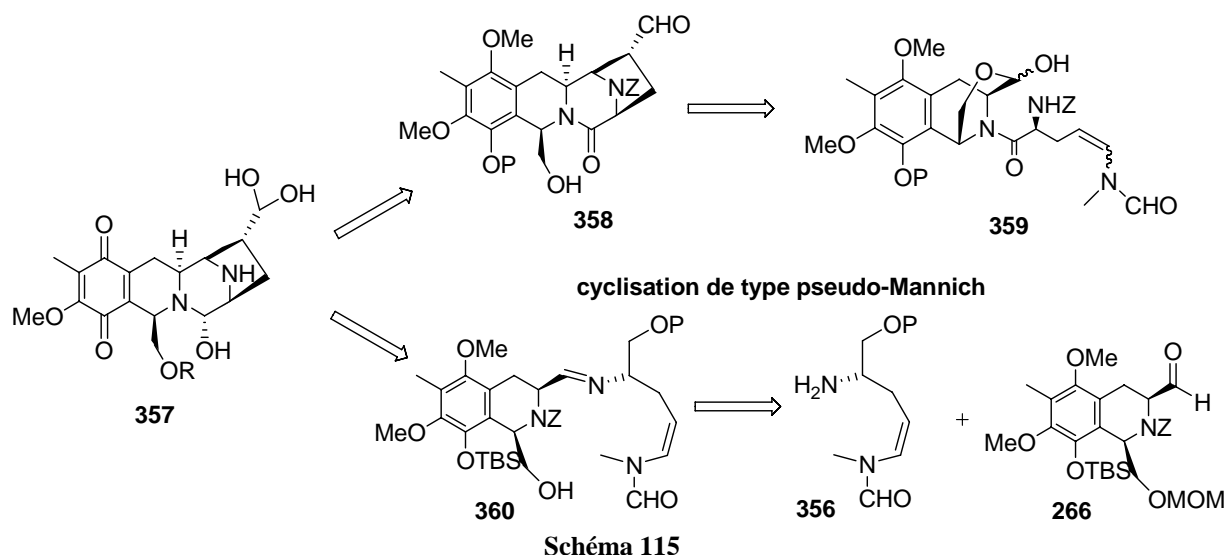


Schéma 114

1.3. Utilisation de ces énamides dans la synthèse totale

Différentes stratégies peuvent être envisagées et s'appuient sur celles précédemment étudiées avec les allylsilanes. Après obtention du lactol **359**, la cyclisation pourrait s'effectuer dans des conditions acides pour former le tétracycle **358** après hydrolyse de l'imine résultante.

Une autre stratégie peut être envisagée à partir de l'aldéhyde **266** et l'énamide **356** qui après couplage et cyclisation donneraient le produit cyclique **357** (Schéma 115).



Ces stratégies exploitant le pouvoir nucléophile des énammides sur des intermédiaires iminiums ou *N*-acyliminiums pour former des dérivés de type pyrrolidine sont actuellement en cours de développement au sein du laboratoire.

2. Approche par Michael Induced Ring Closure

2.1. Présentation des MIRC

En parallèle de nos différentes tentatives pour la synthèse du tétracycle de la lémonomycine, une nouvelle stratégie a été envisagée. Dans la plupart des stratégies développées, la difficulté majeure de cette synthèse consiste pour le moment à former le cycle à 5 chaînons de type pyrrolidine. Pour cela, nous avons opté pour une cyclisation utilisant une réaction de type Michael par fermeture de cycle (Michael Induced Ring Closure).

Le concept de MIRC a été introduit par Little et a conduit à la formation de cycle à 3, 4, 5, 6 et 7 chaînons **364** par cyclisation à partir de nucléophiles carbonés ou azotés **362** sur des électrophiles de type halogénés ou ester α,β -insaturés **361** (Schéma 116).¹⁸¹ Depuis de nombreux travaux sont venus compléter ce genre de réactions.¹⁸²

¹⁸¹ (a) Little, R. D.; Verhé, R.; Monte, W. T.; Nugent, S.; Dawson, J. R. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 362-364. (b) Little, R. D.; Dawson, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2609-2612. (c) Little, R. D.; Dawson, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4606-4609. (d) Amputch, M. A.; Matamoros, R.; Little, R. D. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 5591-5614.

¹⁸² (a) Barco, A.; Benetti, S.; Spalluto, G. Casolari, A.; Polini, G. P.; Zanirato, V. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6279-6286. (b) Ramirez, M. A.; Padron, J. M.; Palazon, J. M.; Martin, V. S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4584-4590. (c) Back, T. G.; Nakajima, K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4543-4552. (d) Back, T. G.; Nakajima, K. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 261-263. (e) Ma, D.; Sun, H. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2503-2505. (e) Ma, D.; Zhu, W. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3927-3929. (f) Zhu, W.; Dong, D.; Pu, X.; Ma, D. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 705-708.

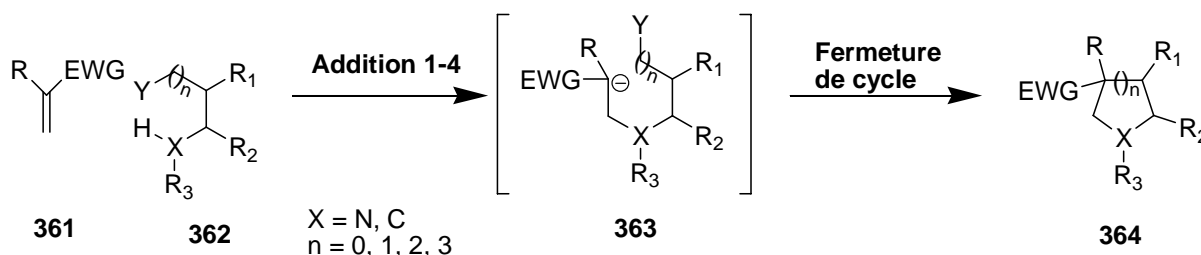


Schéma 116

Notre stratégie s'appuie donc sur une addition de Michael de l'amine libre de **367** sur l'ester α,β -insaturé **366** suivi d'une cyclisation pour conduire au composé **365** (Schéma 117).

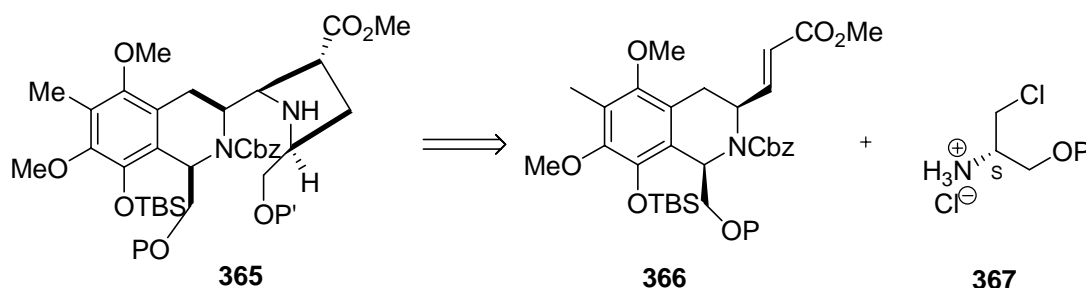


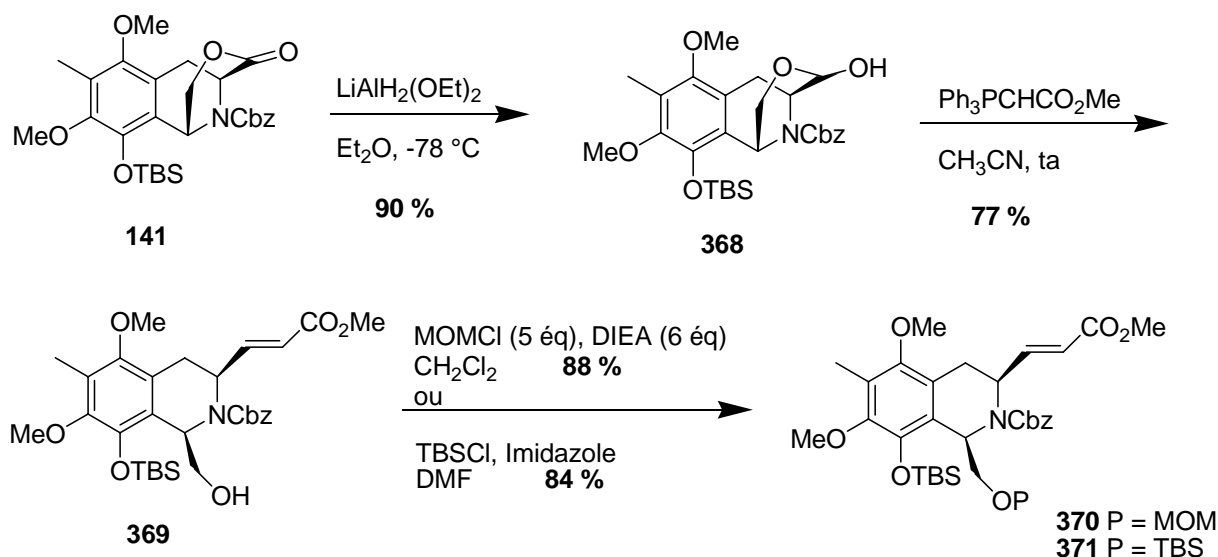
Schéma 117

2.2. Synthèse des accepteurs de Michael

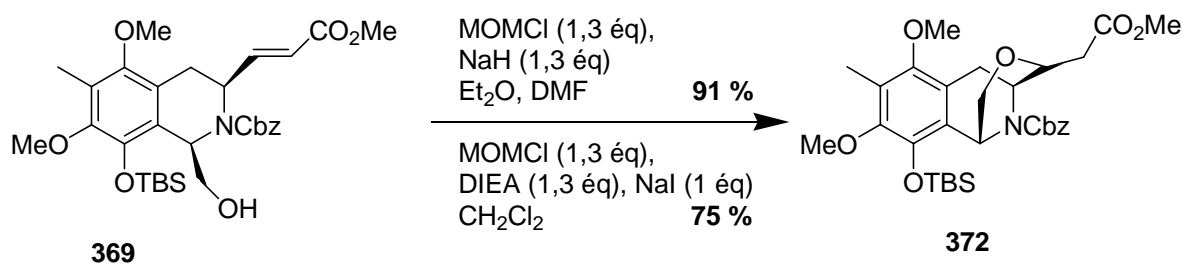
Cette nouvelle stratégie débute par la synthèse des accepteurs de Michael. Deux types d'accepteurs ont été synthétisés, l'un comportant un groupement électroattracteur **370/371** et l'autre deux groupements électroattracteurs **373**.

La première synthèse fait intervenir la lactone synthétisée dans le chapitre II. La lactone **141** a d'abord été réduite en lactol **368** par $\text{LiAlH}_2(\text{OEt})_2$ avec un rendement de 90 % (Schéma 118). Puis une réaction de Wittig est effectuée directement sur le lactol **368** (pseudoaldéhyde) en présence de $\text{PPh}_3\text{CHCO}_2\text{Me}$ (méthylcarbonylméthylènetriphénylphosphorane) pour obtenir l'oléfine **369** avec un rendement de 77 %. Le produit est obtenu majoritairement sous la forme *E* (15/1 : $J = 15.9$ Hz).

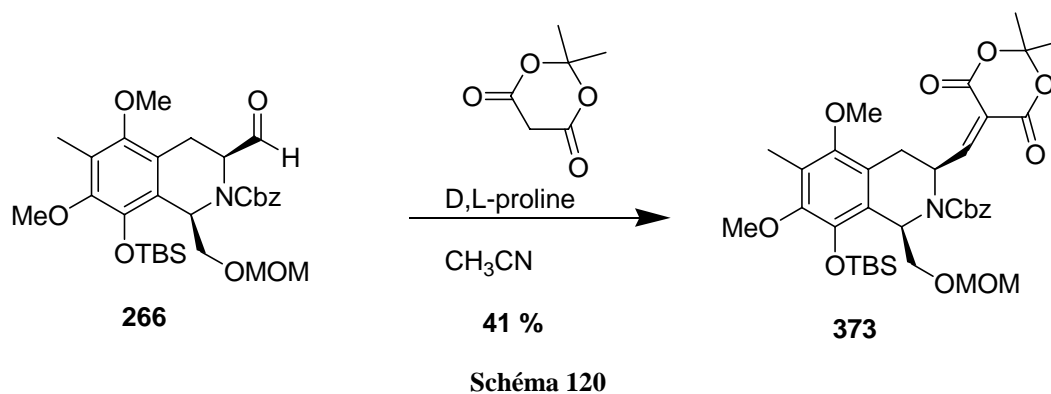
Différentes protections de la fonction alcool ont été testées. Le produit **370** a été obtenu avec un rendement de 88 % avec le groupement MOM. De larges excès de MOMCl et DIEA sont nécessaires pour cette protection de l'alcool. Pour la protection avec un groupement TBS, le produit **371** a été obtenu avec un rendement de 84 %.



La protection de l'alcool primaire ne s'est pas révélée si évidente. En effet, en présence d'une base plus forte (NaH) ou de quantités quasi-stoechiométriques de MOMCl et DIEA, le produit **372** peut être isolé à partir du composé **369** avec un rendement de 91 % et est issu d'une cyclisation de type Michael de l'alcoolate sur l'ester α,β -insaturé (Schéma 119). La présence de rotamères est également observée dans les spectres ^1H -et ^{13}C -RMN.



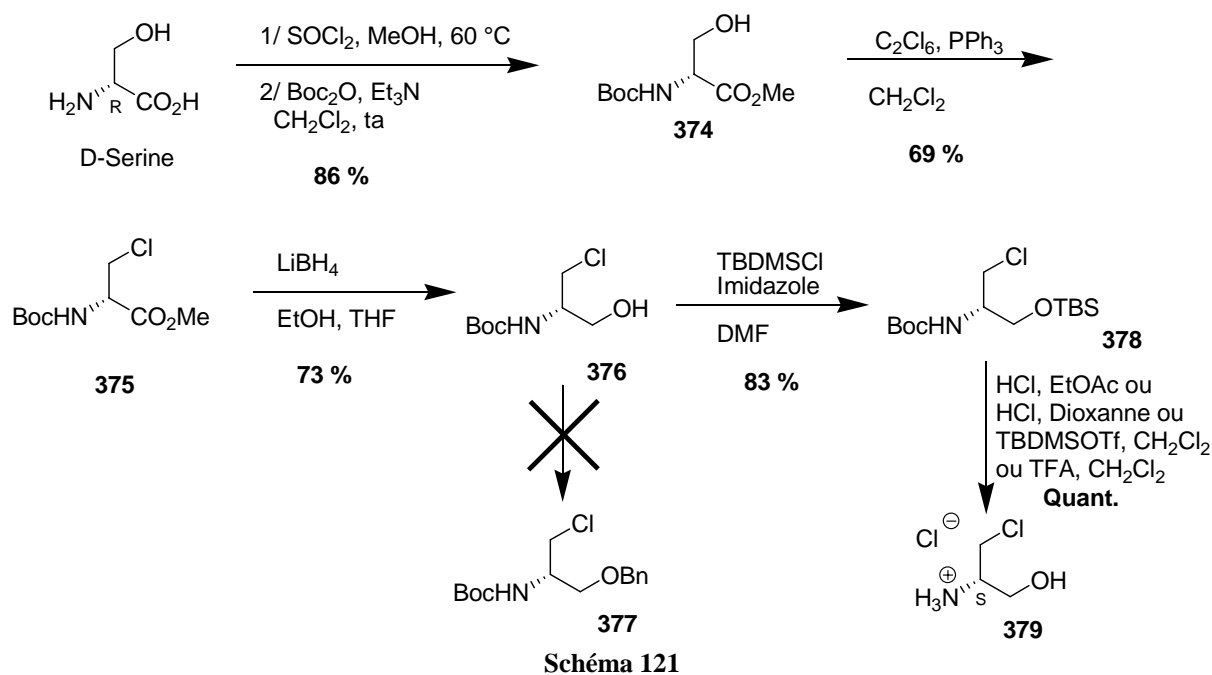
Un deuxième accepteur a été synthétisé en partant de l'aldéhyde **266** précédemment obtenu dans le chapitre III. La condensation entre l'aldéhyde **266** et l'acide de Meldrum a été effectuée en présence d'une quantité catalytique de D,L-proline. Cette réaction s'est montrée moins efficace que précédemment mais le produit condensé **373** a tout de même été obtenu avec un rendement de 41 % (Schéma 120). Ce rendement peut s'expliquer par la complexité de la structure et par l'instabilité de l'aldéhyde **266** (dégradation de l'aldéhyde observée). Dans ces conditions douces, aucune double alkylation résultant d'une addition de Michael de l'acide de Meldrum sur **373** ne fut également observée ni même une racémisation.



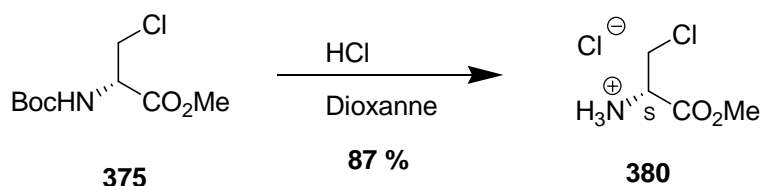
2.3. Synthèse des sels d'amines

La synthèse des sels d'amines utilise tout d'abord la D-sérine comme produit de départ comportant la configuration *R* opposée à la configuration présente dans la lémonomyicine **1** à cette position. Cependant cette configuration va être inversée lors de la synthèse des sels d'amine. Après les protections des fonctions amine par un groupement Boc et acide par un groupement méthyle pour conduire au produit **374**, la fonction alcool a été transformée en fonction chlorée en présence de C_2Cl_6 et de PPh_3 pour conduire au produit **375** avec un rendement de 69 % (Schéma 121).¹⁸³ La fonction ester est ensuite réduite en alcool par $LiBH_4$ pour conduire au produit **376** avec un rendement de 73 %. Différents essais ont alors été tentés pour protéger la fonction alcool par un groupement benzyle mais aucun produit benzylé **377** n'a été obtenu. Une protection avec un groupement TBDMS a cependant permis d'obtenir le produit **378** avec un rendement de 83 %. L'étape suivante est la déprotection de la fonction amine en conditions acides qui conduit au sel d'amine **379** avec la fonction alcool libre.^{36a} Différentes conditions ont été tentées pour déprotéger sélectivement l'amine mais se sont révélées inefficaces. Finalement ce sel d'amine peut être obtenu directement à partir du produit **376** par déprotection de la fonction amine.

¹⁸³ (a) Paul, R.; Williams, R. P.; Cohen, E. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1653-1656. (b) Kenworthy, M. N.; Kilburn, J. P.; Taylor, R. J. K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 19-22. (c) Pavé, G.; Usse-Versluys, S.; Viaud-Massuard, M.-C.; Guillaumet, G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4253-4256. (d) Harvey, J. E.; Kenworthy, M. N.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2467-2471.

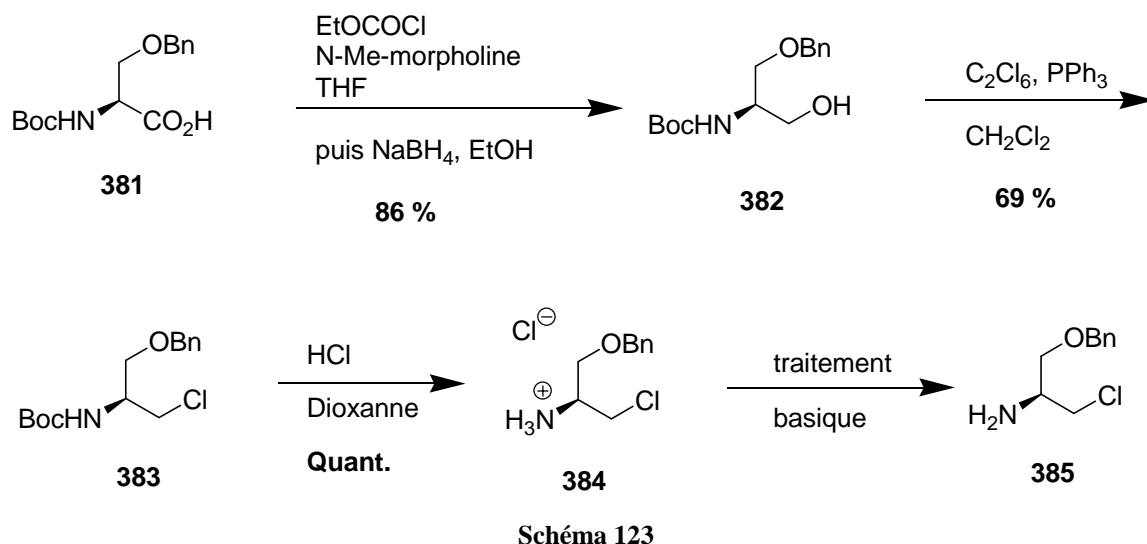


Le sel d'ammonium **380** a également été obtenu à partir du produit **375** dans des conditions acides (Schéma 122).



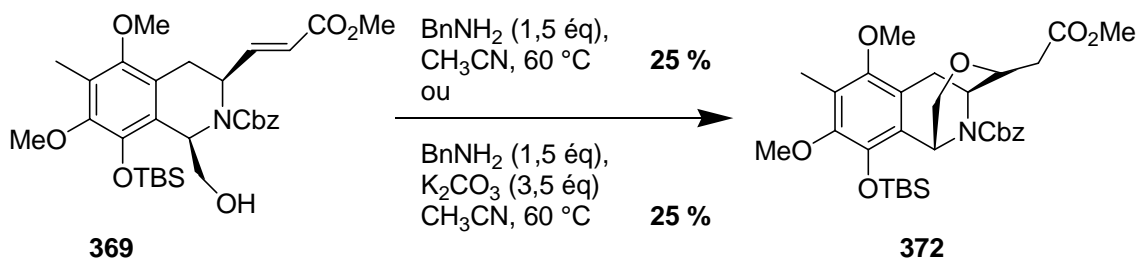
Pour synthétiser le sel d'ammonium avec une fonction alcool protégée, le produit **381** commercial a été utilisé. Après formation de l'anhydride mixte, une réduction par NaBH_4 a permis d'obtenir le produit **382** avec un rendement de 86 %. L'alcool a été transformé en chlore pour conduire au produit **383** avec un rendement de 69 % (Schéma 123). Enfin une déprotection en milieu acide conduit au sel d'ammonium **384** avec un rendement quantitatif.¹⁸⁴ Il est à noter qu'un traitement en milieu basique a permis d'obtenir l'amine libre **385**, aucun produit de type aziridine n'étant obtenu.

¹⁸⁴ Higashiura, K.; Morino, H.; Matsuura, H.; Toyomaki, Y.; Ienaga, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1989**, 1479-1481.



2.4. Essais de cyclisation

Après avoir synthétisé ces différents sels d'ammine et accepteurs de Michael, plusieurs essais d'addition ont été envisagés. Tout d'abord, des essais ont été effectués avec la benzylamine et la molécule **369**. L'addition de la benzylamine n'a pas été observée mais le produit **372** a été isolé avec de faibles rendements (**Schéma 124**).



Plusieurs essais ont été effectués avec les molécules **370/373** comportant la fonction alcool protégée par le groupement MOM. L'addition de Michael de dérivés azotés sur des esters α,β -insaturés a été beaucoup étudiée et nous avons pu expérimenter différentes conditions pour cette réaction avec la benzylamine.

Des essais ont été effectués en présence de $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$,¹⁸⁵ en utilisant la benzylamine comme solvant,¹⁸⁶ de sels de cuivre (CuBr , $\text{Cu}(\text{OTf})_2$),¹⁸⁷ de $\text{Yb}(\text{OTf})_3$,¹⁸⁸ de $\text{CeCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$,¹⁸⁹

¹⁸⁵ Srivastava, N.; Banik, B. K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2109-2114.

¹⁸⁶ Patil, N. T.; Tilekar, J. N.; Dhavale, D. D. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1065-1074.

¹⁸⁷ Xu, L.-W.; Li, J.-W.; Xia, C.-G.; Zhou, S.-L.; Hu, X.-X. *Synlett* **2003**, 2425-2427.

¹⁸⁸ Matsubara, S.; Yoshioka, M.; Utimoto, K. *Chemistry Lett.* **1994**, 827-830.

de $\text{Bi}(\text{OTf})_3$,¹⁹⁰ de $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$,¹⁹¹ et de InCl_3 ,¹⁹² mais n'ont pas permis d'obtenir de produit d'addition, la molécule de départ restant inerte dans la plupart des cas. Des essais de réaction sous haute pression et/ou haute température auraient pu être envisagés mais n'ont pas été effectués.¹⁹³

Des essais d'addition des différents sels d'amine **379/380/384** ont été tentés sur les deux accepteurs de Michael **370** et **373** mais se sont révélés sans réussite, les produits de départ étant pour la plupart des cas non réactifs dans les conditions testées (Schéma 125).

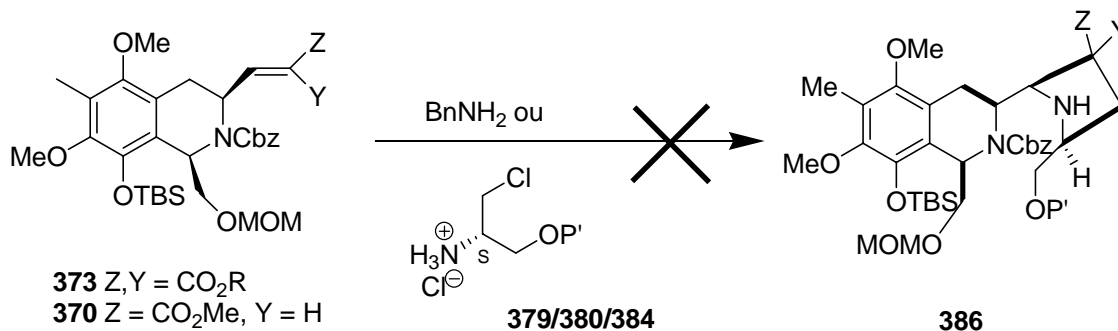


Schéma 125

Au vu de ces résultats peu satisfaisants, la stratégie utilisant une addition de Michael suivi d'une cyclisation a été abandonnée.

3. Approche par métathèse

Présentation

Une stratégie a été envisagée en parallèle des cyclisations de nucléophiles de type π sur un *N*-acyliminium. Elle s'appuie sur une réaction de métathèse avec fermeture de cycle (RCM: Ring Closure Metathesis). Après l'élaboration du composé **390**, une réaction de type Wittig permettrait d'obtenir le composé **389**. Ensuite une réaction de métathèse fournirait le tricycle **388**. Enfin le produit **387** précurseur de la lémonomycine **1** proviendrait d'une cyclisation du carbamate sur l'oléfine (Schéma 126).

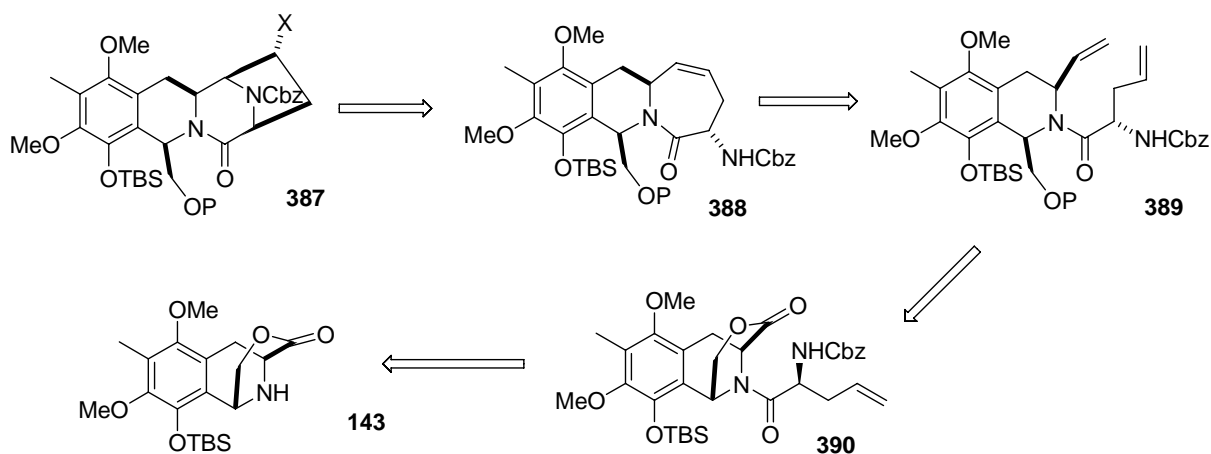
¹⁸⁹ Bartoli, G.; Bartolacci, M.; Giuliani, A.; Marcantoni, E.; Massaccesi, M.; Torregiani, E. *J. Org. Chem.* **2004**, *70*, 160-174.

¹⁹⁰ Varala, R.; Alam, M. M.; Adapa, S. R. *Synlett* **2003**, 720-722.

¹⁹¹ Yang, L.; Xu, L.-W.; Xia, C.-G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3279-3282.

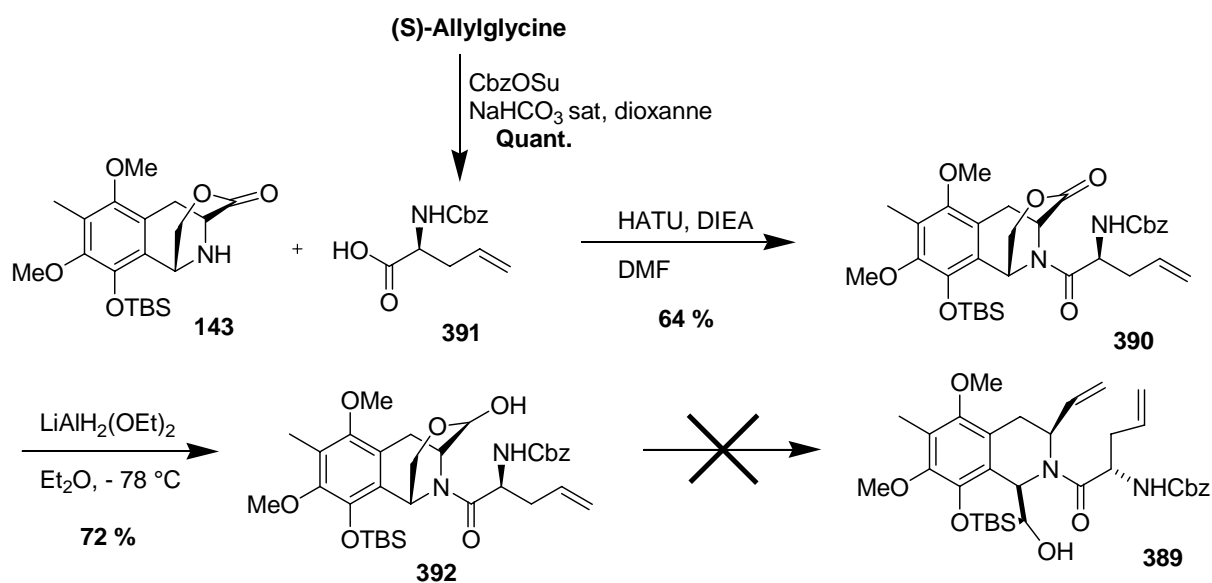
¹⁹² Loh, T.-P.; Wei, L.-L. *Synlett* **1998**, 975-976.

¹⁹³ (a) d'Angelo, J.; Maddaluno, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 8112-8114. (b) Jenner, G. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 233-236. (c) Johnson, M. R. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 833-837.



Résultats et discussion

Les deux synthons **143** et **391** ont constitué les produits de départ de cette stratégie. Le premier de type tétrahydroisoquinoléine a été synthétisé dans le chapitre II et le second est issu de l'allylglycine par une protection de l'amine par un groupement Cbz. Un couplage peptidique conduit au composé **390** avec un rendement de 64 %. La réduction stéréosélective de la lactone a été effectuée avec le réactif $\text{LiAlH}_2(\text{OEt})_2$ pour obtenir le lactol **392** avec un rendement de 72 % (Schéma 127). Enfin différents essais ont été effectués pour l'oléfination de type Wittig ($\text{PPh}_3\text{Me}^+, \text{Br}^-$; base = NaH, BuLi; solvant = THF, Et_2O ; température = -78°C , 0°C , t.a.) mais n'ont pas permis d'obtenir le composé **389**. Dans la majorité des cas, une dégradation du produit de départ a été observée ainsi qu'une faible quantité de l'aminal issu de l'attaque du carbamate sur le pseudo-aldéhyde.



L'échec de l'oléfination de Wittig sur le lactol **392** peut s'expliquer par un problème d'encombrement stérique du pseudo-aldéhyde. La réaction d'oléfination a donc été tentée sur le lactol **368** précédemment synthétisé (Schéma 128). Malheureusement une dégradation du produit de départ a été observée et n'a donc pas permis d'obtenir l'oléfine **393**. Ce problème peut finalement s'expliquer par un manque de réactivité de l'ylure de méthylphosphonium formé sur le pseudo-aldéhyde **368**.

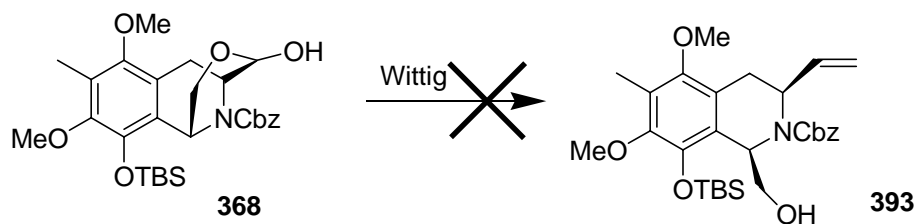


Schéma 128

Cette stratégie consistant en une réaction de métathèse avec fermeture de cycle a été écartée pour le moment.

Chapitre VI : Approche pour la synthèse du sucre 2,6-didéoxy-4-amino

1. Synthèse du sucre par Stoltz

Le sucre 2,6-didéoxy-4-amino constitue l'une des particularités de la lémonomycine puisque ce motif est unique dans la famille des tétrahydroisoquinoléines. Seulement quelques produits isolés contiennent le dérivé aminopyranose comme les saccharosacines^{194a-b} ou les glycothiohexides.^{194 c-e}

L'équipe de Stoltz a introduit ce dérivé sucré par l'intermédiaire d'une réaction de Pictet-Spengler intermoléculaire. Leur stratégie s'appuie sur une aldolisation stéréosélective de l'acétate d'éthyle sur une cétone puis d'une cyclisation par une transestérification.

Pour cela, la D-thréonine a été utilisée comme produit de départ (**Schéma 129**). Les premières étapes sont des protections de l'acide par un méthyle et de l'amide pour obtenir le produit **394** avec un rendement de 81 %. Ensuite après protection de l'alcool et du sulfonamine par un acétonide, l'amide de Weinreb est obtenu par attaque du magnésien de l'amine de Weinreb sur l'ester.¹⁹⁵ Puis celle-ci est transformée en méthylcétone **395** par l'intermédiaire de MeMgBr.¹⁹⁶ Une addition de type Felkin de l'énolate de lithium de l'acétate d'éthyle convertit la méthylcétone en produit d'aldolisation sous forme d'un seul diastéréoisomère.¹⁹⁷ Une déprotection de l'acétonide suivie d'une lactonisation effectuée en milieu acide produisent la lactone **396** avec un rendement de 82 %. Des analyses par rayons X sur le composé **396** ont permis de confirmer la stéréochimie du produit.

Une conversion en oxazolidine puis une réduction sélective de la fonction lactone par du Dibal-H suivi de l'introduction de l'alcool allylique conduisent au bicycle **398** avec de bons

¹⁹⁴ (a) Hegde, V. R.; Patel, M. G.; Das, P. R.; Pramanik, B.; Puar, M. S. *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 126-134. (b) Horan, A. C.; Shearer, M. C.; Hegde, V.; Beyazova, M. L.; Brodsky, B. C.; King, A.; Berrie, R.; Cardaci, K.; Nimeck, M. *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 119-125. (c) Sasaki, T.; Otani, T.; Matsumoto, H.; Unemi, N.; Hamada, M.; Takeuchi, T.; Hori, M. *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 715-721. (d) Northcote, P. T.; Siegel, M.; Borders, D. B.; Lee, M. D. *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 901-908. (e) Constatntine, K. L.; Mueller, L.; Huang, S.; Abid, S.; Lam, K. S.; Li, W.; Leet, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7284-7285.

¹⁹⁵ (a) Williams, J. M.; Jobson, R. B.; Yasuda, N.; Marchesini, G.; Dolling, U.-H.; Grabowski, E. J. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5461-5464. (b) Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815-3818. (c) Sibi, M. P. *Organic Preparations and Procedures Int.* **1993**, *25*, 15. (d) Levin, J. I.; Turos, E.; Weinreb, S. M. *Syn. Commun.* **1982**, *12*, 989-993.

¹⁹⁶ (a) Maurer, P. J.; Knudsen, C. G.; Palkowitz, A. D.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 325-332. (b) Evans, D. A.; Hu, E.; Tedrow, J. S. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3133-3136.

¹⁹⁷ (a) Reetz, M. T.; Schmitz, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2737-2740. (b) Reetz, M. T. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1121-1162.

rendements. Un clivage réductif de l'oxazolidine suivi d'une déprotection de l'amine de son groupement sulfonyle libèrent l'amine secondaire. Celle-ci est convertie par une amination réductrice pour obtenir le composé **399** avec un rendement de 81 %. Enfin un clivage oxydatif du motif allyle par dihydroxylation catalytique en présence de NaIO₄ fournit le dérivé acétaldéhyde α-glycosyloxy **17** avec un rendement de 85 %.

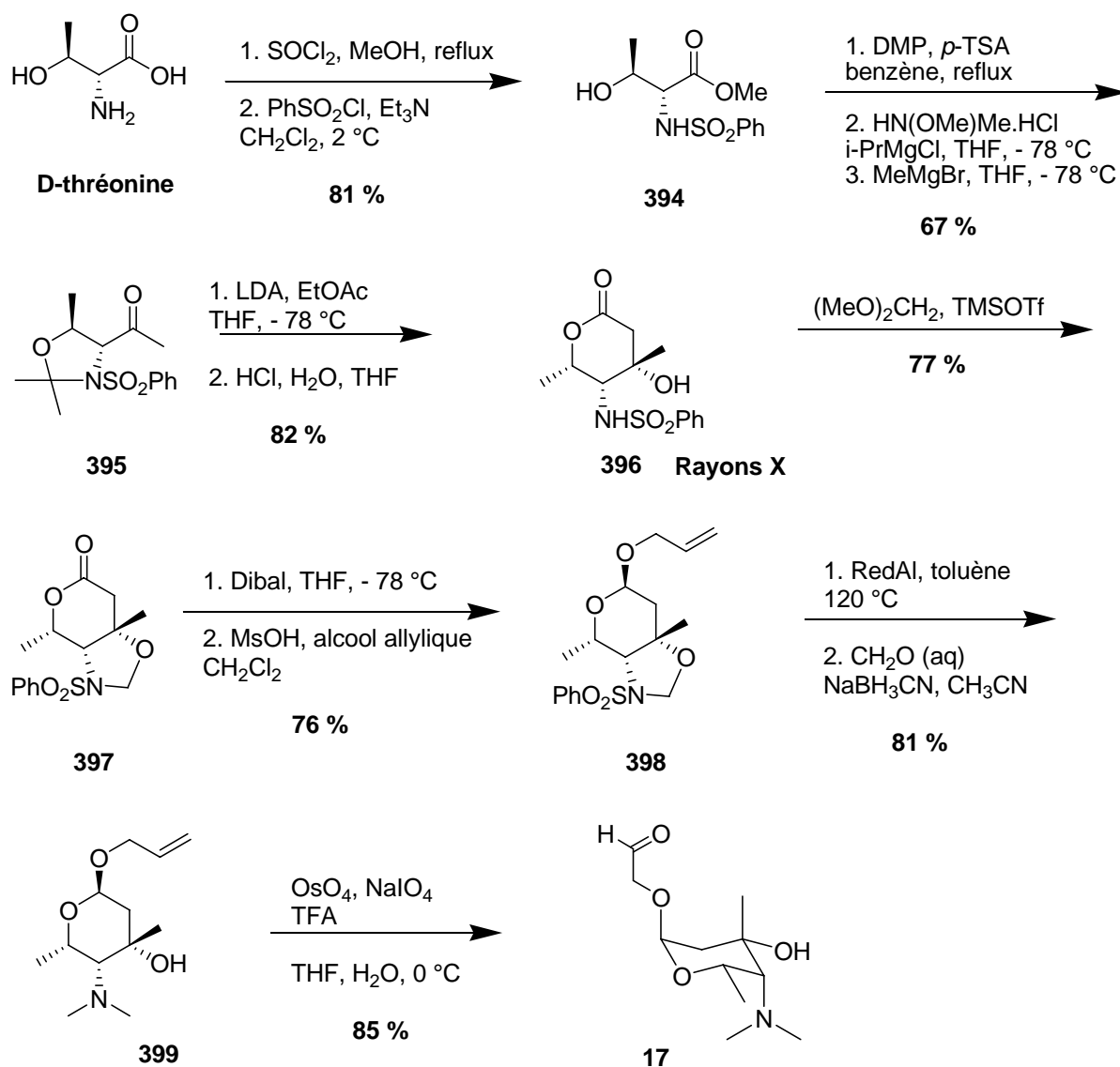
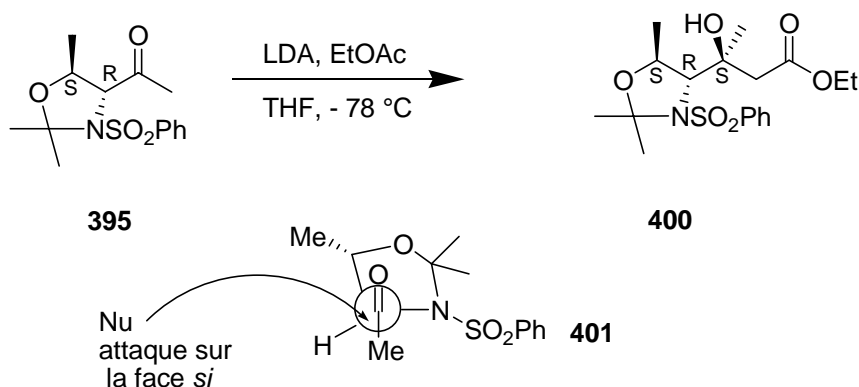


Schéma 129

L'addition de l'énolate de lithium de l'acétate d'éthyle est effectuée suivant les règles de Felkin-Anh sur la méthylcétone **395**. En effet la conformation **401** de type Felkin-Anh dans

des conditions non-chélatantes prédomine et l'attaque s'effectue sur la face *si* la moins encombrée conduisant au produit **400** (Schéma 130).¹⁹⁸



2. Première approche

Pour synthétiser ce sucre 2,6-didéoxy-4-amino, une stratégie similaire a été envisagée mais utilisant un groupement dibenzyle sur l'amine. Ce groupement protecteur encombré a été largement utilisé pour des réactions d'aldolisation.¹⁹⁷

Les premières étapes constituent des protections de la fonction acide par un méthyle et de l'amine par un dibenzyle pour obtenir le produit **403** avec un rendement de 97 % sur les deux étapes.¹⁹⁹ L'alcool secondaire a ensuite été protégé par un groupement TBDMS pour obtenir le composé **404** avec un rendement de 96 % (Schéma 131). Des essais pour synthétiser l'amide de Weinreb **405** ont alors été effectués. Tout d'abord, la réaction avec le magnésien de l'amine de Weinreb ou l'anion de l'amine²⁰⁰ n'ont pas permis d'obtenir l'amide correspondant mais le produit de départ a été récupéré totalement. Cette non-réactivité de l'ester peut s'expliquer par un encombrement stérique des groupements dibenzyle et silyle. D'autres réactions ont été tentées sur l'ester notamment avec AlMe_3 mais le produit **404** s'est montré stable dans ces conditions.²⁰¹

Des essais de saponification de la fonction ester (LiOH , K_2CO_3 , KOH , $\text{LiOH-H}_2\text{O}_2$, NaI-NaCN) ont abouti au même résultat. Enfin une réaction avec le méthyllithium a permis d'isoler l'alcool tertiaire avec un rendement de 64 %.

¹⁹⁸ (a) Chérest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9, 2199-2204. (b) Chérest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9, 2204-2208. (c) Anh, N. T. *Top. Curr. Chem.* **1980**, 88, 145. (d) Reetz, M. T. *Angew. Chem.* **1991**, 103, 1559-1562.

¹⁹⁹ (a) Laïb, T.; Chastanet, J.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1709-1713. (b) Laïb, T.; Zhu, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 83-86.

²⁰⁰ Huang, P.-H.; Zheng, X.; Deng, X.-M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 9039-9041.

²⁰¹ Molander, G. A.; McWilliams, J. C.; Noll, B. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 1265-1276.

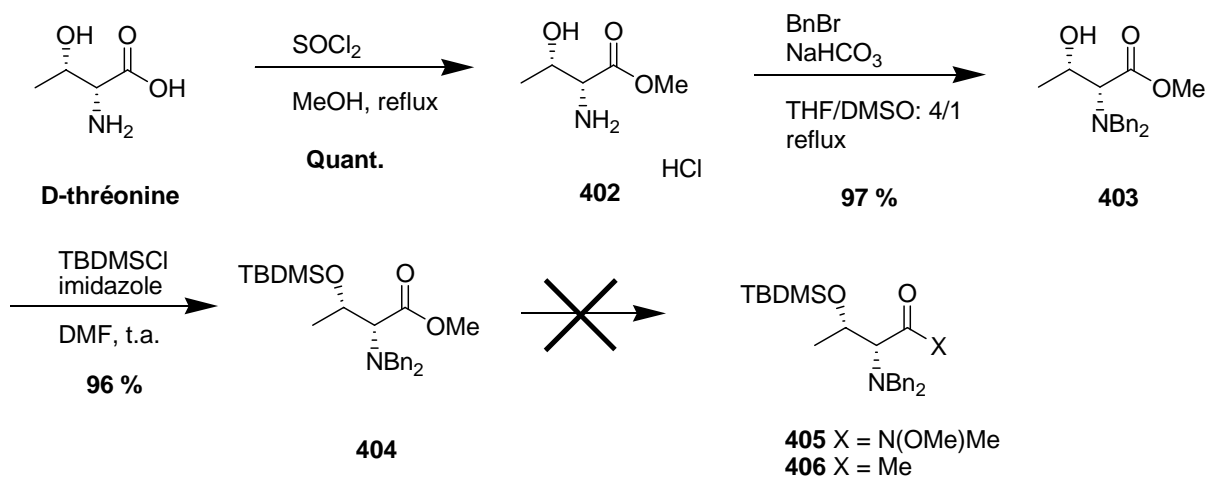


Schéma 131

Des études devraient être effectuées pour former l'amide de Weinreb avec l'alcool secondaire libre.

3. Synthèse de la lactone

Afin de synthétiser cet amide de Weinreb, nous avons décidé de diminuer l'encombrement stérique dû aux groupements dibenzyle et silyle. Pour cela, un changement de groupement protecteur a été envisagé.

Le composé **407** comportant un groupement Boc sur l'amine a d'abord été synthétisé à partir de la D-thréonine (Schéma 132). Puis un couplage peptidique entre l'acide de **407** et l'amine de Weinreb a conduit à l'amide de Weinreb **408** avec un rendement de 80 % sur les deux étapes. L'utilisation de la N-méthylmorpholine par rapport à la triéthylamine a permis d'augmenter le rendement de manière significative (80 % au lieu de 47 %). L'alcool secondaire a été protégé par un groupement TBDMS pour fournir le produit **409** avec un rendement quantitatif. Ensuite l'alkylation de l'amide de Weinreb a été effectuée avec le méthyllithium pour fournir la méthylcétone **410** avec un rendement de 94 %. Aucun produit de double alkylation n'a été observé lors de cette réaction. La réaction avec MeMgBr n'a pas permis d'obtenir la méthylcétone **410**.

Enfin une addition de type Felkin de l'énolate de lithium de l'acétate d'éthyle convertit la méthylcétone **410** en produit d'aldolisation **411** sous forme d'un seul diastéréoisomère. Une déprotection de l'alcool secondaire a été effectuée avec TBAF et fournit le produit cyclisé sous forme de lactone **412** avec un rendement de 93 %.

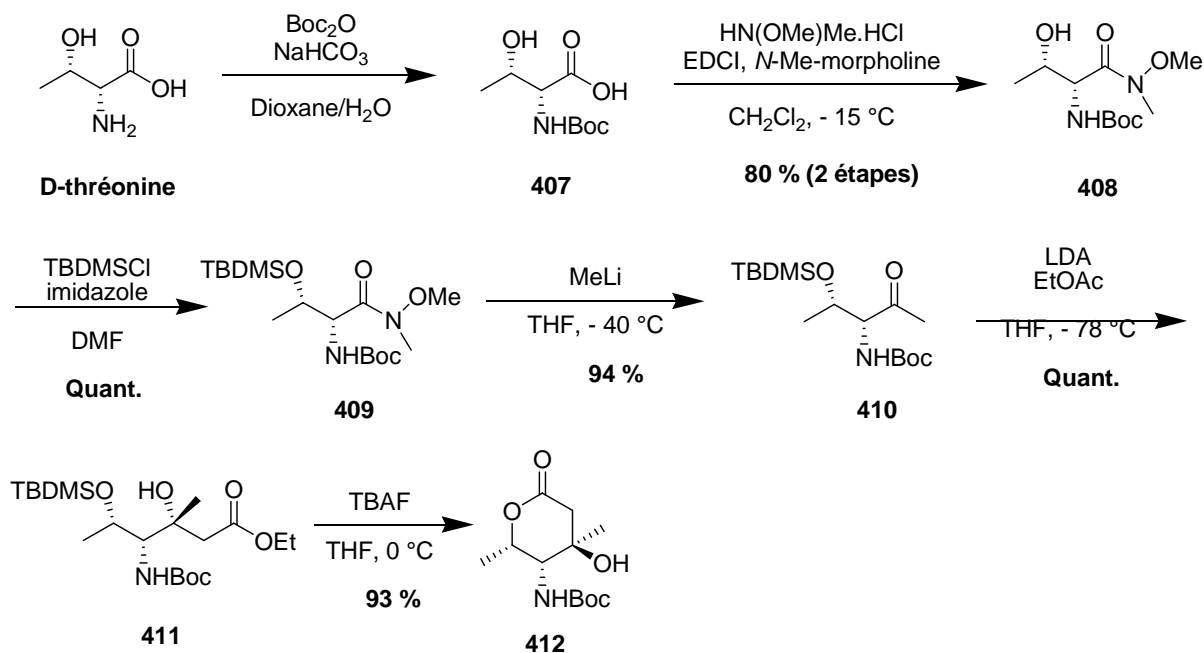


Schéma 132

La stéréochimie n'ayant pas pu être contrôlée pour le moment, plusieurs études sont nécessaires pour déterminer la configuration du nouveau centre C3 créé. Différentes attaques de l'anion sont possibles dans le cas de la molécule **410**. L'addition peut s'effectuer suivant le modèle de Felkin-Anh sur la méthylcétone pour donner le produit désiré (1S, 2R, 3S) **411**. D'après de nombreux travaux, il est démontré que la conformation **413** chélatante prédomine sur la conformation de type Felkin-Anh **414** dans des conditions non-chélatantes prédomine.²⁰² Dans ce genre de cas, l'attaque s'effectue normalement sur la face la moins encombrée *re* pour fournir le produit (1S, 2R, 3R) **411** (Schéma 133).

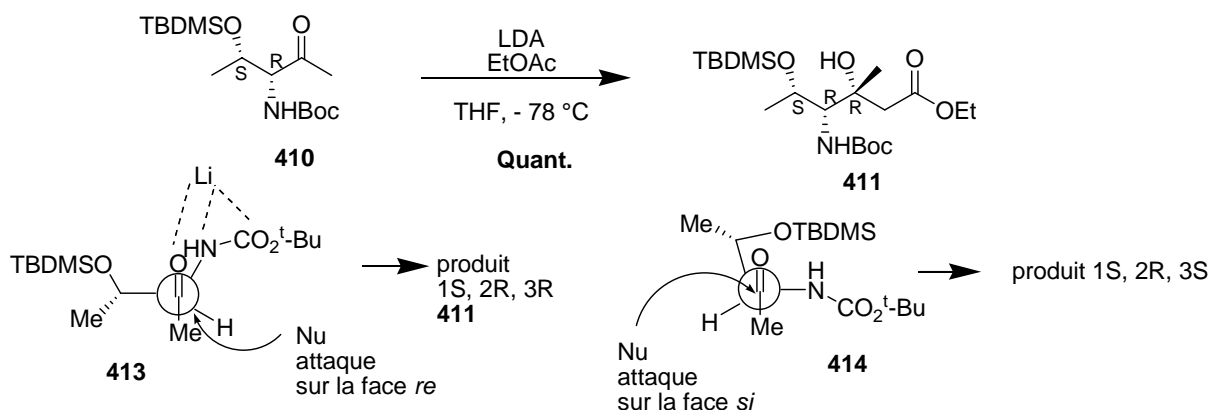


Schéma 133

Différentes synthèses et analyses restent donc à être effectuées pour obtenir le dérivé sucré.

²⁰² (a) Wagner, B.; Gonzalez, G. I.; Tran Hun Dau, M. E.; Zhu, J. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 737-747. (b) Devant, R. M.; Radunz, H.-E. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2307-2310. (c) Midland, M. M.; Afonso, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4368-4371. (d) Hanessian, S.; Bayrakdarian, M.; Luo, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4716-4721.

Conclusions de la partie I

Dans le but d'effectuer la synthèse totale de la lémonomycine **1**, plusieurs stratégies ont été envisagées afin de synthétiser la structure tétracyclique de ce produit naturel. Ces stratégies s'appuyaient sur des cyclisations de type Mannich avec des nucléophiles tels que des malonates ou de type π tels que les allylsilanes sur des intermédiaires de type *N*-acyliminium.

Dans la première stratégie, des problèmes de réactivité et d'encombrement ont été rencontrés et n'ont pas permis de construire le motif tétracyclique. Néanmoins, la synthèse de tétrahydroisoquinoléines fonctionnalisées a été effectuée utilisant des méthodes simples et efficaces et notamment les réactions clé d'alkylation énantiosélective et de Pictet-Spengler. De plus une voie de synthèse asymétrique de l'acide γ -carboxy-L-glutamique (L-Gla) a été développée au laboratoire.

La deuxième stratégie fait intervenir des nucléophiles de type allylsilane mais là encore les mêmes problèmes de réactivité et d'encombrement ont été rencontrés et n'ont pas permis de construire le motif tétracyclique. Nous avons décrit cependant une synthèse d'acide- α -aminés fonctionnalisés en β par un allylsilane employant une réaction de métathèse croisée.

La troisième stratégie a permis de synthétiser la structure diaza-bicyclo-[3.2.1]octane constituant la partie droite du produit naturel en utilisant toujours la cyclisation avec des allylsilanes. Cette stratégie s'appuie sur une cyclisation de type Mannich avec des nucléophiles de type π comme les allylsilanes sur un intermédiaire de type *N*-acyliminium. Néanmoins la synthèse de cette structure bicyclique a pu être effectuée grâce à une inversion de configuration lors de la synthèse ne correspondant pas à la stéréochimie du produit naturel. La réaction avec la bonne configuration a montré les limites de cette méthode sur des structures complexes à cause d'un encombrement stérique.

Enfin, la synthèse d'acide- α -aminés fonctionnalisés en β par un énamide a également été effectuée par une réaction de Wittig pour lancer une étude réactionnelle sur l'effet donneur de ces énamides lors de condensations.

Maintenant, l'étude va se porter sur une inversion de la configuration post-cyclisation afin de construire la structure tétracyclique par des réactions d'aldolisation et de Pictet-Spengler afin de synthétiser la lémonomycine.

PARTIE II

Synthèse de β et α,β -Amino esters par ouverture nucléophile d'un aziridinium dérivé de la sérine.

Chapitre 1 : Présentation du sujet

1. Synthèse stéréosélective d'acides α,β -aminés à partir de la sérine

1.1 Introduction

Depuis ces quarante dernières années, le nombre croissant de travaux consacrés à l'obtention d'acides aminés non protéiniques optiquement purs s'explique par l'activité biologique importante de ces composés. L'une des méthodes de synthèse employée est l'utilisation d'acides α -aminés commerciaux optiquement purs issus du 'pool chiral' pour l'élaboration d'acides α -aminés non protéiniques²⁰³ et beaucoup d'autres composés intéressants du point de vue synthétique et biologique.²⁰⁴ D'autres méthodes ont été récemment mises au point, notamment l'alkylation ou amination diastéréosélective à l'aide d'auxiliaires chiraux avec des excès énantiomériques supérieurs à 95 %.

Durant ces vingt dernières années, la synthèse stéréosélective d'acides β -aminés a fait l'objet de nombreux travaux,²⁰⁵ puisqu'ils sont présents dans de nombreux produits naturels et précurseurs de β -lactames. (Figure 11)

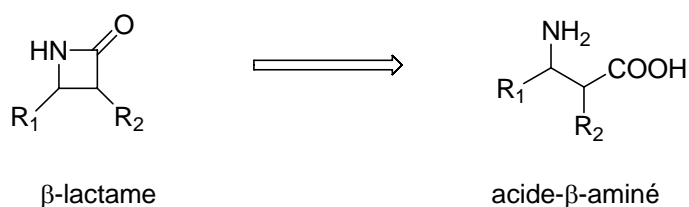


Figure 11

De plus, les acides β -aminés montrent d'intéressantes propriétés pharmacologiques et sont des composants essentiels de certains produits bioactifs tels que la cispentacin **415** (antifongique, antibiotique), le taxol **416** (agent antitumoral), l'amastatin **417** (inhibiteurs de l'aminopeptidase), la bestatin **418**, le Roxifiban **419** ou la (R)- β -Dopa **420** (Figure 12).

²⁰³ Williams, R. M. Synthesis of optically active α -amino acids. In *Organic Chemistry Series*; Baldwin, J. E., Magnus, P. D., Eds.; Pergamon Press: New York, 1989; Vol 7.

²⁰⁴ Coppola, G. M.; Schuster, H. F. *Asymmetric Synthesis: Construction of Chiral Molecules Using Amino Acids*; John Wiley & Sons: New York, 1987.

²⁰⁵ Juaristi, E. In *Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids*. Ed.; Wiley-VCH: New York, 1997.

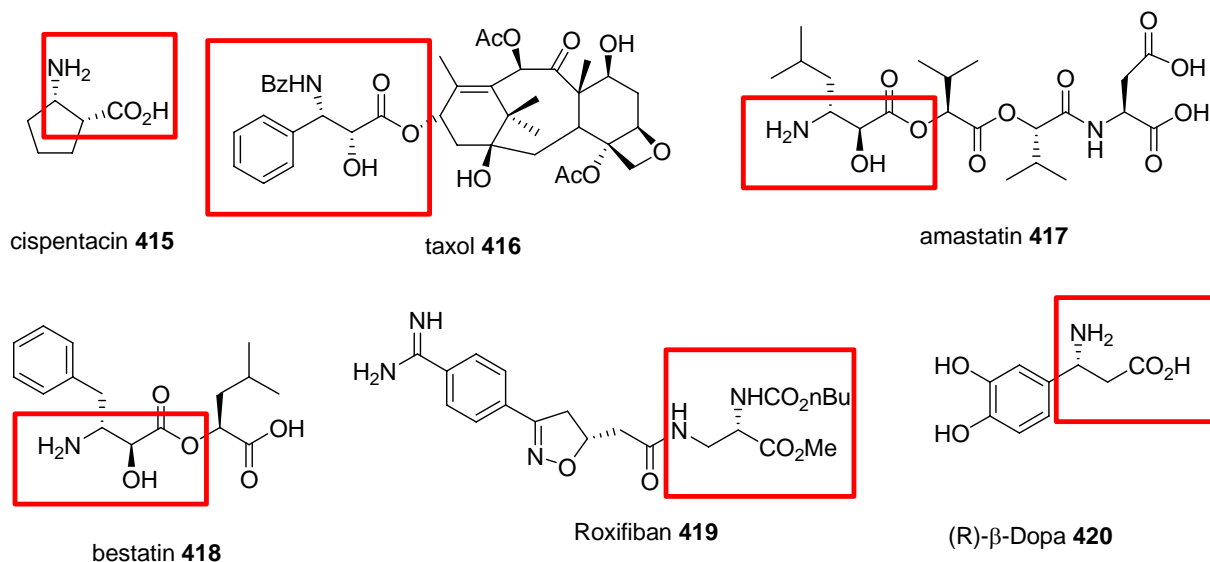


Figure 12

Dû à leur importance, le développement de voies synthétiques pour la synthèse de β -amino esters²⁰⁶ et d' α,β -diamino esters²⁰⁷ constitue un important challenge pour les chimistes. Les principales approches développées à ce jour sont l'homologation d'acides α -aminés, la résolution enzymatique, l'addition d'énolates sur des imines, le réarrangement de Curtius, l'addition conjuguée d'un nucléophile azoté sur des esters ou imides α,β -insaturés, l'hydrogénation d' α -carbonyl-énamides, l'aminohydroxylation ou encore la synthèse de β -lactames. Nous nous intéresserons ici plus particulièrement aux méthodes utilisant des dérivés de sérine correctement protégés.

Formation de déhydroalanine et racémisation

Considérant sa haute densité de fonctionnalité associée à sa disponibilité sous les deux formes énantiomériques, la sérine naturelle L et D paraît être un intermédiaire idéal pour une approche synthétique d' α,β -amino esters à partir du 'pool chiral'. En conséquence, une importante quantité de travaux a été publiée concernant les modifications régio et stéréospécifiques de la sérine. Mais beaucoup de tentatives se sont révélées inefficaces en terme de sélectivité, dûes à des racémisations.

²⁰⁶ Liu, M.; Sibi, M. P. *Tetrahedron* **2002**, 58, 7991-8035.

²⁰⁷ Bunnage, M. E.; Burke, A. J.; Davies, S. G.; Millican, N. L.; Nicholson, R. L.; Roberts, P. M.; Smith, A. D. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 3708-3715 et références citées.

En 1963, Photaki²⁰⁸ a observé la racémisation de l'ester méthylique de la *N*-carbobenzyoxy-*O*-tosyl-L-sérine **421** en présence de NaS_{Tr} en milieu alcalin. La formation de déhydroalanine **422** par β-élimination en présence de base est en effet beaucoup plus rapide que la saponification de l'ester (Schéma 134).

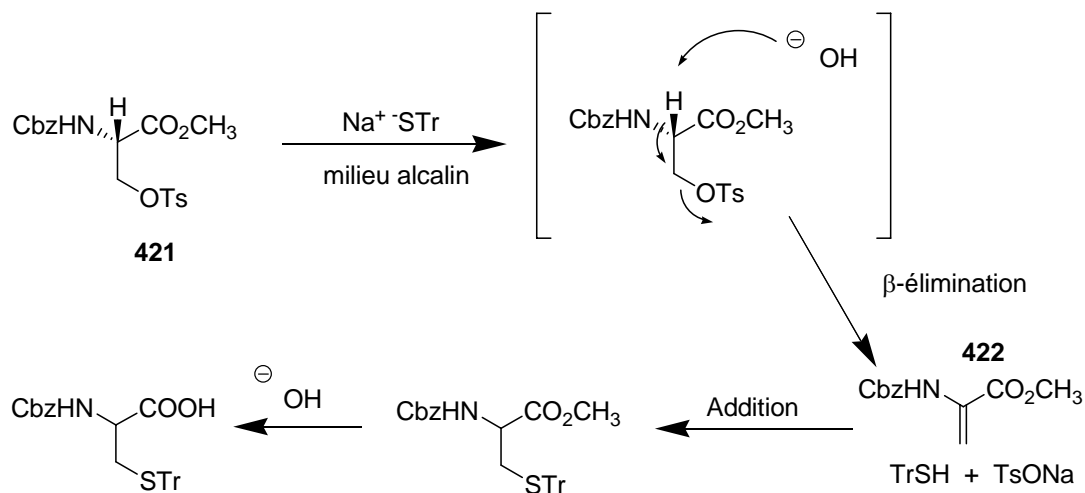


Schéma 134

Différentes conditions montrent également la formation rapide de déhydroalanine sur des dérivés de sérine²⁰⁹ pour des réactions de *N*-méthylation ou de Mitsunobu. Grzybowska²¹⁰ a ainsi converti des dérivés de sérine et thréonine protégés en déhydroalanine en présence de DIAD et de PPh₃. (Schéma 135)

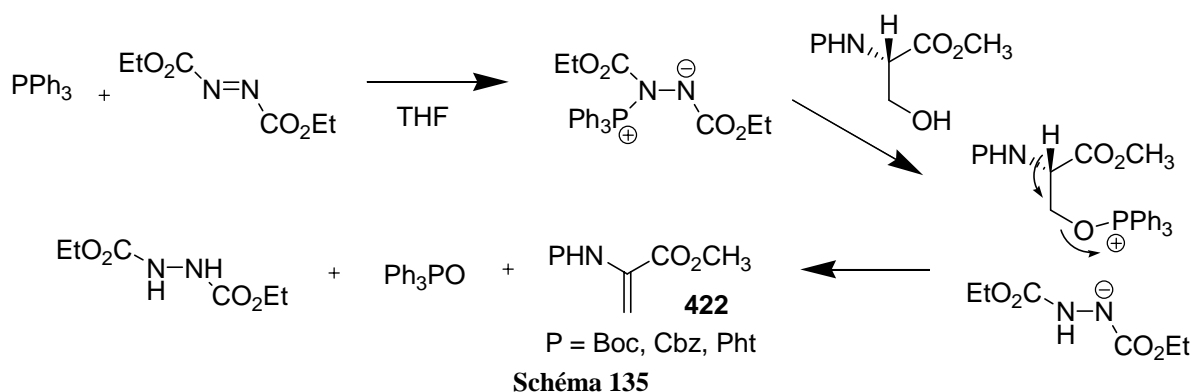


Schéma 135

²⁰⁸ Photaki, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 1123-1126.

²⁰⁹ Olsen, R. K. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 1912-1915.

²¹⁰ (a) Grzybowska, J.; Andruszkiewicz, R.; Pawłowicz, R.; Wojciechowska, H. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 42, 4063-4064. (b) Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1.

D'autres dérivés de sérine ont été convertis en déhydroalanine par chloration avec du PCl_3 suivie d'élimination en présence d'une amine tertiaire comme base.²¹¹

1.3 Alkylations de dérivés de sérine

Dû à l'utilité des dérivés de sérine en synthèse organique et malgré les problèmes de β -élimination et racémisation, de nombreuses tentatives ont été étudiées dans le but d'obtenir un équivalent synthétique d'un cation β -alanyl. En outre, l'ouverture d'électrophiles cycliques tels que les β -lactones, les aziridines ou les sulfamidates de sérine par des nucléophiles mous s'est révélée souvent infructueuse.²¹²

De nombreux travaux effectués à partir de la L-sérine ont montré que les dérivés β -halogénés ou β -tosylés avaient une forte tendance à conduire à une réaction de β -élimination.

En 1979, Hiskey²¹³ décrit la synthèse de dérivés d'acide γ -carboxyglutamique par attaque nucléophile de malonate en présence d'une base sur des dérivés β -tosylés **423**. Les produits **424** sont obtenus de manière racémique, puisque l'intermédiaire est de type déhydroalanine, mais ont été partiellement séparés par dédoublement avec la quinine (Schéma 136).

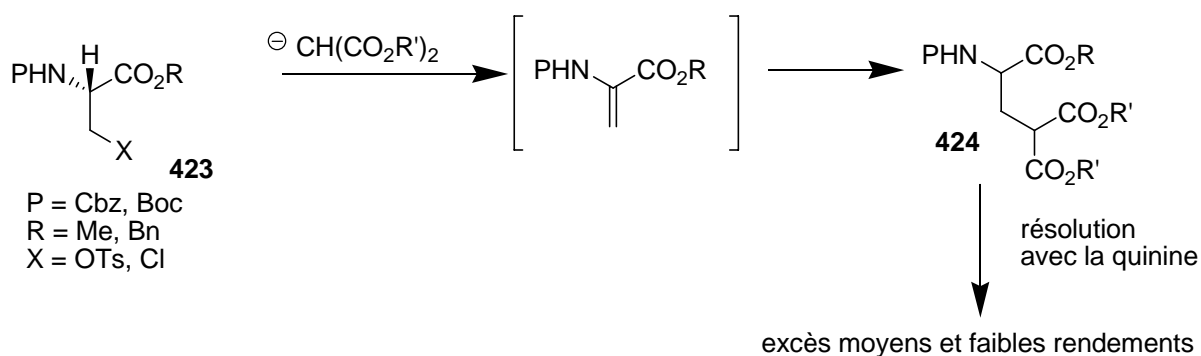


Schéma 136

²¹¹ (a) Olsen, R. K.; Stephenson, R. W.; Srinivasan, A. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2253-2256. (b) Kurihara, T.; Nakayima, Y.; Mitsunobu, O. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 2455-2458. (c) Mitsunobu, O. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 2833-2835.

²¹² (a) Ratemi, E., S.; Vederas, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7605-7608 et références citées (b) Baldwin, J. E.; Spivey, A. C.; Schofield, C. J.; Sweeney, J. B. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6309-6330 et références citées (c) Baldwin, J. E.; Spivey, A. C.; Schofield, C. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 881-884.

²¹³ Boggs III, N. T.; Goldsmith, B.; Gawley, R. E.; Koehler, K. A.; Hiskey, R. G. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2262-2269.

D'autres travaux ont été décrits utilisant des nucléophiles carbonés sur des dérivés de sérine mais n'ont pas permis d'obtenir de composés énantiomériquement purs.²¹⁴

Toutefois, l'action des ions thioacétates ou de benzylsélénures a permis la formation de liaisons C-S ou C-Se avec rétention de la chiralité initiale.²¹⁵ L'équipe de Schmidt²¹⁶ a notamment décrit la synthèse de lanthionines **425** en utilisant une β -bromoalanine **426** et la cystéine protégée **427**. L'équivalent d'un β -cationalanyl réagit dans des conditions basiques douces sans donner d'aziridine ni de racémisation (Schéma 137).

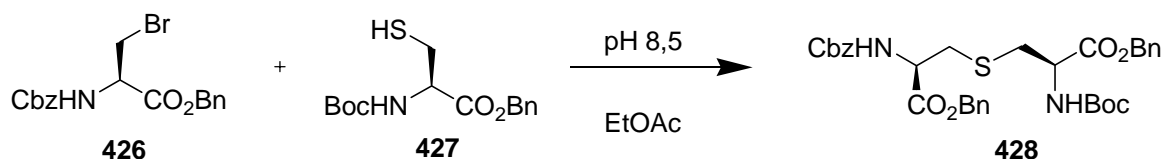


Schéma 137

De nombreux travaux effectués par l'équipe de Viallefont utilisent des organocuprates.²¹⁷ Le choix des organocuprates R_2CuLi est justifié par leur faible réactivité vis-à-vis des fonctions esters et des amines protégées, leur faible basicité et leur forte nucléophilie. Cependant en présence d'un alkylcuprate, la déhydroalanine **429** est tout de même obtenue et peut réagir à nouveau avec un cuprate pour donner le produit alkylé racémique **430** et aussi la cétone correspondante **431** (Schéma 138). Bien connus pour être plus nucléophiles que les diorganocuprates vis-à-vis des dérivés chlorés, les cuprates d'ordre supérieur R_3CuLi_2 conduisent également à une totale déhydrohalogénéation.

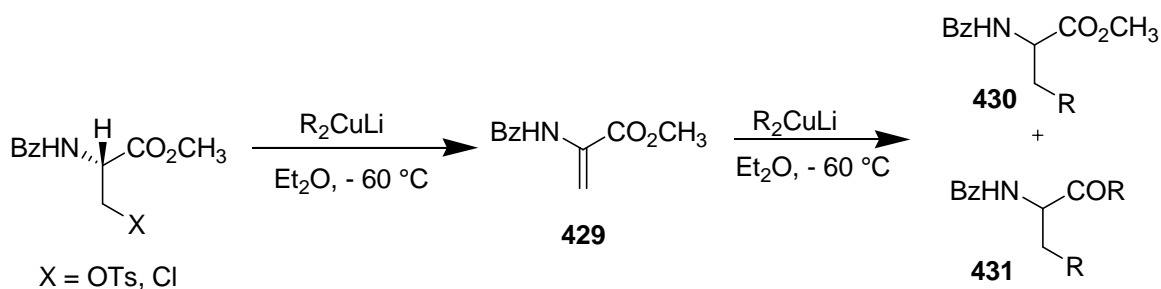


Schéma 138

²¹⁴ (a) Weinstein, B.; Watrin, K. G.; Jeff Loie, H.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3634-3635. (b) Bouayad, Z.; Chanet-Ray, J.; Ducher, S.; Vessière, R. *J. Heterocyclic Chem.* **1991**, *28*, 1757-1767.

²¹⁵ (a) Theodoropoulos, D.; Schwartz, I. L.; Walter, R. *Biochemistry*, **1967**, *6*, 3927-3932. (b) Zioudrou, C.; Wilchek, M.; Patchornik, A. *Biochemistry*, **1965**, *4*, 1811-1822.

²¹⁶ Zhu, X.; Schmidt, R. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4069-4072.

²¹⁷ Bajgrowicz, J. A.; El Hallaoui, A.; Jacquier, R.; Pigiere, C.; Viallefont, P. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 1833-1843.

Si les substrats sont les esters méthyliques de la *N*-tosyl-β-iodo-L-alanine et de la *N*-(*t*-butyloxycarbonyl)-β-iodo-L-alanine, l'addition de cuprates conduit dans tous les cas au produit de substitution **433** (Schéma 139). Les rendements obtenus sont meilleurs avec le groupement tosyl et l'examen des excès énantiomériques montre que les produits sont obtenus énantiomériquement purs (*ee* > 95 %) sauf dans certains cas où le produit de déhydrohalogénération **434** est obtenu en faible quantité. Ces études montrent bien l'importance du groupement protecteur et du groupement partant dans ce genre de réactions pour éviter les racémisations.

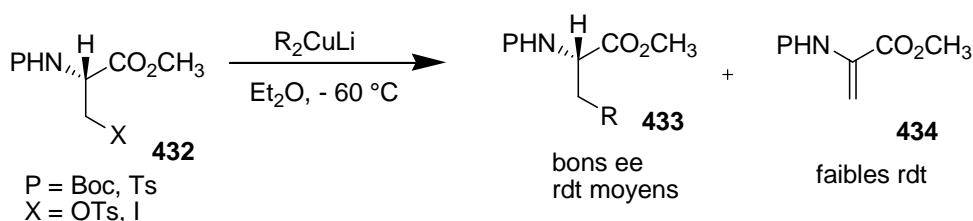


Schéma 139

Des dérivés cycliques de sulfamidate de sérine **436** ont été utilisés en tant que cations β-alanyl par Lubell,²¹⁸ étant donné que le groupement sulfamidate active la position β pour une attaque nucléophile mais protège aussi la fonction amine. Cependant l'ouverture de ces dérivés cycliques **435** par des β-cétoesters, des β-cétocétones ou des malonates a conduit aux produits d'alkylation sous leur forme racémique (Schéma 140).

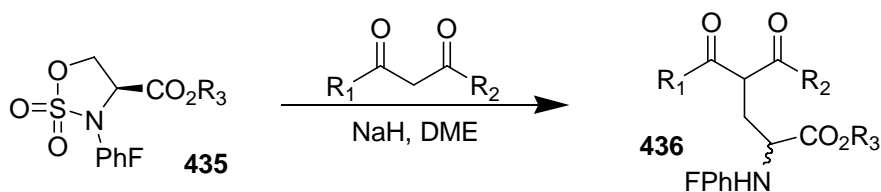


Schéma 140

La réaction de Mitsunobu a été largement étudiée dans les cas des dérivés de sérine. Comme nous l'avons vu précédemment, le produit d'élimination est normalement obtenu en présence de DEAD (diéthyl azodicarboxylate) et de PPh_3 mais sans ajout d'un agent acide HX . Une exception à cette réaction est l'action de l'acide hydrazoïque en présence de DEAD

²¹⁸ Wei, L.; Lubell, W. D. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2595-2598.

et de PPh_3 sur un dérivé de sérine qui permet d'obtenir l'azide **438** pur avec une faible quantité du produit d'élimination.²¹⁹ (Schéma 141)

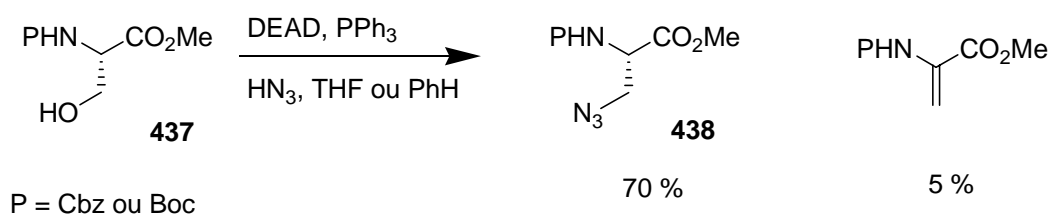


Schéma 141

Un des moyens d'éviter ce produit d'élimination est de protéger judicieusement l'amine. Les groupements protecteurs N-phenylfluorenyl (PhF) et N-trityl (Tr) sont connus pour protéger le centre α des acides aminés d'une racémisation.

L'équipe de Cherney a notamment utilisé ces groupes dans les réactions de Mitsunobu.²²⁰ Les produits de Mitsunobu ont été obtenus avec de bons rendements et une faible quantité d'aziridine a été détectée (Schéma 142).

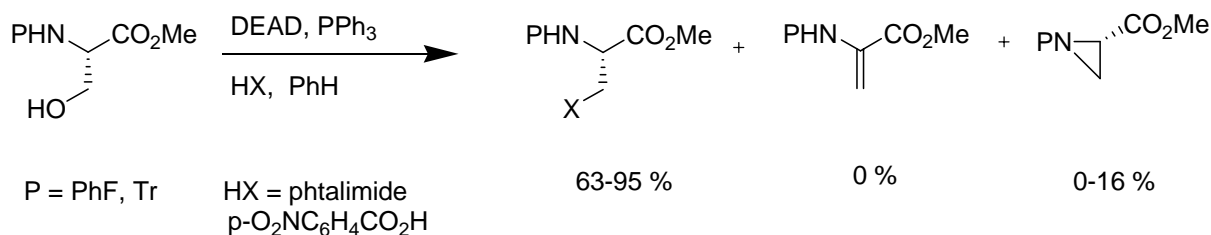


Schéma 142

Comme nous l'avons vu précédemment, l'utilisation d'un groupement protecteur encombrant permet d'éviter la β -élimination et de protéger l'ester d'une éventuelle saponification. Ainsi, le groupement trityl a été utilisé par l'équipe de Dugave pour la synthèse d'acides aminés γ -fonctionnalisés utilisant des dérivés de sérine (Schéma 143).²²¹ Les réactions d'alkylations avec des malonates en présence d'une base ont été effectuées sur des dérivés comportant un groupe partant de type iodo **439** et ont permis d'obtenir des acides aminés γ -fonctionnalisés énantiomériquement purs **441** et une quantité modérée d'aziridine **440**.

²¹⁹ (a) Golding, B. T.; Howes, C. J. *J. Chem. Res.* **1984**, 1. (b) Otsuka, M.; Kittaka, A.; Iimori, T.; Yamashita, H.; Kobayashi, S.; Ohno, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 33, 509. (c) Fabiano, E.; Golding, B. T.; Sadeghi, M. M. *Synthesis* **1987**, 190.

²²⁰ (a) Cherney, R. J.; Wang, L. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2544-2546. (b) Lu, H. S. M.; Volk, M.; Kholodenko, Y.; Gooding, E.; Hochstrasser, R. M.; DeGrado, W. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7173-7180.

²²¹ (a) Dugave, C.; Menez, A. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 6067-6070. (b) Dugave, C.; Menez, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1453-1465.

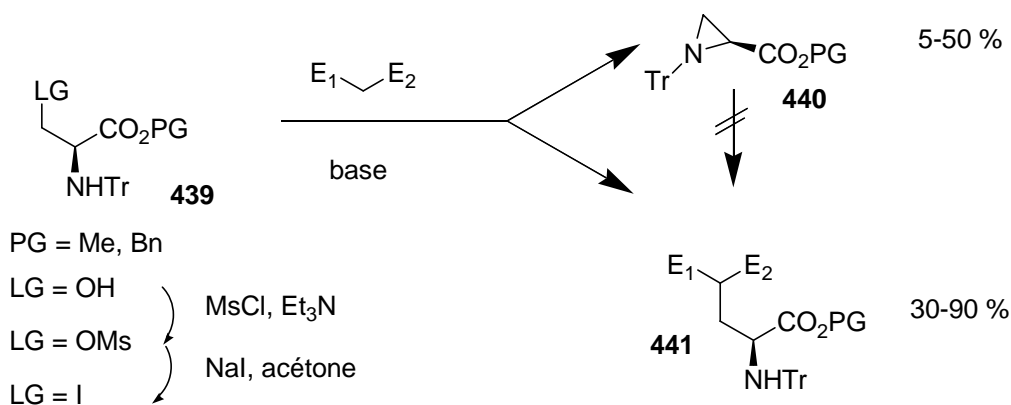


Schéma 143

En parallèle de nos recherches, l'équipe de Tabor²²² a également essayé d'effectuer ces réactions d'alkylation sur le même genre de composés et a obtenu des résultats pour le moins différents de ceux de Dugave.

L'équipe de Tabor a démontré par des analyses RMN (étude de mélanges de rotamères et de régioisomères) que l'attaque de NaI sur le dérivé mésylate de la sérine **442** ne permettait pas d'obtenir le produit d'attaque directe **444** mais un mélange de produits dont l'aziridine **443**. Le produit majoritaire est la α -iodo- β -alanine **445** et non la β -iodo- α -alanine **444**, comme décrit par l'équipe de Dugave. La complexité des spectres ¹H-RMN n'est pas due à la présence de rotamères, mais à un mélange inséparable de régioisomères. La réaction passe également par un intermédiaire de type aziridine pour donner les régioisomères avec une racémisation partielle. Nos tentatives ainsi que celles de Tabor ne nous ont pas permis d'obtenir seulement le produit d'attaque directe mais un mélange des deux iodoalanines régioisomères (Schéma 144).

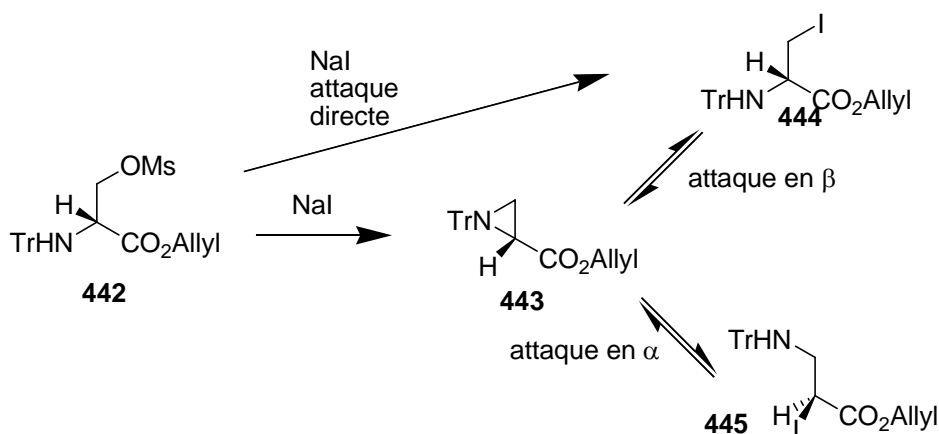


Schéma 144

²²² (a) Mustapa, M. F. M.; Harris, R.; Bulic-Subanovic; Elliott, S. L.; Bregant, S.; Groussier, M. F. A.; Mould, J.; Schutz, D.; Chubb, N. A. L.; Gaffney, P. R. J.; Driscoll, P. C.; Tabor, A. B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8185-8192. (b) Bregant, S.; Tabor, A. B. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2430-2438.

Un autre exemple d'une fonctionnalisation d'un dérivé de la sérine a été effectué par l'équipe de Sasaki²²³ qui a synthétisé des dérivés soufrés **450** issus d'un pseudo cation β -alanyl et aussi par un dérivé sulfoxyde (Schéma 145).

A partir de la N-Boc-L-sérine méthyle ester **446**, l'alcool primaire est transformé in situ en tosylate puis en ester phénylesulfide en présence de thiophénolate de sodium. Après quelques aménagements fonctionnels, le sulfoxyde **448** est ensuite traité par deux équivalents de n-BuLi puis le dérivé dilithio réagit avec un agent halogéné pour obtenir le produit alkylé **449**. Le groupe phénylesulfonyl est clivé par un amalgame Na/Hg pour donner ensuite des dérivés N-Boc-homophénylalanine **450**.

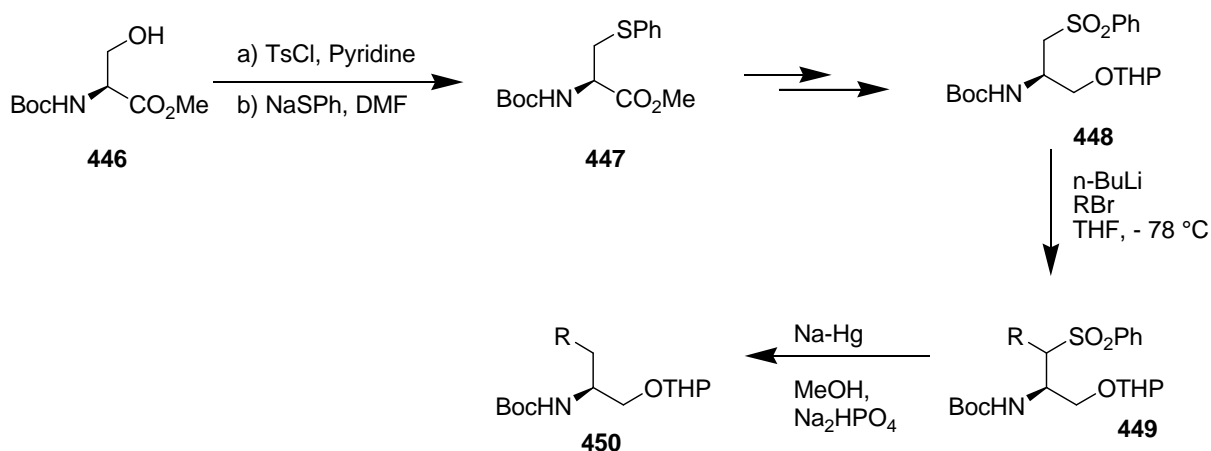


Schéma 145

En 1998, l'équipe de Jackson²²⁴ a synthétisé des dérivés de la phénylalanine par un couplage catalysé au palladium à partir d'un dérivé organozincique de la sérine. Ces dérivés organozincique constituent des équivalents d'anion β -alanyl.

Le produit iodé **451** a d'abord été synthétisé puis sous l'action de zinc activé, le produit **452** est obtenu. Sa stabilité peut s'expliquer par une chélation interne du zinc et des différents oxygènes présents dans la molécule. L'organozincique est ensuite mis en présence d'un dérivé iodé et d'une quantité catalytique de palladium et a permis d'obtenir des dérivés de la phénylalanine **453**. L'organozincique peut également réagir avec des chlorures d'acide en présence de palladium II pour conduire aux cétones **454** correspondantes (Schéma 146).

²²³ Sasaki, N. A.; Hashimoto, C.; Potier, P. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6069-6072.

²²⁴ (a) Jackson, R. F. W.; Moore, R. J.; Dexter, C. S. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7875-7884. (b) Jackson, R. F. W.; Moore, R. J.; Dexter, C. S. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, . (c) Čapek, P.; Pohl, R.; Hocek, M. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 7985-7988.

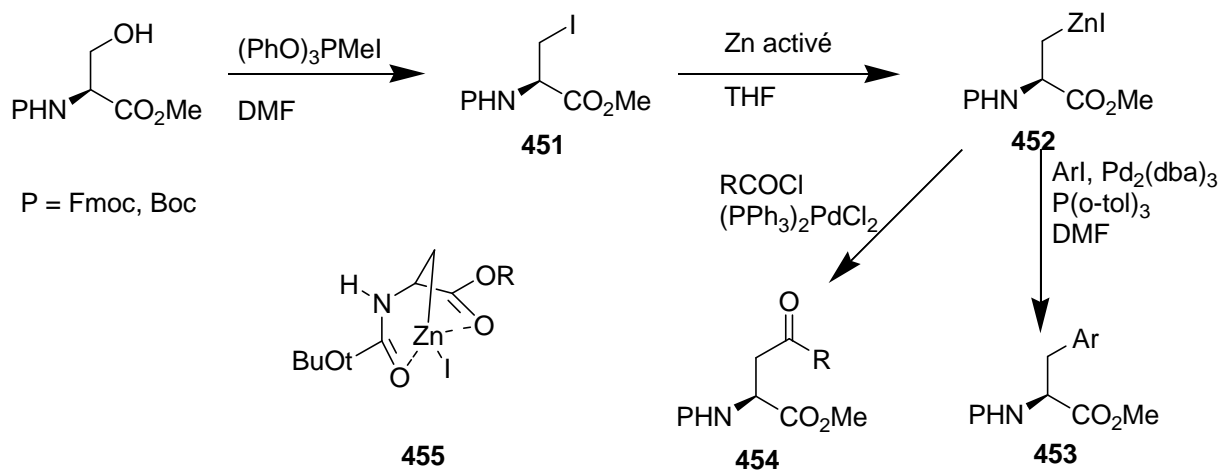


Schéma 146

A ce jour, les conditions de Mitsunobu et les organozinciques associés avec un groupement protecteur sont les méthodes les plus efficaces pour éviter une β -élimination et obtenir des produits d'alkylation de la sérine.

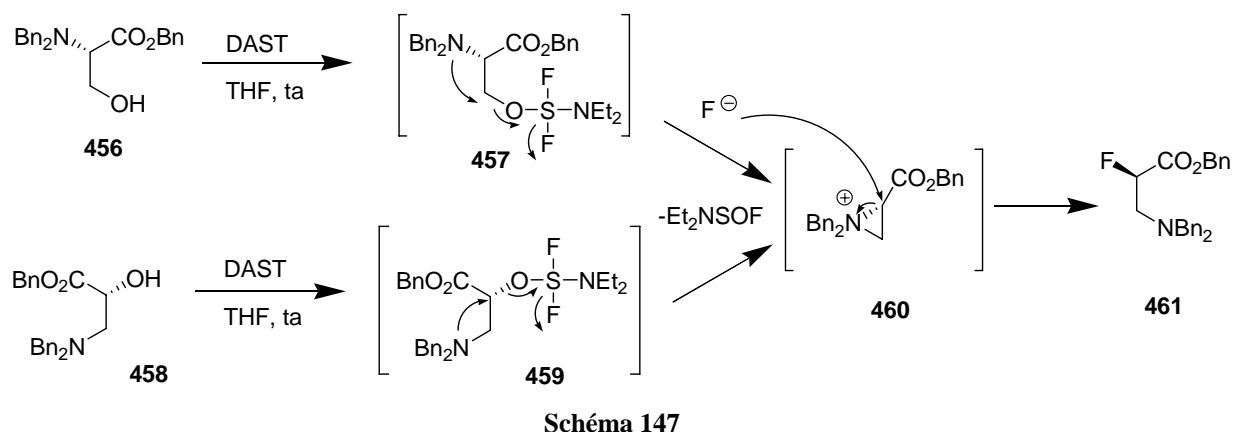
2. Réactivité des aziridiniums

2.1 Fonctionnalisation régiosélective en α des sérines

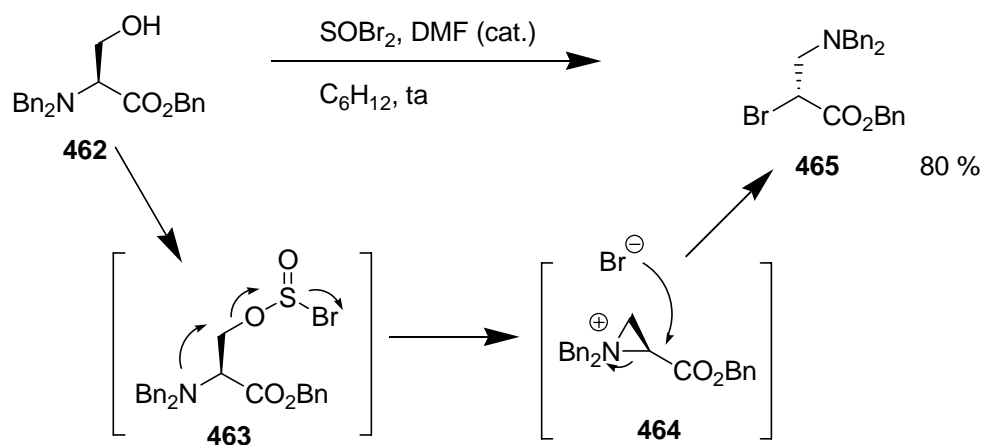
A notre connaissance, il n'existe que deux exemples d'une fonctionnalisation régiosélective en α sur des dérivés de sérine protégés par des groupements dibenzyls.

L'équipe de Shanzer²²⁵ a décrit en 1982 la synthèse stéréospécifique d'acide α -fluoro- β -aminés. Les auteurs ont décrit une fluoration nucléophile sélective quand la sérine **456** est traitée avec le (diéthylamino)sulfur trifluoride (DAST) pour obtenir l' α -fluoro- β -aminopropanoate **461**. La réaction procède d'abord par une attaque initiale du groupe hydroxyle de la L-sérine *N,N*-dibenzylée sur le DAST. Puis après cyclisation, l'ouverture de l'ion aziridinium **460** est effectuée par l'ion fluorure sur le carbone en α du groupe carbonyle pour donner le produit réarrangé **461**. L'intervention d'un intermédiaire de type aziridinium est démontrée d'une manière élégante quand la D-isosérine protégée **458** est traitée également au DAST pour générer le même composé α -fluoro- β -alanine **461** avec la même régio- et stéréosélectivité (même rendement et pureté optique) (Schéma 147).

²²⁵ Somekh, L.; Shanzer, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5836-5837.



En 2000, l'équipe de Jung a décrit la synthèse stéréospécifique d'un acide α -bromo- β -aminé **465** à partir de la L-sérine protégée **462**.²²⁶ Celle-ci réagit avec le bromure de thionyle pour donner l' α -bromo- β -alanine via un intermédiaire de type aziridinium **464** (Schéma 148).



L'intérêt de cette fonctionnalisation en α semble être négligée par les chimistes organiciens alors qu'une telle stratégie pourrait permettre de synthétiser une grande quantité de β et d' α,β -amino esters de nature différente. De tels composés se sont pourtant montrés très utiles en tant qu'intermédiaires dans la synthèse de produits bioactifs tels que la bleomycin²²⁷, les P-3A²²⁸ ou l'azatriostin A.²²⁹

²²⁶ Nagle, A. S.; Salvatore, R. N.; Chong, B.-D.; Jung, K. W. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3011-3014.

²²⁷ Zou, Y.; Fahmi, E.; Vialas, C.; Miller, G. M.; Hecht, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9476-9488.

²²⁸ Boger, D. L.; Honda, T.; Menezes, R. F.; Colletti, S. L.; Dang, Q.; Yang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 82-92.

²²⁹ Boger, D. L.; Lee, J. K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5996-6000.

2.2 Utilisation d'ions aziridiniums en synthèse

Les ions aziridiniums ont fait l'objet de travaux considérables pour des études biologiques²³⁰ mais contrairement aux époxydes, ils n'ont été que peu utilisés en synthèse organique. Grâce à l'effort de plusieurs groupes, l'utilisation de ces intermédiaires croît actuellement. Alors que la modification de *N*-alkyl-aziridines reste difficile²³¹ quand aucune activation externe n'est utilisée, la réactivité peut être considérablement augmentée par la préparation d'ion aziridinium. Des nucléophiles azotés, soufrés, oxygénés ou carbonés réagissent beaucoup plus aisément sur ces intermédiaires réactionnels pour permettre une ouverture sélective de cycle.

Par rapport aux analogues oxygénés ou soufrés ioniques (protonés), les sels d'aziridinium sont plus stables dû à la basicité de l'atome d'azote. Cependant la force motrice d'ouverture des aziridiniums est la stabilité des produits obtenus.²³²

Les réactions les plus importantes des aziridiniums impliquent des solvolyses, des attaques nucléophiles, des additions dipolaires ou des réarrangements thermiques.

Les *N*-dialkyl aziridiniums peuvent être générés *in situ* dans des conditions douces et ensuite réagir de manière irréversible avec une grande variété de nucléophiles. L'ouverture d'un ion aziridinium peut générer deux produits différents suivant l'attaque du nucléophile (Schéma 149).

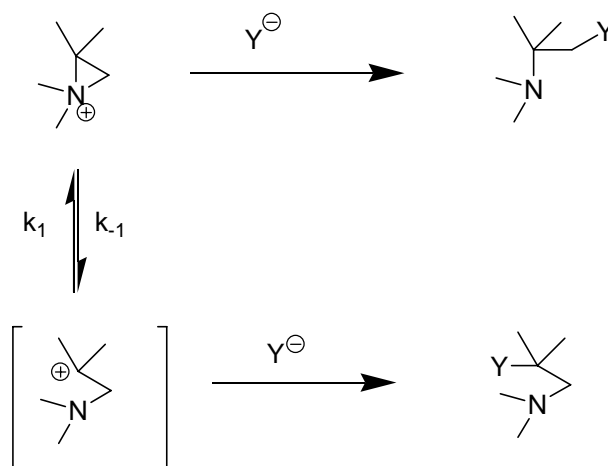


Schéma 149

²³⁰ (a) Jones, G. B.; Mathews, J. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, 5, 93. (b) Rink, S. M.; Solomon, M. S.; Taylor, M. J.; Rajur, S. B.; McGaughlin, L. W.; Hopkins, P. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 2551.

²³¹ (a) M^cCoull, W.; Davis, F. A. *Synthesis* **2000**, 10, 1347-1365. (b) Hu, X. E. *Tetrahedron* **2004**, 60, 2701-2743. (c) Tanner, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 599-619.

²³² Crist, D. R.; Leonard, N. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, 8, 962-974.

Par exemple, l'équipe de Rayner²³³ a développé une méthode permettant la synthèse de polyamines **469** via l'ouverture d'ions aziridiniums **467** par des alcools β -aminés. L'alcool β -aminé **466** réagit avec l'anhydride triflique pour donner l'ion aziridinium **467** qui est ensuite ouvert par l'alcool β -aminé. La bis-amine **468** ainsi générée peut à son tour réagir pour obtenir la polyamine **469** (Schéma 150).

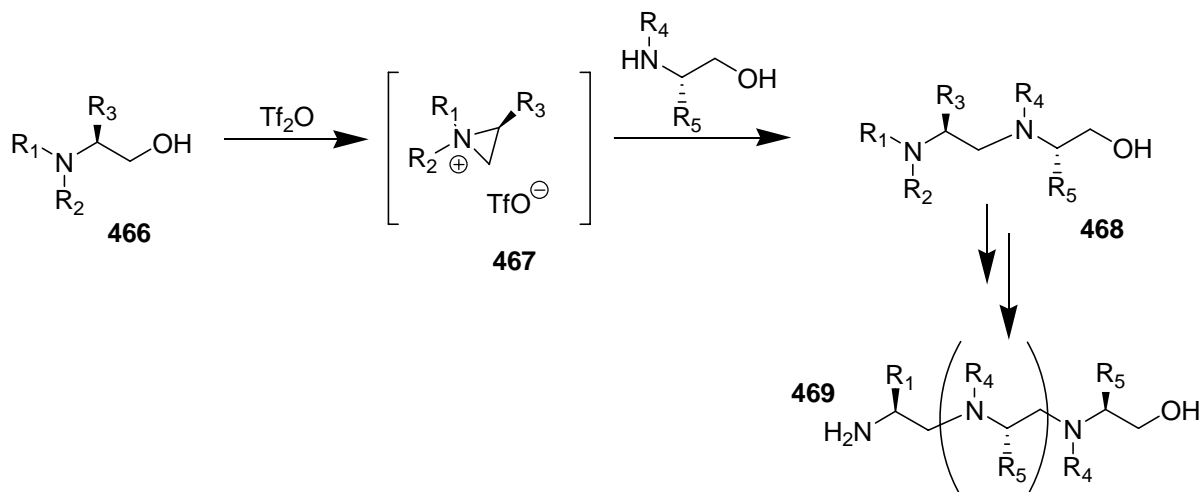


Schéma 150

En 1999, l'équipe de Cossy²³⁴ a décrit une expansion de cycle à partir d'un dérivé de la proline **470**. Ce dernier en présence d'anhydride triflique est converti en dérivé 3-hydroxypipéridine **472** via un intermédiaire de type aziridinium **471** et après hydrolyse en milieu acide (Schéma 151).

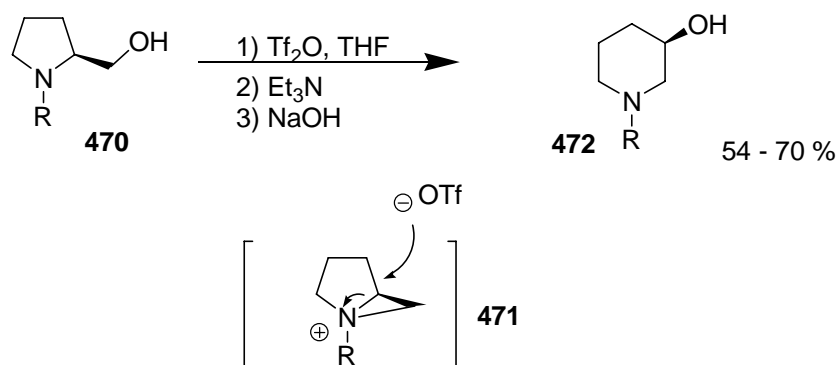


Schéma 151

²³³ (a) McKay, C.; Wilson, R. J.; Rayner, C. M. *Chem. Comm.* **2004**, 1080-1081. (b) Graham, M. A.; Wadsworth, A. H.; Zahid, A.; Rayner, C. M. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 834-849. (c) Graham, M. A.; Wadsworth, A. H.; Thornton-Pett, M.; Rayner, C. M. *Chem. Comm.* **2001**, 966-967.

²³⁴ Cossy, J.; Dumas, C.; Gomez Pardo, D. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1693-1699.

Etant donné leur utilité comme intermédiaires de synthèse, de nombreux travaux ont été effectués pour des ouvertures de cycle utilisant les aziridiniums avec des groupements *N,N*-dibenzyls.²³⁵

2.3. Utilisation du groupe protecteur *N,N*-dibenzyl pour les aziridiniums

Une réaction évidente vue précédemment dans la synthèse de dérivés de la sérine est la β -élimination du groupe nucléofuge due à l'acidité du proton en α pour générer les dérivés de dehydroalanine. Ce produit est indésirable puisque le nucléophile peut à nouveau réagir via une addition-1,4 non stéréosélective.

Depuis que les travaux de Duhamel et Reetz²³⁶ ont montré que le groupement *N,N*-dibenzyle pouvait protéger le proton en α , beaucoup de travaux sur les aziridiniums ont été publiés.²³⁷

Sharpless²³⁸ a décrit la synthèse d' α,β -diamino esters, d' α -sulfanyl- β -amino esters, de β -lactames et de 1,5-benzodiazepin-2-ones en appliquant la chimie des ions aziridiniums. Une amine secondaire réagit sur l'époxide **473** de manière non régiosélective, puis l'aziridinium **476** est formé en présence de chlorure de mésyle et ouvert enfin par l'ion chlorure en position C-3 de l'ester pour donner la chloramine **477**. Dans ce cas, le mésylate instable ne peut être isolé. Ensuite, en faisant intervenir plusieurs nucléophiles, différents produits **478/479** peuvent être obtenus. Il est à noter que l'ion aziridinium est ouvert stéréospécifiquement et régiosélectivement en position C-3 par les amines et en position C-2 par les thiolates (Schéma 152).

²³⁵ (a) Andrews, D. R.; Dahanukar, V. H.; Eckert, J. M.; Gala, D.; Lucas, B. S.; Schumarer, D. P.; Zavalov, I. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6121-6125. (b) Rowlands, G. J.; Barnes, W. K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5347-5350. (c) Couturier, M.; Tucker, J. L.; Andresen, B. M.; De Vries, K. M.; Vanderplas, B. C.; Fumitaka, Ito *Tetrahedron: Asymmetry*. **2003**, *14*, 3517-3523. (d) Verhelst, S. H. L.; Martinez, B. P.; Timer, M. S. M.; Lodder, G.; Van der Marel, G. A.; Overkleeft, H. S.; Van Boom, J. H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9598-9603. (e) Draper, R. W.; Hou, D.; Iyer, R.; Lee, G. M.; Liang, J. T.; Mas, J. L.; Tormos, W.; Vater, E. *J. Org. Proc. Res. Dev.* **1998**, *2*, 175-185. (f) Anderson, S. R.; Ayers, J. T.; De Vries, K. M.; Ito, F.; Mendenhall, D.; Vanderplas, B. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2655-2663. (g) Jimeno, C.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Synlett* **2001**, *7*, 1155-1157. (h) Tehrani, K. A.; Van Syngel, K.; Boelens, M.; Contreras, J.; De Kimpe, N.; Knight, D. W. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2507-2510. (i) De Sousa, S. E., O' Brien P.; Poumellec, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1483-1492. (j) Dieter, R. K.; Deo, N.; Lagu, J. W. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1663-1671. (k) Sim, T. B.; Kang, S. H.; Lee, K. S.; Lee, W. K.; Yun, H.; Dong, Y.; Ha, H.-J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 104-108. (l) Kossenjans, M.; Soeberdt, M.; Wallbaum, S.; Harms, K.; Martens, J.; Aurich, H. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2353-2365.

²³⁶ (a) Duhamel, P.; Duhamel, L.; Gralak, J. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *23*, 2329-2332. (b) Reetz, M. T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1531. (c) Reetz, M. T. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1121-1162.

²³⁷ (a) Temal-Laib, T.; Chastanet, J.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 583-590. (b) Laib, T.; Chastanet, J.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1709-1713.

²³⁸ (a) Chuang, T.-H.; Sharpless, K. B. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3555-3557. (b) Chuang, T.-H.; Sharpless, K. B. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1435-1437. (c) Chuang, T.-H.; Sharpless, K. B. *Helv. Chim. Acta.* **2000**, *83*, 1734-1743.

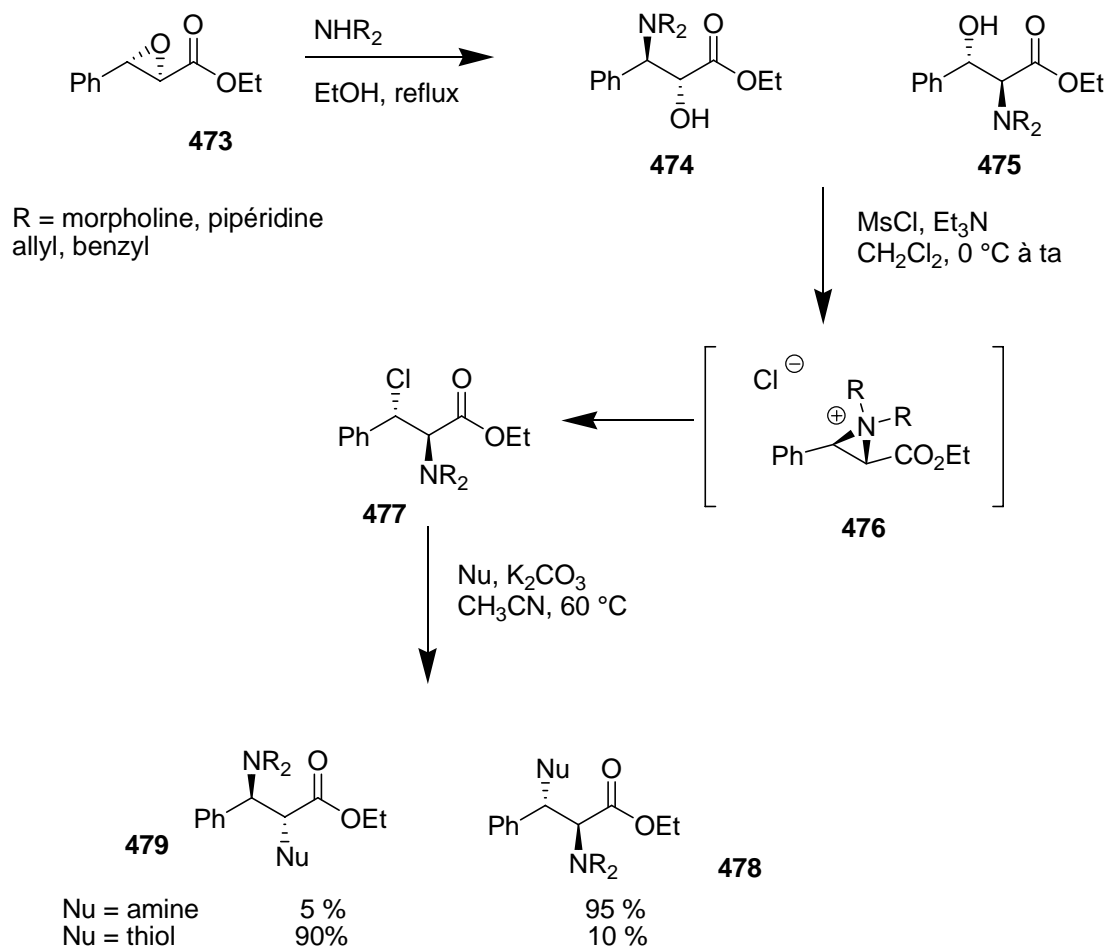
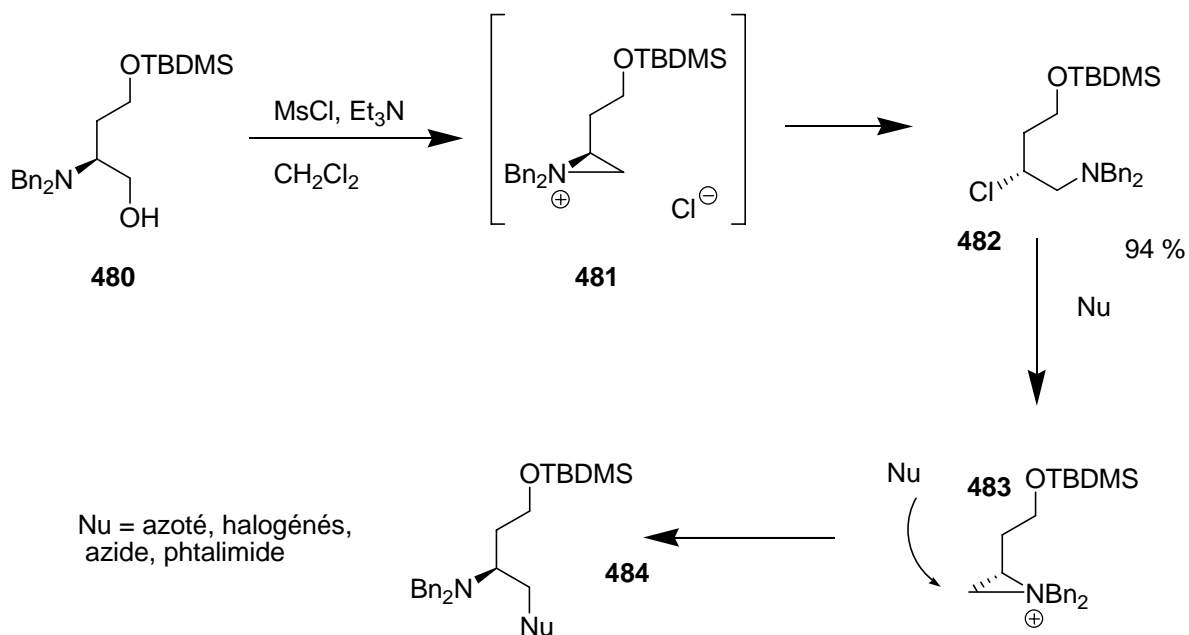


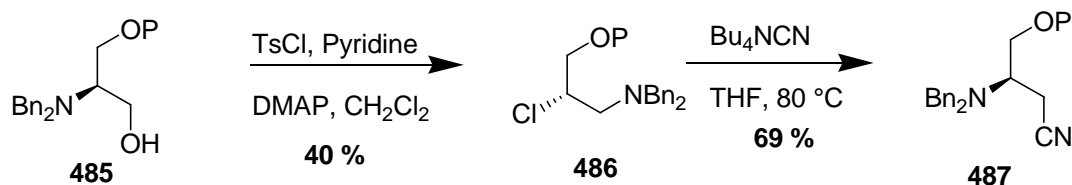
Schéma 152

Les travaux de Gmeiner²³⁹ montrent également deux attaques successives sur des aziridiniums. Dans un premier cas, différents amino alcools **480** ont pu être préparés à partir d'un dérivé de l'acide aspartique. La première étape est l'attaque de l'ion chlorure sur l'aziridinium **481** après mésoylation de l'alcool. La seconde étape est l'attaque nucléophile par différentes amines, phthalimides ou azides (Schéma 153). Il est à noter que le nucléophile attaque dans le première étape sur la position la plus encombrée c'est-à-dire avec un contrôle cinétique et dans la deuxième étape sur la moins encombrée. La réaction est donc à la fois régio et stéréosélective.

²³⁹ (a) Gmeiner, P.; Junge, D.; Kärtner, A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6766-6776. (b) Weber, K.; Kuklinski, S.; Gmeiner, P. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 647-649. (c) Gmeiner, P. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5717-5720.



Dans un deuxième cas, la même réaction a été effectuée utilisant des dérivés de la sérine comme substrats et un ion cyanure comme nucléophile. (Schéma 154)



En 2003, l'équipe de Wróblewski²⁴⁰ a synthétisé des α -aminophosphonates fonctionnalisés en β *via* des ions aziridiniums.

Les composés phosphonates dérivés de la sérine **488** sont tout d'abord transformés en mésylates **489**, puis en présence de différents nucléophiles, l'attaque nucléophile s'effectue en position 3 par rapport au phosphonate et de manière régiosélective et stéréosélective. De même, l'évidence d'un intermédiaire de type aziridinium **490** est démontrée par l'attaque du même nucléophile sur le composé **491** qui permet d'obtenir le même produit final **492** (Schéma 155).

²⁴⁰ Piotrowska, D. G.; Wróblewski, A. E. *Tetrahedron* **2003**, 59, 8405-8410.

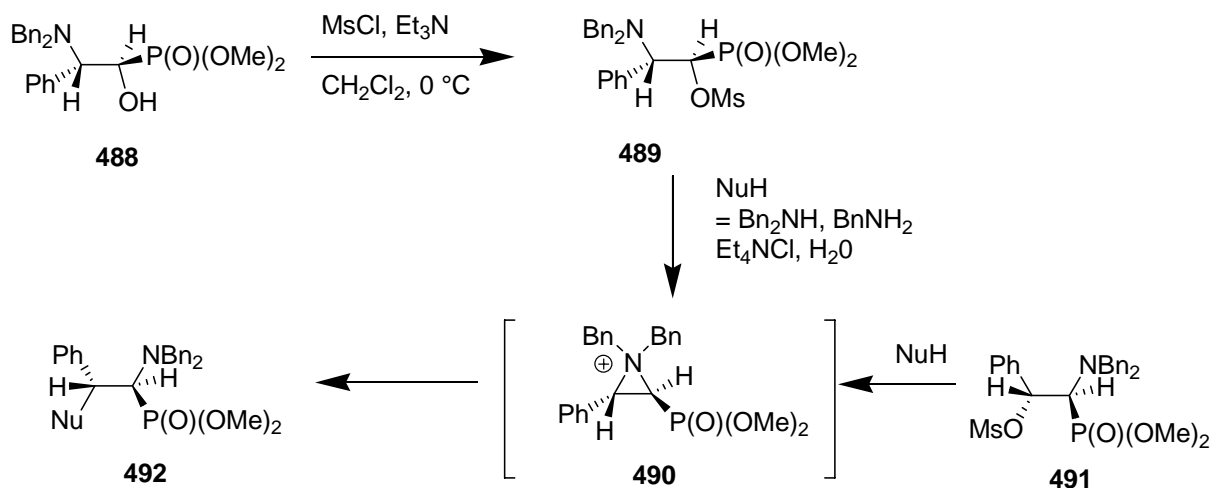


Schéma 155

D'autres travaux ont également été réalisés utilisant des intermédiaires de type aziridinium comportant un groupe *N,N*-dibenzyle.²⁴¹

2.4. Régiosélectivité dans l'ouverture des ions aziridiniums

Malgré le peu d'études réalisées sur ce sujet, quelques règles permettent pourtant de prédire cette régiosélectivité.²⁴²

Par exemple, les ions aziridiniums terminaux de type **493-496** sont préférentiellement attaqués par les amines sur la position la moins encombrée avec un bon contrôle régiosélectif. Ces réactions sont généralement contrôlées par les effets stériques, bien que le groupement électroattracteur CF_3 puisse jouer aussi un rôle important dans l'ouverture (Schéma 156).

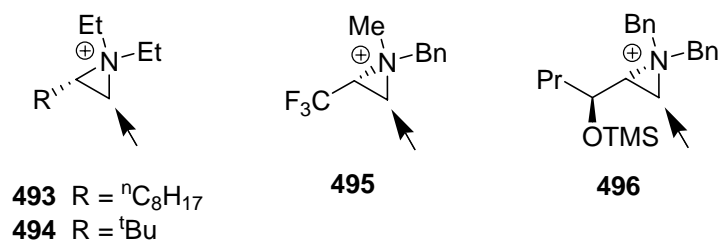


Schéma 156

²⁴¹ (a) Concellon, J. M.; Riego, E.; Rivero, I. A.; Ochoa, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6244-6248. (b) Concellon, J. M.; Riego, E.; Suárez, J. R.; Garcia-Granda, S.; Diaz, M. R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4499-4501.

²⁴² O'Brien, P.; Towers, T. D. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 304-307 et références citées.

A l'opposé, quand les ions aziridiniums occupent une position benzylique comme dans les cas des molécules **497-498** (R = Ph), l'ouverture du cycle par les amines se produit exclusivement sur cette position (**Schéma 156**).

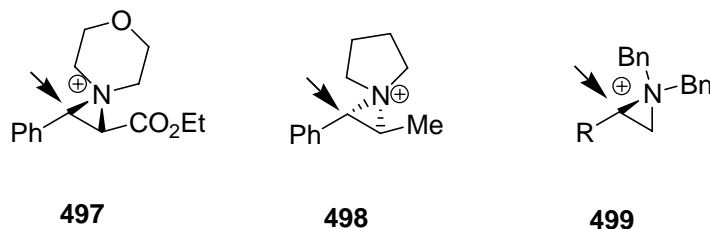


Schéma 156

Comme vu précédemment, la régiosélectivité de l'ouverture dépend aussi énormément de la nature du nucléophile. L'ouverture du composé **499** (R = Bn) est effectuée sur la position la moins encombrée quand le nucléophile est de type cyanure et sur la position la plus encombrée avec des ions chlorure ou bromure.

En faisant varier la nature de R (R = Me, Bn, *i*Pr), il apparaît que l'ouverture des aziridiniums s'effectue essentiellement sur la position la moins encombrée.

Chapitre 2 : Résultats et discussions

1.1. Développement de la synthèse

Le but de cette méthodologie était au départ de pouvoir synthétiser l'un des synthons nécessaire à la synthèse totale de la lémonomycine (Schéma 157). Nous voulions effectuer à partir de la L-sérine protégée par des groupements dibenzyles sur l'amine une alkylation par un malonate pour obtenir le composé **501**. Après déprotection et reprotection de l'amine, le produit serait saponifié pour obtenir le synthon **500**.

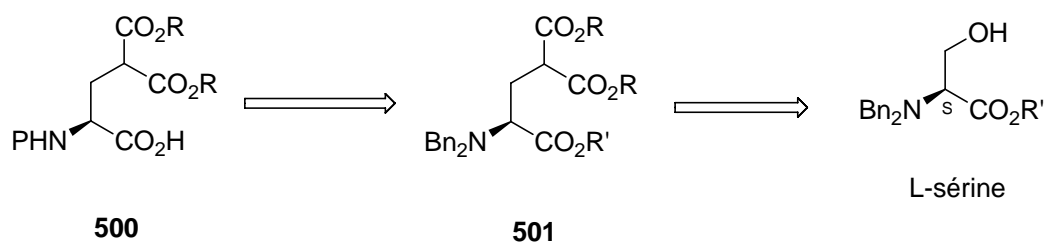


Schéma 157

Le début de la synthèse s'appuie sur un protocole développé au sein du groupe.²⁴³ En partant de la D-sérine, une estérification suivie d'une dibenzylation de la fonction amine (BnBr, NaHCO₃, DMSO/THF, 90 °C) a permis d'obtenir la sérine protégée **503** avec un rendement de 95 % sur les deux étapes. La sérine protégée fut ensuite mésylée en présence de chlorure de mésyle et de triéthylamine à 0 °C pour obtenir le mésylate **504** avec un rendement de 80 % (Schéma 158).

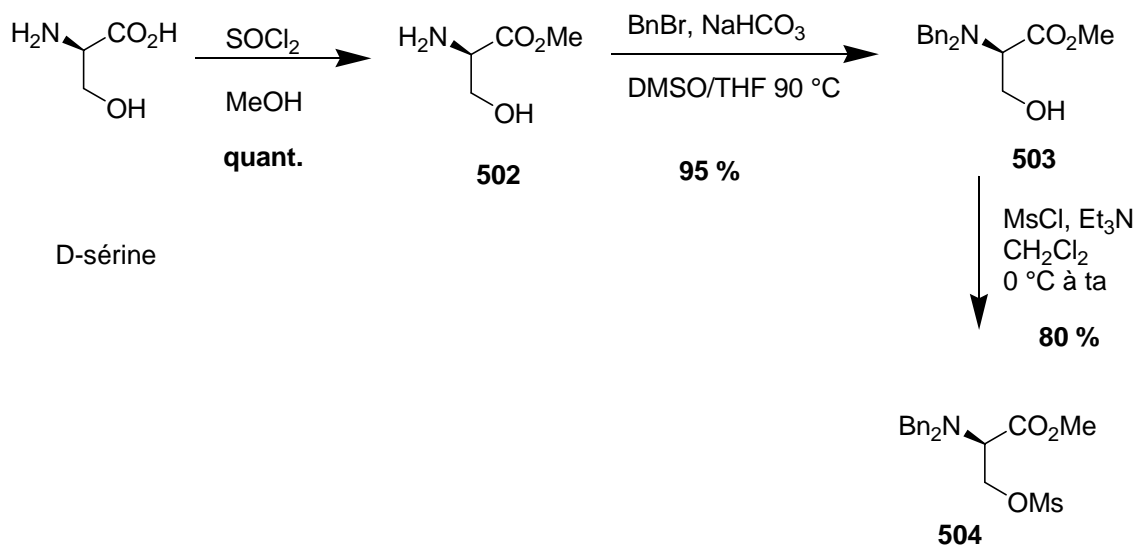


Schéma 158

²⁴³ Laïb, T.; Chastanet, J.; Zhu, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1771-1772.

La stabilité du mésylate **504** fut assez surprenante compte tenu des problèmes de β -élimination et comparée à des mésylates similaires présents dans la littérature.²⁴¹ Ce mésylate présente une étonnante stabilité à l'air et à l'humidité et peut être stocké à température ambiante pendant des heures sans qu'aucun produit de dégradation ne puisse être détecté.²⁴⁴ A $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ sous atmosphère inerte, il peut être stocké plusieurs semaines sans aucune dégradation. De plus, ce mésylate peut être purifié par chromatographie sur silice.

Une telle stabilité peut s'expliquer par une contrainte stérique due à la présence du groupement dibenzyle qui ralentit suffisamment la substitution intramoléculaire de l'azote sur le mésylate.

Bien que ce mésylate **504** puisse être obtenu pur après une simple filtration sur silice, la purification par chromatographie sur silice fut préférée pour l'obtention de meilleurs rendements dans les attaques nucléophiles suivantes. Cette purification sur silice à température ambiante et à l'air démontre une fois de plus la grande stabilité du mésylate **504** par rapport à d'autres produits semblables.²⁴⁵

Il est à noter qu'une tentative pour activer l'alcool avec un autre groupement partant tel que le groupement tosyl a été effectuée mais aucun produit n'a pu être obtenu, à cause peut-être de l'encombrement stérique du groupement *N,N*-dibenzyle.

1.2. Essai avec le diméthylmalonate

1.2.1. Optimisation de la substitution nucléophile

Une fois le mésylate synthétisé, nous avons essayé de mettre au point la réaction de substitution avec le diméthylmalonate en tant que nucléophile.

Différentes conditions de base, de solvant ainsi que de température ont été testées et les résultats sont présentés ci-dessous (**Tableau 8**).

²⁴⁴ Contrôle effectué par CCM et RMN.

²⁴⁵ Thomas, C.; Orecher, F.; Gmeiner, P. *Synthesis* **1998**, 1491-1496.

Entrée	Conditions	Rendement (%) ^a
1	diméthyl malonate, Cs ₂ CO ₃ , DMF, 60 °C	505 21
2	diméthyl malonate de potassium, DMF, 60 °C	- ^b
3	diméthyl malonate de potassium, THF, 60 °C	505 14
4	diméthyl malonate de sodium, NaI, THF, 60 °C	33
5	diméthyl malonate de sodium, THF-HMPA, 60 °C	- ^b
6	diméthyl malonate de sodium, DMF, 60 °C	505 33-51
7	méthyl malonate de sodium, DMF, 100 °C	505 67
^a - rendements isolés avec 1 éq de diméthylmalonate. ^b - mélange de produits non identifiés.		

Tableau 8

Tout d'abord, la substitution a été effectuée en présence de carbonate de césium comme base et un équivalent de diméthylmalonate dans le DMF à 60 °C. (Entrée 1). Le faible rendement obtenu (21 %) peut s'expliquer par la faible basicité de Cs₂CO₃ ou par la dégradation à cette température, la réaction ne se produisant pas à température ambiante. D'autres conditions comme le changement de base (KH, NaH) ou encore le changement de solvant (THF ou un mélange THF/HMPA) n'ont pas permis d'améliorer le rendement (Entrée 2-5). Finalement, en utilisant NaH comme base dans le DMF à 60 °C, le produit a été obtenu avec un rendement compris entre 33 et 51 % (Entrée 6). Ce rendement variable peut s'expliquer par la dégradation du produit au cours du temps à cette température et l'apparition de produits secondaires non identifiés. Un dernier essai a été effectué en utilisant les mêmes conditions mais à une température plus élevée (100 °C au lieu de 60 °C) et en laissant la réaction moins longtemps (2 heures au lieu de 12 heures). Dans ces conditions, le rendement optimisé est de 67 % (Entrée 7).

1.2.2. Détermination de la structure

Lors de cette substitution nucléophile par le diméthylmalonate, deux régioisomères **505** et **506** peuvent être obtenus, l'un issu de l'attaque directe du malonate ou de l'attaque en β sur l'intermédiaire de type aziridinium **507**, et l'autre issu de l'attaque en α sur ce même aziridinium (Schéma 159).

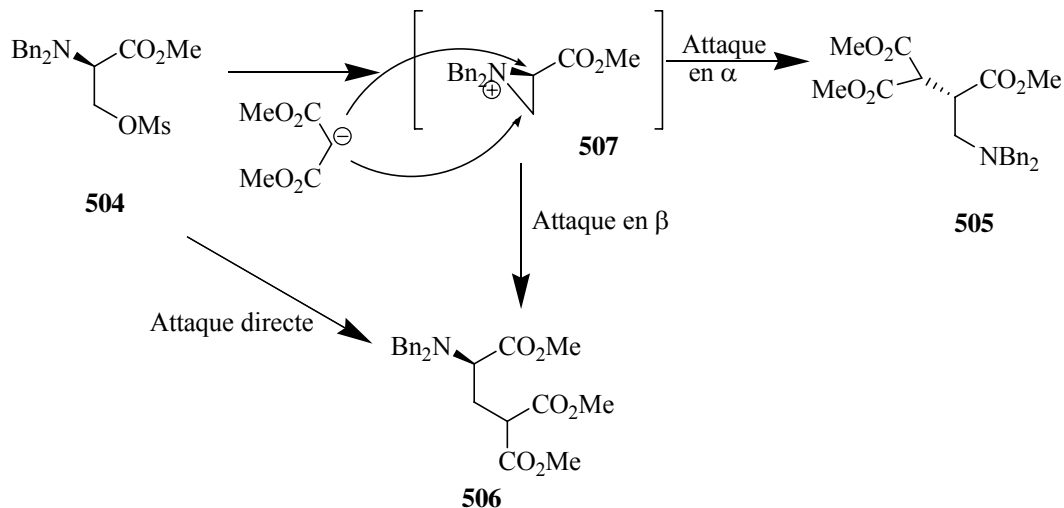


Schéma 159

Après analyse spectroscopique ¹H-RMN du composé et une analyse COSY, la structure **505** a pu être confirmée. Cependant différentes synthèses ont été effectuées pour appuyer cette analyse.

La spectroscopie ¹H-RMN des deux régioisomères **505** et **506** étant très proches, une modification structurale a été effectuée. La déprotection de la fonction amine par hydrogénolyse en présence de Pd/C dans le méthanol a permis d'isoler le lactame **508** avec un rendement de 90 %. Une pression d'hydrogène (2,5 bars) a été nécessaire pour déprotéger seulement un des benzyles de la fonction amine (Schéma 160). Des essais pour enlever le deuxième groupement benzyle n'ont pas été tentés.

Par comparaison avec des structures déjà synthétisées, le spectre ¹H RMN montre clairement l'absence du régioisomère²⁴⁶ **509** et il apparaît que le lactame possède une relation *trans* entre les deux substituants méthyle esters.²⁴⁷

Par analogie avec un produit similaire **510** possédant une stéréochimie *trans* entre les deux groupements méthyles ($J_{2,3} = 10$ Hz), la stéréochimie du produit **508** a pu être établie ($J_{2,3} = 8,8$ Hz). De plus, le produit *trans* est le produit thermodynamique donc le produit plus stable.

²⁴⁶ Effenberger, F.; Müller, W.; Keller, R.; Wild, W.; Ziegler, T. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3064-3067.

²⁴⁷ Abe, N.; Fujisaka, F.; Sumoto, K.; Miyano, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 1167-1170.

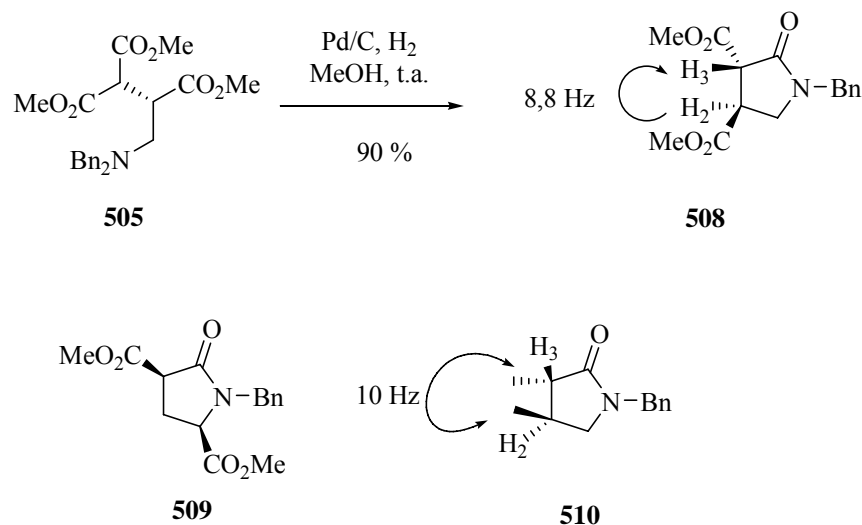


Schéma 160

L'obtention du lactame **508** nous permet de confirmer la régiosélectivité de la réaction avec le diméthylmalonate c'est-à-dire le passage par un intermédiaire de type ion aziridinium et une attaque nucléophile en α de l'ester. Celle-ci pourrait s'expliquer par le caractère plus électropositif de cette position par rapport à la position β de l'ester pourtant moins encombrée. Afin de développer la méthode, nous avons décidé d'explorer les limites de la réactivité de cet intermédiaire en faisant varier le type de nucléophiles.

1.3. Essais avec d'autres nucléophiles

Ce travail a été effectué en collaboration avec le Dr. Jérôme Blanchet.

1.3.1. Optimisation

Après avoir synthétisé le lactame **508** en utilisant un nucléophile carboné, nous avons choisi de tester la réaction avec un nucléophile azoté comme l'azoture de sodium NaN_3 (Tableau 9).

		511 (Nu = N ₃) 512 (Nu = Phtalimide) 513 (Nu = CN)
504		
Entrée	Conditions	Rendement (%) ^a
1	NaN ₃ , DMF, 60°C	511 42-49
2	NaN ₃ , CH ₃ CN, 60°C	511 72
3	NaN ₃ , CH ₃ CN/DMF (4:1), 60°C	511 90
4	K Phtalimide, DMF, 80°C	- ^b
5	Phtalimide de potassium, CH ₃ CN/DMF (4:1), 60°C	512 31
6	Phtalimide de potassium, CH ₃ CN, 80°C	512 56
7	NaCN, CH ₃ CN, 60°C	- ^b
8	NaCN, DMF, 60°C	- ^b
9	NaCN, DMSO, 60°C	- ^b
10	Et ₄ NCN, CH ₃ CN, 60°C	513 32
11	Et ₄ NCN, CH ₃ CN, 80°C	513 65
^a - rendements isolés. ^b - mélange de produits non identifiés		

Tableau 9

Après étude du solvant (Entrée 1-3), nous avons trouvé que le DMF utilisé comme co-solvant avec l'acétonitrile augmentait de manière significative le rendement (90 %) et permettait une formation plus propre du composé **511** comme seul régioisomère. Le DMF a été préféré puisqu'il permet une meilleure solubilité de l'azoture de sodium. Néanmoins une telle optimisation ne s'est pas révélée générale et des optimisations supplémentaires ont été nécessaires pour les autres nucléophiles employés.

En utilisant le phtalimide de potassium comme nucléophile, le meilleur rendement (56 %) fut obtenu dans l'acétonitrile sec à 80 °C (Entrée 4-6), même si la solubilité du phtalimide est plus faible que dans le DMF qui semble être un mauvais solvant dans cette réaction.

Nous avons donc choisi l'acétonitrile comme solvant pour le reste des tests d'optimisation.

Le cyanure de sodium semble être un faible nucléophile puisque aucun produit n'a pu être détecté malgré les différentes conditions testées (Entrée 7-9). Le cyanure de tétraéthylammonium Et_4NCN , produit plus soluble, a donc été préféré (Entrée 10-11) et conduit à une réaction plus propre. Le composé **513** a été obtenu avec un rendement de 65 % dans l'acétonitrile à 80 °C.

Il est à noter que la quantité de nucléophile utilisée (entre 2 et 3 équivalents) n'a que peu d'influence sur le rendement.

1.3.2. Détermination de la régiosélectivité

Après avoir synthétisé trois produits en utilisant les nucléophiles cyanure, azoture et phthalimide, nous avons voulu confirmer la régiosélectivité de la réaction, les deux régioisomères **514** et **515** pouvant toujours être obtenus (Schéma 161).

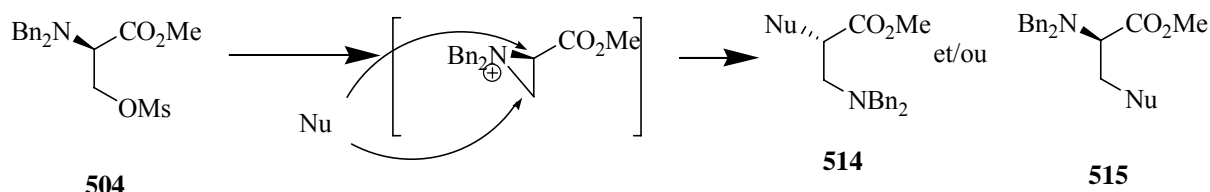


Schéma 161

La régiosélectivité de la réaction a donc été établie par spectroscopie ^1H RMN. L'azoture **511** a été réduit dans des conditions de Staudinger pour obtenir l'amine **516** avec un rendement de 83 %. La fonction amine a été protégée par un groupement Boc pour donner le carbamate **517** avec un rendement quantitatif.

Le carbamate **517** montre en spectroscopie ^1H -RMN une corrélation COSY entre le proton du carbamate et le proton en α de l'ester méthylique ce qui confirme bien l'attaque en α de NaN_3 sur l'intermédiaire de type aziridinium (Schéma 162).

Pour confirmer encore cette observation, le produit **517** a été converti en amine **518** (rendement 85 %) par une étape d'hydrogénation en présence de Pd/C dans le méthanol. Le dérivé (S)-amino alanine a déjà été précédemment synthétisé.²⁴⁸ Le pouvoir rotatoire du composé synthétisé ($[\alpha]_{\text{D}} = -25,0$ ($c = 1,0$), MeOH)) ne concorde pas exactement avec la

²⁴⁸ Otsuka, M.; Kittaka, A.; Iiomori, T.; Yamashita, H.; Kobayashi, S.; Ohno, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 509-514.

valeur reportée dans la littérature ($[\alpha]_D = -38,8$ ($c = 1,08$, MeOH)). Ce problème peut être résolu en effectuant une HPLC chirale ou une dérivatisation du composé **518**.

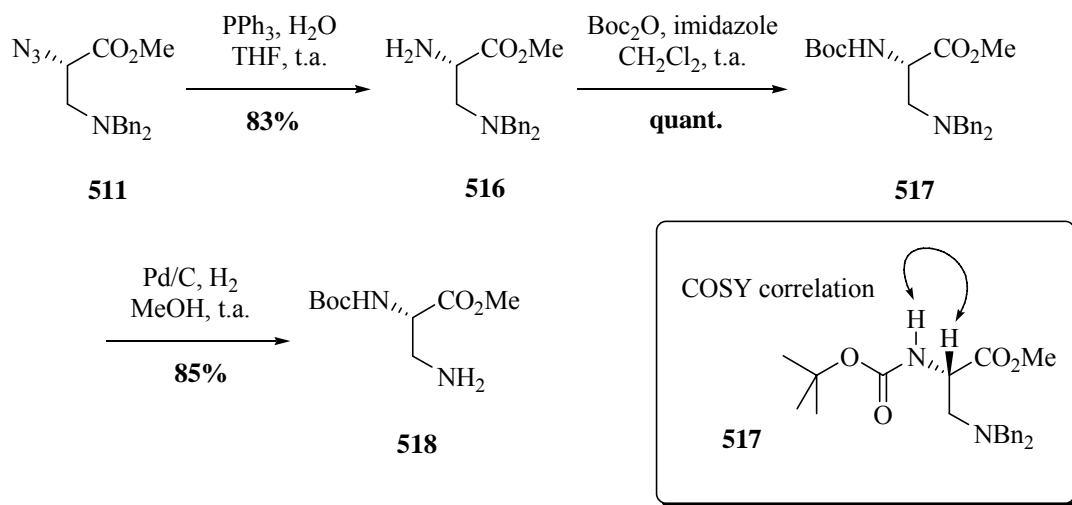
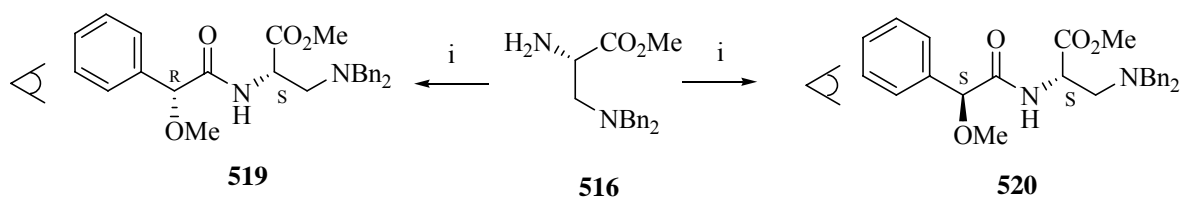


Schéma 162

Pour pouvoir confirmer de manière plus sûre l'excès énantiomérique du composé **516** et de la stéréosélectivité de cette réaction, nous avons voulu utiliser la méthode de détermination de la configuration développée par Trost sur les amines primaires α -chirales.²⁴⁹ Des études RMN supplémentaires sur le composé **516** obtenu par couplage avec l'acide-(R)-O-méthylmandélique ont permis de prouver la pureté du produit de départ²⁵⁰ et la configuration. L'absence de signaux correspondants à des diastéréoisomères visibles en ^1H -RMN (la sensibilité de la RMN permet normalement de détecter jusqu'à 5 % de diastéréoisomères) nous permet de dire que le composé **516** possède un excès diastéréoisomérique supérieur à 95 %. Grâce à la corrélation entre l'effet anisotropique du cycle benzénique de l'acide mandélique et l'effet de blindage observé en ^1H RMN, la configuration absolue du produit **516** a été déterminée comme étant (S) (Schéma 163).

²⁴⁹ (a) Trost, B. M.; Bunt, R. C.; Pulley, S. R. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4202-4205. (b) Trost, B. M.; Surivet, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6291-6292.

²⁵⁰ La sensibilité du ^1H RMN n'a pas permis de détecter la présence de l'autre diastéréoisomères dans le spectre du produit brut.



i) EDCI, CH₂Cl₂, acide (R)- et (S)-O-Me-mandélique, t.a.

Déplacements chimiques en ¹H RMN δ (ppm)



Schéma 163

Le déplacement chimique de Ha pour **519** (δ 2,91) comparé à celui de **520** (δ 2,85) et celui de Hb pour **519** (δ 3,42) et pour **520** (δ 3,41) nous permettent d'affirmer la configuration du carbone portant l'azote comme étant (S). Lors de ces attaques nucléophiles, une inversion de configuration est donc observée.

2. Synthèse de β et α,β-amino esters

2.1. Nucléophiles azotés

Ayant utilisé différents nucléophiles chargés, nous avons décidé d'étudier les limites de la réaction et évaluer la réactivité de nucléophiles azotés non chargés.

D'une manière générale et en utilisant les mêmes conditions (2 éq de nucléophile, acétonitrile, 60 °C), la plupart des nucléophiles employés réagissent avec la même régiosélectivité et de bons rendements globaux (Tableau 10).

Il est intéressant de noter que la pipéridine donne de nombreux produits secondaires non identifiés et un rendement modeste de 37 % (Entrée 3) alors que des analogues tels que la morpholine, la thiomorpholine ou la *N*-benzylpipérazine (Entrée 4-6) donnent d'excellents rendements du régioisomère α majoritaire.

Néanmoins, quand les amines primaires sont utilisées (à l'exception du tert-butylamine (encombrement stérique), entrée 2), le composé majoritaire obtenu était le bis adduit **521**, diminuant donc largement le rendement des produits **514** et **515**. Des essais

d'optimisation ont été tentés, notamment en augmentant la quantité de nucléophile, la température ou la dilution mais n'ont pas permis de limiter la réaction secondaire.

D'une manière décevante, le pyrazole et l'imidazole (Entrée 7-8) ont donné systématiquement un mélange inséparable de régioisomères résultant d'une attaque non sélective sur l'intermédiaire de type aziridinium. Différents nucléophiles ont aussi été testés tels que le ferrocène ou le *N*-méthylindole mais n'ont pas permis d'obtenir de produits malgré des exemples intramoléculaires récemment reportés d'une telle addition avec le pyrrole.²⁵¹

Entrée	-NR ₂	Rendement [%] ^a (514:515) ^b	Entrée	-NR ₂	Rendement [%] ^a (514:515) ^b
1	-NBn ₂	522 86 (>95:5)	7		528 47 (50:50)
2	-NH <i>t</i> -Bu	523 41 (>95:5)	8		529 n.d. (50:50)
3		524 37 (90:10)	9		530 65 ^c (75:25)
4		525 92 (94:6)	10	-NH <i>n</i> -Bu	531 16 ^d (>95:5)
5		526 84 (82:18)	11		532 75 (>95:5)
6		527 71 ^c (89:11)	12		533 31 ^d (77:23)

^a - rendements isolés du pur régioisomère. ^b - déterminé par analyse ¹H RMN du mélange. ^c - isolé comme mélange de régioisomères inséparables. ^d - dimère **521** comme produit majoritaire.

Tableau 10

²⁵¹ Bergauer, M.; Hübner, H.; Gmeiner, P. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1197-1204.

2.2. Nucléophiles soufrés

Nous avons voulu également évaluer la réactivité de nucléophiles soufrés chargés et non chargés. Deux dérivés soufrés non chargés ont été utilisés et ont permis de synthétiser les esters α -sulfo- β -aminés **534** et **535** avec des rendements modérés et toujours avec la même régiosélectivité. Le produit **536** a été obtenu avec un meilleur rendement (50 %) utilisant le potassium ethanethio-S-ate (Schéma 164).

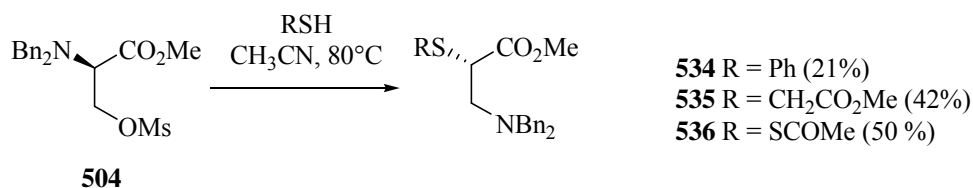


Schéma 164

2.3. Synthèse de 1,2-diamines chirales et 2,3-diaminopropionates

Les 2,3-diaminopropionates (Dap) peuvent être trouvés dans les fragments de différentes molécules d'intérêt biologique tels que le roxifiban,²⁵² la cyclotheonamide²⁵³ ou d'autres médicaments potentiels.²⁵⁴ Leur formation pourrait permettre la synthèse de nouveaux peptides et protéines.²⁵⁵ Les 2,3-diaminopropionates sont des précurseurs des 1,2-diamines chirales qui constituent de très bons intermédiaires synthétiques puisqu'ils sont très présents dans la chimie pharmaceutique et la nature et qu'ils sont très utilisés en tant que ligands chiraux en synthèse asymétrique²⁵⁶. De part leur abondance et leur utilité, il existe toujours un besoin de développer des synthèses régiosélective et stéréosélective de ces 1,2-diamines et 2,3-diaminopropionates.

A notre connaissance, il existe trois méthodes pour synthétiser des 2,3-diaminopropionates. La première fait intervenir un réarrangement de Curtius sur un dérivé

²⁵² Batt, D. G.; Houghton, G. C.; Daneker, W. F.; Jadhav, P. K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8100-8104.

²⁵³ Deng, J.; Hamada, Y.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2261-2264.

²⁵⁴ (a) Hayashi, K.; Nunami, K.; Kato, J.; Yoneda, N.; Kubo, M.; Ochiai, T.; Ishida, R. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 289-297. (b) Xue, C.-B.; Rafalski, M.; Roderick, J.; Eyermann, C. J.; Mousa, S.; Oslon, R. E.; DeGrado, W. F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 339-344. (c) Huang, J.; Rebello, S. S.; Rosenberga, L. A.; Kanekob, M.; Sakuramab, T.; Lucchesia, B. R. *Eur. J. Pharmacol.* **1999**, *366*, 203.

²⁵⁵ (a) Groebke, K.; Renold, P.; Tsang, K. Y.; Allen, T. J.; McClure, K. F.; Kemp, D. S. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1996**, *93*, 4025. (b) Padmanabhan, S.; York, E. J.; Stewart, J. M.; Baldwin, R. L. *J. Mol. Biol.* **1996**, *257*, 726. (c) Kretsinger, J. K.; Schneider, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7907-7913.

²⁵⁶ Lucet, D.; Legall, T.; Mioskowski, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2580-2627.

protégé de l'acide aspartique^{50,257}, la deuxième un réarrangement d'Hoffman sur l'asparagine protégé⁵⁴ et enfin une réaction d'ouverture d'aziridine-2-carboxylate par l'azoture de sodium et en présence de AlCl_3 .²⁵⁸

La synthèse de 2,3-diaminopropionates a donc été effectuée dans les étapes de synthèse précédentes. Nous avons voulu déprotéger la fonction amine par hydrogénolyse ($P = 2,5 \text{ bar}$) pour obtenir les amines libres **538-540** avec de bons rendements (**Tableau 11**).

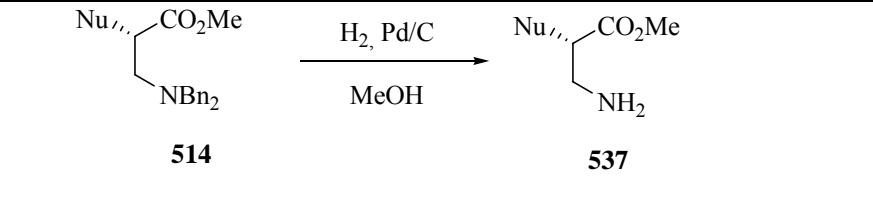


		
Entrée	Nu (conditions)	Rendement (%) ^a
1	-NH <i>t</i> -Bu (2,5 bar)	538 87
2	 (2,5 bar)	539 68
3	 (2,5 bar)	540 90
^a - rendements isolés.		

Tableau 11

Un couplage peptidique a été effectué avec l'amine **540** et la *N*-Cbz-L-phénylalanine pour obtenir le produit **541** avec un rendement de 66 %. Une corrélation COSY est observée entre le proton Ha et le proton de l'amide permettant de confirmer la régiosélectivité de la réaction (**Schéma 165**). L'absence de diastéréoisomères visibles en ¹H-RMN nous permet de dire que le composé **540** possède un excès diastéréoisomérique supérieur à 95 %.

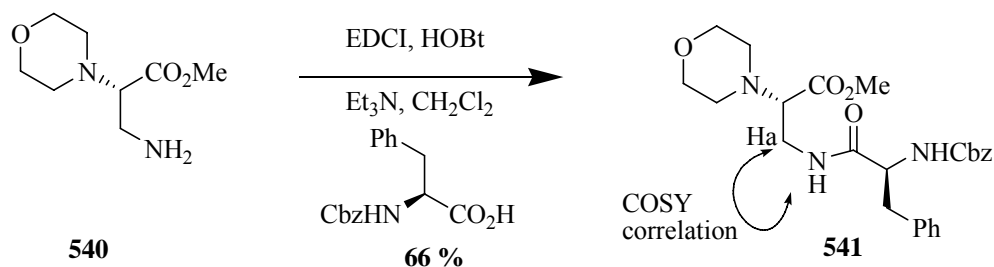


Schéma 165

²⁵⁷ Englund, E. A.; Gopi, H. N.; Appella, D. H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 213-215.

²⁵⁸ Kim, Y.; Ha, H.-J.; Han, K.; Ko, S. W.; Yun, H.; Yoon, H. J.; Kim, M. S.; Lee, W. K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4407-4409.

Conclusion de la partie II

En conclusion, nous avons décrit une méthode permettant de synthétiser une grande variété de β -diamino esters et d' α,β -diamino esters à partir de la sérine de manière régiosélective et énantio pure. Diverses méthodes nous ont permis de confirmer la régiosélectivité de cette réaction ainsi que le passage par un ion de type aziridinium comme intermédiaire réactionnel. La simplicité de cette procédure et l'absence de racémisation ou de β -élimination des produits obtenus en font une méthode de choix pour la synthèse d'acides aminés non protéiniques.

PARTIE
EXPERIMENTALE

GENERALITES

Purification des solvants

Lorsque rien n'est précisé, les solvants purex, sont utilisés directement.

CH ₂ Cl ₂	distillation sur CaH ₂ , P ₂ O ₅
DMF, CH ₃ CN, DMSO, Et ₃ N, DIEA, Toluène	distillation sur CaH ₂
Et ₂ O, THF	distillation sur Na/benzophénone
Acétone	distillation sur K ₂ CO ₃
MeOH	distillation sur Mg/I ₂

TsCl est recristallisé dans le chloroforme par addition d'éther de pétrole. NaI est séché sous vide pendant 4 heures avant son utilisation dans des conditions anhydres. LiBr est stocké à l'étuve avant son utilisation.

La verrerie est séchée à l'étuve ou à la flamme et refroidie à température ambiante sous un flux d'argon desséché au CaCl₂. Les seringues en verre sont stockées à l'étuve et refroidies dans un dessiccateur avant leur utilisation. Les micro-seringues sont séchées sous vide et stockées dans un dessiccateur.

Un cryostat Kinetics FC100D01 a été utilisé pour les réactions réclamant une température inférieure à 0 °C pendant de longues périodes.

Chromatographie

Les chromatographies analytiques sont effectuées sur plaques de silice sur support d'aluminium 60F₂₅₄SDS. Les chromatographies sur plaques préparatives sont effectuées sur plaques de silice sur support de verre.

Les chromatographies flash sur colonne de silice sont effectuées sur gel de silice 60 A.C.C Merck (granulométrie 230-400 mesh ASTM) et le solvant est poussé par de l'air comprimé.

Appareils utilisés

Les spectres RMN ^1H sont enregistrés sur des appareils BRUCKER AC 250 (250 MHz), AM 300 (300 MHz), AM 400 (400 MHz) et AM 500 (500 MHz). Les déplacements chimiques δ sont exprimés en ppm par rapport au TMS pris comme référence interne dans le cas où le spectre est enregistré dans CDCl_3 . Les abréviations suivantes ont été utilisées : s, sl, d, dl, dd, ddd, t, m, sept, q et signifient respectivement singulet, singulet large, doublet, doublet large, doublet de doublet, doublet de doublet de doublet, triplet, multiplet, septuplet, quadruplet.

Les spectres de RMN ^{13}C ont été enregistrés sur des appareils BRUCKER AC 250 (62,5 MHz), AM 300 (75 MHz). Les déplacements chimiques δ sont exprimés en ppm par rapport à la raie du massif correspondant au solvant deutéré : $\delta = 77.1$ ppm pour CDCl_3 , $\delta = 29.2$, $\delta = 49.0$ ppm pour CD_3OD .

Les spectres d'absorption infra-rouge ont été enregistrés en solution dans le chloroforme sur un spectromètre NICOLET 205 FT-IR et les valeurs de fréquence sont exprimées en cm^{-1} . Les produits insolubles ont été inclus dans KBr et une pastille de ce mélange a été réalisée, dont le spectre IR a ensuite été enregistré.

Les spectres de masse ont été enregistrés sur les appareils suivants :

Impact électronique (IE)	Spectromètre AEI MS-50
Ionisation chimique (IC)	Spectromètre AEI MS-9
Electrospray (ES)	Spectromètre Thermoquest Navigator LC-MS
Haute résolution (IC)	Spectromètre Kratos MS-80
Haute résolution (ES)	Spectromètre de type MALDI-TOF

Les pics de masse sont exprimés en unité de masse par charge élémentaire m/z

Autres analyses

Les pouvoirs rotatoires ont été enregistrés sur un polarimètre PERKIN-ELMER 141 à température ambiante en utilisant la raie D du sodium à 589 nm.

Les analyses élémentaires ont été réalisées au service de microanalyse de l'ICSN de Gif-sur-Yvette sur des analyseurs CHN 2400 Perkin-Elmer (carbone, hydrogène, azote) et Vario EL III Elementar (soufre et oxygène).

Les points de fusion ont été réalisés sur appareil REICHERT et sont non corrigés.

Protocole pour le dosage de magnésien :

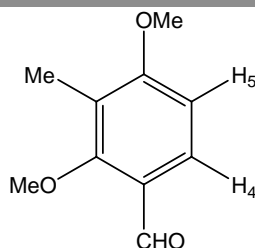
A une quantité connue de menthol en solution dans le THF ($C = 0.15 \text{ M}$) est ajouté une pointe de spatule de 1,10-phénantroline. L'injection de magnésien est effectuée jusqu'à la coloration persistante de la solution en rose. Après un deuxième titrage, la moyenne est effectuée.

Protocole pour le dosage de BuLi :

A une quantité connue d'aniline N-Boc en solution dans le THF ($C = 0.15 \text{ M}$) est ajouté une pointe de spatule de 1,10-phénantroline. L'injection de BuLi est effectuée jusqu'à la coloration persistante de la solution en rose. Après un deuxième titrage, la moyenne est effectuée.

Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512-7515.

Synthèse de 2,4-diméthoxy-3-méthyl-benzaldehyde **85**



Mode opératoire :

A une solution de DMF à 0 °C est ajouté 0.71 mL (7.56 mmol, 1.15 éq) d'acide oxyphosphorique goutte à goutte pendant 15 min. Le mélange est remonté à température ambiante puis est ajouté à une solution de 2,6-diméthoxytoluène (1 g, 6.57 mmol) dans le DMF à 100 °C. Le mélange est agité à 100 °C pendant 3 heures puis neutralisé dans un mélange eau-glace, rendu légèrement basique par addition de Na₂CO₃ aqueux et extrait avec EtOAc. Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution HCl 10%, de l'eau, et une solution de NaCl saturée, séchées sur Na₂SO₄ et évaporées à sec pour fournir après cristallisation dans le pentane 1.062 g de composé **85** (rendement 90 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect: Solide blanc, PF = 53 °C

Microanalyses :

C₁₀H₁₂O₃	Calculé (%) : C: 66.65	H : 6.71	O : 26.64
	Trouvé (%) : C: 66.28	H : 6.85	

Données spectrales :

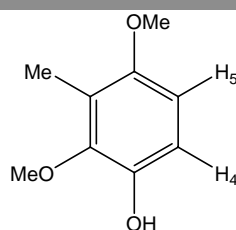
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 10.24 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H₄), 6.75 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H₅), 3.92 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.17 (s, 3H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) : 189.2, 164.0, 162.0, 130.0, 120.1, 111.9, 106.6, 63.2, 55.9, 8.5 ppm.

Masse (IE) m/z : 180 (M⁺)

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 2943, 2861, 1675, 1593, 1463, 1278, 1258, 1109.

Synthèse de 2,4-diméthoxy-3-méthylphénol **86**



Mode opératoire :

A une solution de 20.591 g (114.4 mmol) de **85** dans CH₂Cl₂ sec est ajouté 29.019 g (168.1 mmol, 1.5 éq) d'acide *m*-chloroperbenzoïque sous argon. La solution est agitée pendant 24 heures à reflux puis est évaporé à sec. Le résidu est repris dans EtOAc et est lavé avec une solution aqueuse de NaHCO₃, puis NaCl saturée, séché sur Na₂SO₄, filtré puis évaporé à sec. Le résidu est directement dissous dans MeOH, hydrolysé avec un excès d'une solution aqueuse 10 % KOH (76 mL, 1.2 éq) et agité à température ambiante pendant 3 heures. Après évaporation du MeOH, le mélange est repris dans l'eau, acidifié avec HCl 1N et repris dans EtOAc. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 5/1) 18.666 g de composé **86** (rendement 97 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : Solide blanc, PF = 33 °C

Données spectrales :

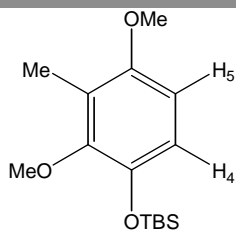
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 6.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H₄), 6.41 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H₅), 5.61 (s, 1H), 3.65 (s, 6H), 2.07 (s, 3H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz): 151.8, 142.9, 111.6, 106.7, 60.8, 56.0, 9.2 ppm.

Masse (IE) m/z: 168 (M⁺)

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 3543, 3013, 2943, 1488, 1234, 1104.

Synthèse de tert-butyl-(2,4-diméthoxy-3-méthyl-phénoxy)-diméthylsilane **87**



Mode opératoire :

A une solution de 0.25 g (1.488 mmol) de **86** dans DMF sec est ajouté 0.152 g (2.232 mmol, 1.5 équ) de TBDMSCl et 0.292 g (1.935 mmol, 1.3 équ) d'imidazole sous argon. La solution est agitée pendant 4 heures à température ambiante puis dilué dans de l'eau glacée et extrait avec EtOAc. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 15/1) 0.42 g de composé **87** (rendement 99 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : Huile incolore

Microanalyses :

C₁₅H₂₆O₃Si	Calculé (%) : C : 63.78	H : 9.28	O : 16.99
	Trouvé (%) : C : 64.05	H : 9.33	

Données spectrales :

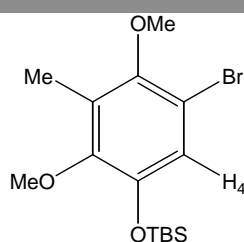
RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): 6.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H₄), 6.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H₅), 3.79 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.20 (s, 6H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 250 MHz): 152.7, 142.7, 120.9, 117.4, 109.9, 105.6, 59.9, 25.8, 18.2, 9.1, -4.6 ppm.

Masse (ESI :M+H = 283) m/z: 305.1 (M+Na), 283.2 (M+H).

IR (cm⁻¹, CHCl₃): ν 3429, 2953, 1486, 1109.

Synthèse de(5-bromo-2,4-dimethoxy-3-methyl-phenoxy)-tert-butyl-dimethylsilane **88**

**Mode opératoire :**

A une solution de 51.7 g (0,18 mol) de **87** dans DMF sec (600 mL) est ajouté 29.7 mL (0.37 mol, 2 équ) de pyridine et 18,8 mL (0.37 mol, 2 équ) de brome sous argon. La solution est

agitée pendant 24 heures à température ambiante puis hydrolysée avec une solution aqueuse 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ et extrait avec EtOAc. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na_2SO_4 , filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept puis Hept/AcOEt : 20/1) 61.05 g de composé **88** (rendement 92 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : Huile jaune

Microanalyses :

$\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{SiBr}$	Calculé (%) : C : 49.86	H : 6.97	O : 13.28
	Trouvé (%) : C : 49.29	H : 6.87	

Données spectrales :

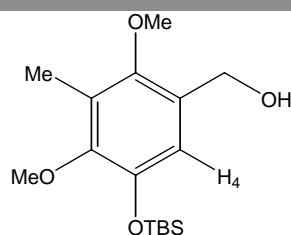
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): 6.88 (s, H_4), 3.74 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 0.99 (s, 9H), 0.17 (s, 6H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 250 MHz): 149.1, 145.8, 127.1, 121.8, 60.4, 50.9, 25.7, 8.9, -4.6 ppm.

Masse (ESI: $\text{M}+\text{Na} = 383$ et 385) m/z: calculé: 383.1 ($\text{M}+\text{Na}$), trouvé: 385.1 ($\text{M}+\text{Na}$).

IR (cm^{-1} , CHCl_3): ν 2933, 2859, 1602, 1471, 863, 670.

Synthèse de [5-tert-butyl-diméthyl-silanyloxy)-2,4-diméthoxy-3-méthyl-phenyl]-méthanol **89**



Mode opératoire :

A une solution de 35.6 g (98.9 mol) de **88** dans le THF sec à -78°C est ajouté 68 mL (109 mol, 1.1 éq, 1.6M dans l'hexane) de BuLi goutte à goutte. Après 10 min d'agitation est ajouté goutte à goutte 8.5 mL (109 mol, 1.1 éq) de DMF sec sous argon. La solution est agitée pendant 30 min à -78°C puis est remontée à 0°C pendant 1 heure. Après hydrolyse avec une solution de NH_4Cl saturée, le mélange est extrait avec EtOAc. Les phases organiques

combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées à sec pour fournir 37 g d'aldéhyde brut. Ce dernier est dissout dans 300 mL de EtOH à 0 °C puis est ajouté 4.11 g (109 mol, 1.1 éq) de NaBH₄. Le mélange est agité à température ambiante pendant 1 heure puis est hydrolysé avec de l'eau et HCl 10% et est extrait avec EtOAc. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl saturée, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 20/1 puis 10/1 et 5/1) 23.3 g de composé **89** (rendement 76 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : Huile jaune

Microanalyses :

C₁₆H₂₈O₄Si	Calculé (%) : C : 61.50	H : 9.03	O : 20.48
	Trouvé (%) : C : 61.52	H : 8.82	

Données spectrales :

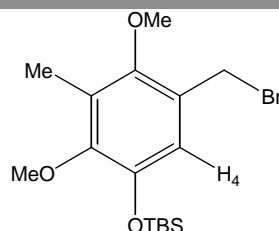
RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz): 6.67 (s, H₄), 4.50 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.73 (s, 6H), 2.19 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.16 (s, 6H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 250 MHz): 150.9, 145.1, 118.1, 61.3, 61.0, 59.8, 25.7, 9.5, -4.6 ppm.

Masse (ESI) m/z: 335.1 (M+Na).

IR (cm⁻¹, CHCl₃): ν 3605, 2932, 2859, 1600, 1483, 1342, 1065.

Synthèse de(5-bromométhyl-2,4-diméthoxy-3-méthyl-phénoxy)-tert-butyl-diméthylsilane **90**



Mode opératoire :

A une solution de 70 mg (0.22 mmol) de **89** dans CH₂Cl₂ sec sous argon est ajouté 0,3 mg (0.01 mmol, 0.02 éq) d'imidazole et 0.9 mL (0.09 mmol, 0.4 éq) de PBr₃. La solution est agitée pendant 1 heure à température ambiante puis est diluée avec CH₂Cl₂, hydrolysée avec

de l'eau et extraite avec CH_2Cl_2 . Après hydrolyse avec NH_4Cl saturée, le mélange est extrait avec CH_2Cl_2 . Les phases organiques combinées sont lavées avec NaHCO_3 , NaCl , séchées sur Na_2SO_4 , filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 20/1) 72 mg de composé **90** (rendement 86 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : Solide blanc, PF = 27 °C

Microanalyses :

$\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{SiBr}$	Calculé (%) : C : 51.19	H : 7.25	O : 12.79
	Trouvé (%) : C : 51.39	H : 7.55	

Données spectrales :

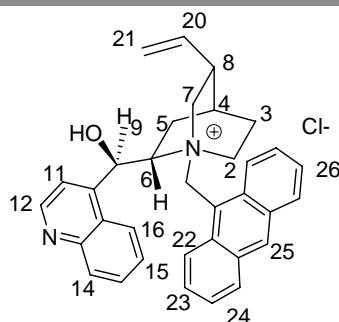
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): 6.72 (s, H_4), 4.53 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.02 (s, 9H), 0.20 (s, 6H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 250 MHz): 151.4, 150.8, 145.2, 125.9, 119.9, 59.9, 28.8, 25.7, 9.7, -4,5 ppm.

Masse (ESI) m/z: 295.5 [(M-Br)+H].

IR (cm^{-1} , CHCl_3): ν 2932, 2859, 1601, 1482, 1345, 1063.

Synthèse de chlorure de N-9-anthracénylméthylcinchonidium 99



Mode opératoire :

A une solution de cinchonidine (3.91, 13.3 mmol) dans le toluène (40 mL) est ajouté le 9-(chlorométhyl)anthracène (3.15 g, 13.9 mmol, 1.05 éq). La solution est agitée pendant 2 heures à reflux puis est refroidie à température ambiante, diluée dans Et_2O et filtrée. Les

cristaux sont séchés pour donner le composé **99** sous la forme d'un solide jaune (6.70 g, rendement 97 %)

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : Solide jaune, PF = 168 °C, $[\alpha]_D = -368$, $c = 0.8$ g/L dans CHCl_3 . $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{ClO}$

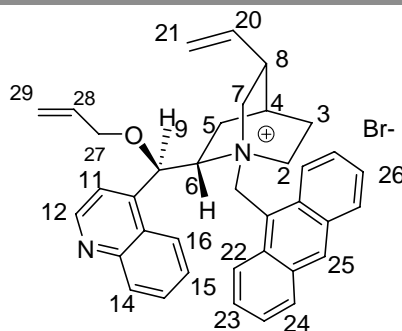
Données spectrales :

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 9.06 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H_{12}), 8.85 (m, 2H, H_{14} , H_{17}), 8.71 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H_{11}), 8.21 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, H_{24}), 8.02 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, H_{24}), 7.96 (s, 1H, H_{26}), 7.63 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H_{16}), 7.60 (m, 1H, H_9), 7.56 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H_{15}), 7.38 (m, 1H, H_{10}), 7.24 (m, 4H, H_{22} , H_{23}), 7.20 (m, 2H, H_{25}), 6.83 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H, H_{10}), 6.67 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H, OH), 5.42 (m, 1H, H_{20}), 5.25 (dd, $J = 1.0, 17.0$ Hz, 1H, H_{21}), 4.89 (dd, $J = 1.3, 10.5$ Hz, 1H, H_{21}), 4.71 (m, 2H, H_7), 4.07 (bd, $J = 12.9$ Hz, 1H, H_6), 2.56 (dd, $J = 10.7, 12.8$ Hz, 1H, H_2), 2.40 (t, $J = 11.1$ Hz, 1H, H_2), 2.12 (bs, 1H, H_8), 1.80 (m, 2H, H_3), 1.68 (bs, 1H, H_4), 1.09 (m, 1H, H_5), 0.99 (m, 1H, H_5) ppm.

Masse (FAB⁺) m/z : calculé (M-Cl) 485, trouvé 485.

IR (cm^{-1} , CHCl_3) : ν 3500, 2500, 1625, 1589, 1571, 1509, 1478, 1462, 1451, 1422, 1265, 1062.

Synthèse de sel de cinchonidine **100**



Mode opératoire :

A une solution de chlorure de *N*-9-anthracénylméthylcinchonidinium **99** (4.94, 9.50 mmol) dans CH_2Cl_2 (40 mL) sont ajoutés du bromure d'allyle (2.5 mL, 28.9 mmol, 3 éq) et KOH aq 50 % (5 éq). La solution est agitée pendant 4 heures à température ambiante, diluée avec de l'eau, extraite avec CH_2Cl_2 . Les phases organiques sont séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et évaporées. Après recristallisation ($\text{Et}_2\text{O}/\text{MeOH}$), le composé **100** (5.6 g) est obtenu sous forme de cristaux oranges (rendement 97 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

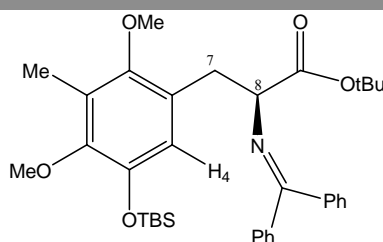
Aspect : critaux oranges, PF = 195 °C, $[\alpha]_D = -320$, $c = 0.45$, CHCl_3 . $\text{C}_{37}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{BrO}$

Données spectrales :

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 9.02 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H, H_{12}), 8.89 (s, 1H, H_{14}), 8.76 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H_{17}), 8.57 (m, 1H, H_{11}), 8.44 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H_{16}), 8.25-8.19 (m, 3H, H_{26} , H_{24}), 7.95-7.92 (m, 3H, H_{22} , H_{15}), 7.79-7.77 (m, 2H, H_{23}), 7.65-7.61 (m, 2H, H_{25}), 6.95 (bs, 1H, H_9), 6.42-6.37 (m, 2H, H_{28} , H_{20}), 5.88 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, H_{21}), 5.64-5.60 (m, 2H, H_{29} , H_{21}), 5.54 (dd, $J = 1.2, 10.5$ Hz, 1H, H_{29}), 5.00 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H, H_7), 4.96 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, H_7), 4.56-4.39 (m, 4H, H_{27} , H_{10}), 3.78 (m, 1H, H_6), 3.24 (t, $J = 12.2$ Hz, 1H, H_2), 2.90 (dd, $J = 5.9, 10.8$ Hz, 1H, H_2), 2.48 (m, 2H, H_4 , H_8), 2.17 (m, 1H, H_3), 1.96 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H, H_3), 1.60 (m, 2H, H_5) ppm.

Masse (FAB+) m/z : calculé (M-Br) 525, trouvé 525.

IR (cm^{-1} , CHCl_3) : ν 3504, 3082, 2950, 2884, 1646, 1641, 1625, 1588, 1509, 1450, 1067, 996.

Synthèse de 101A**Mode opératoire :**

A une solution de 1.0 g (3.74 mmol, 1.1 éq) de tert-butylglycinate benzophenone imine, 0.2 g (0.34 mmol, 0.1 éq) de bromure de O(9)-allyl-N-9-anthracenylcynchonidium et 5 g (34 mmol, 10 éq) de $\text{CsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ dans 5 mL CH_2Cl_2 sec à -78 °C sous argon est ajouté une solution de **90** (1.4 g, 3.4 mmol) dans 5 mL de CH_2Cl_2 . La solution est agitée pendant 24 heures à -78 °C puis est diluée avec Et_2O , hydrolysée avec de l'eau et extraite avec Et_2O . Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl , séchées sur Na_2SO_4 , filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt: 20/1) 2.2 g de composé **101A** (rendement 100 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : Huile jaune, $\text{C}_{35}\text{H}_{47}\text{NO}_5\text{Si}$

Données spectrales :

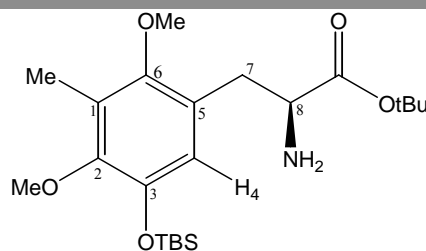
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 7.57 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.34-7.25 (m, 6H), 6.61 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 6.44 (s, 1H, H₄), 4.17 (dd, J = 3.6 et 9.7 Hz, 1H, H₈), 3.69 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.30 (dd, J = 3.8 et 13.3 Hz, 1H, H₇), 2.91 (dd, J = 9.5 et 13.3 Hz, 1H, H₇), 2.13 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), -0.03 (s, 3H), -0.04 (s, 3H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) : 171.0, 151.6, 144.4, 128.1, 127.7, 126.6, 124.9, 120.5, 80.9, 66.7, 60.4, 59.9, 33.7, 28.1, 25.6, 18.1, 9.6, -4.7 ppm.

Masse (ESI) m/z : 590.3 (M+H), 612.3 (M+Na).

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 3030, 2959, 2932, 1726, 1481, 1259, 1235, 1152, 1066.

Synthèse de 2-amino-3-[5-(tert-butyl-diméthyl-silanyloxy)-2,4-diméthoxy-3-méthyl-phenyl]-propionique acid tert-butyl ester **101**

**Mode opératoire :**

A une solution de **101A** (2.2 g, 3.4 mmol) dans 10 mL de THF est ajouté 5 mL d'eau et 5 mL d'acide acétique. La solution est agitée pendant 2 heures à température ambiante puis est basifiée par addition d'une solution saturée de NaHCO₃. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 10/1 puis 1/1) 1.385 g de composé **101** (rendement 96 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : Huile jaune, $[\alpha]_D = + 4.5$, c = 1.9, CHCl₃, C₂₂H₃₉NO₅Si

Microanalyses :

C ₂₂ H ₃₉ NO ₅ Si	Calculé (%) : C : 62.08	H : 9.24	N : 3.29.
	Trouvé (%) : C : 61.97	H : 9.34	N : 3.07.

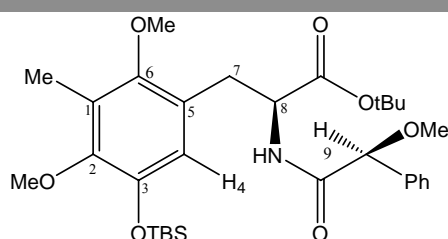
Données spectrales :

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 6.52 (s, 1H, H_4), 3.72 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.62 (dd, $J = 5.5$ et 8.5 Hz, 1H, H_8), 2.98 (dd, $J = 5.5$ et 13.5 Hz, 1H, H_7), 2.65 (dd, $J = 8.6$ et 13.5 Hz, H_7), 2.18 (s, 3H), 1.62 (brs, 2H), 1.41 (s, 9H), 0.99 (s, 9H), 0.16 (s, 6H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) : 179.0, 151.6, 148.8, 144.7, 125.9, 125.4, 80.9, 60.5, 59.8, 55.7, 35.9, 28.0, 25.7, 18.1, 9.8, -4.6 ppm.

Masse (ESI) m/z : 426.2 ($\text{M}+\text{H}$).

IR (cm^{-1} , CHCl_3) : ν 3621, 2975, 2931, 2898, 1724, 1482, 1211, 1151, 1061.

Synthèse de 103**Mode opératoire :**

A une solution de **101** (0.016 g, 0.037 mmol) dans 0.25 mL de CH_2Cl_2 est ajouté 7.2 mg d'acide (S)-methylmandelique (0.043 mmol, 1.15 équ) et 9 mg d' EDCI (0.047 mmol, 1.25 équ). La solution est agitée pendant 10 heures à température ambiante puis est filtrée sur silice puis évaporée à sec pour fournir 21 mg de composé **103** (rendement 100 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : Huile jaune, $[\alpha]_{\text{D}} = +34.5$, $c = 2.0$, CHCl_3 . **$\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{NO}_6\text{Si}$**

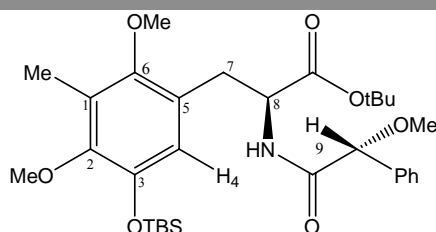
Données spectrales :

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 7.63 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, NH), 7.27 (m, 5H, HAr), 6.52 (s, 1H, H_4), 4.59 (s, 1H, H_9), 4.57 (dd, $J = 6.9$ et 14.5 Hz, 1H, H_8), 3.74 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.41 (s, 3H, OMe), 2.98 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_7), 2.22 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.00 (s, 9H), 0.14 (s, 6H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) : 170.9, 170.5, 151.4, 149.1, 144.9, 137.1, 128.9, 128.2, 127.2, 125.3, 124.6, 119.8, 83.9, 81.8, 60.6, 59.8, 57.4, 53.5, 32.2, 27.9, 25.7, 18.2, 9.8, 1.0, -4.6 ppm.

IR (cm^{-1} , CHCl_3) : ν 3414, 2931, 1730, 1685, 1482, 1239, 1156, 1063, 871, 839.

Synthèse de 104



Mode opératoire :

A une solution de **101** (0.017 g, 0.04 mmol) dans 0.25 mL de CH_2Cl_2 est ajouté 7.6 mg d'acide (R)-methylmandelique (0.046 mmol, 1.15 éq) et 9.6 mg d' EDCI (0.05 mmol, 1.25 éq). La solution est agitée pendant 10 heures à température ambiante puis est filtrée sur silice puis évaporée à sec pour fournir 20 mg de composé **104** (rendement 91 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : Huile jaune, $[\alpha]_D = -20.9$, $c = 2.1$, CHCl_3 , $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{NO}_6\text{Si}$

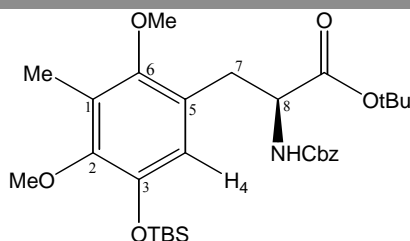
Données spectrales :

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 7.59 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, NH), 7.44 – 7.30 (m, 5H, HAr), 6.55 (s, 1H, H_4), 4.62 (dd, $J = 7.4$ et 14.2 Hz, 1H, H_8), 4.55 (s, 1H, H_9), 3.74 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.30 (s, 3H, OMe), 3.03 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_7), 2.22 (s, 3H), 1.32 (s, 9H), 1.02 (s, 9H), 0.19 (s, 6H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) : 170.6, 170.3, 151.5, 149.1, 144.9, 137.2, 128.4, 128.3, 127.2, 125.2, 124.8, 119.8, 83.9, 81.7, 60.6, 59.8, 57.3, 53.7, 32.4, 27.8, 25.7, 18.2, 9.8, -4.6 ppm.

IR (cm^{-1} , CHCl_3) : ν 3414, 2931, 1730, 1685, 1482, 1239, 1156, 1063, 871, 839.

Synthèse de 2-benzoyloxycarbonyl-3-[5-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-2,4-dimethoxy-3-methyl-phenyl]-propionic acid tert-butyl ester 83



Mode opératoire :

A une solution de **101** (9.59 g, 22.5 mmol) dans le dioxanne (50 mL) est ajouté 15 mL d'une solution saturée de NaHCO₃ et CbzOSu (6.74 g, 27.0 mmol, 1.2 éq). La solution est agitée à température ambiante pendant 6 heures puis est diluée dans l'eau. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 10/1) 12.629 g de composé **83** (rendement 100 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : Huile jaune, $[\alpha]_D = -2.3$, $c = 0.4$, CHCl₃. C₃₀H₄₅NO₇Si

Données spectrales :

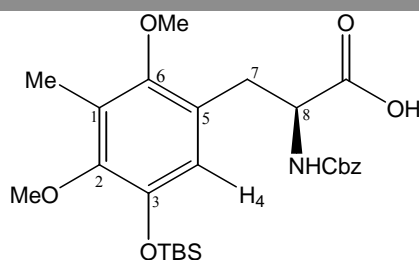
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 7.32 (m, 5H, H_{Ar}), 6.49 (s, 1H, H₄), 5.59 (d, J = 7.5 Hz, 1H, NH), 5.06 (s, 2H), 4.38 (dd, J = 7.6 et 13.6 Hz, 1H, H₈), 3.71 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.93 (m, J = 7.1 Hz, 2H, H₈), 2.17 (s, 3H), 1.38 (s, 9H), 0.98 (s, 9H), 0.14 (s, 6H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) : 171.1, 128.4, 127.9, 119.9, 81.8, 66.6, 60.5, 59.8, 55.5, 32.6, 27.9, 25.7, 18.2, 9.8, -4.6 ppm.

Masse (HRMS) m/z (M+Na) calculé : 582.2863, trouvé : 582.2862.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 3432, 3029, 2932, 1717, 1483, 1237, 1064.

Synthèse de 2-benzyloxycarbonyl-3-[5-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-2,4-dimethoxy-3-methyl-phenyl]-propionic acid **140A**



Mode opératoire :

A une solution de **83** (12.6 g, 22.5 mmol) dans du dichlorométhane (46 mL) est ajouté 9.1 mL de triéthylsilane (5.6 mmol, 2.5 éq) et 22 mL de TFA (29 mmol, 13 éq). La solution est agitée à température ambiante pendant 4 heures puis est évaporée à sec pour donner 11 g de composé **140A** (rendement 100 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : Huile jaune, $[\alpha]_D = +3.6$, $c = 0.1$, CHCl₃. C₂₆H₃₇NO₇Si

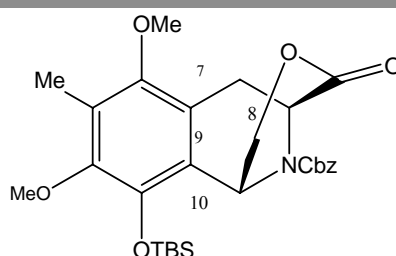
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 7.31 (m, 5H, HAr), 6.46 (s, 1H, H₄), 5.68 (d, J = 7.3 Hz, 1H, NH), 5.06 (s, 2H), 4.52 (m, 2H, H₈ et H₁₁), 4.13 (m, 2H, H₁₀), 3.72 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.99 (m, 2H, H₇), 2.17 (s, 3H), 0.99 (s, 9H), 0.14 (s, 6H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) : 171.1, 128.4, 123.8, 119.8, 101.2, 66.7, 63.8, 60.5, 59.8, 55.1, 54.1, 53.8, 25.7, 18.2, 9.9, -4.6 ppm.

Masse (ESI) m/z : calculé: 614.2 (M+Na), trouvé 614.2.

IR (cm^{-1} , CHCl_3) : ν 3016, 2958, 2933, 1719, 1483, 1261.

Synthèse de 141



Mode opératoire :

A une solution de **140** (6.792 g, 11.5 mmol) dans le CH_2Cl_2 sec (350 mL) est ajouté à 0 °C 2.07 mL d'eau (115 mmol, 10 éq) et 14.5 mL de trifluoroborane diéthyléthérate (115 mmol, 10 éq). La solution est agitée à 0 °C pendant 10 minutes puis est ajoutée lentement une solution aqueuse saturée de Na_2CO_3 . La phase aqueuse est extraite avec AcOEt et les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na_2SO_4 . Le mélange est dissout dans du CH_2Cl_2 sec (700 mL) puis est ajouté du tamis moléculaire 4Å (70 g) et 23.9 mL de trifluoroborane diéthyléthérate (188 mmol, 16 éq). La solution est agitée à 0 °C pendant 10 minutes puis à température ambiante pendant 5 heures puis est ajoutée lentement une solution aqueuse saturée de Na_2CO_3 . La phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na_2SO_4 , filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt: 5/1) 5.45 g de composé **141** (rendement 90 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : Huile jaune, $[\alpha]_{\text{D}} = -11.2$, $c = 0.9$, CHCl_3 .

Microanalyses :

C₂₂H₃₉NO₅Si	Calculé (%) : C : 63.73	H : 7.07	N : 2.65.
	Trouvé (%) : C : 63.76	H : 7.36	N : 2.33.

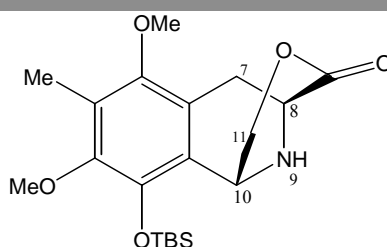
Données spectrales :

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 7.35-7.33 (m, 5H, HAr), 5.66 et 5.50 (2s, 1H, H₁₀), 5.18 (s, 1H), 5.13 (m, 1H, H₈), 4.67 (dd, J = 3.5 et 10.4 Hz, 1H, H₉), 4.43 (dd, J = 3.5 et 10.4 Hz, 1H, H₉), 3.63 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.10 (m, 2H, H₇), 2.17 (s, 3H), 1.03 et 0.84 (s, 9H), 0.26 et -0.09 (s, 6H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) : 168.4, 153.2, 151.0, 148.6, 135.4, 129.0, 128.6, 128.5, 125.3, 122.2, 121.7, 73.9, 68.4, 67.9, 60.0, 52.4, 51.6, 45.5, 44.8, 28.1, 27.6, 26.1, 25.9, 25.7, 18.5, 18.4, 9.6, -3.5, -4.6, -5.0 ppm.

Masse (HRMS) m/z : (M+Na) calculé : 550.2237, trouvé : 550.2224.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 3015, 2957, 2934, 1742, 1705, 1466, 1301.

Synthèse de 143**Mode opératoire :**

A une solution de **141** (5.93 g, 11.2 mmol) dans AcOEt (80 mL) est ajouté 0.59 g de Pd/C (10 %). La solution est mise sous atmosphère d'hydrogène (1 atm) et agitée à température ambiante pendant 6 heures. Le mélange est filtré sur célite puis est évaporé à sec pour donner 4.46 g de composé **143** (rendement 100 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : Huile jaune, $[\alpha]_D = -61.0$, $c = 0.9$, CHCl₃. **C₂₀H₃₁NO₅Si**

Données spectrales :

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 4.68 (dd, J = 3.7 et 10.3 Hz, 1H, H₁₁), 4.45 (m, 2H, H₁₀ et H₁₁), 4.18 (dd, J = 1.2 et 5.2 Hz, 1H, H₈), 3.65 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.07 (dd, J = 1.8 et 17.4 Hz,

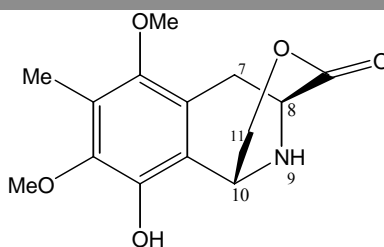
^1H , H_7), 2.96 (dd, $J = 6.1$ et 17.5 Hz, 1H , H_7), 2.18 (s, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.30 (s, 3H), 0.12 (s, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) : 170.8, 150.9, 148.3, 141.4, 124.5, 124.2, 122.3, 75.5, 60.1, 60.0, 52.4, 44.9, 29.0, 26.1, 18.6, 9.6, -3.5, -4.5 ppm.

Masse (HRMS) m/z : ($\text{M}+\text{Na}$) calculé : 416.1869, trouvé : 416.1863.

IR (cm^{-1} , CHCl_3) : ν 3016, 2957, 2934, 1733, 1465, 1351, 1251, 1202, 1072.

Synthèse de 144



Mode opératoire :

A une solution de **143** (0.14 g, 0.265 mmol) dans THF (3 mL) est ajoutée une solution de TBAF dans THF (1M, 0.398 mL, 0.398 mmol, 1.5 éq). La solution est agitée à $0\text{ }^\circ\text{C}$ pendant 20 minutes puis est ajoutée une solution aqueuse saturée de NH_4Cl . La phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na_2SO_4 , filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 1/1) 61 mg de composé **144** (rendement 87 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : Solide blanc, $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_5$

Données spectrales :

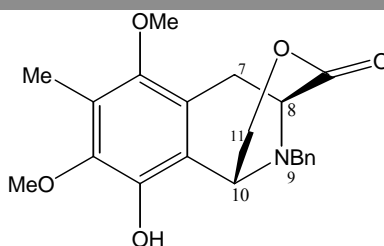
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 4.68 (dd, $J = 3.7$ et 10.3 Hz, 1H , H_{11}), 4.45 (m, 2H , H_{10} et H_{11}), 4.18 (dd, $J = 1.2$ et 5.2 Hz, 1H , H_8), 3.65 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.07 (dd, $J = 1.8$ et 17.4 Hz, 1H , H_7), 2.96 (dd, $J = 6.1$, 17.5 Hz, 1H , H_7), 2.18 (s, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.30 (s, 3H), 0.12 (s, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) : 170.9 (CO), 149.7 (C_{IV}), 144.1 (C_{IV}), 141.7 (C_{IV}), 123.5 (C_{IV}), 122.7 (C_{IV}), 119.2 (C_{IV}), 75.3 (C_{11}), 61.0 (OMe), 60.3 (OMe), 52.6 (C_8), 44.6 (C_{10}), 29.0 (C_7), 9.7 (CH_3) ppm.

Masse (HRMS) m/z : ($\text{M}+\text{Na}$) calculé : 302.1004, trouvé : 302.1010.

IR (cm^{-1} , CHCl_3) : ν 3016, 2957, 2934, 1733, 1465, 1351, 1251, 1202, 1072.

Synthèse de **146**



Mode opératoire :

A une solution de **144** (15 mg, 0.054 mmol) dans du DMF sec (0.25 mL) est ajouté 8 mg de carbonate de potassium (0.059 mmol, 1.1 équ) et 7 μ L de bromure de benzyle (0.059 mmol, 1.1 équ). La solution est agitée à 60 °C pendant 3 heures puis est diluée dans l'eau. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 2/1) 15 mg de composé **146** (rendement 75 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : Huile jaune, $[\alpha]_D = -71.3$, $c = 0.9$, CHCl₃. C₂₁H₂₃NO₅

Données spectrales :

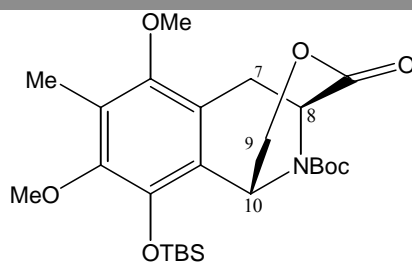
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 7.33 (m, 5H, H_{Ar}), 5.56 (s, 1H, OH), 4.78 (dd, J = 3.8 et 10.0 Hz, 1H, H₁₁), 4.38 (d, J = 10.3 Hz, 1H, H₁₁), 4.19 (d, J = 3.4 Hz, 1H, H₁₀), 3.95 (dd, J = 5.7 Hz, 1H, H₈), 3.79 (s, 3H), 3.72 (d, J = 2.8 Hz, 2H, CH₂Ph), 3.69 (s, 3H), 3.12 (dd, J = 6.3 et 17.9 Hz, 1H, H₇), 2.62 (m, 1H, H₇), 2.25 (s, 3H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) : 171.4 (CO), 149.6 (C_{IV}), 144.1 (C_{IV}), 142.6 (C_{IV}), 137.1 (C_{IV}), 128.9 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 123.4 (C_{IV}), 122.5 (C_{IV}), 117.4 (C_{IV}), 73.5 (C₁₁), 61.1 (OMe), 60.4 (OMe), 56.8 (C₈), 55.6 (CH₂Ph), 48.6 (C₁₀), 23.0 (C₇), 9.8 (CH₃) ppm.

Masse (HRMS) m/z : (M+Na) calculé : 392.1474, trouvé : 392.1451.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 3536, 3016, 2939, 1731, 1672, 1464, 1412, 1313, 1253, 1208, 1045.

Synthèse de 147



Mode opératoire :

A une solution de **141** (0.125 g, 0.237 mmol) dans AcOEt (4 mL) est ajouté 57 mg de Boc₂O (0.26 mmol, 1.1 éq) et 12 mg de Pd/C (10 %). La solution est agitée sous hydrogène à température ambiante pendant 24 heures. La solution est filtrée sur célite puis est évaporée à sec pour donner 0.117 g de composé **147** (100 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : Huile jaune, $[\alpha]_D = -11.6$, $c = 1.0$, CHCl₃. C₂₅H₃₉NO₇Si

Données spectrales :

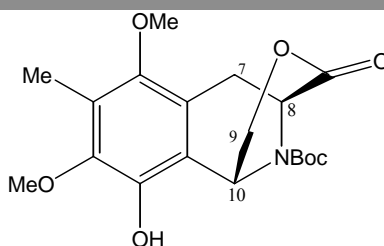
RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : 5.57 et 5.42 (2s, 1H, H₁₀), 5.21 et 5.03 (m, 1H, H₈), 4.64 (m, J = 10.8 Hz, 1H, H₉), 4.45 (d, J = 10.3 Hz, 1H, H₉), 3.65 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.08 (m, 2H, H₇), 2.16 (s, 3H), 1.46 (s, 9H, Boc), 1.00 (s, 9H, SitBu), 0.32 (s, 3H, SiCH₃), 0.17 et 0.20 (2s, 3H, SiCH₃) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) : (présence de rotamères) 169.0 (CO), 152.7 (C_{IV}), 152.4 (C_{IV}), 151.2 (C_{IV}), 148.8 (C_{IV}), 141.4 (C_{IV}), 125.2 (C_{IV}), 123.7 (C_{IV}), 123.0 (C_{IV}), 122.2 (C_{IV}), 82.0 et 81.5 (C-tBu), 74.3 et 74.0 (C₁₁), 60.2 (OMe), 52.9 et 51.4 (C₈), 46.2 et 44.3 (C₁₀), 28.6 et 28.0 (tBu), 27.6 et 25.9 (C₇), 26.4 (tBu), 18.7, 9.8 (CH₃), -3.3 (SiCH₃), -4.2 (SiCH₃) ppm.

Masse (HRMS) m/z : (M+Na) calculé : 516.2393, trouvé : 516.2372.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 3016, 2958, 2860, 1740, 1697, 1465, 1414, 1308, 1250, 1162, 1121, 1078.

Synthèse de 148



Mode opératoire :

A une solution de **147** (4.14 g, 8.39 mmol) dans THF (50 mL) est ajoutée une solution de TBAF dans THF (1M, 9.23 mL, 9.23 mmol, 1.1 éq). La solution est agitée à 0 °C pendant 20 minutes puis est ajoutée une solution aqueuse saturée de NH₄Cl. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 3/1) 3.17 g de composé **148** (rendement 100 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : Solide blanc, $[\alpha] = -5.3$, $c = 0.8$, CHCl₃. C₁₉H₂₅NO₇

Données spectrales :

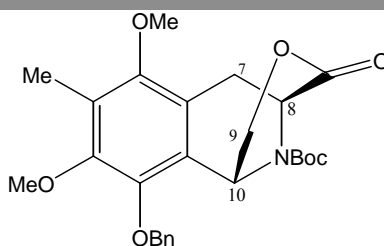
RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : 6.10 et 5.63 (2s, 1H, H₁₀), 5.88 et 5.42 (m, 1H, OH), 5.13 (m, 1H, H₈), 4.72 (m, 1H, H₉), 4.51 (m, 1H, H₉), 3.74 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.10 (m, 2H, H₇), 2.21 (s, 3H), 1.55 (s, 9H, Boc) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) : 169.1 (CO), 152.7 (CO), 149.7 (C_{IV}), 144.4 (C_{IV}), 142.0 (C_{IV}), 123.9 (C_{IV}), 122.4 (C_{IV}), 117.6 (C_{IV}), 81.7 (C-tBu), 74.0 (C₉), 61.0 (OMe), 60.3 (OMe), 53.0 et 51.5 (C₈), 45.8 et 44.1 (C₁₀), 28.4 (tBu), 28.0 (C₇), 9.7 (CH₃) ppm.

Masse (HRMS) m/z : (M+Na) calculé : 402.1529, trouvé : 402.1486.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 3536, 3020, 2942, 1739, 1698, 1467, 1415, 1336, 1306, 1215, 1162, 1041.

Synthèse de 149



Mode opératoire :

A une solution de **148** (3.17 g, 8.36 mmol) dans du DMF sec (50 mL) est ajouté 1.38 g de carbonate de potassium (10 mmol, 1.2 éq) et 1.19 mL de bromure de benzyle (10 mmol, 1.2 éq). La solution est agitée à 60 °C pendant 3 heures puis est diluée dans l'eau. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 4/1) 3.416 g de composé **149** (rendement 87 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : Huile jaune, $[\alpha]_D = +2.0$, $c = 0.7$, CHCl₃. C₂₆H₃₁NO₇

Données spectrales :

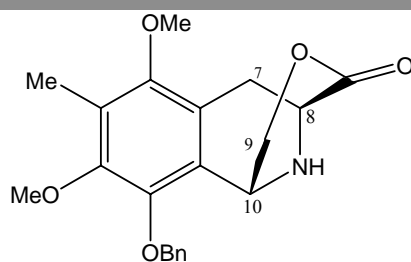
RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : 7.44-7.38 (m, 5H, H_{Ar}), 5.56 et 5.40 (2s, 1H, H₁₀), 5.12 (m, 2H, CH₂Ph), 4.87 (m, 1H, H₈), 4.66 (m, 1H, H₉), 4.37 (m, 1H, H₉), 3.82 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.10 (m, 2H, H₇), 2.22 (s, 3H), 1.48 (s, 9H, Boc) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) : (présence de rotamères) 169.0 (CO), 152.6 (CO), 152.8 (C_{IV}), 150.7 (C_{IV}), 144.9 (C_{IV}), 144.7 (C_{IV}), 137.4 (C_{IV}), 128.8 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 125.8 (C_{IV}), 124.7 (C_{IV}), 122.7 (C_{IV}), 122.3 (C_{IV}), 81.7 (C-tBu), 74.9 (CH₂Ph), 74.7 (C₉), 60.2 (OMe), 60.6 (OMe), 52.8 et 51.3 (C₈), 46.1 et 44.4 (C₁₀), 28.4 (tBu), 28.0 (C₇), 9.5 (CH₃) ppm.

Masse (HRMS) m/z : (M+Na) calculé : 492.1998, trouvé : 492.1988.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 3022, 2939, 1739, 1698, 1456, 1414, 1313, 1127, 1127, 1204, 1162, 1112.

Synthèse de 150



Mode opératoire :

A une solution de **149** (3.416 g, 7.28 mmol) dans du dichlorométhane sec (30 mL) sont ajoutés 10 mL de TFA. La solution est agitée à température ambiante pendant 30 min puis est évaporée à sec pour donner 2.687 g de composé **150** (rendement 100 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : Huile jaune, $[\alpha]_D = -18.3$, $c = 3.3$, CHCl_3 . $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_5$

Données spectrales :

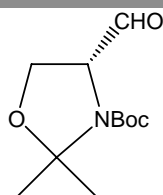
RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : 7.36 (m, 5H, HAr), 5.18 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, CHPh), 4.99 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, CHPh), 4.64 (dd, $J = 3.7$ et 10.4 Hz, 1H, H_9), 4.38 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, H_9), 4.28 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, H_{10}), 4.17 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, H_8), 3.82 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.08 (dd, $J = 1.4$ et 17.4 Hz, 1H, H_7), 2.95 (dd, $J = 6.1$ et 17.4 Hz, 1H, H_7), 2.23 (s, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) : 169.7 (CO), 151.7 (C_{IV}), 149.2 (C_{IV}), 143.6 (C_{IV}), 136.4 (C_{IV}), 127.5 (CHAr), 127.1 (CHAr), 126.7 (CHAr), 125.3 (C_{IV}), 124.1 (C_{IV}), 121.4 (C_{IV}), 75.1 (CH_2Ph), 73.4 (C_9), 59.3 (OMe), 59.0 (OMe), 51.3 (C_8), 43.9 (C_{10}), 27.9 (C_7), 8.4 (CH_3) ppm.

Masse (HRMS) m/z : (M+H) calculé : 370.1654, trouvé : 370.1658.

IR (cm^{-1} , CHCl_3) : ν 2942, 1753, 1668, 1467, 1414, 1344, 1253, 1175, 1071.

Synthèse de l'aldéhyde de Garner 167



Mode opératoire :

A une solution du D-sérine (15 g, 0.15 mol) dans du MeOH sec (180 mL) sont ajoutés 10.4 mL de SOCl_2 (0.15 mol, 1 éq). La solution est agitée 2 heures à température ambiante puis à reflux pendant 15 heures. Le solvant est évaporé sous vide puis du méthanol (150 mL) est ajouté et évaporé à nouveau sous vide. Le résidu blanc est trituré dans l'éther pour éliminer les traces d'HCl. Le produit est dissous dans du dichlorométhane sec (350 mL) puis est ajouté 60 mL de Et_3N (0.43 mol, 3 éq) et 34.3 g de Boc_2O (0.157 mol, 1.1 éq). La solution est agitée à température ambiante pendant 15 heures. La réaction est neutralisée avec 100 mL d'une solution 1N de KHSO_4 . La phase organique est séparée, lavée avec une solution 5 % de NaHCO_3 , 10% d'acide citrique puis NaCl saturé. Les phases organiques combinées sont séchées sur Na_2SO_4 puis évaporées pour donner (30.1 g, 96 %).

Le produit brut est dissous dans l'acétone sec (500 mL) puis est ajouté 145 mL de diméthoxypropane (0.117 mol, 8.5 éq) et 1 mL de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (7.8 mmol, 0.06 éq). La solution est agitée à température ambiante pendant 4 heures puis évaporée sous vide. Le mélange est repris dans du dichlorométhane et lavé avec un mélange NaHCO_3 sat/ H_2O (1/1), NaCl saturé. Les phases organiques combinées sont séchées sur Na_2SO_4 puis évaporées pour donner (35.9 g, 100 %).

A une suspension de LiCl sec (11.7 g, 0.27 mol) et NaBH_4 (10.4 g, 0.27 mol) dans EtOH pur (190 mL) à 0 °C est ajouté goutte à goutte une solution d'ester (35.9 g, 0.137 mol) dans du THF anhydre (140 mL). La solution est agitée à température ambiante pendant 24 heures. Le mélange est filtré puis évaporé, repris dans EtOAc , lavé avec NaCl saturé. Les phases organiques combinées sont séchées sur Na_2SO_4 puis évaporées pour donner (28.6 g, 90 %).

A une solution de $(\text{COCl})_2$ (7.1 mL, 82 mmol, 1.2 éq) dans du dichlorométhane sec (100 mL) est ajouté à -78 °C une solution de DMSO (12.2 mL, 171 mmol, 2.5 éq) dans du dichlorométhane (20 mL). La solution est agitée à -78 °C pendant 15 minutes puis est ajoutée une solution d'alcool (15.8 g, 68.6 mmol) dans du dichlorométhane sec (40 mL) La solution est agitée à -78 °C pendant 15 minutes puis est ajoutée à -78 °C 29 mL de Et_3N (206 mmol, 3 éq). La solution est agitée pendant 1 heure en laissant remonter à température ambiante puis est ajouté 100 mL d'eau. La phase aqueuse est extraite avec CH_2Cl_2 . Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl , séchées sur Na_2SO_4 , filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 5/1) 14.1 g de composé **167** (rendement 90 %).

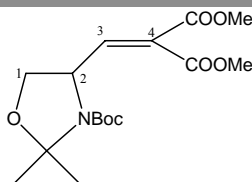
Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : Huile jaune, $[\alpha]_D = -80.0$, $c = 1.0$, CHCl_3 . $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}_4$

Données spectrales :

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 9.34 (2s, 1H, CHO), 3.90 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 1.59 (m, 6H), 1.34 (bs, 9H) ppm.

Synthèse de 2-(3-tert-Butoxycarbonyl-2,2-diméthyl-oxazolidin-4-ylméthylène)-malonic acid diméthyl ester **170**

**Mode opératoire :**

A une solution du produit **167** (6.23 g, 27.2 mmol) dans du DMF sec (50 mL) est ajoutée une quantité catalytique de piperidinium acetate (5.4 mL, 0.1 mol/L in DMF) et du diméthylmalonate (4.4 mL, 38.1 mmol). La solution est agitée à 60 °C pendant 6 heures, puis diluée dans l'eau (40 mL), le mélange est extrait avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont séchées sur Na₂SO₄ puis évaporées pour donner après purification par flash chromatographie (8:1 Heptane/AcOEt) le composé **170** (9.34 g, 100 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : Huile jaune, $[\alpha]_D = -0.2$, $c = 0.6$ mol/l dans CHCl₃. **C₁₆H₂₅NO₇**

Données spectrales :

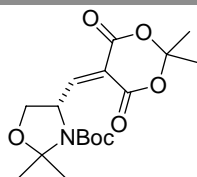
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 6.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H₃), 4.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H₂), 4.20 (dd, J = 7.0 et 9.5 Hz, 1H, H₁), 3.65 (m, 1H, H₁), 3.81 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 1.56 (s, 6H), 1.53 (s, 9H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) : 168.7, 166.9, 164.2, 150.5, 138.6, 97.7, 95.4, 82.0, 65.5, 52.5, 52.4, 51.7, 28.3, 25.4 ppm.

Masse (HRMS) m/z : (M+Na) calculé : 366.1529, trouvé : 366.1539

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 3034, 2984, 2956, 1733, 1700, 1381.

Synthèse de (S)-tert-butyl 2,2-diméthyl-4-((2,2-diméthyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-ylidène)méthyl)oxazolidine-3-carboxylate **180**



Mode opératoire :

A une solution de **167** (450 mg, 1.9 mmol) et une quantité catalytique de D,L-proline (0.05 eq) dans MeCN (10 mL) est ajouté de l'acide de Meldrum (311 mg, 2.2 mmol, 1.1eq). Après 15 heures d'agitation à température ambiante, le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie (6:1 Heptane/AcOEt) pour donner le composé **180** (0.6 g, 86 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : Huile jaune, $[\alpha]_D = +21.0$, $c = 0.8$, CHCl_3 . $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_7$

Données spectrales :

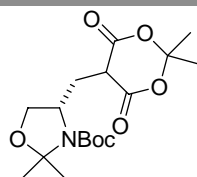
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) :) présence de rotamères δ 7.87 et 7.71 (2d, 1H, $J = 7.7$ et 8.2 Hz), 5.40 (dt, $J = 3.5, 7.5$ Hz, 1H), 4.35 (dd, $J = 9.4, 16.9$ Hz, 1H), 3.82 (dd, $J = 3.5, 9.5$ Hz, 1H), 1.78 et 1.73 (2s, 6H), 1.69 et 1.60 (2s, 3H), 1.55 et 1.45 (2s, 3H), 1.38 (s, 9H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) : présence de rotamères δ 168.6-165.9, 161.4-160.8, 159.8-159.6, 152.3-151.3, 118.7-116.8, 105.6-105.3, 95.3-94.4, 81.0-80.7, 68.0-67.1, 57.1-56.9, 29.3, 27.8, 27.7, 27.5, 27.4, 26.3, 24.8, 23.6 ppm.

Masse (ESI) m/z : (M+Na) calculé : 366.1529, trouvé 366.1539.

IR (cm^{-1} , CHCl_3) : ν 2983, 1737, 1705, 1366, 1281, 1204, 1099.

Synthèse de(S)-tert-butyl 2,2-diméthyl-4-((2,2-diméthyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)méthyl)oxazolidine-3-carboxylate **183**



Mode opératoire :

A une solution de l'oléfine **180** (0.6 g, 1.7 mmol) dans un mélange de solvant (10 mL de *t*BuOH:THF 1:1) est ajouté Pd/C (900 mg) et la suspension est agitée sous atmosphère d' H_2 pendant 24 heures. Après filtration sur célite, la solution est concentrée et le produit **183** est obtenu sous forme d'huile jaune (0.6 g, 100 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : Huile jaune, $[\alpha]_D = +11.6$, $c = 1.2$, $CHCl_3$. $C_{17}H_{25}NO_7$

Données spectrales :

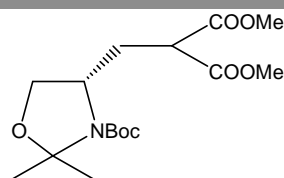
RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 4.39 (bs, 2H), 4.04 (dd, $J = 5.7, 9.1$ Hz, 1H), 3.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.64 (1s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.47 (s, 9H) ppm.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 300 MHz) : δ 166.0, 165.8, 105.2, 94.5, 80.9, 68.9, 55.6, 45.2, 31.5, 28.9, 28.7, 27.8, 26.4, 24.7 ppm.

Masse (ESI) m/z : (M+Na) calculé : 380.1685, trouvé 380.1714.

IR (cm^{-1} , $CHCl_3$) : ν 2978, 1782, 1747, 1678, 1394, 1366, 1282, 1205, 1106, 1057, 961.

Synthèse de (S) 2-(3-tert-Butoxycarbonyl-2,2-diméthyl-oxazolidin-4-ylméthyl)-malonic acid diméthyl ester **184**



Mode opératoire :

Le composé **183** (0.6, 1.7 mmol) est dissous dans du méthanol (5 mL) et la solution est agitée à 70 °C pendant 15 h. La solution est concentrée et dissoute dans l'éther et le diazométhane est ajouté jusqu'à ce que la couleur jaune persiste. L'excès de diazométhane est détruit par une addition d'acide acétique et la solution est concentrée pour fournir après chromatographie (Heptane/AcOEt :6/1) le composé **184** (0.356 g, 61 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : Huile jaune, $[\alpha]_D = +22.9$, $c = 2.1$, $CHCl_3$. $C_{16}H_{27}NO_7$

Données spectrales :

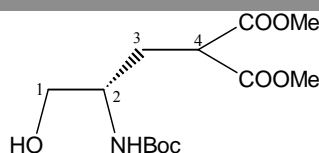
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 4.11 (m, 1H, H₄), 3.96 (m, 2H, H₁), 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.50 (m, 1H, H₂), 2.27 (m, 1H, H₄), 2.24 (m, 1H, H₄), 1.52 (s, 6H), 1.50 (s, 9H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) : 169.7, 169.4, 152.6, 151.7, 94.0, 93.5, 80.2, 67.3, 66.9, 55.4, 52.8, , 48.8, 48.2, 28.4 ppm.

Masse (HRMS) m/z (m + Na) : calculé : 368.1685, trouvé 368.1701.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 3011, 2983, 1733, 1692, 1393, 1368, 1248, 1170.

Synthèse de (S) 2-(2-tert-Butoxycarbonylamino-3-hydroxy-propyl)-malonic acid dimethyl ester **185**

**Mode opératoire :**

Le composé **184** (32 mg, 0.09 mmol) est traité avec 70 % aq. d'acide acétique (2 mL) à 40 °C pendant 5 heures. La solution est concentrée sous pression réduite et l'huile est dissoute dans du dichlorométhane (5 mL) et lavée avec une solution saturée de NaHCO₃ et de l'eau. Les phases organiques combinées sont séchées sur Na₂SO₄ et concentrées sous pression réduite pour fournir le produit **185** (22 mg, 78 %)

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : Huile jaune, [α]_D = + 0.7, c = 0.9, CHCl₃. C₁₃H₂₃NO₇

Données spectrales :

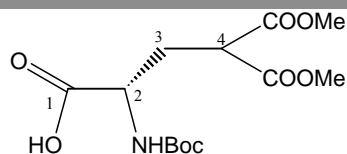
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 4.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H, NH), 3.74 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.67 (m, 1H, H₂), 3.59 (m, 1H, H₁), 3.54 (dd, J = 6.3 et 7.6 Hz, 1H, H₁), 2.39 (bs, 1H, OH), 2.19 (m, 1H, H₃), 2.09 (m, 1H, H₃), 1.44 (s, 9H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) : 170.1, 169.6, 79.7, 65.3, 52.8, 50.9, 48.8, 30.4, 28.3 ppm.

Masse (ESI) m/z : 328.1 (M+Na).

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 340, 3010, 1715, 1741, 1505, 1430, 1363.

Synthèse de (S) 2-tert-Butoxycarbonylamino-4-methoxycarbonyl-pentanedioic acid 5-methyl ester **186**



Mode opératoire :

A une solution à 0 °C de CrO₃ (92 mg, 0.92 mmol) dans H₂SO₄ (1 mL, 3.5 M) est ajouté le composé **185** (0.14 g, 0.46 mmol) dissous dans l'acétone (2 mL). Après 1 heure d'agitation à 0 °C puis 2 heures à température ambiante, quelques gouttes d'isopropanol sont ajoutées. Après addition d'une solution saturée de NaHCO₃ jusqu'à pH 6, le mélange est extrait avec EtOAc. Les phases organiques combinées sont séchées sur Na₂SO₄ et évaporées sous pression réduite pour donner le composé **186** (107 mg, 73 %)

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : Huile jaune, $[\alpha]_D = + 2.2$, $c = 1.2$, CHCl₃. C₁₃H₂₁NO₈

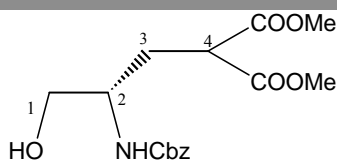
Données spectrales :

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : 6.20 (bs, 1H, H_{acide}), 5.09 (d, J = 7.3 Hz, 1H, NH), 4.39 (m, 1H, H₂), 3.75 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.57 (t, J = 6.8 Hz, 1H, H₄), 2.54 (m, 1H, H₃), 2.25 (m, 1H, H₃), 1.43 (s, 9H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 250 MHz) : 175.5, 169.0, 155.5, 80.4, 52.8, 51.7, 48.3, 31.1, 28.2 ppm.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 3432, 3026, 3015, 1733, 1503, 1437, 1368.

Synthèse de (S) 2-(2-Benzyloxycarbonylamino-3-hydroxy-propyl)-malonic acid dimethyl ester **187**



Mode opératoire :

A une solution de **184** (313 mg, 0.9 mmol) dans du dichlorométhane (6 mL) est ajouté de l'acide trifluoroacétique (2 mL) et la solution est agitée à température ambiante pendant 4 heures. La solution est concentrée sous pression réduite et le mélange est dissous dans du

dioxane (3 mL), et une solution saturée de NaHCO₃ (3 mL) est ajoutée suivi de CbzOSu (271 mg, 1.1 mmol). La solution est agitée à température ambiante pendant 6 h. Après addition d'eau (10 mL), le mélange est extrait avec EtOAc. Les phases organiques combinées sont séchées sur Na₂SO₄, puis évaporées pour donner après purification par chromatographie (Heptane/AcOEt : 1/1) le composé **187** (177 mg, 58 %)

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : Huile jaune, $[\alpha]_D = -0.6$, $c = 1.0$, CHCl₃. **C₁₆H₂₁NO₇**

Données spectrales :

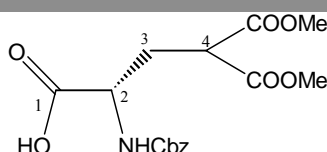
RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) : 7.35 (m, 5H, HAr), 5.09 (s, 2H, CH₂OCO), 5.02 (d, J = 6.3 Hz, 1H, NH), 3.79 (m, 1H, H₂), 3.75 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.68 (m, 1H, H₁), 3.63 (dd, J = 5.0 et 5.2 Hz, 1H, H₁), 2.20 (m, 1H, H₃), 2.20 (m, 1H, H₃) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) : 170.0, 169.6, 156.4, 136.2, 128.5, 128.2, 128.1, 68.1, 66.9, 52.8, 51.4, 48.8, 30.4 ppm.

Masse (HRMS) m/z : (M+Na) calculé : 362.1216, trouvé : 362.1204.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 3432, 3026, 2956, 1731, 1510, 1438, 1232, 1201.

Synthèse de (S) 2-Benzyloxycarbonylamino-4-methoxycarbonyl-pentanedioic acid 5-methyl ester **82**



Mode opératoire :

A une solution à 0 °C de CrO₃ (1.38 g, 13.8 mmol) dans H₂SO₄ (6 mL, 3.5 M) est ajouté le composé **187** (2.34 g, 6.9 mmol) dissous dans l'acétone (25 mL). Après agitation à 0°C pendant 1h, puis à température ambiante pendant 2h, quelques gouttes d'isopropanol sont ajoutées. Après addition d'une solution saturée de NaHCO₃ jusqu'à pH 6, le mélange est extrait avec EtOAc. Les phases organiques sont séchées puis évaporées pour donner le composé **82** (2.32 g, 95 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : Huile jaune, $[\alpha]_D = -0.2$, $c = 1.6$, CHCl_3 . $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_8$

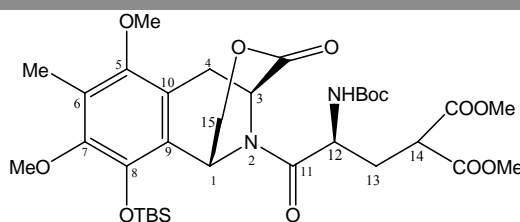
Données spectrales :

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 7.35 (m, 5H, HAr), 5.39 (bs, 1H, NH), 5.11 (s, 2H, CH_2OCO), 4.50 (m, 1H, H_2), 3.74 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.59 (m, 1H, H_4), 2.60 (m, 1H, H_3), 2.27 (m, 1H, H_3) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) : 175.1, 169.5, 169.1, 156.3, 136.1, 128.8, 128.6, 128.5, 128.3, 128.2, 67.4, 52.9, 52.2, 48.4, 31.2 ppm.

Masse (HRMS) m/z : (M+Na) calculé : 376.1008, trouvé : 376.0993.

IR (cm^{-1} , CHCl_3) : ν 3425, 3016, 2956, 1732, 1509, 1438, 1236, 1199, 1061.

Synthèse de 190**Mode opératoire :**

A une solution de **143** (0.055 g, 0.139 mmol) dans du DMF sec (0.6 mL) sont ajoutés 0.06 g d'acide **186** (0.182 mmol, 1.3 éq), 0.122 mL de DIEA (0.7 mmol, 5 éq) et 0.08 g d'HATU (0.210 mmol, 1.5 éq). La solution est agitée à 0 °C pendant 10 heures puis est ajoutée une solution aqueuse saturée de NH_4Cl . La phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na_2SO_4 , filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 5/1) 0.074 g de composé **190** (rendement 77 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : Huile jaune, $[\alpha]_D = +0.8$, $c = 1.5$, CHCl_3 . $\text{C}_{33}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_{12}\text{Si}$

Données spectrales :

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : (présence de rotamères) 6.01 (bs, 1H, NH), 5.34 (m, 1H, H_1), 4.62 (m, 1H, H_{15}), 4.46 (m, 2H, H_1 et H_{15}), 3.81 (s, 3H), 3.75 (m, 1H, H_3 ou H_{12}), 3.73 (m,

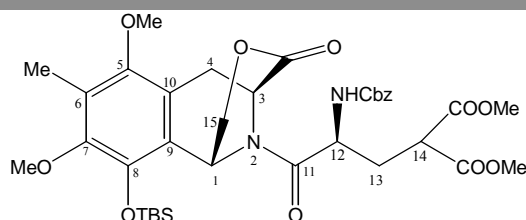
^1H , H_3 ou H_{12}), 3.68 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.56 (m, 1H, H_{14}), 3.33 (m, 2H, H_4), 2.25 (m, 1H, H_{13}), 2.19 (s, 3H), 1.93 (m, 1H, H_{13}), 1.42 (s, 9H), 1.02 (s, 9H), 0.32 (s, 3H), 0.16 (s, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) : (présence de rotamères) 169.3, 169.1, 168.8, 167.4, 150.8, 148.9, 141.7, 125.4, 121.9, 121.5, 80.4, 73.2, 60.2, 60.0, 53.8, 53.0, 52.9, 48.3, 47.7, 43.4, 31.9, 29.7, 28.2, 28.0, 26.1, 22.7, 18.5, 14.1, 9.7, -3.6, -4.7 ppm.

Masse (HRMS) m/z : (M+Na) calculé : 717.3031, trouvé : 717.3041.

IR (cm^{-1} , CHCl_3) : ν 3426, 3026, 3019, 1747, 1654, 1438, 1259, 1163.

Synthèse de **191**



Mode opératoire :

A une solution de **143** (0.104 g, 0.266 mmol) dans du DMF sec (1.5 mL) sont ajoutés 0.141 g d'acide **82** (0.397 mmol, 1.5 éq), 0.231 mL de DIEA (1.322 mmol, 5 éq) et 0.151 g d'HATU (0.397 mmol, 1.5 éq). La solution est agitée à 0 °C pendant 10 heures puis est ajoutée une solution aqueuse saturée de NH_4Cl . La phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na_2SO_4 , filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 5/1) 0.165 g de composé **191** (rendement 85 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : Huile jaune, $[\alpha]_{\text{D}} = + 3.7$, $c = 1.3$, CHCl_3 . **$\text{C}_{36}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_{12}\text{Si}$**

Données spectrales :

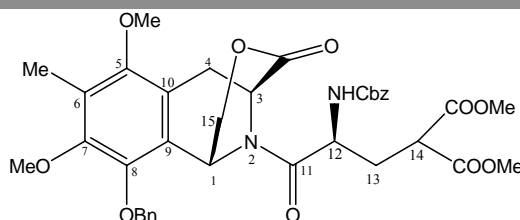
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : (présence de rotamères) 7.35-7.32 (m, 5H, HAr), 5.85 (m, 1H, H_1), 5.60 (bd, 1H, NH), 5.26 (m, 1H, H_3), 4.93 (bs, 2H, CH_2OCO), 4.60 (m, 1H, H_{12}), 4.40 (m, 1H, H_{15}), 4.27 (m, 1H, H_{15}), 3.66-3.40 (bs, 12H, OMe), 3.59 (m, 1H, H_{14}), 3.21 (m, 1H, H_4), 3.17 (m, 1H, H_4), 2.10 (m, 1H, H_{13}), 2.00-2.05 (2s, 3H, CH_3), 1.80 (m, 1H, H_{13}), 0.86 (s, 9H), 0.17 (s, 3H), 0.00 (s, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) : (présence de rotamères) 169.1, 169.0, 168.5, 167.3, 150.8, 148.9, 144.7, 128.7, 128.5, 128.2, 128.1, 125.4, 121.9, 121.5, 73.4, 73.2, 67.3, 60.1, 60.0, 53.8, 53.1, 52.8, 49.0, 47.6, 47.5, 43.4, 43.1, 33.7, -4.7, 33.0, 31.9, 29.7, 29.5, 26.3, 26.1, 22.7, 18.5, 14.1, 9.6, -3.6, ppm.

Masse (HRMS) m/z : (M+Na) calculé : 751.2874, trouvé : 751.2874.

IR (cm^{-1} , CHCl_3) : ν 3417, 3017, 2957, 1736, 1656, 1438, 1231, 1071, 1041.

Synthèse de 192



Mode opératoire :

A une solution de **82** (2.687 g, 7.28 mmol) dans du DMF sec (35 mL) sont ajoutés 3.34 g d'acide **150** (9.46 mmol, 1.3 éq), 6.35 mL de DIEA (36.4 mmol, 5 éq) et 3.6 g d'HATU (9.46 mmol, 1.5 éq). La solution est agitée à 0 °C pendant 10 heures puis est ajoutée une solution aqueuse saturée de NH_4Cl . La phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na_2SO_4 , filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 3/1) 3.417 g de composé **192** (rendement 67 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : Solide blanc, $[\alpha]_D = +28.5$, $c = 0.7$, CHCl_3 . $\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_{12}$

Données spectrales :

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : (présence de rotamères) 7.60-7.32 (m, 5H, HAr), 6.01 et 5.74 (m, 1H, H_1), 5.61 (bd, 1H, NH), 5.48 (m, 1H, H_3), 5.30-5.03 (bs, 4H, CH_2Ph et CH_2OCO), 4.86 et 4.75 (m, 1H, H_{12}), 4.54 (m, 1H, H_{15}), 4.34 (m, 1H, H_{15}), 3.60 (m, 1H, H_{14}), 3.83-3.58 (m, 12H, OMe), 3.33 (m, 1H, H_{14}), 3.14 (m, 1H, H_4), 3.13 (m, 1H, H_4), 2.31 (m, 1H, H_{13}), 2.23 et 2.22 (2s, 3H, CH_3), 1.98 (m, 1H, H_{13}) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) : (présence de rotamères) 168.8, 168.7, 168.6, 168.4, 168.1, 167.6, 166.7, 155.8, 155.5, 152.2, 152.1, 150.3, 150.0, 144.3, 144.0, 137.1, 126.5, 135.4,

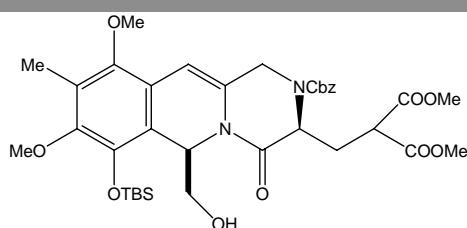
128.4-127.3, 126.0, 125.6, 123.2, 122.9, 121.7, 121.2, 74.2, 73.8, 73.6, 73.4, 66.8, 66.6, 59.9, 59.6, 53.4, 52.8, 52.6, 52.4, 50.0, 49.6, 48.7, 48.4, 48.3, 47.1, 46.8, 43.0, 42.6, 33.6, 33.1, 32.4, 21.4, 30.9, 29.6, 29.0, 28.8, 27.1, 22.2, 13.5, 9.4 ppm.

Masse (HRMS) m/z : (M+Na) calculé : 727.2479, trouvé : 727.2462.

(M+H) calculé : 705.2660, trouvé : 705.2697.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 3022, 3016, 1734, 1656, 1505, 1438, 1234, 1164, 1040.

Synthèse de 198



Mode opératoire :

A une solution de **191** (0.239 g, 0.33 mmol) dans Et₂O sec (2 mL) à -78°C est ajoutée une solution de LiAlH₂(OEt)₂ dans Et₂O (1.9 mL, 0.25 M, 1.5 éq). La solution est agitée à -78 °C pendant 1 heure puis est ajoutée une solution aqueuse saturée de sel de Rochelle. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées à sec. Le brut réactionnel est dissous dans du CH₂Cl₂ (2 mL) puis est ajouté de 0.21 mL de trifluoroborane diéthyléthérate (1.6 mmol, 5 éq). La solution est agitée à température ambiante pendant 2 heures puis est ajoutée lentement une solution aqueuse saturée de Na₂CO₃. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt et les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na₂SO₄ pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 2/1) 0.098 g de composé **198** (rendement 42 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, $[\alpha]_D = +110.1$, $c = 1.3$, CHCl₃, C₃₆H₄₈N₂O₁₁Si

Données spectrales :

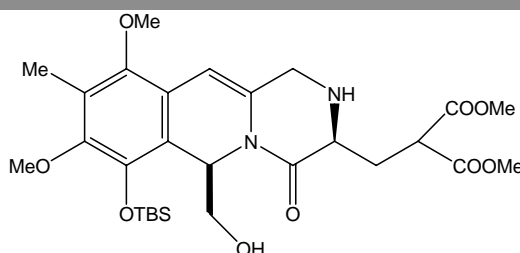
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : (présence de rotamères) 7.35 (m, 5H, HAr), 6.15 (m, 1H), 6.00 (m, 1H), 5.10 (m, 2H), 4.70 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.75-3.50 (m, 12H, 4OMe), 3.51 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.17 (m, 3H), 1.07 (s, 9H), 0.20 (s, 3H), 0.15 (s, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) : (présence de rotamères) 170.1, 169.1, 150.1, 149.0, 142.0, 129.3, 129.1, 128.9, 128.7, 125.7, 119.8, 119.2, 76.8, 68.7, 64.3, 61.9, 60.5, 60.3, 57.0, 53.4, 53.3, 51.2, 49.1, 33.1, 32.4, 30.9, 30.2, 29.9, 26.5, 23.2, 19.1, 14.6, 10.0, - 3.3, - 4.2 ppm.

Masse (HRMS) m/z : (M+Na) calculé : 735.2925, trouvé : 735.2959.

IR (cm^{-1} , CHCl_3) : ν 3018, 2931, 2858, 1733, 1644, 1463, 1418, 1361, 1252.

Synthèse de 201



Mode opératoire :

A une solution de **198** (0.011 g, 0.02 mmol) dans MeOH sec (1 mL) est ajouté Pd/C (10 %). La solution est agitée à température ambiante sous atmosphère d'hydrogène pendant 2 heures. La solution est filtrée sur célite puis évaporée pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 15/1) 4 mg de composé **201** (rendement 60 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, $[\alpha]_D = +119.6$, $c = 0.4$, CHCl_3 , $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_9\text{Si}$

Données spectrales :

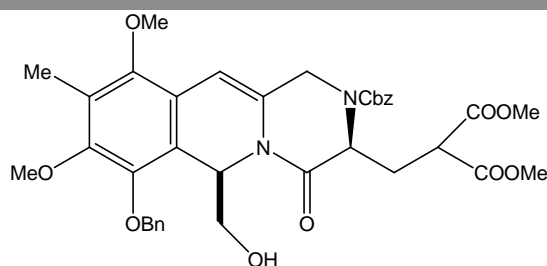
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 6.28 (m, 1H), 6.09 (dt, $J = 1.7, 12.0$ Hz, 1H), 4.95 (ddd, $J = 2.0, 17.0, 26$ Hz, 1H), 4.35 (dd, $J = 4.1, 7.8$ Hz, 1H), 4.21 (dd, $J = 4.6, 8.8$ Hz, 1H), 4.13 (dd, $J = 1.5, 17.0$, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.56 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 0.30 (s, 3H), 0.16 (s, 3H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) : 170.8, 170.2, 168.8, 148.3, 141.7, 127.9, 127.8, 125.5, 119.5, 119.2, 104.0, 103.4, 77.4, 63.3, 63.1, 61.7, 60.1, 56.5, 53.1, 51.4, 50.5, 47.8, 47.7, 41.9, 41.6, 29.9, 29.4, 26.2, 25.3, 25.2, 18.7, 9.7, - 3.6, - 4.5 ppm.

Masse (HRMS) m/z : (M+Na) calculé : 601.2557, trouvé : 601.3.

IR (cm^{-1} , CHCl_3) : ν 3017, 2932, 1698, 1463, 1417, 1344, 1252.

Synthèse de 199



Mode opératoire :

A une solution de **192** (2.668 g, 3.8 mmol) dans Et₂O sec (40 mL) à – 78°C est ajoutée une solution de LiAlH₂(OEt)₂ dans Et₂O (18.2 mL, 0.25 M, 1.5 équ). La solution est agitée à - 78 °C pendant 1 heure puis est ajoutée une solution aqueuse saturée de sel de Rochelle. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées à sec. Le brut réactionnel est dissous dans du CH₂Cl₂ (40 mL) puis est ajouté de 2.4 mL de trifluoroborane diéthyléthérate (18.9 mmol, 5 équ). La solution est agitée à température ambiante pendant 2 heures puis est ajoutée lentement une solution aqueuse saturée de Na₂CO₃. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt et les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na₂SO₄ pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 1/1) 1.029 g de composé **199** (rendement 40 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, $[\alpha]_D = + 114.6$, $c = 0.4$, CHCl₃. **C₃₇H₄₀N₂O₁₁**

Données spectrales :

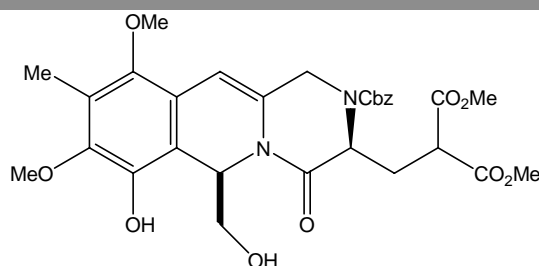
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : (présence de rotamères) 7.46-7.35 (m, 10H, HAr), 6.07 (m, 2H), 5.17-4.97 (m, 4H), 4.84 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.81-3.59 (m, 15H), 3.72 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.20 (m, 3H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) : (présence de rotamères) 169.5, 169.1, 168.8, 166.3, 151.4, 150.1, 147.6, 144.6, 138.5, 137.0, 135.7, 128.4, 128.2, 127.8, 127.1, 125.7, 124.7, 124.4, 123.9, 120.6, 119.1, 102.0, 75.2, 68.1, 64.3, 63.8, 61.4, 60.4, 56.5, 52.8, 51.7, 50.6, 50.4, 48.6, 42.3, 41.2, 39.4, 37.1, 36.8, 34.8, 33.4, 32.7, 31.9, 31.4, 30.7, 30.2, 29.7, 29.5, 29.3, 27.3, 22.9, 14.2, 9.3 ppm.

Masse (HRMS) m/z : (M+Na) calculé : 711.2530, trouvé : 711.2528.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 3690, 3024, 2928, 1732, 1602, 1458, 1264, 1216, 1101, 1006.

Synthèse de 202



Mode opératoire :

A une solution de **198** (0.016 g, 0.02 mmol) dans THF sec (1 mL) à 0 °C est ajoutée une solution TBAF dans THF (0.045 mL, 1 M, 2 éq). La solution est agitée à 0 °C pendant 20 minutes puis est ajoutée une solution aqueuse saturée de NH₄Cl. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 1/1) 0.014 g de composé **202** (rendement 100 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, $[\alpha]_D = +126.4$, $c = 0.4$, CHCl₃. C₃₆H₃₄N₂O₁₁

Données spectrales :

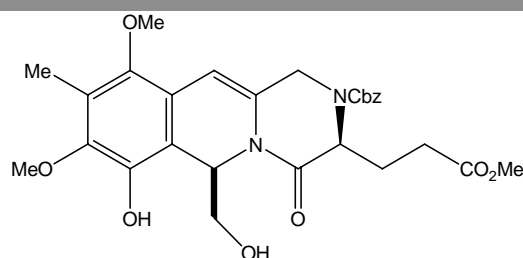
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : (présence de rotamères) 7.34 (m, 5H, HAr), 6.11 (m, 1H), 6.03 (m, 1H), 5.94 (m, 1H), 4.85-4.70 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.77-3.65 (m, 15H), 2.75 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.20 (m, 3H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) : (présence de rotamères) 170.2, 169.8, 149.0, 147.2, 143.6, 130.4, 130.2, 130.0, 125.7, 121.2, 69.9, 65.8, 63.4, 62.7, 62.2, 58.3, 54.6, 52.2, 50.4, 33.7, 33.2, 32.3, 32.0, 31.5, 31.1, 24.5, 22.8, 16.0, 15.9, 11.3 ppm.

Masse (HRMS) m/z : (M+Na) calculé : 621.2060, trouvé : 621.2027.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 2929, 1733, 1261, 1058.

Synthèse de 203



Mode opératoire :

A une solution de **198** (0.023 g, 0.03 mmol) dans THF sec (1 mL) à 0 °C est ajoutée une solution TBAF dans THF (0.064 mL, 1 M, 2 éq). La solution est agitée à 0 °C pendant 20 minutes puis est ajoutée une solution aqueuse saturée de NH₄Cl. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées à sec. Le brut réactionnel est dissous dans un mélange DMSO-H₂O 10% (1 mL) puis est ajouté 3 mg de chlorure de lithium (0.064 mmol, 2 éq). La solution est agitée à 160 °C pendant 2 heures puis est diluée dans un mélange eau-AcOEt. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt et les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, puis Na₂SO₄, pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AE: 1/1) 12 mg de **203** (rendement 67 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, $[\alpha]_D = +49.9$, $c = 0.8$, CHCl₃, C₂₈H₃₂N₂O₉

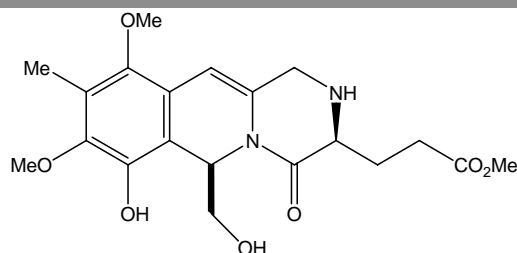
Données spectrales :

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : (présence de rotamères) 7.35 (m, 5H, HAr), 6.13 (m, 1H), 6.00 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 5.12 (m, 2H), 4.78 (m, 2H), 3.97 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.69-3.63 (m, 6H), 2.46 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.04 (m, 1H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) : (présence de rotamères) 170.0, 169.7, 145.3, 128.6, 128.3, 124.4, 123.9, 64.1, 60.9, 57.4, 51.8, 50.4, 31.9, 31.4, 30.5, 30.3, 30.2, 29.7, 29.3, 22.7, 14.1, 9.5 ppm.

Masse (HRMS) m/z : (M+Na) calculé : 563.2006, trouvé : 563.2032.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 3017, 2928, 1702, 1645, 1465, 1262.

Synthèse de 204**Mode opératoire :**

A une solution de **203** (0.011 g, 0.02 mmol) dans MeOH sec (1 mL) est ajouté Pd/C (10 %). La solution est agitée à température ambiante sous atmosphère d'hydrogène pendant 2 heures. La solution est filtrée sur célite puis évaporée pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (CH₂Cl₂/MeOH 15/1) 4 mg de composé **204** (rendement 60 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, $[\alpha]_D = +69.1$, $c = 0.8$, CHCl₃. C₂₀H₂₆N₂O₇

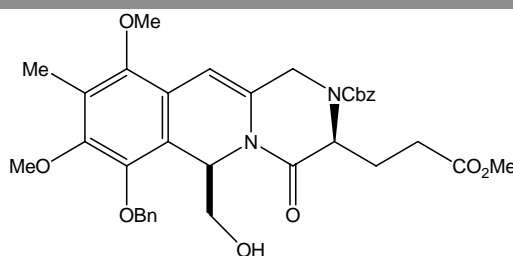
Données spectrales :

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 6.22 (dd, J = 4.7, 8.0 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 3.88 (dd, J = 1.0, 16.1 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.68 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.64 (m, 2H), 3.57 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.46 (dd, J = 4.7, 9.4 Hz, 1H), 2.58 (bs, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.12 (m, 1H) ppm.

Masse (HRMS) m/z : (M+Na) calculé : 429.1638, trouvé : 429.1618.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 3016, 2988, 1731, 1634, 1465, 1417, 1368, 1259.

Synthèse de 205



Mode opératoire :

Le produit **199** (15 mg, 0.02 mmol) est dissous dans un mélange DMSO-H₂O 10% (1 mL) puis est ajouté 2 mg de chlorure de lithium (0.03 mmol, 1.5 éq). La solution est agitée à 160 °C pendant 2 heures puis est diluée dans un mélange eau-AcOEt. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt et les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na₂SO₄. pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 1/2) 9 mg de composé **205** (rendement 67 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, $[\alpha]_D = +168.8$, $c = 0.6$, CHCl₃. C₃₅H₃₈N₂O₉

Données spectrales :

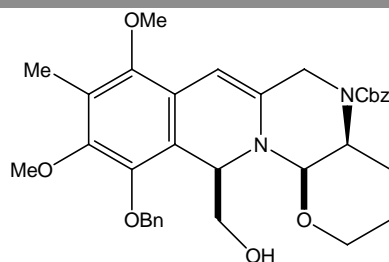
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : (présence de rotamères) 7.47-7.35 (m, 10H), 6.06 (m, 1H), 5.95 (m, 1H), 5.12 (bs, 2H), 5.08 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.74-3.60 (m, 9H), 2.44 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.04 (m, 1H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) : (présence de rotamères) 173.3, 167.4, 167.2, 151.5, 150.2, 144.8, 137.2, 130.0, 129.1, 128.8, 128.4, 125.8, 120.7, 119.6, 102.0, 101.5, 75.4, 68.2, 64.5, 63.8, 61.5, 60.6, 57.5, 51.4, 50.7, 48.8, 42.8, 41.6, 31.6, 30.6, 29.9, 29.5, 29.2, 27.2, 25.8, 22.8, 20.6, 19.2, 14.3, 9.5 ppm.

Masse (HRMS) m/z : (M+Na) calculé : 653.2475, trouvé : 653.2477.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 3013, 2929, 1735, 1703, 1643, 1417, 1347, 1230, 1126, 1065, 1003.

Synthèse de **206**

**Mode opératoire :**

A une solution de **205** (50 mg, 8.0 mmol) dans Et₂O sec (3 mL) à 0 °C est ajoutée une solution de LiAlH(OEt)₃ dans Et₂O (0.63 mL, 0.25 M, 4 éq). La solution est agitée à 0 °C pendant 1 heure puis est ajoutée une solution aqueuse saturée de sel de Rochelle. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées à sec. Après purification sur colonne (Heptane/AcOEt, 1/1), le produit **206** (20 mg) est obtenu avec un rendement de 44 %.

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, [α] = + 47.8, c = 1.2, CHCl₃. C₃₄H₃₈N₂O₇

Données spectrales :

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : (présence de rotamères) 7.45-7.35 (m, 10H), 5.61 et 5.51 (2s, 1H), 5.15 (m, 2H), 5.05 (bd, 2H), 4.66 (m, 1H), 4.51 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 4.16 (m, 1H),

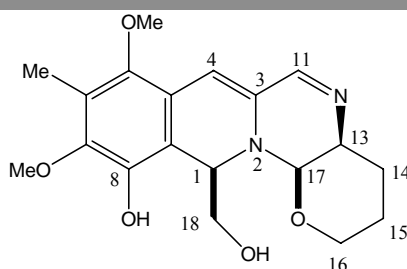
4.05 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.58 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.40 (s, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.02 (m, 1H) ppm.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : (présence de rotamères) 185.8, 149.7, 137.9, 135.9, 128.6, 128.3, 128.1, 125.2, 86.0, 75.1, 67.5, 67.3, 65.8, 62.1, 61.4, 60.8, 60.5, 45.6, 45.4, 30.8, 29.9, 29.5, 23.4, 22.9, 20.2, 14.3, 9.4, 8.7 ppm.

Masse (HRMS) m/z : (M+Na) calculé : 609.2577, trouvé : 609.2607.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 3026, 2931, 1695, 1455, 1413, 1348, 1237, 1214, 1065, 1015.

Synthèse de 208



Mode opératoire :

A une solution de **206** (0.021 g, 0.02 mmol) dans MeOH sec (1 mL) est ajouté Pd/C (10 %). La solution est agitée à température ambiante sous atmosphère d'hydrogène pendant 2 heures. La solution est filtrée sur célite puis évaporée pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (CH₂Cl₂/MeOH 15/1) 4 mg de composé **208** (rendement 36 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, $[\alpha]_D = +37.1$, $c = 0.04$, CHCl₃. **C₁₉H₂₄N₂O₅**

Données spectrales :

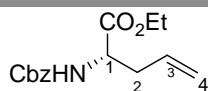
RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) : 8.01 (s, 1H, H₁₁), 5.87 (s, 1H, H₄), 4.75 (dd, J = 2.2, 8.5 Hz, 1H, H₁), 4.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H₁₇), 3.95 (bd, J = 11.5 Hz, 1H, H₁₆), 3.70 (s, 3H, OMe), 3.68 (m, 1H, H₁₈), 3.65 (m, 1H, H₁₆), 3.64 (s, 3H, OMe), 3.45 (bs, 1H, H₁₃), 3.11 (d, J = 12.1 Hz, 1H, H₁₈), 2.41 (bd, J = 13.1 Hz, 1H, H₁₄), 2.14 (s, 3H, CH₃), 1.87 (dt, J = 3.7, 13.1 Hz, 1H, H₁₄), 1.82 (bd, J = 13.1 Hz, 1H, H₁₅), 1.41 (bd, J = 13.9 Hz, 1H, H₁₅) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) : 159.0, 145.4, 141.0, 130.7, 123.4, 121.8, 100.3, 83.8, 67.3, 62.6, 61.6, 61.1, 61.0, 57.4, 30.4, 20.5, 9.6 ppm.

Masse (HRMS) m/z : (M+Na) calculé : 361.1763, trouvé : 361.1756.

IR (cm^{-1} , CHCl_3) : ν 3623, 3025, 3017, 2975, 2928, 1727, 1455, 1391, 1260, 1201, 1046.

Synthèse du benzyl (S)-1-(ethoxycarbonyl)but-3-enylcarbamate **231**



Mode opératoire :

A une solution du sel de phosphonium (0.267 g, 0.75 mmol, 2 éq) dans du THF distillé (1 mL) est ajoutée à température ambiante 1.35 mL de KHMDS (0.67 mmol, 1.8 éq, 0.5 M dans toluène). La solution est agitée température ambiante pendant 30 minutes puis est ajoutée une solution de **230** (0.1 g, 0.37 mmol) dans du toluène distillé (1 mL). La solution est agitée à température ambiante pendant 2 heures puis neutralisée avec une solution saturée de NH_4Cl . La réaction est diluée avec de l'eau et la phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na_2SO_4 , filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 6/1) 0.035 g de composé **231** (rendement 35 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, $[\alpha]_D = +7.3$, $c = 0.4$, CHCl_3 . $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_4$

Données spectrales :

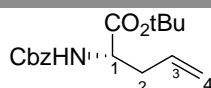
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 7.38-7.35 (m, 5H, HAr), 5.70 (m, 1H, H_3), 5.34 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, NH), 5.17 (bs, 2H, H_4), 5.13 (bs, 2H, CH_2O), 4.46 (m, 1H, H_1), 4.22 (q, $J = 7.0$ Hz, CH_2), 2.56 (m, 2H, H_2), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) : 171.7 (CO), 155.7 (CO), 136.3 (CAr), 132.0 (C_3), 128.5 (CAr), 128.2 (CAr), 128.1 (CAr), 119.3 (C_4), 67.0 (CH_2O), 61.5 (CH_2), 53.3 (C_1), 36.8 (C_2), 14.2 (CH_3) ppm.

Masse (ESI) m/z : (M+Na) calculé : 300.1212, trouvé : 300.1218.

IR (cm^{-1} , CHCl_3) : ν 3434, 3020, 1720, 1510, 1206, 1047.

Synthèse du benzyl (S)-1-(tert-butoxycarbonyl)but-3-enylcarbamate **234**



Mode opératoire :

A une solution de 2.67 g (9.1 mmol, 1.1 équ) de tert-butylglycinate benzophénone imine, 0.43 g (0.83 mmol, 0.1 équ) de bromure de O(9)-allyl-N-9-anthracenylcynchonidium et 12.3 g (0.83 mmol, 10 équ) de CsOH.H₂O dans 10 mL CH₂Cl₂ sec à -78°C sous argon est ajoutée une solution de bromure d'allyle (0.72 mL, 8.3 mmol) dans 5 mL de CH₂Cl₂. La solution est agitée pendant 24 heures à -78°C puis est diluée avec Et₂O, hydrolysée avec de l'eau et extraite avec Et₂O. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées à sec. A une solution du produit dans 10 mL de THF est ajouté 5 mL d'eau et 5 mL d'acide acétique. La solution est agitée pendant 2 heures à température ambiante puis est basifiée par addition d'une solution saturée de NaHCO₃. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées à sec pour fournir 0.803 g de composé. A une solution du produit (0.695 g, 4.1 mmol) dans le dioxanne (7 mL) est ajouté 7 mL d'une solution saturée de NaHCO₃ et CbzOSu (1.22 g, 4.8 mmol, 1.2 équ). La solution est agitée à température ambiante pendant 6 heures puis est diluée dans l'eau. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 10/1) 1.2 g de composé **234** (rendement 57 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, $[\alpha]_D = +27.3$, $c = 2.0$, CHCl₃, C₁₇H₂₃NO₄

Données spectrales :

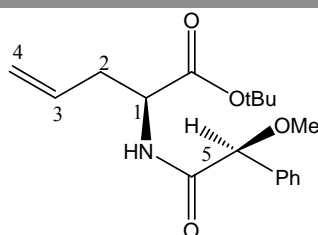
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 7.28 (m, 5H, H_{Ar}), 5.61 (dq, J = 7.2, 17.0 Hz, 1H, H₃), 5.24 (d, J = 7.1 Hz, 1H, NH), 5.06 (m, 1H, H₄), 5.03 (s, 2H, CH₂O), 5.02 (m, 1H, H₄), 4.26 (dd, J = 5.6, 13.5 Hz, 1H, H₁), 2.45 (m, 2H, H₂), 1.36 (s, 9H, tBu) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) : 170.7 (CO), 155.7 (CO), 136.4 (C_{Ar}), 132.2 (C₃), 128.5 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 128.0 (C_{Ar}), 119.1 (C₄), 82.2 (tBu), 66.8 (CH₂O), 53.7 (C₁), 37.0 (C₂), 28.0 (tBu) ppm.

Masse (ESI) m/z : (M+Na) calculé : 328.1525, trouvé : 328.1500.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 3434, 3020, 2982, 1718, 1508, 1351, 1225, 1156, 1058.

Synthèse de 236



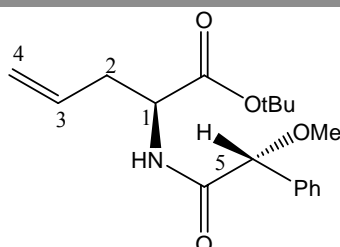
Mode opératoire :

A une solution de **233** (0.019 g, 0.1 mmol) dans 0.5 mL de CH₂Cl₂ est ajouté 21 mg d'acide (S)-methylmandelique (0.12 mmol, 1.15 éq) et 27 mg d' EDCI (0.14 mmol, 1.25 éq). La solution est agitée pendant 10 heures à température ambiante puis est filtrée sur silice puis évaporée à sec pour fournir 33 mg de composé **236** (rendement 94 %).

Données spectrales :

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 7.28 (m, 6H, NH, HAr), 5.64 (m, 1H, H₃), 5.03 (m, 2H, H₄), 4.63 (s, 1H, H₅), 4.58 (m, 1H, H₁), 3.41 (s, 3H, OMe), 2.51 (m, 2H, H₂), 1.50 (s, 9H, tBu) ppm.

Synthèse de 237



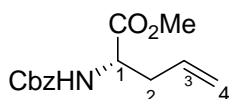
Mode opératoire :

A une solution de **233** (0.019 g, 0.1 mmol) dans 0.5 mL de CH₂Cl₂ est ajouté 21 mg d'acide (R)-methylmandelique (0.12 mmol, 1.15 éq) et 27 mg d' EDCI (0.14 mmol, 1.25 éq). La solution est agitée pendant 10 heures à température ambiante puis est filtrée sur silice puis évaporée à sec pour fournir 33 mg de composé **237** (rendement 94 %).

Données spectrales :

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 7.30–7.26 (m, 6H, NH, HAr), 5.76 (m, 1H, H₃), 5.16 (m, 2H, H₄), 4.64 (s, 1H, H₅), 4.56 (m, 1H, H₁), 3.39 (s, 3H, OMe), 2.61 (m, 2H, H₂), 1.45 (s, 9H, tBu) ppm.

Synthèse du benzyl (S)-1-(methoxycarbonyl)but-3-enylcarbamate **235**



Mode opératoire :

A une solution d'allylglycine (0.97 g, 8.4 mmol) dans du MeOH sec (38 mL) sont ajoutés 4.7 mL de Me₃SiCl (37 mmol, 4.4 éq). La solution est agitée à température ambiante pendant 15 heures. Après évaporation, le produit est dissout dans le dioxanne (10 mL) puis est ajoutée 10 mL d'une solution saturé de NaHCO₃ et CbzOSu (2.53 g, 10.1 mmol, 1.2 éq). La solution est agitée à température ambiante pendant 6 heures puis est diluée dans l'eau. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 10/1) 2.123 g de composé **235** (rendement 96 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, $[\alpha]_D = +19.3$, $c = 0.5$, CHCl₃, C₁₄H₁₇NO₄

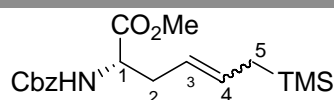
Données spectrales :

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 7.24-7.14 (m, 5H, HAr), 5.57 (m, 1H, H₃), 5.23 (d, J = 7.2 Hz, 1H, NH), 5.01 (m, 2H, H₄), 4.99 (s, 2H, CH₂O), 4.34 (dd, J = 5.9, 13.6 Hz, 1H, H₁), 3.62 (s, 3H, COOMe), 2.42 (m, 2H, H₂) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) : 172.5 (CO), 156.1 (CO), 136.6 (CAr), 132.4 (C₃), 128.9 (CAr), 128.5 (CAr), 128.4 (CAr), 119.7 (C₄), 67.4 (CH₂O), 53.7 (C₁), 52.7 (COOMe), 37.0 (C₂) ppm.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 3434, 3020, 1720, 1508, 1438, 1350, 1214, 1062.

Synthèse du benzyl (S)-1-(methoxycarbonyl)-5-(trimethylsilyl)pent-3-enylcarbamate **240**



Mode opératoire :

A une solution de **235** (0.575 g, 2.2 mmol) dans du dichlorométhane sec (20 mL) sont ajoutés 2.8 mL d'allylsilane (17.5 mmol, 8 éq) et 65 mg de catalyseur d'Hoveyda-Grubbs 2^{ème} génération (0.05 éq). La solution est agitée à reflux pendant 15 heures puis refroidie et diluée dans l'eau. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt: 5/1) 0.658 g de composé **240** (rendement 86 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, $[\alpha]_D = +29.2$, $c = 5.2$, CHCl₃. C₁₈H₂₇NO₄Si

Données spectrales :

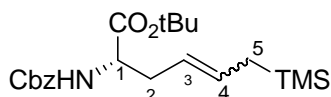
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 7.37 (m, 5H, HAr), 5.54 (m, 1H, H₄), 5.27 (d, J = 7.8 Hz, 1H, NH), 5.13 (m, 3H, H₃ et CH₂O), 4.48 (m, 1H, H₁), 3.71 (s, 3H, COOMe), 2.57 (m, 2H, H₂), 1.48 (m, J = 7.9, 18.0 Hz, 2H, H₅), 0.06, 0.01 (2s, 9H, SiCH₃) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) : 172.8, 172.6, 156.0, 140.0, 136.2, 133.1, 132.3, 130.7, 129.0, 128.8, 122.3, 121.6, 120.3, 67.3, 56.5, 54.1, 54.0, 52.6, 40.0, 36.0, 30.2, 23.4, 19.1, -1.5, -1.7 ppm.

Masse (ESI) m/z : (M+Na) calculé : 372.1607, trouvé : 372.1587.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 3435, 3030, 2956, 1720, 1508, 1439, 1348, 1249, 1061.

Synthèse du benzyl (S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-5-(trimethylsilyl)pent-3-enylcarbamate **241**



Mode opératoire :

A une solution de **234** (0.05 g, 0.16 mmol) dans du dichlorométhane sec (1.5 mL) sont ajoutés 0.21 mL d'allylsilane (1.3 mmol, 8 éq) et 5 mg de catalyseur d'Hoveyda-Grubbs 2^{ème} génération (0.008 mmol, 0.05 éq). La solution est agitée à reflux pendant 15 heures puis refroidie et diluée dans l'eau. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases

organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 10/1) 0.055 g de composé **241** (rendement 86 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, $[\alpha]_D = +14.7$, $c = 0.8$, CHCl₃. C₂₁H₃₃NO₄Si

Données spectrales :

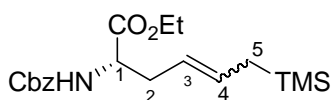
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 7.36 (m, 5H, HAr), 5.52 (m, 1H, H₃), 5.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H, NH), 5.13 (m, 1H, H₄), 5.12 (s, 2H, CH₂O), 4.27 (m, 1H, H₁), 2.48 (m, 2H, H₂), 1.48 (s, 9H, tBu), 1.43 (m, 2H, H₅), 0.01, 0.00 (2s, 9H, SiCH₃) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) : 173.0 (CO), 157.7 (CO), 138.5 (CAr), 133.6 (C₃), 132.0 (CAr), 130.5 (CAr), 130.0 (CAr), 123.5 (C₄), 83.8 (tBu), 68.7 (CH₂O), 56.1 (C₁), 37.8 (C₂), 29.8 (tBu), 25.0 (C₅), 0.1 (SiCH₃) ppm.

Masse (ESI) m/z : (M+Na) calculé : 414.2077, trouvé : 414.2065.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 3433, 3021, 1718, 1507, 1369, 1249, 1153, 1059, 856.

Synthèse du benzyl (S)-1-(ethoxycarbonyl)-5-(trimethylsilyl)pent-3-enylcarbamate **242**



Mode opératoire :

A une solution de **231** (0.021 g, 0.08 mmol) dans du dichlorométhane sec (1 mL) sont ajoutés 0.1 mL d'allylsilane (0.63 mmol, 8 éq) et 3 mg de catalyseur d'Hoveyda-Grubbs 2^{ème} génération (0.05 éq). La solution est agitée à reflux pendant 15 heures puis refroidie et diluée dans l'eau. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 10/1) 0.023 g de composé **242** (rendement 82 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, $[\alpha]_D = +1.6$, $c = 1.3$, CHCl₃. C₁₉H₂₉NO₄Si

Données spectrales :

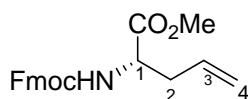
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 7.37 (m, 5H, HAr), 5.52 (m, 1H, H₃), 5.29 (d, J = 5.8 Hz, 1H, NH), 5.14 (m, 1H, H₄), 5.13 (s, 2H, CH₂O), 4.39 (m, 1H, H₁), 4.21 (q, J = 7.0 Hz, 2H, CH₂), 2.49 (m, 2H, H₂), 1.45 (m, 2H, H₅), 1.29 (t, J = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 0.01 (s, 9H, SiCH₃) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) : 173.0 (CO), 157.7 (CO), 138.5 (CAr), 133.6 (C₃), 132.0 (CAr), 130.5 (CAr), 130.0 (CAr), 123.5 (C₄), 83.8 (tBu), 68.7 (CH₂O), 56.1 (C₁), 37.8 (C₂), 29.8 (tBu), 25.0 (C₅), 0.1 (SiCH₃) ppm.

Masse (ESI) m/z : (M+Na) calculé : 386.1764, trouvé : 386.1755.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 3435, 3020, 2957, 1719, 1508, 1343, 1249, 1201, 1059, 858.

Synthèse du (9H-fluoren-9-yl)methyl (S)-1-(methoxycarbonyl)but-3-enylcarbamate **239**

**Mode opératoire :**

A une solution de (S)-allylglycine (0.05 g, 0.43 mmol) dans du MeOH sec (1.5 mL) sont ajoutés 0.24 mL de Me₃SiCl (1.9 mmol, 4.4 éq). La solution est agitée à température ambiante pendant 15 heures. Après évaporation, le produit est dissout dans le dioxane (1 mL) puis est ajoutée 0.5 mL d'une solution saturée de NaHCO₃ et FmocOSu (0.176 g, 0.52 mmol, 1.2 éq). La solution est agitée à température ambiante pendant 5 heures puis est diluée dans l'eau. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 6/1) 0.145 g de composé **239** (rendement 95 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, $[\alpha]_D = +7.7$, c = 0.8, CHCl₃. **C₂₁H₂₁NO₄**

Données spectrales :

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 7.79 (d, J = 7.4 Hz, 2H, HAr), 7.62 (d, J = 7.0 Hz, 2H, HAr), 7.43 (dt, J = 1.1, 7.4 Hz, 2H, HAr), 7.34 (dt, J = 1.1, 7.4 Hz, 2H, HAr), 5.75 (m, 1H, H₃), 5.46

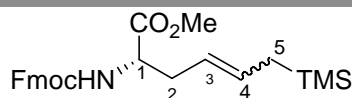
(d, $J = 7.8$ Hz, 1H, NH), 5.18 (bd, $J = 11.4$ Hz, 2H, H_4), 4.52 (dd, $J = 6.2, 13.5$ Hz, 1H, Fmoc), 4.41 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, Fmoc), 4.26 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, H_1), 3.78 (s, 3H, COOMe), 2.59 (m, 2H, H_2) ppm.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 172.2, 155.7, 143.9, 143.8, 141.3, 132.1, 127.7, 125.1, 120.0, 119.3, 67.1, 53.4, 52.4, 47.2, 36.8 ppm.

Masse (ESI) m/z : ($M+\text{Na}$) calculé : 374.1368, trouvé : 374.13.

IR (cm^{-1} , CHCl_3) : ν 3343, 3019, 1721, 1511, 1449, 1348, 1216.

Synthèse du (9H-fluoren-9-yl)methyl (S)-1-(methoxycarbonyl)-5-(trimethylsilyl)pent-3-enylcarbamate **243**



Mode opératoire :

A une solution de **239** (0.13 g, 0.039 mmol) dans du dichlorométhane sec (4 mL) sont ajoutés 0.5 mL d'allylsilane (3.1 mmol, 8 éq) et 16 mg de catalyseur de Grubbs 2^{ème} génération (0.05 éq). La solution est agitée à reflux pendant 15 heures puis refroidie et diluée dans l'eau. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na_2SO_4 , filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 5/1) 0.158 g de composé **243** (rendement 97 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, $[\alpha]_D = +14.1$, $c = 0.6$, CHCl_3 . $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{Si}$

Données spectrales :

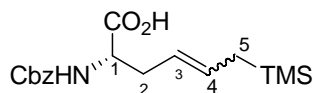
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : (mélange d'isomères) 7.89 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, HAr), 7.63 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H, HAr), 7.40 (dt, $J = 7.4$ Hz, 2H, HAr), 7.31 (dt, $J = 7.4$ Hz, 2H, HAr), 5.60 (m, 1H, H_4), 5.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, NH), 5.08 (m, 1H, H_3), 4.44 (m, 3H, Fmoc et H_1), 4.26 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, Fmoc), 3.78 (s, 3H, COOMe), 2.55 (m, 2H, H_2), 1.50 (m, 2H, H_5), 0.04, 0.03 (2s, 9H, SiMe) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) : (mélange d'isomères) 174.5, 157.7, 145.9, 145.8, 143.3, 134.1, 132.4, 129.7, 127.1, 123.2, 122.0, 69.1, 55.7, 54.3, 49.2, 37.6, 31.9, 25.1, 20.8, 0.2, 0.0 ppm.

Masse (ESI) m/z : (M+Na) calculé : 460.1920, trouvé : 460.1942.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 2952, 1723, 1509, 1449, 1247, 1215, 1055.

Synthèse du benzyl (S)-1-(acid-5-(trimethylsilyl)pent-3-enyl)carbamate **215**



Mode opératoire :

A une solution du **240** (0.33, 0.94 mmol) dans un mélange THF/H₂O (3/1, 4 mL) est ajouté 0.316 g de LiOH.H₂O à 0 °C. La solution est agitée 0 °C pendant 1 heure puis est ajoutée une solution HCl 3N (pH 1) puis une solution NaHCO₃ saturée (pH 7-8). La phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées à sec pour fournir 0.35 g de composé **215** (rendement 100 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, $[\alpha]_D = + 3.9$, c = 0.6, CHCl₃. **C₁₇H₂₅NO₄Si**

Données spectrales :

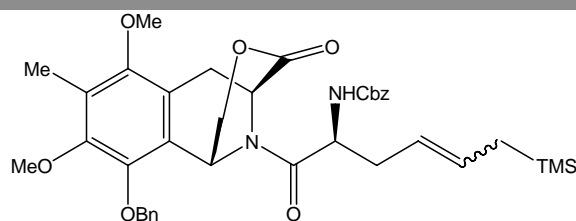
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 10.40 (bs, 1H, H_{acide}), 7.37 (m, 5H, H_{Ar}), 5.54 (m, 1H, H₄), 5.30 (m, 1H, NH), 5.14 (m, 3H, H₃, CH₂O), 4.46 (m, 1H, H₁), 2.55 (m, 2H, H₂), 1.48 (m, 2H, H₅), 0.06, 0.00 (2s, 9H, SiCH₃) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) : 179.1 (CO), 158.0 (CO), 134.6 (C₃), 132.9 (CAr), 130.6 (CAr), 130.0 (CAr), 130.1 (CAr), 122.9 (C₄), 69.2 (CH₂O), 55.5, 55.2 (C₁), 41.3 (C₂), 25.1 (C₅), 0.7, 0.0 (SiCH₃) ppm.

Masse (ESI) m/z : (M+Na) calculé : 358.1451, trouvé : 358.1438.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 3433, 1717, 1508, 1249, 1208, 1043, 858.

Synthèse de 248



Mode opératoire :

A une solution de **150** (0.087 g, 0.24 mmol) dans du DMF sec (1.5 mL) sont ajoutés 0.092 g d'acide **215** (0.28 mmol, 1.2 équ), 0.206 mL de DIEA (1.2 mmol, 5 équ) et 0.116 g d'HATU (0.31 mmol, 1.3 équ). La solution est agitée à 0 °C pendant 10 heures puis est ajoutée une solution aqueuse saturée de NH₄Cl. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 5/1) 0.122 g de composé **248** (rendement 77 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : Huile jaune, $[\alpha]_D = +34.6$, $c = 0.5$, CHCl₃. **C₃₈H₄₆N₂O₈Si**

Données spectrales :

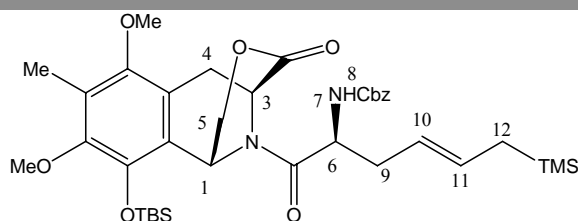
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : (présence de rotamères) 7.50-7.28 (m, 10H, HAr), 5.96-5.80 (m, 1H), 5.59-5.45 (m, 2H), 5.31-5.04 (m, 6H), 4.71-4.46 (m, 2H), 4.41-4.37 (m, 1H), 3.86-3.85 (2s, 3H), 3.71-3.66 (2s, 3H), 3.31-3.10 (m, 2H), 2.52-2.43 (m, 2H), 2.25 (bs, 3H), 1.40 (m, 2H), -0.1 (m, 9H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) : (présence de rotamères) 170.9, 170.1, 169.4, 157.9, 157.7, 152.9, 146.9, 146.8, 130.8, 138.3, 130.9, 130.7, 130.3, 129.9, 125.1, 123.7, 122.8, 79.7, 76.8, 76.7, 69.2, 69.1, 62.4, 62.2, 62.1, 56.1, 55.9, 53.2, 52.5, 51.8, 49.7, 45.6, 31.7, 29.5, 25.0, 24.0, 11.5, 0.5, 0.0 ppm.

Masse (HRMS) m/z : (M+Na) calculé : 709.2921, trouvé : 709.2903.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 3429, 3012, 1717, 1654, 1455, 1249, 1040.

Synthèse de **249**



Mode opératoire :

A une solution de **143** (0.536 g, 1.4 mmol) dans du DMF sec (7 mL) sont ajoutés 0.566 g d'acide **215** (1.7 mmol, 1.2 éq), 1.3 mL de DIEA (7.3 mmol, 5 éq) et 0.717 g d'HATU (1.9 mmol, 1.3 éq). La solution est agitée à 0 °C pendant 10 heures puis est ajoutée une solution aqueuse saturée de NH₄Cl. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 4/1) 0.795 g de composé **249** (rendement 83 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : $[\alpha]_D = + 3.7$, $c = 1.5$, CHCl₃. C₃₇H₅₄N₂O₈Si₂

Données spectrales :

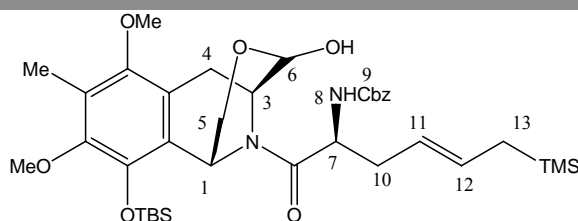
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : (présence de rotamères) 7.41 (m, 5H, H_{Ar}), 6.11 (m, 1H, H₁), 5.88 (m, 1H, H₁₁), 5.83 (m, 1H, H₁₀), 5.63 (m, 2H, H₃, H₁₁), 5.34 (m, 1H, H₃), 5.16 (m, 3H, NH, H₈), 4.69 (m, 2H, H₅, H₆), 3.73 (m, 6H, OMe), 3.38 (m, 1H, H₄), 3.16 (m, 1H, H₄), 2.68 (m, 1H, H₉), 2.49 (m, 1H, H₉), 2.28 (s, 3H), 1.55 (m, 1H, H₁₂), 1.39 (m, 1H, H₁₂), 0.42-0.11 (m, 6H), 0.1- -0.2 (m, 15H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) : (présence de rotamères) 169.3, 167.7, 156.1, 151.4, 151.1, 149.3, 148.8, 141.9, 141.3, 139.4, 139.1, 136.8, 136.4, 128.7, 128.3, 128.1, 125.5, 122.0, 121.5, 73.8, 73.3, 67.3, 67.0, 60.5, 60.3, 54.3, 50.7, 50.2, 47.9, 43.6, 40.2, 32.5, 30.1, 29.8, 27.8, 26.6, 26.3, 23.2, 22.9, 18.8, 10.0, 9.8, -1.1, -1.3, -1.4, -3.3, -4.4 ppm.

Masse (HRMS) m/z : (M+Na) calculé : 733.3316, trouvé : 733.3346.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 2956, 1747, 1422, 1248, 1069, 837.

Synthèse de 250



Mode opératoire :

A une solution de **249** (0.35 g, 0.5 mmol) dans Et₂O sec (5 mL) à -78°C est ajoutée une solution de LiAlH₂(OEt)₂ dans Et₂O (2.4 mL, 0.25 M, 1.2 éq). La solution est agitée à -78 °C pendant 1 heure puis est ajoutée une solution aqueuse saturée de sel de Rochelle. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt :3/1) 0.272 g de composé **250** (rendement 77 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, $[\alpha]_D = -11.0$, $c = 0.2$, CHCl₃. **C₃₇H₅₆N₂O₈Si₂**

Données spectrales :

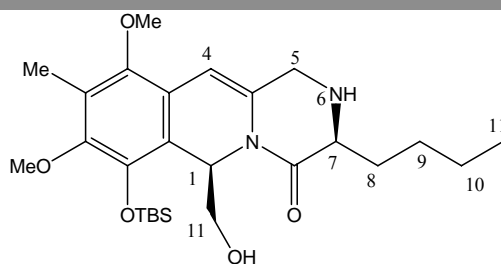
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : (présence de rotamères) 7.40 (m, 5H, H_{Ar}), 5.94-5.73 (m, 3H, H₁, H₁₁, H₆), 5.27-5.05 (m, 4H, H₉, H₃, H₁₁), 4.82 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.81-3.72 (m, 6H), 3.51 (m, 1H, H₄), 3.13 (m, 1H, H₄), 3.01 (m, 1H, H₁₀), 2.62 (m, 1H, H₁₀), 2.45 (m, 1H, H₁₀), 2.29 (s, 3H), 1.54 (m, 2H, H₁₃), 1.16-1.13 (m, 9H), 0.39-0.00 (m, 15H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) : (présence de rotamères) 170.3, 170.1, 169.1, 168.9, 168.7, 156.4, 156.0, 155.8, 150.5, 150.2, 148.2, 147.9, 140.8, 139.3, 136.5, 136.2, 135.9, 133.2, 131.9, 130.4, 128.5, 128.0, 127.9, 124.6, 124.0, 123.8, 123.5, 122.9, 121.2, 120.0, 94.9, 94.0, 93.4, 67.2, 62.0, 59.9, 59.8, 52.7, 49.7, 44.7, 44.0, 40.2, 31.4, 29.7, 26.5, 26.1, 18.6, 9.6, -1.5, -1.8, -2.0, -3.5, -4.6 ppm.

Masse (HRMS) m/z : (M+Na) calculé : 735.3473, trouvé : 735.3475.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 2956, 1747, 1422, 1248, 1069, 837.

Synthèse de 253



Mode opératoire :

A une solution de **250** (0.032 g, 0.04 mmol) dans du CH_2Cl_2 (0.5 mL) est ajouté 0.06 mL d'acide trifluorométhanesulfonique (0.9 mmol, 20 éq). La solution est agitée à 0 °C pendant 2 heures puis sont ajoutées lentement quelques gouttes de pyridine. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt et les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na_2SO_4 puis évaporées pour fournir 9 mg de produit brut. Le produit est dissous dans du MeOH et mis sous atmosphère d'hydrogène en présence de Pd/C. La solution est agitée pendant 3 heures et est filtrée sur célite pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 10/1) 3 mg de composé **253** (rendement 19 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, $[\alpha]_D = +169.9$, $c = 0.1$, CHCl_3 . $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}$

Données spectrales :

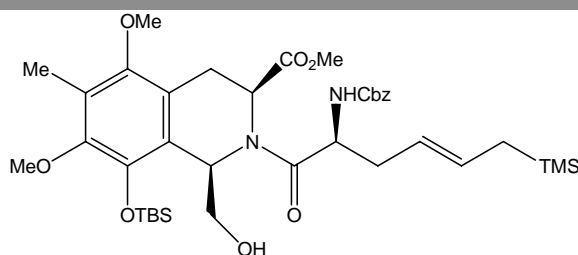
RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) : 6.12 (dd, $J = 8.4, 3.8$ Hz, 1H, H_1), 5.62 (s, 1H, H_4), 3.74 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, H_5), 3.52 (s, 3H, OMe), 3.49 (bd, $J = 3.8$ Hz, 1H, H_{11}), 3.47 (s, 3H, OMe), 3.42 (bd, $J = 10.5$ Hz, 2H, $\text{H}_5, \text{H}_{11}$), 3.28 (dd, $J = 3.7, 9.4$ Hz, 1H, H_7), 2.00 (s, 3H, Me), 1.61 (m, 1H, H_8), 1.52 (m, 1H, H_8), 1.43 (m, 2H, H_9), 1.28 (m, 2H, H_{10}), 0.91 (s, 9H), 0.12 (s, 3H, SiCH_3), 0.00 (s, 3H, SiCH_3) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz) : 149.2 (CAr), 141.9 (CAr), 133.5 (CAr), 125.3 (CAr), 118.9 (CAr), 98.5 (C_4), 64.5 (C_{12}), 61.7 (OMe), 60.3 (OMe), 59.2 (C_7), 50.5 (C_1), 44.8 (C_5), 34.3 (C_8), 26.4 (SitBu), 20.0 ($\text{C}_{10}\text{-C}_9$), 19.0 ($\text{C}_{10}\text{-C}_9$), 14.2 (C_{11}), 9.9 (Me), -3.4 (SiCH_3), -4.4 (SiCH_3) ppm.

Masse (HRMS) m/z : (M+Na) calculé : 499.2, trouvé : 499.2.

IR (cm^{-1} , CHCl_3) : ν 3020, 2980, 1710, 1205, 1080, 1012.

Synthèse de 256



Mode opératoire :

A une solution de **249** (0.06 g, 0.08 mmol) dans du MeOH sec (35 mL) sont ajoutés 7 μ L de SOCl_2 (0.09 mmol, 1.1 éq). La solution est agitée à température ambiante pendant 5 heures puis évaporée à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 5/1) 0.06 g de composé **256** (rendement 85 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : $[\alpha]_D = -51.1$, $c = 1.5$, CHCl_3 . $\text{C}_{38}\text{H}_{58}\text{N}_2\text{O}_9\text{Si}_2$

Données spectrales :

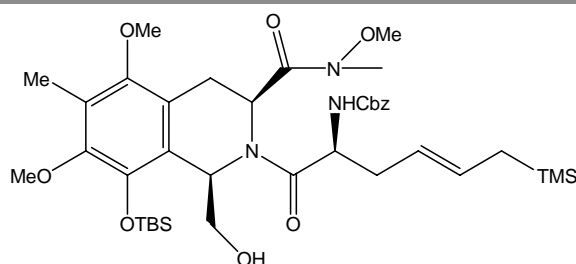
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : (présence de rotamères) 7.32-7.28 (m, 5H, HAr), 5.88 (m, 1H), 5.74 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 5.21 (m, 1H), 5.06 (m, 2H), 4.61 (m, 2H), 4.44 (m, 1H), 3.74-3.58 (m, 9H, OMe), 3.48 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.58 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.41 (m, 2H), 0.92 (m, 9H), 0.20- -0.06 (m, 6H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) : (présence de rotamères) 173.6, 171.9, 155.9, 150.9, 148.6, 142.7, 140.0, 136.7, 136.4, 132.4, 128.8, 128.4, 125.0, 124.3, 123.5, 69.1, 67.3, 60.7, 60.4, 54.8, 53.6, 53.5, 52.9, 52.6, 40.1, 36.1, 27.9, 26.5, 23.4, 23.3, 19.2, 19.0, 9.8, -1.0, -1.6, -3.3, -4.1 ppm.

Masse (HRMS) m/z : (M+Na) calculé : 765.3579, trouvé : 765.3534.

IR (cm^{-1} , CHCl_3) : ν 3010, 2995, 1752, 1453, 1233, 1068, 755.

Synthèse de 257



Mode opératoire :

A une solution de 11 mg d'amine de Weinreb (0.11 mmol, 2.5 éq) dans du THF sec (0.7 mL) est ajoutée à -78 °C 110 µL d'une solution de *i*PrMgCl dans du THF 2M (0,22 mmol, 5 éq). La solution est agitée à -78 °C pendant 5 minutes puis est ajoutée à -78 °C une solution du produit **249** (31 mg, 0.04 mmol) dans du THF sec (0.3 mL). La solution est agitée à -78 °C pendant 2 heures puis 24 heures à température ambiante puis est ajoutée une solution aqueuse saturée de NH₄Cl. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AE: 4/1) 0.018 g de composé **257** (rendement 53 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : $[\alpha]_D = -15.2$, $c = 3.0$, CHCl₃. C₃₉H₆₁N₃O₉Si₂

Données spectrales :

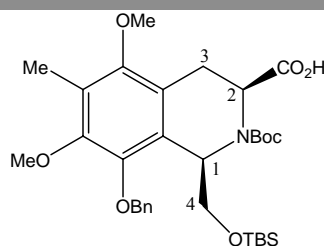
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : (présence de rotamères) 7.26 (m, 5H), 5.91 (m, 1H), 5.68 (m, 1H), 5.57 (m, 2H), 5.42 (m, 1H), 5.14 (m, 1H), 5.00 (m, 3H), 4.87 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 3.88 (m, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.63-3.58 (m, 7H), 3.46 (m, 1H), 3.26 (m, 3H), 3.01 (m, 1H), 2.64 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.47-1.38 (m, 2H), 1.47-1.38 (m, 9H), 0.33-0.28 (m, 15H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) : (présence de rotamères) 174.2, 172.8, 155.6, 150.4, 148.7, 144.5, 144.4, 137.1, 134.8, 128.8, 128.2, 125.1, 122.7, 121.6, 66.8, 66.7, 62.7, 61.7, 61.3, 53.7, 53.5, 51.5, 40.6, 32.5, 30.0, 26.7, 26.4, 23.0, 19.3, 14.5, 10.2, -0.0, -4.5, -3.1, -4.1 ppm.

Masse (HRMS) m/z : (M+Na) calculé : 794.3844, trouvé : 794.3873.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 2953, 1722, 1641, 1412, 1248, 1068, 834, 754.

Synthèse de 258



Mode opératoire :

A une solution de **149** (0.126 g, 0.27 mmol) dans un mélange THF/H₂O 3/1 (3 mL) est ajouté à 0 °C 0.09 g d'hydroxyde de lithium (2.1 mmol, 8 éq). La solution est agitée à température ambiante pendant 3 heures puis est évaporée à sec. Le mélange est dissous dans le DMF puis est ajouté de l'imidazole (6 éq) et TBDMSCl (4 éq) et est agité à température ambiante pendant 24 heures. Après neutralisation avec NH₄Cl, la phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 1/1) 0.123 g de composé **258** (rendement 68 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : Huile jaune, $[\alpha]_D = -1.9$, $c = 0.7$, CHCl₃. C₃₂H₄₇NO₈Si

Données spectrales :

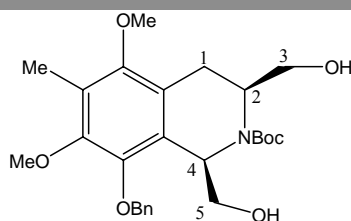
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 7.52-7.30 (m, 5H, HAr), 5.78 (m, 1H, H₁), 4.94 (bs, 2H, CH₂Ph), 4.29 (m, 1H, H₂), 3.80 (m, 1H, H₄), 3.70 (s, 3H, OMe), 3.62 (s, 3H, OMe), 3.55 (m, 1H, H₃), 3.42 (m, 1H, H₄), 2.63 (m, 1H, H₃), 2.16 (s, 3H, Me), 1.38 (s, 9H, Boc), 0.79 (s, 9H, tBu), 0.00 (s, 6H, SiMe) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) : 174.3, 159.4, 152.5, 150.9, 144.8, 137.8, 128.9, 128.5, 125.8, 121.6, 82.2, 75.8, 65.1, 61.3, 60.7, 60.3, 56.9, 49.8, 32.3, 31.8, 30.5, 30.0, 28.6, 28.5, 23.8, 23.0, 18.7, 14.4, 9.8, -5.5, -5.5 ppm.

Masse (HRMS) m/z : (M+Na) calculé : 624.2969, trouvé : 624.2972.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 2929, 1697, 1391, 1215, 1065, 752, 667.

Synthèse de 259



Mode opératoire :

A une solution de **258** (0.046 g, 0.076 mmol) dans du THF distillé (0.4 mL) sont ajoutés à 0 °C 11 µL de Et₃N (0.08 mmol, 1.05 éq) puis 8 µL d'éthyl chloroformate (0.08 mmol, 1.05 éq). La solution est agitée à 0 °C pendant 40 minutes puis filtrée (lavage avec THF) et évaporée. Le produit est dissous dans 0.5 mL d'eau et 14 mg de NaBH₄ (0.38 mmol, 5 éq) sont ajoutés. La solution est agitée à température ambiante pendant 4 heures puis est acidifiée avec HCl 1N. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 2/1) 0.016 g de composé **259** (rendement 44 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : Huile jaune, $[\alpha]_D = +7.1$, $c = 1.4$, CHCl₃.C₂₆H₃₅NO₇

Données spectrales :

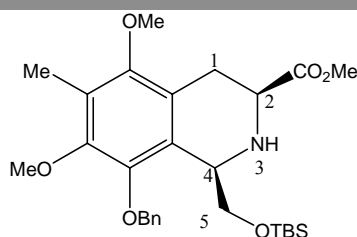
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 7.45-7.30 (m, 5H, HAr), 5.67 (m, 1H), 4.92 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 3.75 (s, 3H, OMe), 3.62 (s, 3H, OMe), 3.46 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.39 (s, 9H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) : 152.2, 150.1, 144.4, 128.6, 128.1, 126.6, 124.8, 122.9, 80.7, 75.1, 64.9, 60.6, 52.8, 28.4, 22.5, 9.4 ppm.

Masse (ESI) m/z : (M+Na) calculé : 496.2, trouvé : 496.2.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 2820, 1683, 1394, 1065, 734.

Synthèse de 260



Mode opératoire :

A une solution de **149** (0.656 g, 1.4 mmol) dans du MeOH sec (7 mL) est ajouté 0.32 mL de SOCl₂ (4.5 mmol, 3 éq). Le mélange est agité à température ambiante pendant 5 heures puis est évaporé à sec. Le produit est dissous dans du DMF sec et est ajouté 0.238 g d'imidazole (3.5 mmol, 2.5 éq) et 0,232 g de TBDMSCl (1.5 mmol, 1.2 éq). La solution est agitée à température ambiante pendant 15 heures puis est neutralisée par ajout d'une solution saturée de NH₄Cl. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AE:6/1) 0.608 g de composé **260** (rendement 84 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : Huile jaune, $[\alpha]_D = -28.3$, $c = 2.6$, CHCl₃. **C₂₈H₄₁NO₆Si**

Données spectrales :

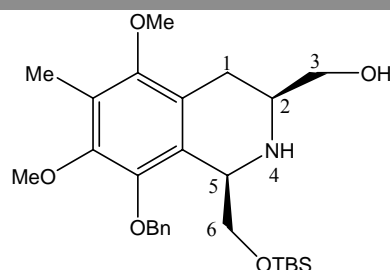
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 7.43 (m, 5H, HAr), 5.18 (d, J = 11.1 Hz, 1H, CHPh), 4.89 (d, J = 11.1 Hz, 1H, CHPh), 4.27 (m, 1H, H₄), 4.16 (dd, J = 2.9, 9.6 Hz, 1H, H₅), 3.99 (dd, J = 5.0, 9.6 Hz, 1H, H₅), 3.90 (s, 3H, OMe), 3.86 (s, 3H, OMe), 3.75 (s, 3H, OMe), 3.48 (dd, J = 3.0, 11.2 Hz, 1H, H₂), 3.26 (dd, J = 2.8, 15.6 Hz, 1H, H₁), 2.58 (dd, J = 11.3, 15.3 Hz, 1H, H₁), 2.29 (s, 3H, Me), 0.85 (s, 9H, tBu), 0.00 (s, 3H, SiMe), -0.09 (s, 3H, SiMe) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) : 174.2, 152.2, 150.4, 145.9, 138.0, 128.8, 128.4, 128.3, 128.0, 125.9, 123.7, 74.9, 66.0, 60.6, 55.8, 55.4, 52.4, 28.6, 26.1, 18.4, 9.6, -5.0, -5.2 ppm.

Masse (HRMS) m/z : (M+H) calculé : 516.2781, trouvé : 516.2775.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 2930, 2854, 1743, 1456, 1410, 1335, 1253, 1109, 1061.

Synthèse de 261



Mode opératoire :

A une solution de **260** (0.154 g, 0.3 mmol) dans Et₂O distillé (3 mL) sont ajoutés à température ambiante 16 µL de MeOH sec (0.39 mmol, 1.3 éq) et 8 mg de LiBH₄ (0.39 mmol, 1.3 éq). La solution est agitée température ambiante pendant 30 minutes puis acidifiée avec HCl 1N et neutralisée avec NaOH (pH 8-9) et la phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 4/1) 0.059 g de composé **261** (rendement 40 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : Huile jaune, $[\alpha]_D = -26.0$, $c = 0.6$, CHCl₃. C₂₇H₄₁NO₆Si

Données spectrales :

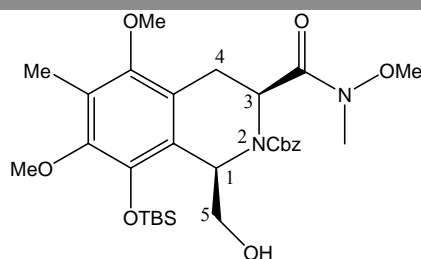
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 7.45 (m, 5H, HAr), 5.22 (d, J = 10.9 Hz, 1H, CHPh), 5.02 (d, J = 10.9 Hz, 1H, CHPh), 4.80 (m, 1H), 4.58 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.31 (dd, J = 3.6, 10.3 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 3.3, 10.3 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H, OMe), 3.80 (m, 1H), 3.76 (s, 3H, OMe), 2.99 (dd, J = 2.5, 15.4 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.00 (s, 3H), -0.13 (s, 3H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) : 151.8, 150.7, 145.0, 137.4, 128.9, 128.7, 128.6, 125.2, 124.7, 75.2, 64.3, 63.0, 62.4, 60.4, 32.3, 31.8, 30.5, 30.0, 29.7, 26.1, 25.8, 23.0, 18.3, 14.5, 9.6, -5.3, -5.5 ppm.

Masse (HRMS) m/z : (M+Na) calculé : 510.2652, trouvé : 510.2650.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 2930, 2856, 1463, 1414, 1254, 1215, 1070.

Synthèse de 267



Mode opératoire :

A une solution d'amine de Weinreb (0.055 g, 0.57 mmol, 5.7 éq) dans du THF anhydre (0.3 mL) est ajoutée à 0 °C une solution de Dibal-H dans du toluène (0.35 mL, 0.56 mmol, 5 éq, 1.6M). La solution est agitée à température ambiante pendant 2 heures puis est ajoutée une solution de **141** (0.059 g, 0.11 mmol) dans du THF anhydre (0.3 mL). La solution est agitée à température ambiante pendant 2 heures puis à 0°C est neutralisée par addition d'eau et d'une solution 1M de KHSO₄ aqueux. La phase aqueuse est extraite avec CH₂Cl₂. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na₂SO₄ puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AE: 3/1) 0.043 g de composé **267** (rendement 65 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : Huile jaune, $[\alpha]_D = -22.7$, $c = 0.2$, CHCl₃. C₃₀H₄₄N₂O₈Si

Données spectrales :

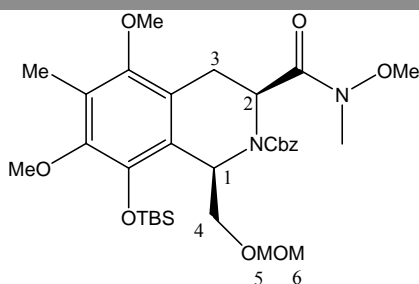
RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz): (présence de rotamères) 7.41 (m, 2H, HAr), 7.37-7.28 (m, 3H, HAr), 5.87 (dd, J = 5.0, 8.1 Hz, 0.4H, H₁), 5.67 (dd, J = 3.3, 8.2 Hz, 0.6H, H₁), 5.25 (d, J = 12.1 Hz, 0.6H, CHPh), 5.11 (d, J = 12.1 Hz, 0.6H, CHPh), 5.03 (m, 0.3H, CHPh), 4.96 (d, J = 11.6 Hz, 0.3H, CHPh), 4.88 (m, 0.6H, H₃), 4.72 (dd, J = 7.3, 11.7 Hz, 0.3H, H₃), 3.95 (s, 3H, OMe), 3.84 (m, 1H, H₃), 3.68, 3.67, 3.65, 3.63 (4s, 6H, OMe), 3.52 (m, 1H, H₄), 3.50, 3.20, 3.12 (3s, 3H, NMe), 2.69 (m, 1H, H₄), 2.21 (s, 3H, Me), 1.11, 0.83 (2s, 9H, tBu), 0.30, 0.24, 0.16, 0.03 (s, 6H, SiMe) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 500 MHz) : (présence de rotamères) 174.7, 174.6, 156.3, 155.5, 149.8, 149.7, 148.5, 148.4, 141.5, 141.2, 136.0, 129.1, 128.5, 128.4, 128.1, 126.4, 125.8, 124.3, 124.2, 121.4, 121.4, 68.3, 67.9, 64.0, 63.9, 61.4, 60.8, 60.5, 59.9, 53.3, 52.9, 52.2, 32.3, 32.1, 26.1, 25.8, 22.9, 18.7, 18.4, 9.7, 9.6, -3.7, -3.8, -4.4, -4.5 ppm.

Masse (HRMS) m/z : (M+Na) calculé : 611.2765, trouvé : 611.2751.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 2980, 1780, 1755, 1492, 1430, 1154.

Synthèse de 268



Mode opératoire :

A une solution de NaH (0.017 g, 0.43 mmol, 1.3 éq, 60 % dans l'huile) dans un mélange Et₂O/DMF anhydre 4/1 (0.4 mL) est ajoutée à 0 °C une solution de **267** (0.193 g, 0.33 mmol) dans Et₂O/DMF. La solution est agitée à 0 °C pendant 20 minutes puis est ajouté 0.033 mL de MOMCl (0.43 mmol, 1.3éq) à 0 °C. La solution est agitée à 0 °C pendant 1 heure puis est neutralisée par addition de MeOH et d'eau. La phase aqueuse est extraite avec EtOAc. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 3/1) 0.167 g de composé **268** (rendement 81 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : Huile jaune, $[\alpha]_D = +10.3$, $c = 0.1$, CHCl₃. **C₃₂H₄₈N₂O₉Si**

Données spectrales :

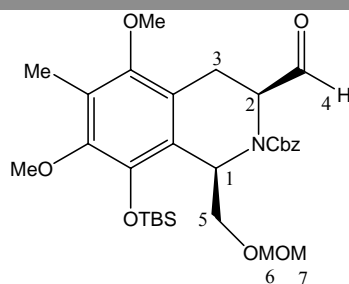
RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) : (présence de rotamères) 7.49-7.38 (m, 5H, H_{Ar}), 5.88 (dd, J = 5.1, 8.7 Hz, 0.5H, H₁), 5.75 (dd, J = 5.7, 8.9 Hz, 0.5H, H₁), 5.31-4.99 (m, 4H, CH₂Ph, H₅), 4.72 (dd, J = 4.9, 12.3 Hz, 0.5H, H₂), 4.54 (dd, J = 5.4, 12.4 Hz, 0.5H, H₂), 4.16 (ddd, J = 5.4, 10.7, 16.0 Hz, 1H, H₄), 3.92 (m, 1H, H₄), 3.93, 3.85, 3.82, 3.75, 3.74, 3.71 (6s, 9H, OMe), 3.50 (ddd, J = 5.6, 14.9, 15.0 Hz, 1H, H₃), 3.36 (m, 1H, H₆), 3.28, 3.24, 3.13 (3s, 3H, NMe), 2.76 (ddd, J = 12.4, 16.8 Hz, 1H, H₃), 2.28 (s, 3H, Me), 0.88, 0.87 (2s, 9H, tBu), 0.05, 0.00 (s, 6H, SiMe) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 500 MHz) : (présence de rotamères) 172.6, 155.6, 155.3, 151.5, 149.8, 143.8, 136.8, 136.0, 129.1, 128.4, 128.3, 128.1, 128.0, 124.5, 122.1, 99.0, 98.9, 68.1, 67.6, 65.2, 64.9, 61.2, 60.9, 60.4, 60.0, 57.9, 57.3, 53.3, 52.9, 51.8, 31.9, 29.7, 29.3, 25.9, 23.8, 22.7, 14.1, 9.4, -5.6, -5.5 ppm.

Masse (HRMS) m/z : (M+Na) calculé : 655.3027, trouvé : 655.3000.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 2990, 1785, 1755, 1498, 1452, 1154.

Synthèse de 266



Mode opératoire :

A une solution de **268** (0.167 g, 0.26 mmol) dans du THF anhydre (2 mL) sont ajoutés à - 40 °C 31 mg de LiAlH₄ (0.79 mmol, 3 équ). La solution est agitée à - 40 °C pendant 2 heures puis est neutralisée par ajout d'une solution de KHSO₄ 10 %. La solution est agitée à température ambiante pendant 30 minutes puis la phase aqueuse est extraite avec EtOAc. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées à sec pour fournir sans purification 0.140 g de composé **266** (rendement 93 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : Huile jaune C₃₀H₄₃NO₈Si

Données spectrales :

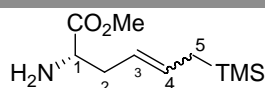
RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) : (présence de rotamères) 9.66 (d, J = 1.9 Hz, 0.5H, H₄), 9.60 (d, J = 2.3 Hz, 0.5H, H₄), 7.43-7.32 (m, 5H, H_{Ar}), 5.76 (t, J = 3.7 Hz, 0.5H, H₁), 5.64 (t, J = 5.0 Hz, 0.5H, H₁), 5.29-5.15 (m, 4H, CH₂Ph, H₆), 4.43 (t, J = 7.0 Hz, 0.5H, H₂), 4.27 (dd, J = 2.4, 7.8 Hz, 0.5H, H₂), 4.07 (dd, J = 3.4, 10.6 Hz, 0.5H, H₅), 3.97 (dd, J = 3.8, 10.5 Hz, 0.5H, H₅), 3.85 (dd, J = 4.0, 11.1 Hz, 0.5H, H₅), 3.69 (m, 0.5H, H₅), 3.75, 3.73, 3.70, 3.67 (4s, 6H, OMe), 3.63, 3.28 (2s, 3H, H₇), 3.16 (m, 1H, H₃), 3.99 (m, 1H, H₃), 2.21, 2.20 (2s, 3H, Me), 0.79, 0.76 (2s, 9H, tBu), -0.07, -0.08, -0.10, -0.12 (4s, 6H, SiMe) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 500 MHz) : (présence de rotamères) 201.1, 200.7, 156.7, 155.7, 152.3, 152.0, 149.6, 143.0, 136.1, 135.8, 128.5, 128.3, 128.2, 128.1, 126.8, 126.1, 124.8, 124.7, 122.1, 121.9, 99.4, 99.3, 68.1, 67.8, 66.3, 66.1, 60.5, 59.9, 57.8, 57.3, 52.2, 52.1, 29.7, 25.8, 21.6, 21.1, 18.3, 14.1, 9.4, 1.0, -5.6, -5.7 ppm.

Masse (HRMS) m/z : (M+Na) calculé : 596.2656, trouvé : 596.2670.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 2990, 1785, 1755, 1498, 1452, 1154.

Synthèse du (S)-methyl 2-amino-6-(trimethylsilyl)hex-4-enoate **265**



Mode opératoire :

A une solution de **243** (0.15 g, 0.34 mmol) dans du DMF sec (3 mL) est ajouté 1 mL de pipéridine. La solution est agitée à température ambiante pendant 20 minutes puis diluée dans l'eau. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt: 2/1) 0.066 g de composé **265** (rendement 89 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, $[\alpha]_D = +0.2$, $c = 0.6$, CHCl₃, C₁₀H₂₁NO₂Si

Données spectrales :

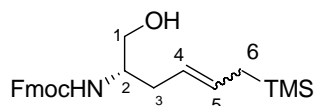
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : (mélange d'isomères) 5.60 (m, 0.3H, H₃), 5.53 (m, 0.6H, H₄), 5.23 (m, 0.3H, H₃), 5.15 (m, 0.6H, H₄), 3.72 (s, 3H, COOMe), 3.49 (m, 1H, H₁), 2.42 (m, 1H, H₂), 2.33 (m, 1H, H₂), 1.49 (m, 2H, H₅), 0.00, -0.02 (2s, 9H, SiMe) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) (mélange d'isomères) 176.2, 176.0, 141.3, 135.5, 131.5, 130.0, 129.6, 126.7, 122.8, 121.8, 57.2, 54.8, 54.7, 54.2, 52.3, 52.2, 42.6, 38.5, 30.0, 23.2, 23.1, 19.0, -1.5, -1.7 ppm.

Masse (ESI) m/z : (M+Na) calculé : 238.1239, trouvé : 238.1266.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 2953, 1739, 1436, 1247, 1215, 991, 839.

Synthèse du (9H-fluoren-9-yl)methyl (S)-1-hydroxy-6-(trimethylsilyl)hex-4-en-2-ylcarbamate **269**



Mode opératoire :

A une solution de **243** (0.378 g, 0.86 mmol) dans Et₂O distillé (8 mL) sont ajoutés à température ambiante 46 μ L de MeOH sec (1.1 mmol, 1.3 eq) et 25 mg de LiBH₄ (1.1 mmol,

1.3 éq). La solution est agitée température ambiante pendant 30 minutes puis acidifiée avec HCl 1N et neutralisée avec NaHCO₃ saturé (pH 7-8) et la phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 5/1) 0.315 g de composé **269** (rendement 89 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, $[\alpha]_D = +3.8$, $c = 1.1$, CHCl₃. C₂₄H₃₁NO₃Si

Données spectrales :

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : (mélange de rotamères et d'isomères) 7.71 (d, J = 7.4 Hz, 2H, HAr), 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 2H, HAr), 7.36 (dt, J = 0.6 et 7.4 Hz, 2H, HAr), 7.25 (dt, J = 1.1 et 7.4 Hz, 2H, HAr), 5.89 (m, 0.5H, H₄), 5.70 (m, 0.5H, H₅), 5.48 (m, 0.5H, H₄), 5.15 (m, 0.5H, H₅), 4.90 (m, 1H, NH), 4.34 (m, 2H, Fmoc), 4.16 (m, 1H, Fmoc), 3.59 (m, 3H, H₁, H₂), 2.26 (m, 2H, H₃), 1.41 (m, 2H, H₆), 0.00, -0.06 (2s, 9H, SiMe) ppm.

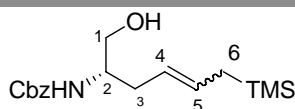
RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) : (mélange de rotamères et d'isomères) 157.1, 157.0, 144.2, 142.0, 141.6, 141.6, 135.1, 131.1, 128.0, 127.4, 125.3, 123.6, 120.3, 67.1, 65.4, 53.4, 52.8, 47.6, 39.9, 35.1, 32.2, 31.7, 30.5, 30.0, 29.7, 23.3, 23.0, 19.1, 14.4, -0.9, -1.4, -1.6 ppm.

Masse (ESI) m/z : (M+Na) calculé : 432.1971, trouvé : 432.2003.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 3400, 2920, 1704, 1247, 839.

Synthèse du benzyl (S)-1-hydroxy-6-(trimethylsilyl)hex-4-en-2-ylcarbamate

269A



Mode opératoire :

A une solution de **235** (0.149 g, 0.043 mmol) dans Et₂O distillé (4 mL) sont ajoutés à température ambiante 26 μL de MeOH sec (0.64 mmol, 1.5 éq) et 13 mg de LiBH₄ (0.55 mmol, 1.3 éq). La solution est agitée température ambiante pendant 30 minutes puis acidifiée avec HCl 1N et neutralisée avec NaHCO₃ saturé (pH 7-8) et la phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées

puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 6/1) 0.134 g de composé **269** (rendement 98 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile, $[\alpha]_D = + 20.7$, $c = 0.4$, CHCl_3 . $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{Si}$

Données spectrales :

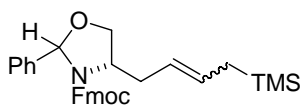
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : (mélange de rotamères et d'isomères) 7.37 (m, 5H, HAr), 5.95 (m, 0.5H, H₄), 5.76 (m, 0.5H, H₅), 5.48 (m, 0.5H, H₄), 5.20 (m, 0.5H, H₅), 5.10 (m, 3H, Cbz et NH), 3.66 (m, 3H, H₁, H₂), 2.83 (m, 1H, OH), 2.25 (m, 2H, H₃), 1.46 (m, 2H, H₆), 0.06, 0.02, 0.01, 0.00 (4s, 9H, SiMe) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) : (mélange de rotamères et d'isomères) 158.8 (CO), 143.7, 138.4 (CAr), 136.5, 132.6 (C₅ ou C₄), 131.1, 130.5, 130.1 (CAr), 125.3, 123.9 (C₄ ou C₅), 68.8, 66.9, (Cbz). 55.4, 55.1 (C₂), 36.7, 33.9 (C₁), 33.1, 31.3 (C₃), 24.9, 20.7 (C₆), 16.1, 0.7, 0.2, 0.0 ppm.

Masse (HRMS) m/z : (M+Na) calculé : 344.1658, trouvé : 344.1616.

IR (cm^{-1} , CHCl_3) : ν 3339, 2951, 1697, 1539, 1517, 850.

Synthèse du (4S)-(9H-fluoren-9-yl)methyl 4-(4-(triméthylsilyl)but-2-enyl)-2-phenyloxazolidine-3-carboxylate 270



Mode opératoire :

A une solution de **269** (0.034 g, 0.08 mmol) dans du toluène distillé (0.4 mL) sont ajoutés à température ambiante 9 μL de benzaldéhyde (0.09 mmol, 1.1 éq) et 4 mg de PPTS (0.02 mmol, 0.2 éq). La solution est agitée à 110 °C pendant 4 heures puis évaporée à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 5/1) 0.032 g de composé **270** (rendement 78 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, $[\alpha]_D = + 12.3$, $c = 0.2$, CHCl_3 . $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{NO}_3\text{Si}$

Données spectrales :

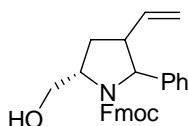
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : (mélange de rotamères et d'isomères) 7.80-7.56 (m, 4H, HAr), 7.38-7.28 (m, 9H, HAr), 6.06-5.20 (m, 2H), 4.61-4.40 (m, 2H), 4.28-4.07 (m, 2H), 4.00-3.78 (m, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 1.40 (m, 2H), 0.1, 0.04, 0.01, 0.00 (4s, 9H, SiMe) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) : (mélange de rotamères et d'isomères) 145.8, 143.6, 143.3, 136.3, 132.3, 130.8, 130.4, 129.0, 126.9, 126.7, 121.9, 121.8, 92.5, 92.4, 72.0, 49.3, 42.7, 39.1, 33.9, 33.4, 32.2, 31.7, 25.0, 16.1, 3.0, 0.7, 0.2, 0.0 ppm.

Masse (ESI) m/z : (M+Na) calculé : 520.2284, trouvé : 520.2272.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 3400, 2920, 1704, 1247, 839.

Synthèse du (5S)-(9H-fluoren-9-yl)méthyl 5-(hydroxyméthyl)-2-phényl-3-vinylpyrrolidine-1-carboxylate **271**

**Mode opératoire :**

A une solution de **269** (0.025 g, 0.06 mmol) dans CH₃CN distillé (0.4 mL) sont ajoutés à 0 °C 7 μL de benzaldéhyde (0.07 mmol, 1.1 éq) et 4 μL de BF₃.OEt₂ (0.03 mmol, 0.5 éq). La solution est agitée à température ambiante pendant 15 heures puis neutralisée avec NaHCO₃ saturé et la phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AE: 7/1) 0.016 g de composé **271** (rendement 62 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

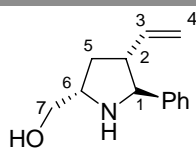
C₂₈H₂₇NO₃

Données spectrales :

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : (mélange de rotamères) 7.80 (m, 2H), 7.64 (m, 2H), 7.37 (m, 9H), 4.95 (m, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.58 (m, 2H), 4.43 (m, 3H), 4.29 (m, 2H), 4.04 (m, 2H), 3.97 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.23 (m, 1H) ppm.

Masse (ESI) m/z : (M+Na) calculé : 448.1889, trouvé : 448.1892.

Synthèse du ((2S,4R,5R)-5-phenyl-4-vinylpyrrolidin-2-yl)methanol **274**



Mode opératoire :

A une solution de **271** (0.04 g, 0.09 mmol) dans du DMF sec (0.3 mL) est ajouté 0.05 mL de pipéridine. La solution est agitée à température ambiante pendant 20 minutes puis diluée dans l'eau. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (CH₂Cl₂/MeOH : 15/1) 6 mg de composé **274** et 6 mg de composé **274** (rendement 63 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, $[\alpha]_D = -1.4$, $c = 0.6$, CHCl₃. C₁₃H₁₇NO

Données spectrales :

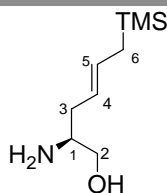
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 7.26-7.19 (m, 5H, H_{Ar}), 5.39 (ddd, J = 7.2, 10.6, 17.4 Hz, 1H, H₃), 4.80 (m, 2H, H₄), 4.02 (dd, J = 2.6, 10.0 Hz, 1H, H₇), 3.85 (d, J = 10.0 Hz, 1H, H₁), 3.07 (m, 2H, H₇, H₆), 2.38 (bd, J = 10.7 Hz, 1H, H₂), 2.12 (bd, J = 12.6 Hz, H₅), 1.28 (dd, J = 12.8 Hz, 1H, H₅) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) : 140.3 (CAr), 137.8 (C₃), 128.2 (CAr), 127.9 (CAr), 127.5 (CAr), 115.7 (C₄), 84.5 (C₁), 74.9 (C₇), 47.4 (C₆), 39.6 (C₅) ppm.

Masse (ESI) m/z : (M+H) calculé : 204.1388, trouvé : 204.1378.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 2900, 2880, 1492, 1083, 758

Synthèse du (S,E)-2-amino-6-(triméthylsilyl)hex-4-en-1-ol **274A**



Mode opératoire :

A une solution de **269** (0.115 g, 0.03 mmol) dans du DMF sec (2 mL) est ajouté 0.3 mL de pipéridine. La solution est agitée à température ambiante pendant 20 minutes puis diluée dans l'eau. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (CH₂Cl₂/MeOH : 20/1) 37 mg de composé **274A** (rendement 71%).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune C₉H₂₁NOSi

Données spectrales :

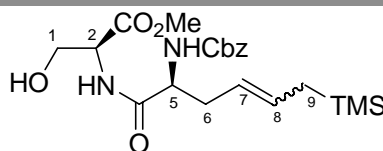
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 5.88 (m, 0.5H, H₄), 5.70 (m, 0.5H, H₅), 5.42 (m, 0.5H, H₄), 5.16 (m, 0.5H, H₅), 3.54 (m, 1H, H₂), 3.28 (m, 4H, NH₂, OH, H₂), 2.89 (m, 1H, H₁), 2.22 (m, 1H, H₃), 2.10 (m, 1H, H₃), 1.41 (m, 2H, H₆), 0.00, -0.06 (2s, 9H, SiMe) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) : (présence d'isomères) 143.6, 135.6, 131.1, 130.2, 125.1, 123.8, 66.9, 66.7, 54.4, 53.3, 42.5, 38.3, 32.5, 24.2, 20.0, 9.2, -0.7, -0.8 ppm.

Masse (ESI) m/z : (M+H) calculé : 188.1471, trouvé : 188.1471.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 2900, 2880, 1492, 1083, 758

Synthèse d'allylsilane **284**



Mode opératoire :

A une solution du produit **215** (0.25, 0.74 mmol) dans du CH₂Cl₂ sec (4 mL) sont ajoutés 0.16 g de L-méthylestériserine (1.0 mmol, 1.4 éq), 0.141 g d'HOBt (1.0 mmol, 1.4 éq), 0.21 mL de Et₃N (1.5 mmol, 2 éq) et 0.162 g d'EDCI (1.0 mmol, 1.4 éq). La solution est agitée température ambiante pendant 15 heures puis est dilué dans l'eau. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash (Heptane/AcOEt : 3/1) 0.321 g de composé **284** (rendement 99 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, [α]_D = + 18.6, c = 2.6, CHCl₃. C₂₁H₃₂N₂O₆Si

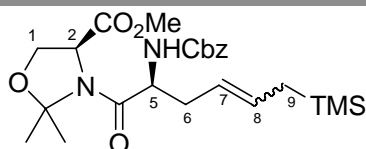
Données spectrales :

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) ,(mélange de rotamères et isomères): 7.37 (m, 5H, HAr), 7.02 (m, 1H, NH), 5.58 (m, 1H, H₈), 5.48 (m, 1H, NH), 5.10 (m, 3H, H₇, CH₂O), 4.65 (bt, J = 3.8 Hz, 1H, H₂), 4.25 (m, 1H, H₅), 3.96 (m, 2H, H₁), 3.76 (s, 3H, COOMe), 2.63 (m, 1H, H₆), 2.52 (m, 1H, H₆), 1.48 (dd, J = 8.4, 12.6 Hz, 2H, H₉), 0.05, 0.00, -0.01 (3s, 9H, SiCH₃) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) ,(mélange de rotamères et isomères): 171.8, 171.5, 170.9, 170.6, 156.4, 140.0, 136.1, 128.8, 128.6, 128.4, 121.7, 67.3, 62.8, 54.9, 54.5, 52.7, 39.7, 23.2, 23.1, -1.4, -1.8 ppm.

Masse (ESI) m/z : (M+Na) calculé : 459.1927, trouvé : 459.1904.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 3423, 3020, 2956, 1682, 1508, 1439, 1249, 1067.

Synthèse d'allylsilane 285**Mode opératoire :**

A une solution du produit **284** (0.05 g, 0.11 mmol) dans du toluène sec (1 mL) sont ajoutés une quantité catalytique de PPTS (2 mg) et 1 mL de diméthoxypropane. La solution est agitée à 80 °C pendant 15 heures puis est ajoutée une solution aqueuse saturée de NH₄Cl. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash (Heptane/AcOEt : 6/1) 0.039 g de composé **285** (rendement 72 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, [α]_D = - 17.4, c = 3.9, CHCl₃. C₂₄H₃₆N₂O₆Si

Données spectrales :

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) ,(mélange de rotamères et isomères): 7.31 (m, 5H, HAr), 5.60 (m, 1H, H₇), 5.51 (m, 2H, NH et H₈), 5.04 (m, 2H, CH₂O), 4.48 (m, 1H, H₂), 4.25 (m, 2H, H₁ et H₅), 4.07 (m, 1H, H₁), 3.69 (s, 3H, COOMe), 2.42 (m, 2H, H₆), 1.65 (s, 3H, Me), 1.48 (s, 3H, Me), 1.36 (m, 2H, H₉), 0.00, -0.06 (2s, 9H, SiCH₃) ppm.

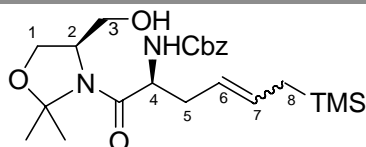
RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) ,(mélange de rotamères et isomères): 171.7, 171.6 (CO), 170.2, 169.9 (CO), 156.6 (CO), 140.2 (C₃), 137.5 (CAr), 133.6 (CAr), 129.8 (CAr), 129.4 (CAr),

122.6 (C₄), 98.2 (CMeMe), 68.2, 68.1 (CH₂O), 60.6 (C₂), 54.3 (COOMe), 53.9 (C₅), 42.7 (C₆), 26.5, 24.7 (Me), 24.4 (C₉), -0.5, -0.6 (SiCH₃) ppm.

Masse (ESI) m/z : (M+Na) calculé : 499.2240, trouvé : 499.2234.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 3430, 3019, 2957, 1716, 1658, 1506, 1422, 1207, 1055.

Synthèse d'allylsilane **286**



Mode opératoire :

A une solution de **285** (0.027 g, 0.05 mmol) dans Et₂O distillé (0.5 mL) sont ajoutés à température ambiante 3 μL de MeOH sec (0.08 mmol, 1.5 éq) et 2 mg de LiBH₄ (0.08 mmol, 1.5 éq). La solution est agitée température ambiante pendant 30 minutes puis acidifiée avec HCl 1N et neutralisée avec NaOH (pH 8-9) et la phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 5/1) 0.024 g de composé **286** (rendement 96 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, [α]_D = + 22.3, c = 1.3, CHCl₃. C₂₃H₃₆N₂O₅Si

Données spectrales :

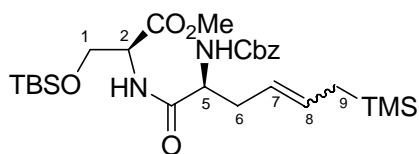
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) ,(mélange de rotamères et isomères): 7.29 (m, 5H, H_{Ar}), 5.82 (m, 1H, H₆), 5.54 (m, 1H, NH), 5.16 (m, 1H, H₇), 5.08 (d, J = 12.4 Hz, 1H, CHOCbz), 4.99 (d, J = 12.4 Hz, 1H, CHOCbz), 4.60 (m, 1H, H₄), 3.91 (m, 3H, H₁ et H₃), 3.61 (m, 2H, H₂ et H₁), 2.44 (m, 1H, H₅), 2.31 (m, 1H, H₅), 1.61 (s, 3H, Me), 1.47 (s, 3H, Me), 1.38 (m, 2H, H₉), 0.00, -0.06 (2s, 9H, SiCH₃) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) ,(mélange de rotamères et isomères): 169.1, 168.8, 156.5, 139.4, 136.2, 132.1, 128.5, 128.1, 128.0, 121.3, 119.7, 95.7, 67.2, 65.9, 64.1, 59.1, 53.2, 52.8, 40.7, 36.6, 29.7, 26.8, 22.8, -1.3, -2.0 ppm.

Masse (ESI) m/z : (M+Na) calculé : 471.2291, trouvé : 471.2303.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 3427, 3019, 1705, 1650, 1510, 1426, 1378, 1249, 1224, 1206, 1048.

Synthèse d'allylsilane 287



Mode opératoire :

A une solution de **284** (0.88 g, 2.0 mmol) dans DMF sec (20 mL) sont ajoutés 0.206 g d'imidazole (3 mmol, 1.5 éq) et 0.427 g de TBDMSCl (2.8 mmol, 1.3 éq) sous argon. La solution est agitée pendant 10 heures à température ambiante puis diluée dans de l'eau glacée et extraite avec EtOAc. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées à sec pour fournir après par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 6/1) 1.01 g de composé **287** (rendement 91 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, $[\alpha]_D = +26.4$, $c = 1.6$, CHCl₃. C₂₇H₄₆N₂O₆Si₂

Données spectrales :

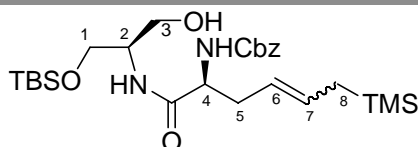
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) ,(mélange de rotamères et isomères): 7.35 (m, 5H, HAr), 6.70 (m, 1H, NH), 5.99 (m, 0.5H, H₇), 5.81 (m, 0.5H, H₈), 5.57 (m, 0.5H, H₇), 5.23 (m, 1.5H, NH et H₈), 5.15 (m, 2H, CH₂O), 4.63 (m, 1H, H₂), 4.24 (m, 1H, H₅), 4.07 (d, J = 7.2 Hz, 1H, H₁), 3.81 (d, J = 6.9 Hz, 1H, H₁), 3.74 (s, 3H, COOMe), 2.66 (m, 1H, H₆), 2.52 (m, 1H, H₆), 1.53-1.44 (m, 2H, H₉), 0.86 (s, 9H, SitBu), -0.02, -0.03 (2s, 15H, SiCH₃) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) ,(mélange de rotamères et isomères): 171.3, 171.1, 170.7, 170.6, 150.1, 140.6, 136.7, 136.5, 135.9, 132.0, 128.4, 128.3, 128.2, 122.2, 67.2, 63.6, 54.8, 54.5, 52.5, 40.3, 36.3, 32.6, 32.1, 30.6, 30.4, 29.9, 29.6, 25.7, 23.3, 22.9, 19.0, 18.4, 14.3, -1.6, -1.8, -5.3, -5.5 ppm.

Masse (HRMS) m/z : (M+Na) calculé : 573.2792, trouvé : 573.2798.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 3429, 3020, 2956, 1720, 1680, 1501, 1209, 1110.

Synthèse d'allylsilane 288



Mode opératoire :

A une solution de **287** (1 g, 1.8 mmol) dans Et₂O distillé (18 mL) sont ajoutés à température ambiante 0.11 mL de MeOH sec (2.7 mmol, 1.5 éq) et 60 mg de LiBH₄ (2.7 mmol, 1.5 éq). La solution est agitée température ambiante pendant 30 minutes puis acidifiée avec HCl 1N et neutralisée avec NaOH (pH 8-9) et la phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification (Hept/AcOEt: 2/1) 0.772 g de composé **288** (rendement 86%).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, $[\alpha]_D = +2.8$, $c = 0.8$, CHCl₃. C₂₆H₄₆N₂O₅Si₂

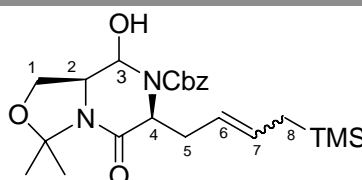
Données spectrales :

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) ,(mélange de rotamères et isomères): 7.37 (m, 5H, HAr), 6.57 (m, 1H, H₃), 5.95 (m, 0.5H, H₈), 5.85 (m, 0.5H, H₇), 5.54 (m, 0.5H, H₈), 5.25 (m., 1.5H, NH et H₇), 5.12 (m, 2H, CH₂OZ), 4.99 (d, J = 12.4 Hz, 1H, CHOZ), 4.25 (m, 1H, H₅), 3.99 (m, 4H, H₁ et H₁₁), 2.50 (m, 1H, H₆), 2.22 (m, 1H, H₆), 1.47 (m, 2H, H₉), 0.91, 0.92 (2s, 9H, SitBu), 0.00, -0.06 (2s, 15H, SiCH₃) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) ,(mélange de rotamères et isomères): 171.9, 171.4, 156.8, 142.3, 140.6, 136.7, 136.6, 134.1, 130.6, 128.4, 128.2, 122.3, 67.3, 67.1, 66.4, 62.5, 62.4, 60.6, 54.6, 52.4, 40.3, 36.5, 32.1, 31.6, 30.4, 29.9, 23.2, 21.1, 19.1, 18.4, 14.4, -1.2, -1.6, -1.7, -5.2, -5.3 ppm.

Masse (ESI) m/z : (M+H) calculé : 523.3024, trouvé : 523.3009.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 2953, 2359, 1703, 1514, 1247, 1052, 836, 752, 696.

Synthèse d'allylsilane 282**Mode opératoire :**

A une solution de $(\text{COCl})_2$ (0.036 mL, 0.42 mmol, 1.4 éq) dans du dichlorométhane sec (0.4 mL) est ajoutée à -78°C une solution de DMSO (0.064 mL, 0.9 mmol, 3 éq) dans du dichlorométhane (0.4 mL). La solution est agitée à -78°C pendant 15 minutes puis est ajoutée une solution d'alcool **286** (0.135 g, 0.3 mmol) dans du dichlorométhane sec (1.5 mL) La solution est agitée à -78°C pendant 15 minutes puis est ajouté à -78°C 0.21 mL de Et_3N (1.5 mmol, 5 éq). La solution est agitée pendant 1 heure en laissant remonter à température ambiante puis est ajouté 100 mL d'eau. La phase aqueuse est extraite avec CH_2Cl_2 . Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl , séchées sur Na_2SO_4 , filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 6/1) 0.046 g de composé **282A** et 0.07 g de composé **282B** (rendement 87 %).

Premier isomère

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, $[\alpha]_D = +32.1$, $c = 3.2$, CHCl_3 . $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}$

Données spectrales :

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) ,(mélange de rotamères et isomères): 7.35 (m, 5H, HAr), 5.93 (m, 1H, H₆), 5.62 (m, 1H, H₇), 5.18 (m, 2H, CH₂O), 4.52 (m, 1H, H₄), 4.07 (m, 1H, H₂), 3.83 (m, 2H, H₁), 2.86 (m, 1H, H₅), 2.53 (m, 1H, H₅), 1.65 (s, 3H, Me), 1.57 (s, 3H, Me), 1.32 (m, 2H, H₉), 0.00, -0.06 (2s, 9H, SiCH₃) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) ,(mélange de rotamères et isomères): 163.3, 154.5, 143.3, 136.1, 135.3, 128.7, 128.6, 128.3, 124.6, 95.6, 71.1, 70.9, 68.1, 67.9, 65.1, 59.2, 55.9, 55.6, 40.7, 38.7, 29.7, 25.7, 22.8, -1.3 ppm.

Masse (ESI) m/z : (M+Na) calculé : 469.2135, trouvé : 469.2157.

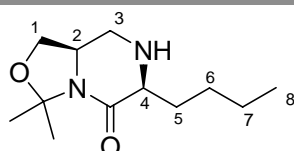
IR (cm^{-1} , CHCl_3) : ν 3441, 3020, 1658, 1405, 1334, 1210, 1101.

Deuxième isomère

Aspect : huile jaune, $[\alpha]_D = +36.3$, $c = 2.2$, CHCl_3 . $\text{C}_{23}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}$

Masse (ESI) m/z : (M+Na) calculé : 469.2, trouvé : 469.2.

Synthèse d'allylsilane 293



Mode opératoire :

A une solution de **282** (0.022 g, 0.05 mmol) dans du dichlorométhane distillé (0.4 mL) est ajoutée à 0 °C 0.1 mL d'une solution 1M de TiCl₄ dans du dichlorométhane (0.1 mmol, 2 équ). La solution est agitée à température ambiante pendant 1 heure puis neutralisée avec une solution saturée de NH₄Cl. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées à sec pour fournir 10 mg de composé **292**. Le produit est dissous dans du MeOH sec puis est ajoutée une quantité catalytique de Pd/C et le milieu est mis sous atmosphère d'hydrogène (1 atm). Le mélange est agité pendant 3 heures puis est filtré sur célite pour obtenir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (CH₂Cl₂/ MeOH : 10/1) 4 mg de composé **293** (rendement 36 %).

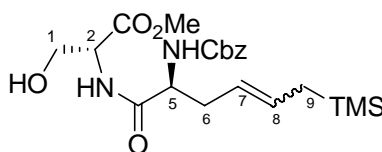
Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, C₁₂H₂₂N₂O₂

Données spectrales :

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 4.04 (dd, J = 5.5, 8.3 Hz, 1H, H₁), 3.80 (ddd, J = 3.9, 10.0, 14.1 Hz, 1H, H₂), 3.44 (dd, J = 1.4, 9.9 Hz, 1H, H₁), 3.33 (dd, J = 3.9, 10.1 Hz, 1H, H₄), 3.14 (dd, J = 3.9, 12.6, 1H, H₃), 2.68 (dd, J = 10.3, 12.5 Hz, 1H, H₃), 1.93 (m, 1H, H₅), 1.62 (s, 3H, Me), 1.63 (s, 3H, Me), 1.60 (m, 1H, H₅), 1.20 (m, 4H, H₆ et H₇), 0.88 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H₈) ppm.

Masse (ESI) m/z : (M+Na) calculé : 226.2, trouvé : 226.2.

Synthèse d'allylsilane 298**Mode opératoire :**

A une solution du produit **215** (0.672, 2.0 mmol) dans du CH₂Cl₂ sec (15 mL) sont ajoutés 0.435 g de D-méthylesterserine (2.8 mmol, 1.4 équ), 0.379 g d'HOBt (2.8 mmol, 1.4 équ), 0.56 mL de Et₃N (4.0 mmol, 2 équ) et 0.539 g d'EDCI (2.8 mmol, 1.4 équ). La solution est agitée température ambiante pendant 15 heures puis est diluée dans l'eau. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur

Na₂SO₄, filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash (Heptane/AcOEt : 4/1) 0.874 g de composé **298** (rendement 100 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, $[\alpha]_D = -20.6$, $c = 2.6$, CHCl₃. C₂₁H₃₂N₂O₆Si

Données spectrales :

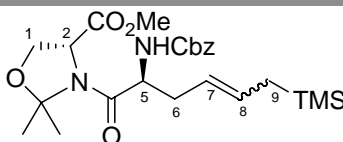
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) ,(mélange de rotamères et isomères): 7.33 (m, 5H, HAr), 7.02 (d, J = 7.3 Hz, 1H, NH), 5.54 (m, 1H, H₇), 5.37 (d, J = 6.5 Hz, 1H, NH), 5.18 (m, 1H, H₈), 5.12 (m, 2H, CH₂O), 4.64 (m, 1H, H₂), 4.21 (m, 1H, H₅), 3.95 (m, 2H, H₁), 3.78 (s, 3H, COOMe), 2.81 (bs, 1H, OH), 2.51 (m, 2H, H₆), 1.48 (m, 2H, H₉), 0.06, 0.01, -0.01 (3s, 9H, SiCH₃) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) ,(mélange de rotamères et isomères): 173.5, 172.7, 158.4, 138.0, 134.2, 132.8, 130.6, 130.3, 130.1, 123.9, 122.5, 69.3, 64.7, 57.0, 56.7, 54.7, 37.7, 32.0, 25.1, 20.9, 0.6, 0.2, 0.0 ppm.

Masse (ESI) m/z : (M+Na) calculé : 459.1927, trouvé : 459.1904.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 3319, 2953, 1711, 1660, 1518, 1247, 1216.

Synthèse d'allylsilane **299**



Mode opératoire :

A une solution du produit **298** (0.874 g, 2.0 mmol) dans du toluène sec (7 mL) sont ajoutés une quantité catalytique de PPTS (0.3 g) et 7 mL de diméthoxypropane. La solution est agitée à 80 °C pendant 15 heures puis est ajoutée une solution aqueuse saturée de NH₄Cl. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash (Heptane/AcOEt : 6/1) 0.693 g de composé **299** (rendement 73 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, $[\alpha]_D = +18.2$, $c = 1.4$, CHCl₃. C₂₄H₃₆N₂O₆Si

Données spectrales :

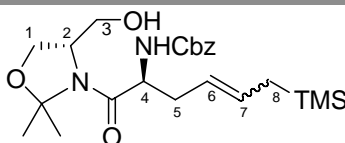
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) ,(mélange de rotamères et isomères): 7.37 (m, 5H, HAr), 5.50 (m, 1H), 5.26-5.05 (m, 5H, NH, H₈ et CH₂O), 4.30 (m, 1H), 4.19 (m, 1,5H), 4.05 (m, 1H), 3.95 (m, 0.5H), 3.82-3.76 (m, 4H), 2.49-2.35 (m, 2H, H₆), 1.68 (s, 3H, Me), 1.57 (s, 3H, Me), 1.44 (m, 2H, H₉), 0.06, 0.02, 0.0, -0.02 (4s, 9H, SiCH₃) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) ,(mélange de rotamères et isomères): 173.3, 171.7, 158.3, 138.2, 133.1, 131.6, 130.6, 130.3, 130.2, 129.9, 124.6, 123.1, 98.7, 69.3, 69.0, 64.8, 61.4, 55.7, 54.8, 37.1, 33.9, 32.9, 31.7, 31.4, 27.0, 25.1, 24.7, 20.8, 16.1, 0.7, 0.2, 0.0 ppm.

Masse (ESI) m/z : (M+Na) calculé : 499.2240, trouvé : 499.2234.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 3294, 1751, 1709, 1646, 1530, 1433, 1246.

Synthèse d'allylsilane 300

**Mode opératoire :**

A une solution de **299** (0.633 g, 1.3 mmol) dans Et₂O distillé (13 mL) sont ajoutés à température ambiante 81 μL de MeOH sec (2.0 mmol, 1.5 éq) et 44 mg de LiBH₄ (2.0 mmol, 1.5 éq). La solution est agitée à température ambiante pendant 30 minutes puis acidifiée avec HCl 1N et neutralisée avec NaOH (pH 8-9) et la phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 5/1) 0.505 g de composé **300** (rendement 85 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, [α]_D = - 8.7, c = 0.2, CHCl₃. **C₂₃H₃₆N₂O₅Si**

Données spectrales :

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) ,(mélange de rotamères et isomères): 7.35 (m, 5H, HAr), 5.53 (m, 2H, NH, H₆), 5.18 (m, 1H, H₇), 5.05 (m, 2H, Cbz), 4.45 (m, 2H, H₄, H₂), 4.07 (m, 1H, H₁), 4.00 (m, 1H, H₁), 3.70 (m, 1H, H₃), 3.63 (m, 1H, H₃), 2.86 (bs, 1H, OH), 2.44 (m, 1H,

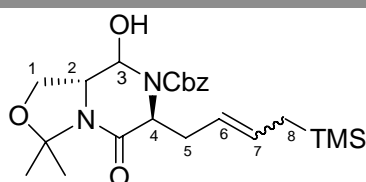
H₅), 2.32 (m, 1H, H₅), 1.60 (s, 3H, Me), 1.50 (s, 3H, Me), 1.42 (m, 2H, H₉), 0.05, 0.01 -0.01 (3s, 9H, SiCH₃) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) ,(mélange de rotamères et isomères): 169.8, 156.4, 136.3, 131.6, 130.1, 128.6, 128.2, 128.0, 122.5, 121.1, 95.7, 67.1, 65.8, 63.7, 58.6, 53.2, 36.4, 32.0, 30.7, 29.8, 26.2, 23.1, 22.8, 19.0, 14.2, -1.2, -1.7 ppm.

Masse (ESI) m/z : (M+Na) calculé : 471.2291, trouvé : 471.2303.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 3756, 1715, 1632, 1240.

Synthèse d'allylsilane 296



Mode opératoire :

A une solution de (COCl)₂ (0.116 mL, 1.35 mmol, 1.2 éq) dans du dichlorométhane sec (2 mL) est ajoutée à -78°C une solution de DMSO (0.2 mL, 2.8 mmol, 2.5 éq) dans du dichlorométhane (1 mL). La solution est agitée à -78 °C pendant 15 minutes puis est ajoutée une solution d'alcool **300** (0.505 g, 1.13 mmol) dans du dichlorométhane sec (7 mL) La solution est agitée à -78 °C pendant 15 minutes puis est ajoutée à -78 °C 0.47 mL de Et₃N (3.4 mmo, 3 éq). La solution est agitée pendant 1 heure en laissant remonter à température ambiante puis est ajoutée 100 mL d'eau. La phase aqueuse est extraite avec CH₂Cl₂. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 6/1) 0.383 g de composé **296** et 0.094 g de composé **296** (rendementt 95 %).

Premier isomère

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, [α]_D = + 37.8, c = 1.5, CHCl₃. C₂₃H₃₄N₂O₅Si

Données spectrales :

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) ,(mélange de rotamères et isomères): 7.38 (m, 5H, HAr), 5.54 (m, 1H, H₇), 5.23-5.13 (m, 4H, CH₂O, H₃, H₆), 4.63 (m, 1H, OH), 4.51 (m, 1H, H₄), 4.43 (m,

^1H , H_1), 4.00 (m, 1H, H_2), 3.87 (m, 1H, H_1), 2.50 (m, 1H, H_5), 1.62 (s, 3H, Me), 1.61 (s, 3H, Me), 1.49 (m, 2H, H_9), 0.04, -0.01 (2s, 9H, SiCH_3) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz), (mélange de rotamères et isomères): 165.4 (CO), 155.9 (CO), 135.5 (C_7), 135.4 (CAr), 131.2 (CAr), 129.4 (CAr), 128.5 (CAr), 128.2 (CAr), 122.2, 120.7 (C_6), 95.6 (C_9), 79.8 (C_3), 68.7 (C_1), 68.0 ($\text{CH}_2\text{-Z}$), 56.8 (C_2), 36.2, 32.0 ($\text{C}_5\text{-C}_4$), 29.0, 28.0, 24.9, 24.1, 22.9, 22.7, 19.2, 11.4 ($\text{C}_8\text{-C}_9$), -1.7, -1.8 (SiCH_3) ppm.

Masse (ESI) m/z : (M+Na) calculé : 469.2135, trouvé : 469.2121.

IR (cm^{-1} , CHCl_3) : ν 2925, 1679, 1407, 1248, 1069, 839.

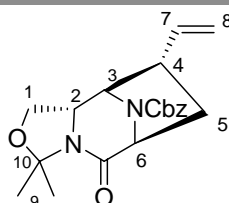
Deuxième isomère

Aspect : huile jaune, $[\alpha]_D = +34.2$, $c = 0.2$, CHCl_3 . $\text{C}_{23}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}$

Masse (ESI) m/z : (M+Na) calculé : 469.2, trouvé : 469.2.

IR (cm^{-1} , CHCl_3) : ν 3400, 1665, 1399, 1215, 766.

Synthèse de 297



Mode opératoire :

A une solution du produit **296** (0.025 g, 0.056 mmol) dans du CH_2Cl_2 sec (0.5 mL) est ajoutée à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 7 μL de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (0.056 mmol, 1éq). La solution est agitée à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ pendant 2 heures puis est ajoutée une solution aqueuse saturée de Na_2CO_3 . La phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na_2SO_4 , filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash (Heptane/AcOEt : 6/1) 8 mg de composé **297** (rendement 40 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : cristaux incolores, $[\alpha]_D = +76.2$, $c = 0.3$, CHCl_3 . $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$

Données spectrales :

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), (mélange de rotamères): 7.37 (m, 5H, H_{Ar}), 5.77 (m, 1H, H₇), 5.19-5.00 (m, 4H, H₈ et CH₂O), 4.65 (d, J = 8.0 Hz, 0.3H, H₆), 4.55 (d, J = 8.3 Hz, 0.7H, H₆), 4.30 (m, 0.7H, H₃), 4.20 (m, 0.3H, H₃), 4.02 (bt, J = 5.6 Hz, 0.7H, H₁), 3.92 (m, 0.3H, H₁), 3.69 (m, 0.7H, H₁), 3.48 (m, 1.3H, H₂ et H₁), 2.76 (m, 1H, H₄), 2.32 (m, 1H, H₅), 2.10 (m, 1H, H₅), 1.53, 1.49, 1.42 (3s, 6H, H₉) ppm.

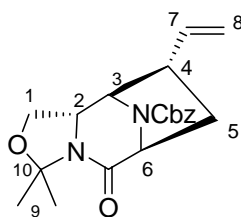
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz), (mélange de rotamères): 170.7 (CO), 156.0 (CO), 141.7 (C₇), 137.2 (CAr), 129.9 (CAr), 129.6 (CAr), 129.5 (CAr), 116.3 (C₈), 95.3 (C₁₀), 68.9, 68.5, 67.7 (C₁-C₁₁), 62.9, 62.6 (C₂), 60.5 (C₆), 58.5, 58.3 (C₃), 50.4, 49.6 (C₄), 36.3-35.5 (C₅), 28.2, 25.2, 25.0 (C₉) ppm.

Masse (ESI) m/z : (M+Na) calculé : 379.1634, trouvé : 379.1629.

IR (cm^{-1} , CHCl_3) : ν 2985, 1707, 1673, 1408, 1052.

Rayons X de 297

Données cristallographiques



Identification code	CC855
Empirical formula	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₄
Formula weight	356.41
Temperature	293(2) K
Wavelength	.71073 Å
Crystal system,	Monoclinic,
space group	P 21
Unit cell dimensions	a = 14.0498(7) Å alpha = 90 deg. b = 6.3696(2) Å beta = 91.355(2) deg. c = 21.3266(11) Å gamma = 90 deg.
Volume	1908.02(15) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.241 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.087 mm ⁻¹
F(000)	760
Crystal size	0.25 x 0.175 x 0.075 mm
Theta range for data collection	2.37 to 23.27 deg.
Limiting indices	-15 ≤ h ≤ 15, -7 ≤ k ≤ 7, -23 ≤ l ≤ 23
Reflections collected / unique	12545 / 3007 [R(int) = 0.0239]
Completeness to theta = 23.27	99.2 %
Absorption correction	None

Refinement method
 Data / restraints / parameters
 Goodness-of-fit on F^2
 Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]
 R indices (all data)
 Largest diff. peak and hole

Full-matrix least-squares on F^2
 3005 / 4 / 469
 1.055
 $R1 = 0.0615$, $wR2 = 0.1534$
 $R1 = 0.0769$, $wR2 = 0.1669$
 .407 and -0.269 e.Å^{-3}

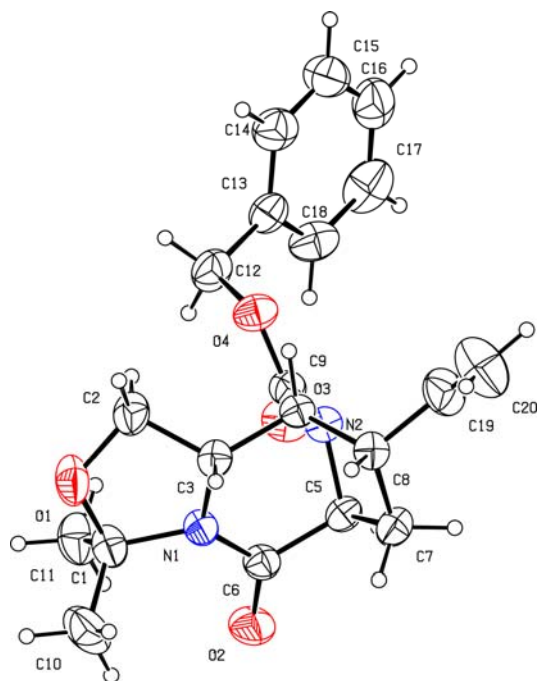


Figure ORTEP

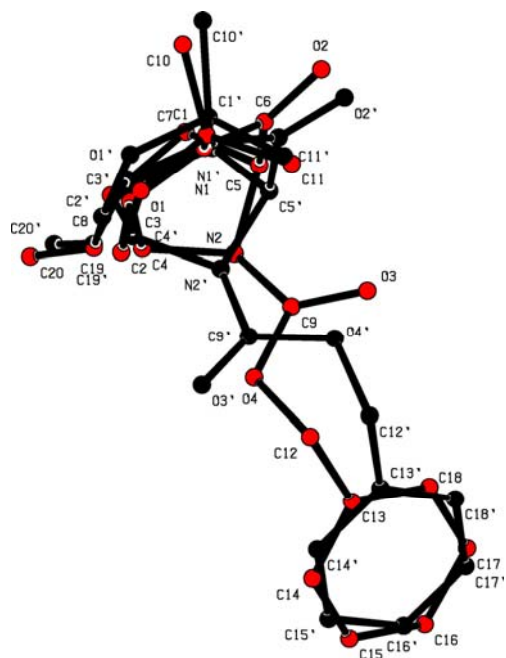


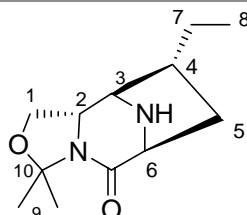
Figure Autofit

CRYST1	14.050	6.370	21.327	90.00	91.36	90.00	
SCALE1	.071175	.000000	.001684		.000000		
SCALE2	.000000	.156996	.000000		.000000		
SCALE3	.000000	.000000	.046903		.000000		
ATOM	1	C1	0	13.225	1.908	3.457	1.000 5.16
ATOM	2	N1	0	11.761	1.936	3.242	1.000 4.07
ATOM	3	O1	0	13.642	.818	2.639	1.000 6.77
ATOM	4	C2	0	12.626	.520	1.686	1.000 5.59
ATOM	5	H2A	0	12.684	-.402	1.391	1.000 6.71
ATOM	6	H2B	0	12.689	1.104	.914	1.000 6.71
ATOM	7	N2	0	9.818	2.432	1.535	1.000 3.86
ATOM	8	O2	0	11.252	3.851	4.363	1.000 6.46
ATOM	9	C3	0	11.350	.765	2.449	1.000 4.07
ATOM	10	H3	0	11.263	.165	2.988	1.000 4.58
ATOM	11	O3	0	10.691	4.425	.870	1.000 5.94

ATOM	12	O4	0	10.881	2.583	-.409	1.000	5.35
ATOM	13	C4	0	10.041	.986	1.689	1.000	3.71
ATOM	14	H4	0	10.096	.590	.809	1.000	3.68
ATOM	15	C5	0	9.608	2.896	2.902	1.000	4.16
ATOM	16	H5	0	9.181	3.778	2.908	1.000	4.99
ATOM	17	C6	0	10.943	2.942	3.589	1.000	4.34
ATOM	18	C7	0	8.658	1.825	3.465	1.000	5.01
ATOM	19	H7A	0	7.741	2.141	3.457	1.000	6.02
ATOM	20	H7B	0	8.902	1.595	4.375	1.000	6.02
ATOM	21	C8	0	8.825	.604	2.528	1.000	4.30
ATOM	22	H8	0	9.042	-.194	3.038	1.000	4.67
ATOM	23	C9	0	10.491	3.239	.679	1.000	4.45
ATOM	24	C10	0	13.579	1.591	4.888	1.000	8.62
ATOM	25	H10	0	13.311	2.319	5.453	1.000	12.93
ATOM	26	H10	0	14.527	1.460	4.962	1.000	12.93
ATOM	27	H10	0	13.123	.791	5.160	1.000	12.93
ATOM	28	C11	0	13.883	3.178	2.951	1.000	7.17
ATOM	29	H11	0	13.612	3.919	3.497	1.000	10.76
ATOM	30	H11	0	13.616	3.336	2.042	1.000	10.76
ATOM	31	H11	0	14.837	3.082	2.992	1.000	10.76
ATOM	32	C12	0	11.662	3.369	-1.365	1.000	6.14
ATOM	33	H12	0	12.315	2.790	-1.790	1.000	7.36
ATOM	34	H12	0	12.147	4.058	-.885	1.000	7.36
ATOM	35	C13	0	10.820	4.014	-2.427	1.000	5.24
ATOM	36	C14	0	10.584	3.352	-3.604	1.000	6.65
ATOM	37	H14	0	10.980	2.449	-3.717	1.000	11.67
ATOM	38	C15	0	9.815	3.918	-4.578	1.000	7.96
ATOM	39	H15	0	9.677	3.454	-5.373	1.000	9.56
ATOM	40	C16	0	9.248	5.132	-4.420	1.000	8.20
ATOM	41	H16	0	8.711	5.486	-5.091	1.000	9.84
ATOM	42	C17	0	9.465	5.841	-3.273	1.000	8.24
ATOM	43	H17	0	9.092	6.685	-3.157	1.000	9.89
ATOM	44	C18	0	10.276	5.258	-2.261	1.000	6.94
ATOM	45	H18	0	10.438	5.729	-1.475	1.000	8.33

ATOM	46	C19	0	7.609	.358	1.708	1.000	6.75
ATOM	47	H19	0	7.373	1.074	1.164	1.000	8.10
ATOM	48	C20	0	6.866	-.597	1.611	1.000	11.42
ATOM	49	H20	0	7.022	-1.361	2.117	1.000	13.71
ATOM	50	H20	0	6.140	-.564	1.031	1.000	13.71

Synthèse de 302



Mode opératoire :

A une solution du produit **297** (0.011 g, 0.03 mmol) dans du MeOH sec (0.5 mL) est ajoutée une quantité catalytique de Pd/C et mis sous atmosphère d'hydrogène. La solution est agitée à température ambiante pendant 3 heures puis est filtrée sur célite, évaporée pour fournir 7 mg de composé **302** (rendement 100 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, $[\alpha]_D = +88.0$, $c = 0.55$, CHCl_3 . $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$

Données spectrales :

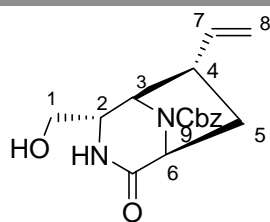
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 3.95 (dd, $J = 5.2$ et 7.7 Hz, 1H, H_1), 3.73 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H_6), 3.47 (dd, $J = 7.7$ et 10.9 Hz, 1H, H_1), 3.33 (dd, $J = 5.2$ et 10.9 Hz, 1H, H_2), 3.24 (s, 1H, H_3), 2.14 (dd, $J = 8.5$ et 13.2 Hz, 1H, H_5), 1.87 (m, 1H, H_4), 1.64 (m, 4H, H_9 et H_5), 1.50 (m, 3H, H_9), 1.37 (m, H, H_7), 1.31 (m, 1H, H_7), 0.93 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H_8) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) : 172.6 (CO), 93.8 (C_{10}), 66.9 (C_1), 61.6 (C_6), 60.8 (C_2), 56.0 (C_3), 47.6 (C_4), 34.9 (C_5), 29.1 (C_7), 27.1 (C_9), 24.1 (C_9), 12.6 (C_8) ppm.

Masse (ESI) m/z : ($\text{M}+\text{Na}$) calculé : 247.1422, trouvé : 247.1435.

IR (cm^{-1} , CHCl_3) : ν 2960, 1658, 1248, 754.

Synthèse de 301



Mode opératoire :

A une solution du produit **296** (0.1 g, 0.22 mmol) dans du CH₂Cl₂ sec (2 mL) est ajoutée à 0 °C 85 µL de BF₃.OEt₂ (0.67 mmol, 3 éq). La solution est agitée à 0 °C pendant 1 heure puis à température ambiante pendant 2 heures puis est ajoutée une solution aqueuse saturée de Na₂CO₃. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash (Heptane/AcOEt : 1/1) 50 mg de composé **301** (rendement 71 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, $[\alpha]_D = + 34.6$, $c = 1.7$, CHCl₃. C₁₇H₂₀N₂O₄

Données spectrales :

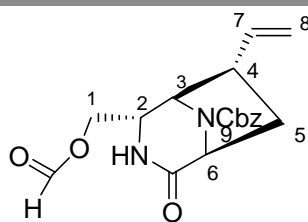
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) ,(mélange de rotamères): 7.28 (m, 5H, HAr), 6.32 et 6.08 (2s, 1H, NH), 5.67 (m, 1H, H₇), 5.13-4.90 (m, 4H, H₈ et CH₂O), 4.56 (m, 1H, H₆), 4.31-4.18 (m, 1H, H₃), 3.47 (m, 2H, H₁, H₂), 3.32 (m, 1H, H₂), 2.88 (bs, 1H, OH), 2.78 (dd, J = 8.1 et 14.2 Hz, 1H, H₄), 2.33 (dd, J = 8.7 et 13.0 Hz, 1H, H₅), 1.84 (m, 1H, H₅) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz), (mélange de rotamères): 171.2 (CO), 154.3 (CO), 139.7 (C₇), 135.9 (CAr), 128.6 (CAr), 128.3 (CAr), 127.9 (CAr), 114.8 (C₈), 67.7 (C₉), 64.0, 60.4, 59.7 (C₂, C₁, C₆), 58.3, 57.5 (C₃), 46.8, 46.0 (C₄), 38.4, 37.8 (C₅) ppm.

Masse (ESI) m/z : (M+Na) calculé : 339.1321, trouvé : 339.1320.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 3287, 1679, 1458, 1309, 1098.

Synthèse de 304



Mode opératoire :

Une solution du produit **296** (0.013 g, 0.03 mmol) dans HCOOH (0.4 mL) est agitée à température ambiante pendant 24 heures puis est évaporée à sec pour fournir après purification par chromatographie flash (Heptane/AcOEt : 1/1) 7 mg de composé **304** (rendement 73 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, $[\alpha]_D = +36.6$, $c = 1.0$, CHCl₃. C₁₈H₂₀N₂O₅

Données spectrales :

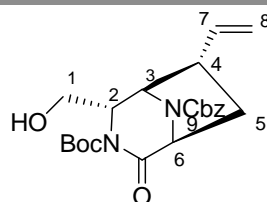
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) ,(mélange de rotamères): 8.06 et 8.00 (2s, 1H, CHO), 7.37 (m, 5H, HAr), 6.00 (bs, 1H, NH), 5.70 (bs, 1H, H₇), 5.17 (bs, 2H, CH₂O), 5.03 (m, 2H, H₈), 4.72 (m, 1H, H₆), 4.41-4.12 (m, 3H, 2H₁, H₃), 3.58 (bs, 1H, H₂), 2.87 (m, 1H, H₄), 2.43 (bt, J = 9.0 Hz, 1H, H₅), 1.92 (m, 1H, H₅) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) ,(mélange de rotamères): 170.5, 160.1, 139.3, 135.8, 128.7, 128.6, 128.4, 128.1, 115.1, 67.8, 64.8, 59.7, 56.8, 46.3, 38.5 ppm.

Masse (ESI) m/z : (M+Na) calculé : 339.1321, trouvé : 339.1320.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 3254, 2947, 1721, 1702, 1697, 1692, 1672, 1454, 1307, 1163.

Synthèse de 306



Mode opératoire :

A une solution du produit **301** (0.014 g, 0.044 mmol) dans du CH₃CN sec (0.3 mL) sont ajoutés à température ambiante du DMAP (1 mg, 0.009 mmol, 0.2 éq) et du Boc₂O

(0.011 g, 0.048 mmol, 1.2 éq). La solution est agitée à température ambiante pendant 24 heures puis évaporée à sec pour fournir après purification par chromatographie flash (Heptane/AcOEt : 2/1) 13 mg de composé **306** (rendement 72 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, $[\alpha]_D = +43.1$, $c = 1.2$, CHCl_3 . $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$

Données spectrales :

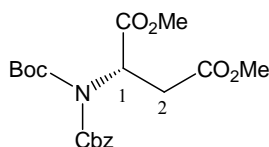
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) ,(mélange de rotamères): 7.28 (m, 5H, HAr), 6.32 et 6.08 (2s, 1H, NH), 5.67 (m, 1H, H₇), 5.13-4.90 (m, 4H, H₈ et CH_2O), 4.56 (m, 1H, H₆), 4.31-4.18 (m, 1H, H₃), 3.47 (m, 2H, H₁, H₂), 3.32 (m, 1H, H₂), 2.88 (bs, 1H, OH), 2.78 (dd, $J = 8.1$ et 14.2 Hz, 1H, H₄), 2.33 (dd, $J = 8.7$ et 13.0 Hz, 1H, H₅), 1.84 (m, 1H, H₅) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) ,(mélange de rotamères): 171.2 (CO), 154.3 (CO), 139.7 (C₇), 135.9 (CAr), 128.6 (CAr), 128.3 (CAr), 127.9 (CAr), 114.8 (C₈), 67.7 (C₉), 64.0, 60.4, 59.7 (C₂, C₁, C₆), 58.3, 57.5 (C₃), 46.8, 46.0 (C₄), 38.4, 37.8 (C₅) ppm.

Masse (ESI) m/z : (M+Na) calculé : 439.1845, trouvé : 439.1857.

IR (cm^{-1} , CHCl_3) : ν 2980, 1743, 1693, 1457, 1276, 1254, 1159.

Synthèse de 342



Mode opératoire :

A une solution de L-acide aspartique (4 g, 30 mmol) dans le dioxane (100 mL) sont ajoutés 100 mL d'une solution saturée de NaHCO_3 et 9.0 g de CbzOSu (36 mmol, 1.2 éq). La solution est agitée à température ambiante pendant 48 heures puis est acidifiée avec une solution d'acide chlorhydrique 3N (pH~3). La phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na_2SO_4 , filtrées puis évaporées à sec. Le produit brut (0.8 g, 3 mmol) est dissous dans du méthanol distillé (10 mL) et 1.7 mL de Me_3SiCl (13.2 mmol, 4.4 éq) est ajouté. La solution est agitée à température ambiante pendant 15 heures puis est évaporée à sec. Le produit brut (0.75 g, 2.5 mmol) est dissous dans 15 mL de CH_3CN puis sont ajoutés 77 mg de DMAP (0.63 mmol, 0.25 éq) et

0.832 g de Boc₂O (3.8 mmol, 1.5 éq). La solution est agitée à température ambiante pendant 24 heures puis est diluée dans l'eau et la phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 4/1) 0.95 g de composé **342** (rendement 82 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, $[\alpha]_D = -45.5$, $c = 3.0$, CHCl₃. C₁₉H₂₅NO₈

Données spectrales :

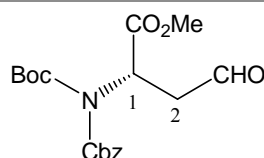
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 7.42-7.30 (m, 5H, HAr), 5.52 (bt, J = 6.8 Hz, 1H, H₁), 5.26 et 5.25 (2s, 2H, Cbz), 3.67 (s, 3H, COOMe), 3.66 (s, 3H, COOMe), 3.26 (dd, J = 6.9, 16.5 Hz, 1H, H₂), 2.77 (dd, J = 6.8, 16.6 Hz, 1H, H₂), 1.46 (s, 9H, tBu) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) : 171.0, 170.0, 153.4, 151.0, 135.1, 128.7, 128.6, 128.5, 84.2, 69.1, 55.2, 52.7, 35.6, 27.9 ppm.

Masse (ESI) m/z : (M+Na) calculé : 418.1, trouvé : 418.0.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 3551, 3032, 2983, 2955, 1794, 1744, 1438, 1371, 1348, 1265, 1150, 1111.

Synthèse de **344**



Mode opératoire :

A une solution de **342** (0.2 g, 0.5 mmol) dans Et₂O distillé (4 mL) est ajouté à -78 °C 0.07 mL de Dibal-H (1.12 mmol, 2 éq, 1.6 M dans toluène). La solution est agitée -78 °C pendant 30 minutes puis neutralisée avec 0.1 mL d'eau, puis est ajouté du MgSO₄ et la solution est filtrée sur célite pour donner après évaporation et purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 5/1) 0.16 g de composé **344** (rendement 87 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, $[\alpha]_D = -31.9$, $c = 2.0$, CHCl₃. C₁₈H₂₃NO₇

Données spectrales :

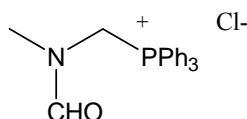
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 9.78 (s, 1H, CHO), 7.42-7.36 (m, 5H, HAr), 5.62 (bt, $J = 6.5$ Hz, 1H, H_1), 5.25 (2s, 2H, Cbz), 3.68 (s, 3H, COOMe), 3.45 (dd, $J = 6.9, 17.6$ Hz, 1H, H_2), 2.85 (dd, $J = 5.9, 17.9$ Hz, 1H, H_2), 1.47 (s, 9H, tBu) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) : 198.2, 169.9, 153.3, 151.0, 134.9, 128.6, 128.4, 84.4, 69.1, 53.1, 52.7, 44.8, 27.8 ppm.

Masse (ESI) m/z : (M+Na+MeOH) calculé : 420.1, trouvé : 420.1.

IR (cm^{-1} , CHCl_3) : ν 3032, 3022, 2982, 1793, 1745, 1456, 1438, 1371, 1349, 1232, 1153, 1111.

Synthèse de 329

**Mode opératoire :**

A une solution de *N*-methylformamide (2 g, 34 mmol) dans du Me_3SiCl (50 mL) est ajouté 1.73 g de paraformaldéhyde (57.5 mmol, 1.7 éq). La solution est agitée à reflux pendant 5 heures puis est évaporée à sec. Le produit est dissous dans du toluène (50 mL) et 8.87 g de PPh_3 (34 mmol, 1 éq) est ajouté. Le mélange est agité à reflux pendant 2 heures puis est évaporé à sec pour donner après trituration dans l'éther et filtration 10.8 g de composé **329** (rendement 87 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

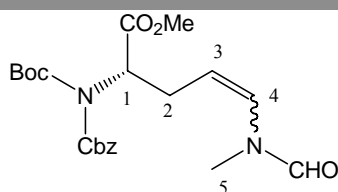
Aspect : solide jaune, point de fusion = 224-226 °C (lit : 223-226 °C). $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NOCl}$

Données spectrales :

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 7.70 (m, 16H, HAr et CHO), 6.48 et 6.17 (2s, 2H, CH_2), 3.47 et 3.19 (2s, 3H, NCH_3) ppm.

Masse (ESI) m/z : (M+H-Cl) calculé : 348.1, trouvé : 348.1.

Synthèse de CC460



Mode opératoire :

A une solution du sel de phosphonium **329** (0.162 g, 5 éq) dans du toluène distillé (0.5 mL) est ajouté à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 0.87 mL de KHMDS (0.44 mmol, 4 éq, 0.5 M dans toluène). La solution est agitée $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant 30 minutes puis est ajoutée une solution de **344** (0.04 g, 0.11 mmol) dans du toluène distillé (0.5 mL). La solution est agitée à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant 4 heures puis neutralisée avec une solution saturée de NH_4Cl . La réaction est diluée avec de l'eau et la phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na_2SO_4 , filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 5/1) 0.032 g de composé **351** (rendement 69 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, $[\alpha]_D = -4.1$, $c = 0.7$, CHCl_3 . $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7$

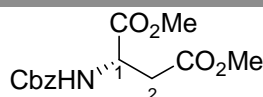
Données spectrales :

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz), (mélange de rotamères et isomères): 8.15, 8.10 (2s, 1H, CHO), 7.39-7.36 (m, 5H, HAr), 6.36 (d, $J = 13.4\text{ Hz}$, 0.5H, H_4), 5.93 (d, $J = 8.7\text{ Hz}$, 0.5H, H_4), 5.24 (bs, 2H, CH_2O), 5.12 (m, 1H, H_3), 5.01 (m, 1H, H_1), 3.68 (s, 3H, COOMe), 2.95 et 2.87 (2s, 3H, H_5), 2.90 (m, 1H, H_2), 2.66 (m, 1H, H_2), 1.45 (s, 9H, Boc) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz), (mélange de rotamères et isomères): 170.4, 170.3, 162.7, 162.1, 131.1, 130.0, 128.7, 128.4, 118.1, 105.8, 84.3, 84.0, 69.2, 69.0, 58.5, 58.1, 52.5, 52.4, 31.4, 31.2, 29.8, 27.6, 27.5 ppm.

IR (cm^{-1} , CHCl_3) : ν 3424, 3012, 1744, 1658, 1371, 1215, 1150, 1112.

Synthèse du benzyl (S)-1,2-di(methoxycarbonyl)ethylcarbamate **340**



Mode opératoire :

Le produit **332** (0.8 g, 3 mmol) est dissous dans du méthanol distillé (10 mL) et 1.7 mL de Me₃SiCl (13.2 mmol, 4.4 éq) est ajouté. La solution est agitée température ambiante pendant 15 heures puis est évaporée à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 4/1) 0.761 g de composé **340** (rendement 86 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, $[\alpha]_D = +18.3$, $c = 2.6$, CHCl₃. C₁₄H₁₇NO₆

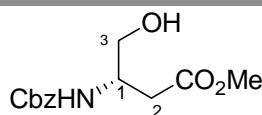
Données spectrales :

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 7.40-7.31 (m, 5H, HAr), 5.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H, NH), 5.13 (s, 2H, CH₂O), 4.65 (ddd, J = 4.4, 4.5, 8.0 Hz, 1H, H₁), 3.77 (s, 3H, COOMe), 3.69 (s, 3H, COOMe), 3.06 (dd, J = 4.4, 17.2 Hz, 1H, H₂), 2.86 (dd, J = 4.5, 17.2 Hz, 1H, H₂) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) : 171.4, 171.2, 156.0, 136.2, 128.6, 128.3, 128.2, 61.2, 52.9, 52.2, 50.4, 36.6 ppm.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 3434, 3022, 2956, 1731, 1509, 1439, 1371, 1341, 1235, 1199, 1042, 909.

Synthèse du benzyl (S)-1-(methoxycarbonyl)-3-hydroxypropan-2-ylcarbamate **346**

**Mode opératoire :**

A une solution de **340** (0.876 g, 2.97 mmol) dans MeOH distillé (8 mL) est ajouté -10 °C 0.225 g de NaBH₄ (5.94 mmol, 2 éq). La solution est agitée -10 °C pendant 30 minutes puis neutralisée avec de l'acide acétique et diluée dans l'eau et la phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 1/1) 0.793 g de composé **346** (rendement 100 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, $[\alpha]_D = -1.3$, $c = 1.6$, CHCl₃. C₁₃H₁₇NO₅

Données spectrales :

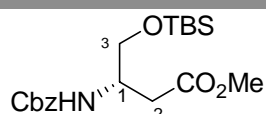
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 7.40-7.31 (m, 5H, HAr), 5.49 (bs, 1H, NH), 5.10 (s, 2H, CH_2O), 4.08 (m, 1H, H_1), 3.80 (bs, 2H, H_3), 3.77 (s, 3H, COOMe), 2.63 (bs, H_2) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) : 171.4, 171.2, 136.2, 128.5, 128.2, 128.1, 66.9, 64.3, 51.9, 49.7, 35.7 ppm.

Masse (ESI) m/z : (M+Na) calculé : 290.1004, trouvé : 290.1001.

IR (cm^{-1} , CHCl_3) : ν 3434, 3017, 2956, 1720, 1510, 1439, 1235, 1199, 1062, 909.

Synthèse d'ester 348

**Mode opératoire :**

A une solution de **346** (0.793 g, 2.97 mmol) dans du DMF distillé (10 mL) sont ajoutés à température ambiante 0.3 g d'imidazole (4.4 mmol, 1.5 éq) et 0.582 g de TBDMSCl (3.9 mmol, 1.3 éq). La solution est agitée à température ambiante pendant 15 heures. La réaction est diluée avec de l'eau et la phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na_2SO_4 , filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 5/1) 1.013 g de composé **348** (rendement 89 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, $[\alpha]_D = -11.4$, $c = 1.4$, CHCl_3 , $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{NO}_5\text{Si}$

Données spectrales :

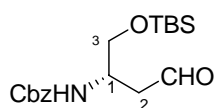
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 7.38-7.31 (m, 5H, HAr), 5.35 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, NH), 5.11 (s, 2H, CH_2O), 4.10 (m, 1H, H_1), 3.72 (dd, $J = 3.5, 9.9$ Hz, 2H, H_3), 3.67 (s, 3H, COOMe), 2.62 (m, H_2), 0.86 (s, 9H, SitBu), 0.04 (s, 6H, SiCH_3) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) : 172.0 (CO), 155.8 (CO), 136.5 (CAr), 128.5 (CAr), 128.2 (CAr), 128.0 (CAr), 66.8 (CH_2O), 64.0 (C_3), 51.8 (COOMe), 49.4 (C_1), 35.5 (C_2), 25.9 (SitBu), 18.3 (SitBu), -5.5 (SiCH_3) ppm.

Masse (ESI) m/z : (M+Na) calculé : 404.1869, trouvé : 404.1864.

IR (cm^{-1} , CHCl_3) : ν 3438, 3016, 2956, 2858, 1720, 1508, 1471, 1439, 1308, 1256, 1117, 1084.

Synthèse d'aldéhyde 347



Mode opératoire :

A une solution de **348** (0.238 g, 0.62 mmol) dans Et₂O distillé (4 mL) est ajouté à -78 °C 0.585 mL de Dibal-H (0.94 mmol, 2 éq, 1.6 M dans toluène). La solution est agitée à -78 °C pendant 30 minutes puis neutralisé avec 0.1 mL d'eau, puis est ajouté du MgSO₄ et la solution est filtrée sur célite pour donner après évaporation et purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 5/1) 0.154 g de composé **347** (rendement 71 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, $[\alpha]_D = -13.9$, $c = 2.3$, CHCl₃. C₁₈H₂₉NO₄Si

Données spectrales :

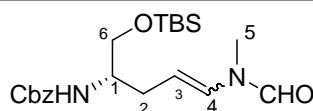
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 7.38-7.31 (m, 5H, HAr), 5.35 (d, J = 8.3 Hz, 1H, NH), 5.11 (s, 2H, CH₂O), 4.10 (m, 1H, H₁), 3.72 (dd, J = 3.5, 9.9 Hz, 2H, H₃), 3.67 (s, 3H, COOMe), 2.62 (m, H₂), 0.86 (s, 9H, SitBu), 0.04 (s, 6H, SiCH₃) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) : 200.7 (CO), 155.8 (CO), 136.4 (CAr), 128.7 (CAr), 128.3 (CAr), 128.2 (CAr), 67.0 (CH₂O), 64.4 (C₃), 48.3 (C₁), 45.5 (C₂), 25.9 (SitBu), 18.3 (SitBu), -5.5 (SiCH₃) ppm.

Masse (ESI) m/z : (M+Na+MeOH) calculé : 406.2026, trouvé : 406.1988.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 3437, 3020, 2956, 1718, 1509, 1206, 1047.

Synthèse d'énamide 352



Mode opératoire :

A une solution du sel de phosphonium **329** (0.162 g, 5 éq) dans du toluène distillé (0.5 mL) sont ajoutés à -78 °C 2.85 mL de KHMDS (1.42 mmol, 5 éq, 0.5 M dans toluène). La solution est agitée -78 °C pendant 30 minutes puis est ajoutée une solution de **347** (0.1 g, 0.28

mmol) dans du toluène distillé (0.5 mL). La solution est agitée à -78 °C pendant 2 heures puis neutralisée avec une solution saturée de NH₄Cl. La réaction est diluée avec de l'eau et la phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 5/1) 0.094 g de composé **352** (rendement 81 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, $[\alpha]_D = +28.5$, $c = 0.3$, CHCl₃. C₂₁H₃₄N₂O₄Si

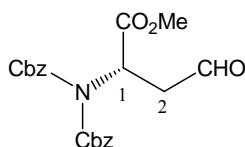
Données spectrales :

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) ,(mélange de rotamères et isomères): 8.24, 8.15, 8.03 (3s, 1H, CHO), 7.37 (m, 5H, HAr), 6.50 (d, J = 13.0 Hz, 0.3H, H₃), 6.15 (d, J = 8.5 Hz, 0.3H, H₄), 6.01 (d, J = 8.5 Hz, 0.7H, H₄), 5.18 (m, 0.7H, H₃), 4.97 (d, J = 7.9 Hz, 1H, NH), 4.97 (s, 2H, CH₂O), 3.64 (m, 3H, H₆ et H₁), 3.02 et 3.14 (2s, 2H, H₅), 2.40 (m, 2H, H₂), 0.89 (s, 9H, SitBu), 0.05 (s, 6H, SiCH₃) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) ,(mélange de rotamères et isomères): 162.9 et 162.1 (CHO), 156.1 (CO), 136.5 (CAr), 129.3 (C₄), 128.6 (CAr), 128.3 (CAr), 128.1 (CAr), 126.1 (CAr), 118.7 (C₃), 66.9 (CH₂O), 64.1 (C₆), 52.4 (C₁), 31.6 (C₅), 29.8, 29.3 (C₂), 25.9 (SitBu), 18.4 (SitBu), -5.4 (SiCH₃) ppm.

Masse (ESI) m/z : (M+Na) calculé : 429.2186, trouvé : 429.2180.

Synthèse de diester 349



Mode opératoire :

A une solution de **340** (2.038 g, 6.9 mmol) dans un mélange THF/HMPA : 5/1 (80 mL) sont ajoutés à -78 °C 9 mL d'une solution de KHMDS dans le toluène (8.0 mmol, 1.3 éq, 0.5 M) puis après 15 minutes 37 mL de CbzCl (9.7 mmol, 1.4 éq). La solution est agitée à -78 °C pendant 30 minutes puis est neutralisée par une solution saturée de NH₄Cl. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl,

séchées sur Na_2SO_4 , filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 5/1) 2.97 g de composé (rendement 100 %). Le produit est dissous dans Et_2O distillé (60 mL) puis est ajouté à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 15 mL de Dibal (24 mmol, 3 éq, 1.6 M dans toluène). La solution est agitée $-78\text{ }^\circ\text{C}$ pendant 30 minutes puis neutralisé avec 1 mL d'eau, puis est ajouté du MgSO_4 et la solution est filtrée sur célite pour donner après évaporation et purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 5/1) 2 g de composé **349** (rendement 72 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, $[\alpha]_D = -22.9$, $c = 5.50$, CHCl_3 . $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_7$

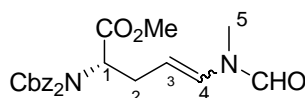
Données spectrales :

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) 9.75 (s, 1H, CHO), 7.35 (m, 10H, HAr), 5.69 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H, H_1), 5.27 (s, 2H, Cbz), 5.26 (s, 2H, Cbz), 3.58 (s, 3H, COOMe), 3.46 (dd, $J = 6.7, 17.5$ Hz, 1H, H_2), 2.99 (dd, $J = 6.1$ et 18.2 Hz, 1H, H_2) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) : 198.6 (CHO), 170.1 (CO), 153.1 (CO), 135.3 (CAr), 129.3 (CAr), 129.2 (CAr), 129.0 (CAr), 68.8 (CH_2O), 54.0 (C_1), 53.2 (COOMe), 45.2 (C_2) ppm.

IR (cm^{-1} , CHCl_3) : ν 3034, 2956, 1798, 1745, 1384, 1341, 1235, 1200, 1108.

Synthèse d'énamide 349



Mode opératoire :

A une solution du sel de phosphonium **329** (2.2 g, 4 éq) dans du toluène distillé (8 mL) sont ajoutés à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 12 mL de KHMDs (6 mmol, 4 éq, 0.5 M dans toluène). La solution est agitée à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ pendant 30 minutes puis est ajoutée une solution de **349** (0.6 g, 1.5 mmol) dans du toluène distillé (8 mL). La solution est agitée à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ pendant 4 heures puis neutralisée avec une solution saturée de NH_4Cl . La réaction est diluée avec de l'eau et la phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na_2SO_4 , filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 2/1) 0.307 g de composé **349** (rendement 45 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, $[\alpha]_D = -12.6$, $c = 1.5$, CHCl_3 . $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7$

Données spectrales :

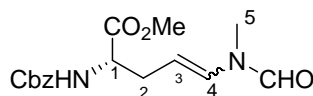
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) ,(mélange de rotamères et isomères): 8.08, 8.03 (2s, 1H, CHO), 7.36 (m, 10H, HAr), 6.20 (d, $J = 14.2$ Hz, 0.4H, H_4), 5.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 0.6H, H_4), 5.26 (bs, 4H, CH_2O), 5.07 (m, 1.6H, H_1 et H_3), 4.90 (m, 0.4H, H_3), 3.62 et 3.57 (2s, 3H, COOMe), 2.77 et 2.91 (m, 4H, H_5 et H_2) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) ,(mélange de rotamères et isomères): 169.9 et 169.6 (CO), 162.9 et 162.0 (CHO), 153.1 et 153.0 (CO), 134.7 (CAr), 131.1 (C_4), 128.6 (CAr), 128.5 (CAr), 128.4 (CAr), 128.3 (CAr), 117.1 (C_3), 69.3 et 69.2 (CH_2O), 58.7 et/ou (COOMe et/ou C_1), 31.2 et 30.6 (C_5), 27.2 (C_2) ppm.

Masse (ESI) m/z : (M+Na) calculé : 477.1638, trouvé : 477.1612.

IR (cm^{-1} , CHCl_3) : ν 3034, 1745, 1659, 1388, 1341, 1225, 1079.

Synthèse d'énamide 353



Mode opératoire :

A une solution du **349** (0.26 g, 0.57 mmol) dans CH_3CN distillé (8 mL) est ajouté 0.148 g de LiBr (1.7mmol, 3 éq). La solution est agitée à reflux pendant 10 heures puis est évaporée à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 3/1) 0.17 g de composé **353** (rendement 94 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, $[\alpha]_D = +26.2$, $c = 1.6$, CHCl_3 . $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$

Données spectrales :

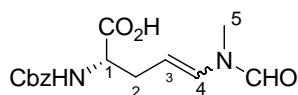
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) ,(mélange de rotamères et isomères): 8.24, 8.13, 8.05, 8.02 (4s, 1H, CHO), 7.37 (m, 5H, HAr), 6.50 (d, $J = 14.0$ Hz, 0.4H, H_4), 6.07 (d, $J = 8.7$ Hz, 0.6H, H_4), 5.43 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, NH), 5.13 (bs, 3H, CH_2O et H_3), 4.48 (m, 1H, H_1), 3.77 (s, 3H, COOMe), 3.08, 3.00, 2.97 (3s, H_5), 2.77 (m, 1H, H_2), 2.60 (m, 1H, H_2) ppm

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) ,(mélange de rotamères et isomères): 171.7 (CO), 162.6, 162.1, 169.6 (CO), 155.7 (CO), 136.0 (CAr), 131.7, 130.4 (C_4), 128.6 (CAr), 128.5 (CAr), 128.3

(CAr), 128.1 (CAr), 118.2, 115.6 (C₃), 67.2, 66.9 (CH₂O), 53.5, 53.4, 52.6, 52.5, 31.4, 30.0, 27.5 ppm.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 3431, 3019, 1956, 1720, 1656, 1508, 1350, 1232, 1078.

Synthèse d'énamide 354



Mode opératoire :

A une solution du **353** (0.118, 0.37 mmol) dans un mélange THF/H₂O (3/1, 1.5 mL) est ajoutée 0.125 g de LiOH.H₂O à 0 °C. La solution est agitée 0 °C pendant 1 heure puis sont ajoutées une solution HCl 3N (pH 1) puis une solution NaHCO₃ saturée (pH 7-8). La phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées à sec pour fournir 0.107 g de composé **354** (rendement 95 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, [α]_D = - 3.3, c = 0.7, CHCl₃. C₁₅H₁₈N₂O₅

Données spectrales :

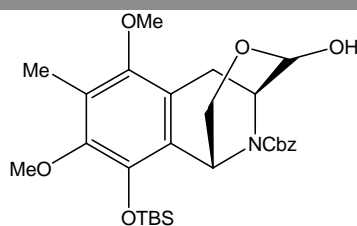
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) ,(mélange de rotamères et isomères): 9.39 (bs, 1H, COOH), 8.36, 8.23, 8.11, 8.01 (4s, 1H, CHO), 7.33 (m, 5H, HAr), 6.49 (m, 0.4H, H₄), 6.21-6.02 (m, 0.6H, CH₂O et H₄), 5.60 (m, 1H, NH), 5.27 (m, 1H, H₃), 5.11 (m, 2H, CH₂O), 4.47 (m, 1H, H₁), 3.06, 2.97 (2s, H₅), 2.75 (m, 1H, H₂), 2.60 (m, 1H, H₂) ppm

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) ,(mélange de rotamères et isomères): 177.8, 177.1, 176.6, 175.9, 175.2, 165.8, 165.1, 165.0, 157.4, 157.0, 156.0, 155.6, 137.0, 136.6, 136.3, 132.6, 131.0, 129.7, 129.6, 129.5, 129.2, 121.5, 119.7, 73.8, 72.9, 69.3, 68.6, 68.2, 54.8, 54.2, 37.5, 30.4, 29.0, 25.6, 23.7, 21.7 ppm.

Masse (ESI) m/z : (M+Na) calculé : 329.1113, trouvé : 329.1093.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 3030, 2929, 1715, 1672, 1398, 1348, 1216, 1068.

Synthèse de 368



Mode opératoire :

A une solution de **141** (0.56 g, 1.1 mmol) dans Et₂O sec (10 mL) à - 78°C est ajoutée une solution de LiAlH₂(OEt)₂ dans Et₂O (5.1 mL, 1.27 mmol, 0.25 M, 1.2 éq). La solution est agitée à - 78 °C pendant 1 heure puis est ajoutée une solution aqueuse saturée de sel de Rochelle. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt :4/1) 0.54 g de composé **368** (rendement 95 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, $[\alpha]_D = -14.9$, $c = 0.15$, CHCl₃. **C₂₈H₃₉NO₇Si**

Données spectrales :

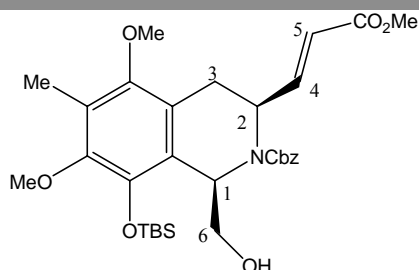
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : (présence de rotamères) 7.34 (m, 5H, HAr), 5.42 (m, 0.5H), 5.32-5.00 (m, 4H), 4.56-4.31 (m, 2H), 3.83 (m, 0.5H), 3.71-3.60 (m, 7H), 3.42 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.20, 2.19 (2s, 3H), 1.06, 1.01, 0.88, 0.87 (4s, 9H), 0.32, 0.25, 0.17, -0.02, -0.05 (5s, 6H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) : (présence de rotamères) 150.8, 136.4, 129.2, 129.1, 128.8, 128.6, 124.3, 95.1, 94.3, 93.9, 69.8, 68.3, 67.7, 62.2, 60.3, 60.0, 50.5, 49.4, 47.4, 46.6, 30.0, 26.5, 26.4, 26.3, 25.4, 24.0, 18.9, 18.8, 14.5, 9.9, -3.2, -4.2, -4.5 ppm.

Masse (HRMS) m/z : (M+Na) calculé : 552.2393, trouvé : 552.2422.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 2980, 1450, 1250, 1233, 1084, 1080.

Synthèse de 369



Mode opératoire :

A une solution de **368** (0.046 g, 0.12 mmol) dans CH₃CN sec (0.3 mL) sont ajoutés 0.041 g de méthyl(triphenylphosphoranylidene)acetate (0.12 mmol, 1.4 éq). La solution est agitée à 60 °C pendant 8 heures puis est évaporée à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 5/1) 0.037 g de composé **369** (rendement 74 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, $[\alpha]_D = -17.0$, $c = 3.8$, CHCl₃. C₃₁H₄₃NO₈Si

Données spectrales :

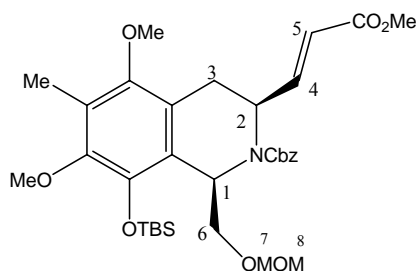
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : (présence de rotamères) 7.32 (m, 5H, H_{Ar}), 7.05 (dd, J = 6.5, 15.7 Hz, 1H, H₄), 6.02 (d, J = 15.9 Hz, 1H, H₅), 5.70 (bs, 1H, H₁), 5.13 (bs, 2H, Cbz), 4.56 (bs, 1H, H₂), 3.79 (m, 1H, H₆), 3.73 (s, 3H, OMe), 3.65 (s, 3H, OMe), 3.64 (s, 3H, OMe), 3.58 (m, 1H, H₆), 3.21 (dd, J = 6.5, 15.9 Hz, 1H, H₃), 2.65 (dd, J = 10.7, 15.8 Hz, 1H, H₃), 2.19 (s, 3H, Me), 0.97 (s, 9H), 0.23, 0.10 (2s, 6H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) : (présence de rotamères) 167.1, 150.7, 150.2, 148.8, 141.8, 136.2, 128.8, 128.5, 125.1, 124.6, 121.9, 120.8, 68.4, 61.1, 60.3, 53.6, 53.5, 51.9, 26.8, 26.3, 18.9, 10.0, -3.4, -4.2 ppm.

Masse (HRMS) m/z : (M+Na) calculé : 608.2656, trouvé : 608.2643.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 2929, 1697, 1462, 1413, 1250, 1070, 833.

Synthèse de 370



Mode opératoire :

A une solution de **369** (0.144 g, 0.25 mmol) dans du CH_2Cl_2 sec (2 mL) sont ajoutés à température ambiante 0.257 mL de DIEA (1.47 mmol, 6 éq) puis 0.093 mL de MOMCl (1.23 mmol, 5 éq). La solution est agitée à température ambiante pendant 6 heures puis est neutralisée par addition d'une solution aqueuse de NH_4Cl saturée. La phase aqueuse est extraite avec EtOAc. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na_2SO_4 , filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 6/1) 0.136 g de composé **370** (rendement 88 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, $[\alpha]_D = -9.0$, $c = 7.9$, CHCl_3 . $\text{C}_{33}\text{H}_{47}\text{NO}_9\text{Si}$

Données spectrales :

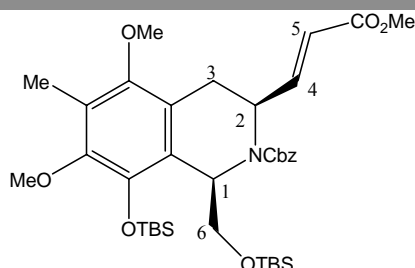
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : (présence de rotamères) 7.40-7.18 (m, 5H, HAr), 7.10 (m, 1H, H₄), 6.09-6.03 (m, 2H, H₁, H₅), 5.30-5.09 (m, 2H, Cbz), 4.63-4.55 (m, 3H, H₇, H₂), 3.81-3.74 (m, 4H, OMe, H₆), 3.71-3.66 (m, 6H, OMe), 3.49 (m, 1H, H₆), 3.26 (s, 3H, H₈), 3.22 (m, 1H, H₃), 2.80 (m, 1H, H₃), 2.21 (s, 3H, Me), 0.99-0.81 (m, 9H, SitBu), 0.06- -0.24 (m, 6H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) : (présence de rotamères) 166.9, 156.1, 150.8, 150.4, 149.9, 148.3, 141.3, 136.4, 128.4, 127.9, 124.3, 121.9, 120.1, 96.3, 69.0, 67.6, 60.6, 59.9, 55.3, 53.0, 52.3, 51.5, 50.7, 31.8, 29.5, 29.0, 26.0, 25.0, 22.7, 19.2, 18.5, 14.1, 11.4, 10.9, -3.8, -4.5 ppm.

Masse (HRMS) m/z : (M+Na) calculé : 652.2918, trouvé : 652.2924.

IR (cm^{-1} , CHCl_3) : ν 2931, 1697, 1411, 1249, 1069, 1036, 833.

Synthèse de 371



Mode opératoire :

A une solution de **369** (0.02 g, 0.03 mmol) dans du DMF sec (2 mL) sont ajoutés à température ambiante 7 mg d'imidazole (0.1 mmol, 3 éq) puis 8 mg de TBDMSCl (0.05 mmol, 1.5 éq). La solution est agitée à température ambiante pendant 2 heures puis est neutralisée par addition d'une solution aqueuse de NH₄Cl saturée. La phase aqueuse est extraite avec EtOAc. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 8/1) 0.02 g de composé **371** (rendement 84 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, $[\alpha]_D = -4.2$, $c = 2.0$, CHCl₃. **C₃₇H₅₇NO₈Si₂**

Données spectrales :

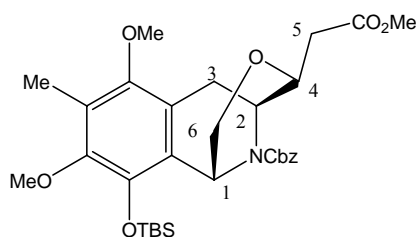
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : (présence de rotamères) 7.31 (m, 5H, H_{Ar}), 7.12 (m, 1H, H₄), 6.10 (m, 0.5H, H₅), 5.95 (m, 0.5H, H₅), 5.72 (m, 0.5H, H₁), 5.60 (m, 0.5H, H₁), 5.15 (m, 2H, Cbz), 4.78 (m, 0.5H, H₂), 4.75 (m, 0.5H, H₂), 3.82 (m, 1H, H₆), 3.74 (s, 3H, OMe), 3.66-3.64 (m, 7H, OMe, H₆), 3.21 (m, 1H, H₃), 2.77 (m, 1H, H₃), 2.21 (s, 3H, Me), 0.94, 0.84 (2s, 18H, SitBu), 0.12, -0.03 (2s, 12H, SiMe) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) : (présence de rotamères) 170.0, 156.1, 150.7, 148.2, 136.3, 128.8, 128.7, 128.4, 124.1, 63.2, 60.6, 59.8, 52.7, 51.4, 26.0, 25.8, 18.2, 9.6, -3.5, -3.7, -4.6, -5.0, -5.7 ppm.

Masse (ESI) m/z : (M+Na) calculé : 722.2, trouvé : 722.1.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 2930, 1694, 1492, 1525, 835.

Synthèse de 372



Mode opératoire :

A une solution de NaH (0.006 g, 0.15 mmol, 1.3 éq, 60 % dans l'huile) dans un mélange Et₂O/DMF anhydre 4/1 (0.4 mL) est ajoutée à 0 °C une solution de **369** (0.068 g, 0.12 mmol) dans Et₂O/DMF (0.4 mL). La solution est agitée à 0 °C pendant 20 minutes puis est ajoutée 0.012 mL de MOMCl (0.15 mmol, 1.3éq) à 0 °C. La solution est agitée à 0 °C pendant 1 heure puis est neutralisée par addition de MeOH et d'eau. La phase aqueuse est extraite avec EtOAc. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 5/1) 0.062 g de composé **372** (rendement 91 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, $[\alpha]_D = -4.2$, $c = 2.0$, CHCl₃. **C₃₁H₄₃NO₈Si**

Données spectrales :

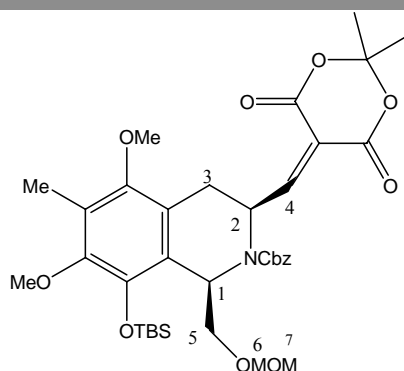
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : (présence de rotamères) 7.37 (m, 5H, HAr), 5.47 (m, 0.5H), 5.33 (m, 0.5H), 5.20 (m, 1H), 5.07 (m, 0.5H), 4.33 (m, 1H, H₁), 4.24 (m, 0.5H), 4.00 (m, 0.5H), 3.82 (m, 0.5H), 3.79-3.72 (m, 11H), 3.52 (m, 0.5H), 3.16 (m, 0.5H), 2.90 (m, 2H), 2.74 (m, 0.5H), 2.68 (m, 0.5H), 2.59 (m, 0.5H), 2.20 (s, 3H, Me), 1.10, 0.99 (2s, 9H, SitBu), 0.32-0.25 (m, 4H), -0.03 (m, 2H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) : (présence de rotamères) 171.1, 170.8, 150.3, 150.1, 147.6, 140.6, 136.1, 136.0, 128.5, 128.3, 128.1, 127.7, 124.8, 123.9, 123.8, 123.6, 76.6, 76.1, 67.7, 67.3, 63.5, 63.4, 59.9, 59.7, 52.0, 51.8, 49.4, 48.6, 48.1, 47.2, 46.4, 37.8, 35.7, 35.3, 31.9, 29.7, 29.4, 27.9, 26.7, 25.9, 22.1, 18.6, 15.3, 9.8, -1.5, -2.0 ppm.

Masse (ESI) m/z : (M+Na) calculé : 608.2, trouvé : 608.2.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 2930, 1738, 1697, 1455, 1248, 1099.

Synthèse de 373



Mode opératoire :

A une solution de **266** (280 mg, 0.49 mmol) et une quantité catalytique de D,L-proline (0.05 eq) dans MeCN (4 mL) est ajouté de l'acide de Meldrum (78 mg, 0.54 mmol, 1.1eq). Après 48 heures d'agitation à température ambiante, le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie pour donner (6:1 Hept/AE) le composé **373** (0.14 g, 41%).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, $[\alpha]_D = +19.9$, $c = 1.4$, CHCl_3 . $\text{C}_{36}\text{H}_{49}\text{NO}_{11}\text{Si}$

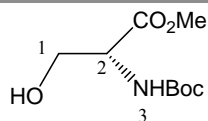
Données spectrales :

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : (présence de rotamères) 8.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.5H, H_4), 7.94 (d, $J = 8.5$ Hz, 0.5H, H_4), 7.39-7.29 (m, 5H, HAr), 5.84 (t, $J = 4.3$ Hz, 0.5H, H_1), 5.65 (t, $J = 4.8$ Hz, 0.5H, H_1), 5.52 (m, 0.5H, H_2), 5.29 (m, 0.5H, H_2), 5.21-5.09 (m, 4H, H_6 et Cbz), 4.07 (m, 0.5H, H_5), 3.89 (m, 1.5H, H_5), 3.79-3.70 (m, 6H, OMe), 3.66 (s, 1.5H, H_7), 3.53 (m, 1H, H_3), 3.27 (s, 1.5H, H_7), 2.75 (m, 1H, H_3), 2.21 (s, 3H, Me), 1.87, 1.78, 1.66 (3s, 6H, Me), 0.81, 0.79 (2s, 9H, SitBu), 0.01, -0.02, -0.03, -0.04 (4s, 6H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) : (présence de rotamères) 170.4, 168.8, 161.4, 159.6, 156.4, 152.1, 149.7, 143.0, 135.9, 128.6, 128.5, 128.1, 127.7, 126.9, 125.1, 124.9, 122.3, 122.1, 116.7, 115.1, 104.9, 99.3, 67.7, 66.2, 65.4, 61.0, 60.0, 57.8, 57.3, 53.3, 52.9, 52.7, 52.4, 27.6, 27.4, 27.1, 25.8, 25.6, 23.7, 23.4, 18.3, 9.4, -5.5, -5.7 ppm.

Masse (HRMS) m/z : (M+Na) calculé : 722.2973, trouvé : 722.2949.

IR (cm^{-1} , CHCl_3) : ν 3036, 2932, 1736, 1693, 1402, 1279, 1112.

Synthèse du tert-butyl (R)-1-(methoxycarbonyl)-2-hydroxyethylcarbamate**374****Mode opératoire :**

A une solution du D-sérine (2.62 g, 24.7 mmol) dans du MeOH sec (80 mL) est ajouté à 0°C 1.82 mL de SOCl₂ (24.9 mmol, 1 éq). La solution est agitée 2 heures à température ambiante puis à reflux pendant 15 heures. Le solvant est évaporé sous vide puis du méthanol (100 mL) est ajouté et évaporé à nouveau sous vide. Le résidu blanc est trituré dans l'éther pour éliminer les traces d'HCl. Le produit est dissous dans du dichlorométhane sec (100 mL) puis sont ajoutés 10.5 mL de Et₃N (74.8 mmol, 3 éq) et 6.0 g de Boc₂O (27.4 mmol, 1.1 éq). La solution est agitée à température ambiante pendant 15 heures. La réaction est neutralisée avec 100 mL d'une solution 1N de KHSO₄. La phase organique est séparée, lavée avec une solution 5% de NaHCO₃, 10% d'acide citrique puis NaCl saturé. Les phases organiques combinées sont séchées sur Na₂SO₄ puis évaporées pour donner après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 4/1) 4.684 g de composé **374** (rdt 86 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, $[\alpha]_D = -3.2$, $c = 3.6$, CHCl₃. **C₉H₁₇NO₅**

Données spectrales :

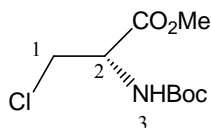
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 5,50 (m, 1H, NH), 4.39 (m, 1H, H₂), 3.92 (m, 2H, H₁), 3.79 (s, 3H, OMe), 2.60 (bs, 1H, OH), 1.46 (s, 9H, Boc) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) : 171.8 (CO), 156.2 (CO), 80.9 (C-tBu), 64.0 (C₁), 56.2 (C₂), 53.1 (CO₂Me), 28.8 (tBu) ppm.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 3430, 1743, 1694, 1504, 1367, 1162.

Synthèse du tert-butyl (S)-1-(methoxycarbonyl)-2-chloroethylcarbamate

375



Mode opératoire :

A une solution de PPh_3 (5.6 g, 21.4 mmol, 1.1 éq) et C_2Cl_6 (5.06 g, 21.4 mmol, 1.1 éq) dans du dichlorométhane sec (70 mL) est ajoutée une solution de **374** (4.25 g, 19.4 mmol) dans du dichlorométhane sec (20 mL). La solution est agitée à température ambiante pendant 2 heures puis est neutralisée avec une solution saturée de NaHCO_3 . La phase organique est séparée, et la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane. Les phases organiques combinées sont séchées sur Na_2SO_4 puis triturées dans l'éther, filtrées et évaporées pour donner après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 5/1) 3.146 g de composé **375** (rdt 69 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : solide blanc, mp = 62-64 °C (lit. 62-64 °C), $[\alpha]_D = -11.7$, c = 0.6, CHCl_3 . (lit $[\alpha]_D = +37.8$, c = 1.5, CHCl_3 pour l'autre énantiomère). $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NClO}_4$

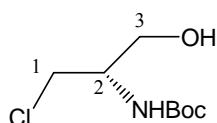
Données spectrales :

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 5.42 (m, 1H, NH), 4.71 (m, 1H, H_2), 3.97 (dd, J = 4.4 et 11.2 Hz, 1H, H_2), 3.84 (dd, J = 3.1 et 11.2 Hz, 1H, H_1), 3.81 (s, 3H, OMe), 1.46 (s, 9H, Boc) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) : 169.6 (CO), 154.9 (CO), 80.5 (C-tBu), 54.4 (C_1), 52.9 (C_2), 45.5 (CO_2Me), 28.2 (tBu) ppm.

IR (cm^{-1} , CHCl_3) : ν 3362, 2982, 1721.

Synthèse du tert-butyl (S)-3-chloro-1-hydroxypropan-2-ylcarbamate 376



Mode opératoire :

A une solution de **375** (3.0 g, 12.6 mmol) dans un mélange EtOH/THF distillé 9/1 (90 mL) est ajouté à 0 °C 280 mg de LiBH₄ (12.6 mmol, 1 éq). La solution est agitée température ambiante pendant 18 heures puis neutralisé avec NH₄Cl saturé. La solution est évaporée puis reprise dans de l'eau et AcOEt. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 2/1) 1.931 g de composé **376** (rendement 73 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : solide blanc, mp = 65-67 °C, $[\alpha]_D = + 4.5$, c = 0.8, CHCl₃. (lit $[\alpha]_D = - 4.6$, c = 0.7 mol, CHCl₃ pour l'autre énantiomère). C₈H₁₆NCIO₃

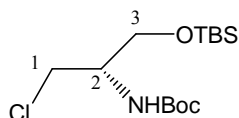
Données spectrales :

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 5.01 (bs, 1H, NH), 3.95-3.86 (m, 2H), 3.80-3.66 (m, 3H), 2.06 (bs, 1H, OH), 1.47 (s, 9H, Boc) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) : 155.6 (CO), 80.2 (C-tBu), 62.0, 52.5, 44.2, 28.3 (tBu) ppm.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 3430, 2978, 1693, 1504, 1367, 1163, 756.

Synthèse de **378**



Mode opératoire :

A une solution de **376** (0.14 g, 0.69 mmol) dans du CH₂Cl₂ sec (4 mL) sont ajoutés à température ambiante 0.122 mL de DIEA (0.7 mmol, 1.05 éq) puis 0.106 mg de TBDMSCl (0.7 mmol, 1.05 éq). La solution est agitée à température ambiante pendant 18 heures puis est neutralisée par addition d'une solution aqueuse de NH₄Cl saturée. La phase aqueuse est extraite avec EtOAc. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 9/1) 0.179 g de composé **378** (rendement 83 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile incolore, $[\alpha]_D = + 16.5$, c = 1.2, CHCl₃. C₁₄H₃₀NCISiO₃

Données spectrales :

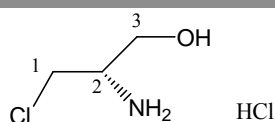
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 4.90 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, NH), 3.90 (m, 1H), 3.82 (dd, $J = 3.5$ et 9.9 Hz, 1H), 3.71 (dd, $J = 3.2$ et 10.3 Hz, 1H), 3.60 (ddd, $J = 5.6$, 6.8 et 10.7 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H, Boc), 0.91 (s, 9H, SitBu), 0.09 (s, 6H, SiMe) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) : 155.1 (CO), 79.8 (C-tBu), 61.1 (C_3), 52.3 (C_2), 43.6 (C_1), 28.4 (SitBu ou Boc), 25.8 (SitBu ou Boc), -5.5 (SiMe) ppm.

Masse (HRMS) m/z : (M+Na) calculé : 346.1581, trouvé : 346.1534.

IR (cm^{-1} , CHCl_3) : ν 2930, 1710, 1492, 1169, 757.

Synthèse du (S)-2-amino-3-chloropropan-1-ol hydrochloride **379**

**Mode opératoire :**

A une solution de **378** (0.274 g, 1.3 mmol) dans du dioxanne (3 mL) est ajouté à température ambiante 1 mL d' HCl conc. La solution est agitée à température ambiante pendant 3 heures puis évaporée à sec pour fournir 0.192 g de composé **379** (rendement 100 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile incolore, $[\alpha]_D = +6.7$, $c = 1.2$, MeOH. $\text{C}_3\text{H}_9\text{NCl}_2\text{O}$

Données spectrales :

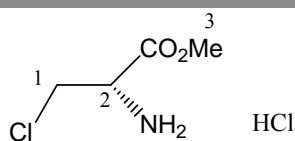
RMN ^1H (MeOD, 300 MHz) : 8.30 (bs, 3H, NH_3), 3.91 (dd, $J = 4.8$ et 12.1 Hz, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.84 (dd, $J = 4.0$ et 8.8 Hz, 1H), 3.77 (dd, $J = 5.6$ et 11.6 Hz, 1H), 3.56 (m, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (MeOD, 300 MHz) : 60.6, 55.3, 42.9 ppm.

Masse (ESI) m/z : (dimère M+Na) calculé : 243.9 et 245.9, trouvé : 243.9 et 245.9.

IR (cm^{-1} , MeOH) : ν 3358, 2823, 1613, 1514, 1052.

Synthèse du (S)-methyl 2-amino-3-chloropropanoate hydrochloride **380**



Mode opératoire :

A une solution de **375** (0.14 g, 0.59 mmol) dans du dioxanne (3 mL) est ajouté à température ambiante 0.5 mL d' HCl conc. La solution est agitée à température ambiante pendant 3 heures puis évaporée à sec pour fournir 0.089 g de composé **380** (rendement 87 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : sel blanc, $[\alpha]_D = +2.1$, $c = 0.9$, MeOH. $C_4H_9NCl_2O_2$

Données spectrales :

RMN 1H (MeOD, 300 MHz) : 8.98 (m, 1H, NH), 4.67 (m, 1H, H₁), 4.18 (dd, J = 3.9 et 12.6 Hz, 1H, H₂), 4.11 (dd, J = 3.0 et 12.6 Hz, 1H, H₂), 3.88 (s, 3H, H₃) ppm.

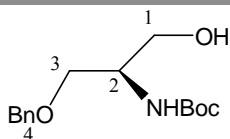
RMN ^{13}C (MeOD, 300 MHz) : 167.9, 55.1, 54.3, 43.2 ppm.

Masse (ESI) m/z : (dimère M+Na) calculé : 138.0 et 140.0, trouvé : 138.0 et 140.0.

IR (cm⁻¹, MeOH) : ν 3308, 2943, 1448, 1020.

Synthèse du tert-butyl (R)-3-(benzyloxy)-1-hydroxypropan-2-ylcarbamate

382



Mode opératoire :

A une solution de **381** (2.35 g, 7.97 mmol) dans du THF sec (50 mL) sont ajoutés à -10 °C 0.874 mL de *N*-methylmorpholine (7.97 mmol, 1 éq) puis 0.76 mL de EtOCOCl (7.97 mmol, 1 éq). La solution est agitée à -10 °C pendant 10 min puis est ajouté 0.91 g de NaBH₄ puis 10 min après 5 mL de MeOH. La solution est agitée à 0 °C pendant 30 minutes puis est neutralisée par addition d'une solution aqueuse HCl 1N. La solution est évaporée puis reprise dans de l'eau et EtOAc. La phase aqueuse est extraite avec EtOAc. Les phases organiques combinées sont lavées avec HCl 1N, NaHCO₃ saturée puis NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées

puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 9/1) 1.92 g de composé **382** (rendement 86 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile incolore, $[\alpha]_D = +120.5$, $c = 0.5$, CHCl_3 . $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_4$

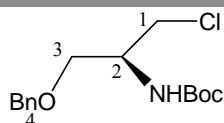
Données spectrales :

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 7.35 (m, 5H, HAr), 5.20 (bs, 1H, NH), 4.51 (s, 2H, H₄), 3.81 (m, 2H, H₁), 3.74-3.63 (m, 3H, H₃ et H₂), 1.46 (s, 9H, Boc) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) : 156.1 (CO), 137.7 (CAr), 128.5 (CAr), 127.9 (CAr), 127.7 (CAr), 79.7 (C-tBu), 73.5 (C₄), 70.7 (C₃), 64.0 (C₁), 51.6 (C₂), 28.4 (Boc) ppm.

IR (cm^{-1} , CHCl_3) : ν 3439, 2977, 1693, 1503, 1365, 1167, 750.

Synthèse du tert-butyl (S)-1-(benzyloxy)-3-chloropropan-2-ylcarbamate **383**



Mode opératoire :

A une solution de PPh_3 (1.37 g, 5.2 mmol, 1.1 éq) et C_2Cl_6 (1.21 g, 5.2 mmol, 1.1 éq) dans du dichlorométhane sec (15 mL) est ajoutée une solution de **382** (1.34 g, 4.8 mmol) dans du dichlorométhane sec (10 mL). La solution est agitée à température ambiante pendant 2 heures puis est neutralisée avec une solution saturée de NaHCO_3 . La phase organique est séparée, et la phase aqueuse est extraite avec du dichlorométhane. Les phases organiques combinées sont séchées sur Na_2SO_4 puis triturées dans l'éther, filtrées et évaporées pour donner après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 6/1) 0.984 g de composé **383** (rdt 69 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile incolore, $[\alpha]_D = +14.0$, $c = 2.8$, CHCl_3 . $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NClO}_3$

Données spectrales :

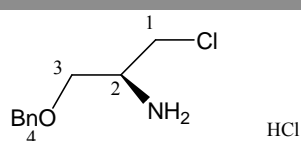
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 7.36 (m, 5H, HAr), 4.98 (bd, $J = 6.2$ Hz, 1H, NH), 4.56 (s, 2H, H_4), 4.06 (bs, 1H, H_2), 3.78-3.64 (m, 3H, 2H_3 et H_1), 3.55 (dd, $J = 5.7$ et 9.4 Hz, 1H, H_1), 1.46 (s, 9H, Boc) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) : 155.2 (CO), 137.9 (CAr), 128.6 (CAr), 128.0 (CAr), 127.8 (CAr), 80.1 (C-tBu), 73.5 (C_4), 68.4 (C_3), 51.0 (C_2), 44.3 (C_1), 28.3 (Boc) ppm.

Masse (ESI) m/z : (M+Na) calculé : 322.1186 et 324.0, trouvé : 322.1154 et 324.0.

IR (cm^{-1} , CHCl_3) : ν 3017, 1707, 1496, 1516, 1165, 750.

Synthèse du (S)-1-(benzyloxy)-3-chloropropan-2-amine hydrochloride **384**



Mode opératoire :

A une solution de **383** (0.44 g, 1.47 mmol) dans du dioxanne (5 mL) est ajouté à température ambiante 1 mL d' HCl conc. La solution est agitée à température ambiante pendant 3 heures puis évaporée à sec pour fournir 0.347 g de composé **384** (rendement 100 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : sel blanc, $[\alpha]_D = +4.0$, $c = 0.9$, MeOH. $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NCl}_2\text{O}$

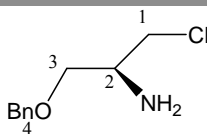
Données spectrales :

RMN ^1H (MeOD, 300 MHz) : 7.31 (m, 5H, HAr), 4.60 (s, 2H, H_4), 3.87 (m, 2H, H_3 ou H_1), 3.70 (m, 3H, 2H_3 ou H_1 et H_2) ppm.

RMN ^{13}C (MeOD, 300 MHz) : 138.6 (CAr), 129.5 (CAr), 129.2 (CAr), 74.6 (C_4), 68.3 (C_3), 53.6 (C_2), 43.0 (C_1) ppm.

IR (cm^{-1} , MeOH) : ν 3338, 2942, 1642, 1407.

Synthèse du (S)-1-(benzyloxy)-3-chloropropan-2-amine 385



Caractéristiques physico-chimiques :

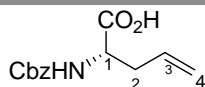
$C_{10}H_{14}NClO$

Données spectrales :

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) : 7.36 (m, 5H, H_{Ar}), 4.56 (s, 2H, H₄), 3.68 (dd, J = 4.9 et 10.8 Hz, 1H, H₁), 3.58 (dd, J = 6.0 et 10.8 Hz, 1H, H₁), 3.55 (dd, J = 3.7 et 5.5 Hz, 1H, H₃), 3.51 (dd, J = 5.5 et 9.2 Hz, H₃), 3.27 (dd, J = 5.5 et 11.0 Hz, 2H, H₅) ppm.

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 300 MHz) : 137.9 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 127.8 (C_{Ar}), 127.7 (C_{Ar}), 73.4 (C₄), 72.0 (C₃), 52.3 (C₂), 48.2 (C₁) ppm.

Synthèse de 391



Mode opératoire :

A une solution d'allylglycine (0.2 g, 1.7 mmol) dans du dioxane (4 mL) sont ajoutés 4 mL d'une solution saturée de $NaHCO_3$ et CbzOSu (0.476 g, 1.9 mmol, 1,1 éq). La solution est agitée à température ambiante pendant 2 jours puis est diluée dans l'eau. La phase organique est extraite avec CH_2Cl_2 (élimination du succinimide). Les phases aqueuses sont combinées et acidifiées avec HCl 1N puis extraites avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na_2SO_4 , filtrées puis évaporées à sec 0.43 g de composé **391** (rendement 100 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, $[\alpha]_D = +15.1$, $c = 3.4$, $CHCl_3$. $C_{13}H_{15}NO_2$

Données spectrales :

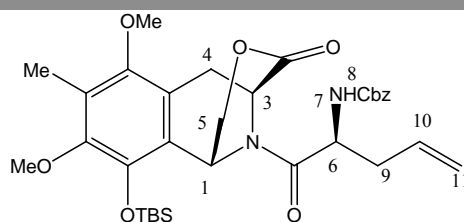
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 9.94 (bs, 1H, COOH), 7.35 (m, 5H, HAr), 5.73 (m, 1H, H_3), 5.36 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, NH), 5.19 (m, 2H, H_4), 5.13 (bs, 2H, Cbz), 4.51 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H, H_1), 2.61 (m, 2H, H_2) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) : 176.9 (CO), 156.5 (CO), 136.5 (CAr), 132.2 (C_3), 129.0 (CAr), 128.8 (CAr), 128.6 (CAr), 120.3 (C_4), 67.7 (Cbz), 67.5 (Cbz), 53.6 (C_1), 25.8 (C_2) ppm.

Masse (ESI) m/z : ($\text{M}+\text{Na}$) calculé : 272.0899, trouvé : 272.0909.

IR (cm^{-1} , CHCl_3) : ν 2950, 1713, 1513, 1216, 1053.

Synthèse de 390



Mode opératoire :

A une solution de **143** (0.15 g, 0.38 mmol) dans du DMF sec (2 mL) sont ajoutés 0.114 g d'acide **391** (0.45 mmol, 1.2 éq), 0.33 mL de DIEA (1.9 mmol, 5 éq) et 0.217 g d'HATU (0.57 mmol, 1.5 éq). La solution est agitée à 0 °C pendant 10 heures puis est ajoutée une solution aqueuse saturée de NH_4Cl . La phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na_2SO_4 , filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 3/1) 0.152 g de composé **390** (rendement 64 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : $[\alpha]_D = +2.3$, $c = 4.3$, CHCl_3 . $\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_8\text{Si}$

Données spectrales :

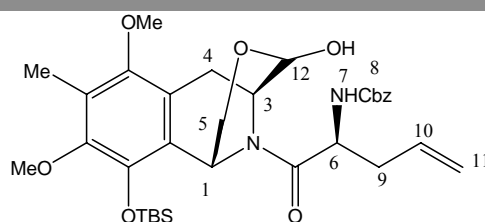
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : (présence de rotamères) 7.17 (m, 5H, HAr), 5.86 (m, 1H, H_1), 5.45 (m, 1H, H_{10}), 5.38 (d, $J = 5.5$ Hz, 0.5H, H_3), 5.06 (m, 0.5H, H_3), 4.98 (m, 1H, NH), 4.90 (m, 3H, H_{11} , H_8), 4.50 (m, 1H, H_6), 4.42 (m, 1H, H_5), 4.26 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, H_5), 3.51-3.46 (4s, 6H, OMe), 3.16 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H, H_4), 2.95 (m, 1H, H_4), 2.36 (m, 1H, H_9), 2.21 (m, 1H, H_9), 2.04 (s, 3H), 0.91-0.86 (2s, 9H), 0.23- 0.00 (4s, 6H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) : (présence de rotamères) 169.2, 168.7, 167.7, 156.1, 151.1, 149.3, 148.8, 142.0, 136.4, 132.0, 131.6, 128.8, 128.3, 128.2, 125.6, 121.5, 121.4, 120.3, 119.8, 73.8, 73.4, 67.4, 67.1, 60.6, 60.3, 54.2, 51.0, 50.7, 50.4, 48.0, 43.7, 38.4, 37.5, 32.2, 31.7, 30.5, 30.1, 29.9, 27.8, 26.6, 26.5, 18.8, 14.4, 10.1, 9.9, -3.2, -4.4 ppm.

Masse (HRMS) m/z : (M+Na) calculé : 647.2765, trouvé : 647.2751.

IR (cm^{-1} , CHCl_3) : ν 2952, 1745, 1454, 1250, 1069, 1041, 829.

Synthèse de 392



Mode opératoire :

A une solution de **390** (0.13 g, 0.21 mmol) dans Et_2O sec (2 mL) à -78°C est ajoutée une solution de $\text{LiAlH}_2(\text{OEt})_2$ dans Et_2O (1 mL, 0.25 M, 1.2 éq). La solution est agitée à -78°C pendant 1 heure puis est ajoutée une solution aqueuse saturée de sel de Rochelle. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt . Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl , séchées sur Na_2SO_4 , filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/ AcOEt : 2/1) 0.094 g de composé **392** (rendement 72 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, $[\alpha]_D = -20.4$, $c = 0.3$, CHCl_3 . $\text{C}_{33}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_8\text{Si}$

Données spectrales :

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : (présence de rotamères) 7.17 (m, 5H, HAr), 5.66 (m, 2H, H₁₂, H₁), 5.42 (m, 1H, H₁₀), 4.99-4.79 (m, 5H, H₁₁, H₈, NH), 4.56 (m, 1H, H₆), 4.10 (m, 2H, H₃, H₅), 3.54-3.45 (4s, 6H, OMe), 3.24 (m, 1H, H₅), 2.88 (m, 1H, H₄), 2.75 (m, 1H, H₄), 2.27 (m, 1H, H₉), 2.12 (m, 1H, H₉), 2.02 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.00 (s, 3H) ppm.

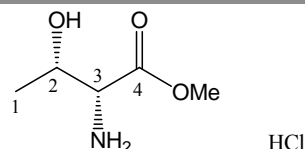
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) : (présence de rotamères) 170.2, 169.1, 156.8, 150.5, 148.6, 141.1, 136.5, 132.2, 128.8, 128.4, 128.3, 128.2, 124.9, 125.0, 124.3, 122.7, 119.8, 119.6, 95.3,

93.7, 67.5, 62.3, 60.7, 60.2, 60.1, 53.1, 50.2, 45.1, 38.0, 37.5, 32.2, 31.8, 30.5, 30.0, 26.7, 26.4, 23.0, 18.9, 14.1, 10.0, 9.9, -3.2, -4.3 ppm.

Masse (HRMS) m/z : (M+Na) calculé : 649.2921, trouvé : 649.2905.

IR (cm^{-1} , CHCl_3) : ν 2956, 1747, 1422, 1248, 1069, 837.

Synthèse du (2R,3S)-methyl 2-amino-3-hydroxybutanoate 402



Mode opératoire :

A une solution de D-Thréonine (1 g, 8.4 mmol) dans MeOH sec (11 mL) est ajouté à 0 °C 0.61 mL de SOCl_2 (8.4 mmol, 1 éq). La solution est agitée à reflux pendant 15 heures. La solution est concentrée sous vide puis du méthanol est ajouté et la solution est à nouveau évaporée. Le résidu blanc est trituré dans l'éther pour éliminer les traces d'HCl. Après filtration, 1.2 g de produit **402** est obtenu (rendement 100 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

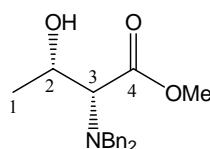
Aspect : huile jaune, $[\alpha]_D = +17.6$, $c = 0.9$, MeOH. $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NO}_3$

Données spectrales :

RMN ^1H (CD_3OD , 500 MHz) : 4.26 (dq, $J = 3.9, 6.6$ Hz, 1H, H_2), 3.91 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, H_3), 3.85 (s, 3H, Me), 1.31 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, H_1) ppm.

RMN ^{13}C (CD_3OD , 300 MHz) : 169.7 (CO), 66.3 (C_2), 59.8 (C_3), 53.7 (Me), 20.5 (C_1) ppm.

Synthèse du (2R,3S)-methyl 2-(dibenzylamino)-3-hydroxybutanoate 403



Mode opératoire :

A une solution de **402** (1.424 g, 8.4 mmol) dans un mélange de solvants THF/DMSO : 4/1 (20 mL) sont ajoutés à température ambiante 2.821 g de NaHCO_3 (33.6 mmol, 4 éq) et 3

mL de bromure de benzyle (25.2 mmol, 3 équ). La solution est agitée à reflux pendant 15 heures puis refroidie à température ambiante et neutralisée avec de l'eau. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 6/1) 2.56 g de composé **403** (rendement 97 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, $[\alpha]_D = +133.1$, $n_D = 1.8$, CHCl₃. C₁₉H₂₃NO₃

Données spectrales :

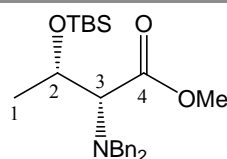
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 7.33-7.26 (m, 10H, HAr), 4.04 (m, 1H, H₂), 4.02 (dAB, J = 13.3 Hz, 2H, CH₂Ph), 3.82 (s, 3H, COOMe), 3.49 (s, 1H, OH), 3.42 (dAB, J = 13.3 Hz, 2H, CH₂Ph), 3.06 (d, J = 9.6 Hz, 1H, H₃), 1.08 (d, J = 5.9 Hz, 3H, H₁) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) : 170.9 (CO), 138.2 (CAr), 129.2 (CHAR), 128.7 (CHAR), 127.7 (CHAR), 67.5 (C₂), 63.3 (C₃), 55.0 (CH₂Ph), 51.5 (Me), 19.3 (C₁) ppm.

Masse (HRMS) m/z : (M+Na) calculé : 336.1576, trouvé : 336.1572.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 3446, 3030, 3011, 2954, 1729, 1603, 1496, 1455, 1376, 1280, 1232, 1199, 1176, 1106.

Synthèse de 404



Mode opératoire :

A une solution de **403** (2.545 g, 8.1 mmol) dans du DMF distillé (15 mL) sont ajoutés à température ambiante 0.83 g d'imidazole (12.2 mmol, 1.5 équ) et 1.59 g de TBDMSCl (10.6 mmol, 1.3 équ). La solution est agitée à température ambiante pendant 15 heures. La réaction est diluée avec de l'eau et la phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 8/1) 3.332 g de composé **404** (rendement 96 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, $[\alpha]_D = +44.6$, $c = 1.1$, CHCl_3 . $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{NO}_3\text{Si}$

Données spectrales :

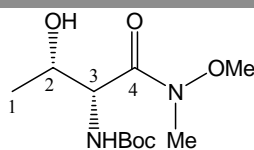
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 7.43-7.20 (m, 10H, HAr), 4.42 (dq, $J = 3.9, 6.1$ Hz, 1H, H_2), 4.30 (dAB, $J = 14.2$ Hz, 2H, CH_2Ph), 3.86 (dAB, $J = 14.2$ Hz, 2H, CH_2Ph), 3.74 (s, 3H, COOMe), 3.26 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, H_3), 1.26 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, H_1), 0.83 (s, 9H, SitBu), 0.03 (s, 3H, SiMe), 0.00 (s, 3H, SiMe) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) : 172.6 (CO), 140.7 (CAr), 128.9 (CHAR), 128.3 (CHAR), 126.8 (CHAR), 70.3 (C_2), 66.3 (C_3), 56.1 (CH_2Ph), 51.1 (Me), 25.8 (tBu), 21.5 (C_1), 18.0 (tBu), -4.0 (SiMe), -5.2 (SiMe) ppm.

Masse (HRMS) m/z : (M+Na) calculé : 450.2440, trouvé : 450.2437.

IR (cm^{-1} , CHCl_3) : ν 3622, 3015, 2975, 2931, 2896, 2858, 1737, 1453, 1375, 1218, 1048.

Synthèse du tert-butyl (1R,2S)-1-(N-methoxy-N-methylcarbamoyl)-2-hydroxypropylcarbamate **408**

**Mode opératoire :**

A une solution de D-Thréonine (0.45 g, 3.78 mmol) dans le dioxanne (8 mL) sont ajoutés 6 mL d'une solution saturée de NaHCO_3 et 0.92 de Boc_2O (4.15 mmol, 1.1 éq). La solution est agitée à température ambiante pendant 12 heures puis est acidifiée avec une solution d'acide chlorhydrique 3N ($\text{pH} \sim 3$). La phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na_2SO_4 , filtrées puis évaporées à sec. Le produit brut (0.056 g, 0.25 mmol) est dissous dans CH_2Cl_2 (2mL) puis est ajouté à -15°C 26 mg de N,O-diméthylhydroxylamine hydrochloride (0.27 mmol, 1.05 éq), 29 μL de N-méthylmorpholine (0.27 mmol, 1.05 éq) et 51 mg d'EDCI (0.27 mmol, 1.05 éq). Le mélange est agité à -15°C pendant 1 heure puis neutralisé avec HCl 1N froid. La phase aqueuse est extraite avec CH_2Cl_2 . Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na_2SO_4 , filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 15/1) 54 mg de composé **408** (rendement 80 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, $[\alpha]_D = +13.6$, $c = 2.1$, CHCl_3 , $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5$

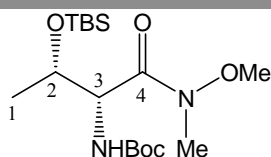
Données spectrales :

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 5.43 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, NH), 4.69 (dd, $J = 2.1, 7.4$ Hz, 1H, H_3), 4.06 (dd, $J = 2.3, 5.8$ Hz, 1H, H_2), 3.79 (s, 3H, NOME), 3.24 (s, 3H, NMe), 2.80 (s, 1H, OH), 1.45 (s, 9H, Boc), 1.23 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H, H_1) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) : 172.2 (CO), 162.6 (CO), 79.6 (CtBu), 67.6, 61.6, 54.0, 32.0, 28.3 (tBu), 19.3 (C_1) ppm.

Masse (HRMS) m/z : (M+Na) calculé : 285.1426, trouvé : 285.1444.

IR (cm^{-1} , CHCl_3) : ν 3437, 3023, 2981, 2928, 1707, 1651, 1498, 1392, 1368, 1304, 1237, 1165.

Synthèse de 409**Mode opératoire :**

A une solution de **408** (0.206 g, 0.78 mmol) dans du DMF distillé (3 mL) sont ajoutés à température ambiante 0.08 g d'imidazole (1.2 mmol, 1.5 éq) et 0.154 g de TBDMSCl (1.0 mmol, 1.3 éq). La solution est agitée à température ambiante pendant 15 heures. La réaction est diluée avec de l'eau et la phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na_2SO_4 , filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 2/1) 0.295 g de composé **409** (rendement 100 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, $[\alpha]_D = -10.4$, $c = 3.2$, CHCl_3 , $\text{C}_{17}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}$

Données spectrales :

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 5.33 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H, NH), 4.48 (dd, $J = 2.1, 9.8$ Hz, 1H, H_3), 4.22 (dd, $J = 2.3, 6.0$ Hz, 1H, H_2), 3.75 (s, 3H, NOME), 3.20 (s, 3H, NMe), 1.44 (s, 9H,

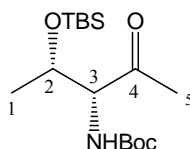
Boc), 1.19 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H, H_1), 0.85 (s, 9H, SitBu), 0.00 (s, 3H, SiMe), -0.02 (s, 3H, SiMe) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) : 171.0 (CO), 156.4 (CO), 79.6 (CtBu), 68.4 (C_2), 61.5 (C_3), 56.6 (OMe), 32.2 (NMe), 25.9 (tBu), 21.3 (C_1), 18.2 (tBu), -4.5 (SiMe), -4.9 (SiMe) ppm.

Masse (HRMS) m/z : (M+Na) calculé : 399.2291, trouvé : 399.2287.

IR (cm^{-1} , CHCl_3) : ν 3442, 3021, 2932, 2858, 1705, 1690, 1500, 1391, 1368, 1308, 1257, 1169, 1099, 1068, 993.

Synthèse de 410



Mode opératoire :

A une solution de **409** (0.071 g, 0.19 mmol) dans du THF distillé (1.5 mL) sont ajoutés à - 40 °C 0.236 mL de méthyllithium (0.38 mmol, 2 éq, 1.6 M dans Et_2O). La solution est agitée à - 40 °C pendant 45 minutes puis neutralisée avec une solution saturée de NH_4Cl . La réaction est diluée avec de l'eau et la phase aqueuse est extraite avec AcOEt . Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl , séchées sur Na_2SO_4 , filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AE: 4/1) 0.058 g de composé **410** (rendement 94 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, $[\alpha]_D = -29.8$, $c = 3.4$, CHCl_3 . $\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{NO}_4\text{Si}$

Données spectrales :

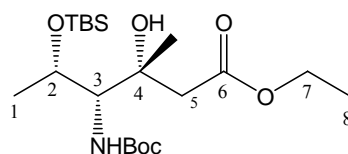
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 5.35 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, NH), 4.37 (dd, $J = 2.1, 6.1$ Hz, 1H, H_3), 4.12 (dd, $J = 2.4, 8.6$ Hz, 1H, H_2), 2.22 (s, 3H, H_5), 1.46 (s, 9H, Boc), 1.14 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, H_1), 0.85 (s, 9H, SitBu), 0.06 (s, 3H, SiMe), -0.03 (s, 3H, SiMe) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) : 207.6 (CO), 156.1 (CO), 79.9 (CtBu), 68.6 (C_2), 65.6 (C_3), 28.6 (C_5), 28.5 (tBu), 20.4 (C_1), 18.0 (tBu), -4.3 (SiMe), -5.0 (SiMe) ppm.

Masse (HRMS) m/z : (M+Na) calculé : 354.2077, trouvé : 354.2068.

IR (cm^{-1} , CHCl_3) : ν 3443, 3016, 2931, 2858, 1706, 1494, 1367, 1256, 1163, 1103.

Synthèse de 411



Mode opératoire :

Une solution de diisopropylamine (0.123 mL, 0.87 mmol, 5 éq) dans du THF distillé (1 mL) est refroidie à 0 °C puis sont ajoutés 0.633 mL d'une solution de nBuLi (0.82 mmol, 4.7 éq). La solution est agitée à 0 °C pendant 20 minutes puis refroidie à -78 °C et une solution d'acétate d'éthyle (0.08 mL, 0.82 mmol, 4.7 éq) dans du THF distillé (1 mL) est ajouté goutte à goutte pendant 5 minutes. Après 1 heure d'agitation à -78 °C, une solution de **410** (0.058 g, 0.17 mmol) dans du THF distillé (1 mL) est ajoutée par cannule. La solution est agitée à -78 °C pendant 2 heures puis est neutralisée avec une solution saturée de NH₄Cl. La réaction est diluée avec de l'eau et la phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 4/1) 0.073 g de composé **411** (rendement 100 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, $[\alpha]_D = -3.7$, $c = 1.3$, CHCl₃. **C₁₆H₃₃NO₄Si**

Données spectrales :

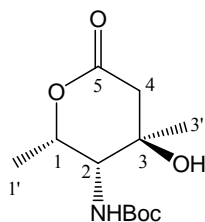
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 5.14 (d, J = 9.9 Hz, 1H, NH), 4.48 (dd, J = 1.1, 6.0 Hz, 1H, H₂), 4.15 (bq, J = 7.1 Hz, 2H, H₇), 3.85 (s, 1H, OH), 3.52 (dd, J = 1.2, 10.2 Hz, 1H, H₃), 2.58 (d, J = 15.0 Hz, 1H, H₅), 2.44 (d, J = 15.0 Hz, 1H, H₅), 1.45 (s, 9H, Boc), 1.42 (s, 3H, H₄), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H₈), 1.18 (d, J = 6.3 Hz, 1H, H₁), 0.89 (s, 9H, SitBu), 0.12 (s, 6H, SiMe) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) : 170.6 (CO), 155.5 (CO), 78.2 (CtBu), 72.9 (C₄), 67.5 (C₂), 59.4 (C₇), 58.7 (C₃), 41.9 (C₅), 28.3 (tBu), 24.3 (C₄), 20.6 (C₁), 16.9 (tBu), 13.8 (C₈), -4.1 (SiMe), -4.2 (SiMe) ppm.

Masse (HRMS) m/z : (M+Na) calculé : 442.2601, trouvé : 442.2589.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 3444, 3016, 2931, 1707, 1498, 1368, 1258, 1228, 1167, 1052.

Synthèse du tert-butyl (2S,3R,4S)-tetrahydro-4-hydroxy-2,4-dimethyl-6-oxo-2H-pyran-3-ylcarbamate **412**



Mode opératoire :

A une solution de **411** (0.089 g, 0.21 mmol) dans du THF distillé (2 mL) est ajouté à 0 °C 0.425 mL d'une solution de TBAF dans THF (0.42 mmol, 2 éq, 1M). La solution est agitée 0 °C pendant 3 heures puis neutralisée avec une solution saturée de NH₄Cl. La réaction est diluée avec de l'eau et la phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AE: 4/1) 0.051 g de composé **412** (rendement 93 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune, $[\alpha]_D = -53.8$, $c = 2.1$, CHCl₃. C₁₂H₂₁NO₅

Données spectrales :

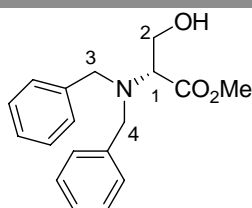
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 5.14 (dd, J = 2.0, 6.4 Hz, 1H, H₁), 4.80 (d, J = 10.2 Hz, 1H, NH), 3.75 (d, J = 10.2 Hz, 1H, H₂), 2.64 (d, J = 18.3 Hz, 1H, H₄), 2.59 (s, 1H, OH), 2.50 (d, J = 18.3 Hz, 1H, H₄), 1.45 (s, 9H, Boc), 1.36 (s, 3H, H_{3'}), 1.33 (d, J = 6.6 Hz, 3H, H_{1'}) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) : 170.6 (CO), 156.5 (CO), 80.7 (CtBu), 74.5 (C₁), 71.6 (C₃), 56.1 (C₂), 28.4 (tBu), 26.4 (C_{3'}), 17.0 (C_{1'}) ppm.

Masse (HRMS) m/z : (M+Na) calculé : 282.1317, trouvé : 282.1342.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 3435, 3025, 2982, 2931, 1715, 1505, 1455, 1369, 1327, 1247, 1164, 1080.

Synthèse de (R)-methyl 2-(dibenzylamino)-3-hydroxypropanoate 503



Mode opératoire :

A une solution de l'ester méthylique de la D-sérine (4.7 g, 30.3 mmol) dans un mélange de THF/DMSO (4/1) sont ajoutés 10.1 g de NaHCO₃ (121.2 mmol, 4 éq) puis 10.8 mL de bromure de benzyle (90.9 mmol, 3 éq). La solution est agitée pendant 15 heures à reflux puis neutralisée avec de l'eau distillée et reprise dans EtOAc. La phase organique est lavée avec de l'eau puis une solution saturée de NaCl, séchée sur Na₂SO₄, filtrée puis évaporée à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 5/1 puis 4/1) 8.6 g de composé **503** (rendement 95 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : Huile incolore, $[\alpha]_D$ (CHCl₃, c = 0.35) = + 135. C₁₈H₂₁NO₃

Microanalyses :

C ₁₈ H ₂₁ NO ₃	Calculé (%) : C : 72.21	H : 7.07	O : 4.68
	Trouvé (%) : C : 72.12	H : 7.21	O : 4.31

Données spectrales :

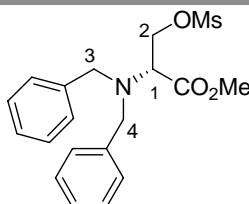
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 7.30 (m, 10H), 3.78 (s, 3H, CO₂Me), 3.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H₂), 3.90 et 3.68 (ABq, J = 13.5 Hz, 1H, H_{3,4}), 3.55 (t, J = 7.5 Hz, 1H, H₁), 2.60 (s, 1H, OH) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) : 172.3 (CO), 138.7 (CAr), 129.0 (CAr), 128.5 (CAr), 127.4 (CAr), 61.8 (C₁), 59.4 (C₂), 54.8 (C_{3,4}), 51.5 (CO₂Me) ppm.

Masse (IE) m/z : (M⁺) calculé : 299 , trouvé 299, 268 (M-CH₂OH) , 240 (M-CO₂Me).

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 3500, 2851, 1729, 1602, 1496, 1210, 1131, 1044.

Synthèse de (R)-2-(methoxycarbonyl)-2-(dibenzylamino)ethyl methanesulfonate 504



Mode opératoire :

A une solution de 2 g (6.69 mmol) de D-serine **503** dans 7 mL de CH₂Cl₂ sec sous argon et à 0 °C sont ajoutés 1.41 mL (10 mmol, 1.5 éq) de Et₃N et 0.78 mL (10 mmol, 1.5 éq) de chlorure de mésyle. La solution est agitée pendant 4 heures à température ambiante puis est évaporée à sec et reprise dans EtOAc. La phase organique est lavée avec de l'eau puis une solution saturée de NaCl, séchée sur Na₂SO₄, filtrée puis évaporée à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AE: 5/1) 2.013 g de composé **504** (rendement 80 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : Huile jaune, $[\alpha]_D$ (CHCl₃, c = 0.5) = + 74.7. C₁₉H₂₃NSO₅

Données spectrales :

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 7.31-7.20 (m, 10H), 4.40 (dd, J = 7.0 et 9.0 Hz, 1H, H₂), 4.25 (dd, J = 6.2 et 9.0 Hz, 1H, H₂), 3.78 (d, J = 13.7 Hz, 2H, H₃), 3.75 (s, 3H), 3.66 (t, J = 6.5 Hz, 1H, H₁), 3.57 (d, J = 13.7 Hz, 2H, H₄), 2.82 (s, 3H) ppm.

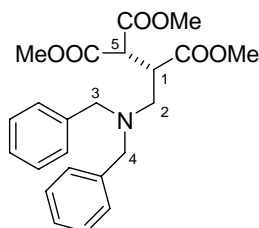
RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) : 170.3, 138.4, 128.4, 127.8, 127.4, 67.4, 59.8, 55.3, 51.8, 37.1 ppm.

Masse (ESI) m/z : (M+H) calculé : 378.0, trouvé 378.0.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 3036, 2956, 2849, 1732, 1454, 1363, 1175, 964.

Synthèse de (S)-triméthyl 3-(dibenzylamino)propane-1,1,2-tricarboxylate

505



Mode opératoire :

0.152 g (1.326 mmol, 1 éq) de diméthylmalonate sont ajoutés à une solution de 0.053 g (1.326 mmol, 1 éq, 60 % dans l'huile) de NaH dans DMF sec sous argon et à 0°C. Après 30min d'agitation à température ambiante est ajoutée une solution de 0.5 g (1.326 mmol) de **504** dans DMF sec. La solution est agitée pendant 12 heures à 60 °C puis est hydrolysée avec NH₄Cl et extraite avec EtOAc. Les phases organiques combinées sont lavées avec NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 8/1) 0.28 g de composé **505** (rendement 51 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : Huile jaune, $[\alpha]_D$ (CHCl₃, c = 0.7) = + 18.4. **C₂₃H₂₇NO₆**

Microanalyses :

C₂₃H₂₇NO₆	Calculé (%) : C : 66.81	H : 6.58	N : 3.39
	Trouvé (%) : C : 66.73	H : 6.81	N : 3.15

Données spectrales :

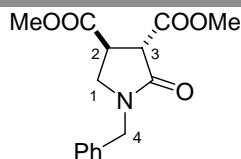
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 7.35-7.25 (m, 10H), 3.84 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H₅), 3.70 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.58 (d, J = 13.5 Hz, 2H, H₃), 3.57 (s, 3H), 3.49 (d, J = 13.5 Hz, 2H, H₄), 3.45 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H₁), 2.83 (dd, J = 7.7 et 13.1 Hz, 1H, H₂), 2.58 (dd, J = 7.4 et 13.1 Hz, 1H, H₂) ppm

RMN ¹³C (CDCl₃, 250 MHz) : 172.5, 168.5, 167.9, 138.4, 128.9, 128.1, 126.9, 58.1, 53.0, 52.7, 52.6, 51.8, 51.4, 43.4 ppm

Masse (ESI) m/z : 414.2 (M+H), 436.1 (M+Na).

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 3434, 1738, 1261.

Synthèse de (3S,4S)-diméthyl 1-benzyl-2-oxopyrrolidine-3,4-dicarboxylate

508**Mode opératoire :**

A une solution de 0.07 g de **505** dans méthanol sec sous argon est ajoutée une quantité catalytique de Pd(OH)₂. Puis la solution est placée sous une atmosphère d'hydrogène (P = 2.5 bar) et est agitée pendant 8 heures. La solution est filtrée sur célite puis est concentrée à sec pour fournir 0.047 g de composé **508** (rendement 90%).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : Huile jaune, $[\alpha]_D = -26.5$, (CHCl₃, c = 0.5). C₁₅H₁₇NO₅

Microanalyses :

C ₁₅ H ₁₇ NO ₅	Calculé (%) : C : 61.85	H : 5.88	N : 4.81
	Trouvé (%) : C : 62.13	H : 5.97	N : 4.57

Données spectrales :

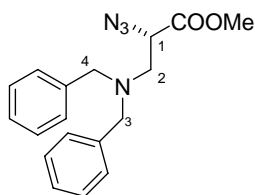
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 7.36-7.21 (m, 5H), 4.47 (s, 2H, H₄), 3.85 (s, 3H), 3.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H₃), 3.70 (s, 3H), 3.69 (dd, J = 8.6 et 16.7 Hz, 1H, H₂), 3.55 (t, J = 9.7 Hz, 1H, H₁), 3.39 (dd, J = 7.2 et 9.7 Hz, 1H, H₁) ppm

RMN ¹³C (CDCl₃, 250 MHz) : 171.6 (CO), 169.2 (CO), 167.5 (CO), 135.3 (CAr), 128.9 (CAr), 128.2 (CAr), 128.1 (CAr), 127.9 (CAr), 53.1 (Me), 52.7 (Me), 51.0 (C₃), 47.0 (C₄), 46.7 (C₁), 39.8 (C₂) ppm

Masse (ESI) m/z : 292.1 (M+H), 292.1 (M+Na).

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 3683, 3032, 3011, 1740, 1697, 1437, 1257, 1233.

Synthèse de (S)-methyl 2-azido-3-(dibenzylamino)propanoate 511



Mode opératoire :

A une solution de 0.103g (0.27 mmol) de **504** dans CH₃CN sec sous argon sont ajoutés 53 mg (0.82 mmol, 3 éq) d'azoture de sodium. La solution est agitée pendant 3 heures à 60 °C puis est évaporée à sec et reprise dans EtOAc. La phase organique est lavée avec de l'eau, une solution saturée NaCl, séchée sur Na₂SO₄, filtrée puis évaporée à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 10/1) 0.08 g de composé **511** (rendement 90 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : Huile jaune, $[\alpha]_D$ (CHCl₃, c = 0.4) = - 14.5. Rf: 0.2 (Heptane:EtOAc 9/1).
C₁₈H₂₀N₄O₂

Données spectrales :

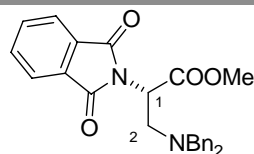
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 7.30-7.20 (m, 10H), 3.88 (t, J = 6.5 Hz, 1H, H₁), 3.66 (d, J = 13.5 Hz, 2H, H₄), 3.65 (s, 3H, CH₃), 3.54 (d, J = 13.5 Hz, 2H, H₃), 2.88 (m, 2H, H₂) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) : 169.9, 138.5, 128.7, 128.4, 127.3, 60.9, 58.8, 55.0, 52.5 ppm

Masse (HRMS) m/z : (M+H) calculé : 325.1665, trouvé : 325.1666.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 3033, 3011, 2108, 1745, 1232, 1199.

Synthèse de (S)-methyl 3-(dibenzylamino)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)propanoate 512



Mode opératoire :

A une solution de 0.187 (0.5 mmol) de **504** dans un mélange CH₃CN/DMF 8/1 (4.5 mL) sous argon sont ajoutés 279 mg (1.5 mmol, 3 éq) de phtalimide de potassium. La solution est agitée pendant 2 heures à 60 °C puis est évaporée à sec et reprise dans EtOAc. La phase organique est lavée avec de l'eau, une solution saturée NaCl, séchée sur Na₂SO₄, filtrée puis évaporée à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 10/1) 0.065 g de composé **512** (rendement 31 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : Huile jaune, $[\alpha]_D$ (MeOH, c = 0.1) = + 18.2. Rf: 0.25 (Heptane:EtOAc 8/2).

C₂₆H₂₄N₂O₄

Données spectrales :

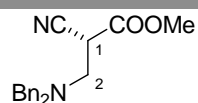
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 7.85-7.75 (m, 4H), 7.26-7.03 (m, 10H), 5.09 (dd, J = 10.9 et 3.4 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.41 (dd, J = 13.9 et 10.9 Hz, 1H), 3.32 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.19 (dd, J = 13.9 et 3.4 Hz, 1H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) : 168.9, 167.1, 138.8, 134.3, 133.9, 132.0, 129.2, 129.1, 128.1, 127.0, 123.4, 58.4, 52.6, 52.2, 50.5 ppm

Masse (HRMS) m/z : (M+Na) calculé : 451.1634, trouvé 451.1629.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 3029, 2842, 2792, 1774, 1744, 1715, 1494, 1452, 1391, 1217, 1109.

Synthèse de (R)-methyl 2-cyano-3-(dibenzylamino)propanoate 513



Mode opératoire :

A une solution de 0.189 (0.5 mmol) de **504** dans CH₃CN sec (2 mL) sous argon est ajouté 156 mg (1 mmol, 2 éq) de cyanure de tétraéthylammonium. La solution est agitée pendant 1 heures à 80 °C puis est évaporée à sec et repris dans EtOAc. La phase organique est lavée avec de l'eau, une solution saturée NaCl, séchée sur Na₂SO₄, filtrée puis évaporée à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 10/1) 0.1 g de composé **513** (rendement 65 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : Huile jaune, $[\alpha]_D$ (MeOH, $c = 1.1$) = + 1.2. Rf: 0.3 (Heptane:EtOAc 8/2).

$C_{19}H_{20}N_2O_2$

Données spectrales :

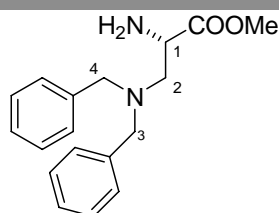
RMN 1H (CDCl₃, 300 MHz) : 7.46 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.33 (m, 8H), 3.89 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.78 (dd, $J = 9.4$ et 6.0 Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H), 2.81 (dd, $J = 17.1$ et 9.4 Hz, 1H), 2.70 (dd, $J = 17.1$ et 6.0 Hz, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl₃, 300 MHz) : 170.6, 138.0, 128.8, 128.1, 127.7, 117.6, 57.4, 54.9, 52.2, 19.2 ppm

Masse (HRMS) m/z : (M+Na) calculé : 331.1422, trouvé 331.1418.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 3029, 2952, 2849, 2252, 1732, 1495, 1454, 1282, 1228, 1194.

Synthèse de (S)-methyl 2-amino-3-(dibenzylamino)propanoate 516



Mode opératoire :

A une solution de 0.193 g (0.59 mmol) de **511** dans THF sec sous argon sont ajoutés 234 mg (0.88 mmol, 1.5 éq) de triphénylphosphine et 107 μ L d'eau (10 éq). La solution est agitée pendant 2 heures à température ambiante puis est diluée dans l'eau et reprise dans EtOAc. La phase organique est lavée avec de l'eau, une solution saturée NaCl, séchée sur Na₂SO₄, filtrée puis évaporée à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 1/1) 0.145 g de composé **516** (rendement 82 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : Huile jaune, $[\alpha]_D$ (CHCl₃, $c = 1.0$) = - 3.8. Rf: 0.2 (Heptane:EtOAc 1/1).

$C_{18}H_{22}N_2O_2$

Données spectrales :

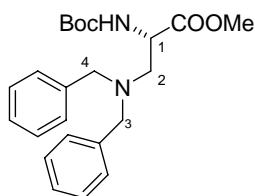
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 7.37 (m, 10H), 3.68 (s, 3H), 3.67 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 3.64 (dd, $J = 8.3, 5.3$ Hz, 1H), 3.55 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 2.79 (dd, $J = 5.3$ et 12.8 Hz, 1H), 2.64 (dd, $J = 8.3$ et 12.8 Hz, 1H), 1.60 (bs, 2H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) : 175.0, 139.0, 129.1, 128.5, 127.3, 58.9, 58.4, 53.4, 52.1 ppm

Masse (HRMS) m/z : (M+Na) calculé : 321.1578, trouvé : 325.1666.

IR (cm^{-1} , CHCl_3) : ν 3372, 2948, 2801, 1736, 1677, 1494, 1451, 1119, 1027.

Synthèse de tert-butyl (S)-1-(methoxycarbonyl)-2-(dibenzylamino)ethylcarbamate **517**



Mode opératoire :

A une solution de 0.135 (0.45 mmol) de **516** dans CH_3CN sec (5 mL) sous argon sont ajoutés 222 mg (1.05 mmol, 2.2 éq) de Boc_2O et 96 μL de triéthylamine. La solution est agitée pendant 15 heures à température ambiante puis est diluée dans l'eau et reprise dans EtOAc. La phase organique est lavée avec de l'eau, une solution saturée NaCl, séchée sur Na_2SO_4 , filtrée puis évaporée à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 10/1) 0.08 g de composé **517** (rendement 90 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : Huile jaune, $[\alpha]_D$ (MeOH, $c = 0.7$) = -5.9. Rf: 0.3 (Heptane:EtOAc 9/1). $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$

Données spectrales :

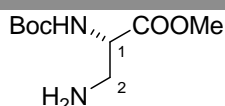
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 7.42 (m, 10 H), 4.99 (bd, 1H), 4.41 (bq, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.59 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H), 3.48 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H), 2.75 (m, 2H), 1.53 (s, 9H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) : 172.4, 138.8, 129.1, 128.4, 127.2, 58.5, 55.0, 52.5, 28.4 ppm

Masse (HRMS) m/z : (M+Na) calculé : 421.2103, trouvé 421.2092.

IR (cm^{-1} , CHCl_3) : ν 3417, 2977, 2803, 1748, 1716, 1495, 1452, 1366, 1248, 1164, 1058, 1027.

Synthèse de tert-butyl (S)-1-(methoxycarbonyl)-2-aminoethylcarbamate **518**



Mode opératoire :

A une solution de 0.071 g (0.178 mmol) de **517** dans méthanol sec sous argon est ajoutée une quantité catalytique de Pd/C. Puis la solution est placée sous une atmosphère d'hydrogène ($P = 1$ atm) et est agitée pendant 5 heures. La solution est filtrée sur célite puis est concentrée à sec pour fournir 0.033 g de composé **518** (rendement 85 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : Huile jaune, $[\alpha]_D$ (MeOH, $c = 1.03$) = - 25.0. Rf: 0.5 (CH₂Cl₂:MeOH 95/5).
C₉H₁₈N₂O₄

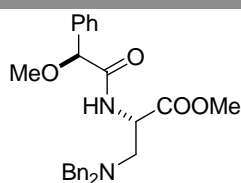
Données spectrales :

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 5.39 (bs, 1H), 4.32 (bs, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.07 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 1.48 (s, 9H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) : 171.5, 155.8, 80.4, 54.3, 52.8, 42.8, 28.4 ppm

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 3348, 2978, 2932, 1700, 1521, 1393, 1367, 1252, 1167.

Synthèse de (S)-methyl 2-((S)-2-methoxy-2-phenylacetamido)-3-(dibenzylamino)propanoate **520**



Mode opératoire :

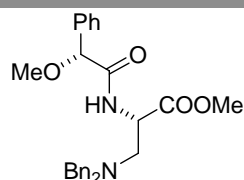
A une solution de 0.034 g (0.156 mmol) de **516** dans du dichlorométhane sec sous argon sont ajoutés 0.03 g de R et S acide mandélique (0.18 mmol, 1.15 éq) 0.037 g d'EDCI (0.2 mmol, 1.25 éq). La solution est agitée pendant 8 heures à température ambiante. Le mélange est filtré sur célite pour fournir après évaporation 0.045 g de composé **520** (rendement 82 %).

Données spectrales :

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : δ 7.44-7.20 (m, 15H), 4.69 (s, 1H), 4.59 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.63 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.42 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H), 2.83 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) : δ 171.0, 170.8, 138.7, 137.0, 129.1, 128.5, 128.6, 127.3, 127.0, 83.7, 58.4, 57.6, 54.0, 52.5, 50.8 ppm

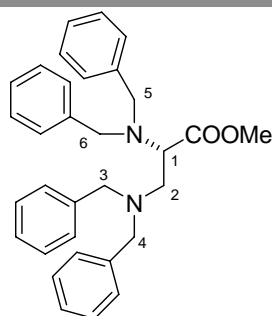
Synthèse de (S)-methyl 2-((R)-2-methoxy-2-phenylacetamido)-3-(dibenzylamino)propanoate 519

**Données spectrales :**

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : δ 7.51-7.24 (m, 15H), 4.65 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 3.65 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.58 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.92 (m, 2H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) : δ 171.6, 170.5, 138.6, 136.8, 129.1, 128.6, 128.5, 127.6, 127.4, 83.9, 58.4, 57.1, 54.1, 52.3, 50.8 ppm.

Synthèse de (S)-methyl 2,3-bis(dibenzylamino)propanoate 522

**Mode opératoire :**

A une solution de 0.322 (0.85 mmol) de **504** dans CH_3CN sec sous argon sont ajoutés 490 μL (2.56 mmol, 3 éq) de dibenzylamine. La solution est agitée pendant 6 heures à 60 °C puis est évaporée à sec et repris dans EtOAc. La phase organique est lavée avec de

l'eau, une solution saturée NaCl, séchée sur Na₂SO₄, filtrée puis évaporée à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AE: 5/1) 0.352 g de composé **522** (rendement 86%).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : Huile jaune, $[\alpha]_D$ (CHCl₃, c = 0.77) = - 0.6. C₃₂H₃₄N₂O₂

Données spectrales :

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 7.41-7.15 (m, 20H), 3.80 (d, J = 14.0 Hz, 2H, H₅), 3.69 (s, 3H, CH₃), 3.67 (dd, J = 5.3 et 8.5 Hz, 1H, H₁), 3.50 (m, 2H, H₆), 3.43 (m, 4H, H_{4/3}), 3.00 (dd, J = 8.7 et 12.7 Hz, 1H, H₂), 2.71 (dd, J = 5.3 et 12.7 Hz, 1H, H₂) ppm.

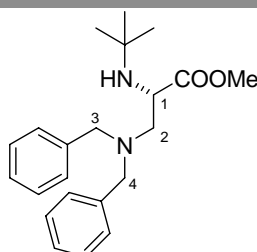
RMN ¹³C (CDCl₃, 250 MHz) : 172.6, 139.7, 139.6, 129.4, 127.2, 127.0, 126.9, 60.0, 58.3, 58.0, 55.1, 54.3, 51.1 ppm

Masse (HRMS) m/z : (M+H) calculé : 479.2699, trouvé : 479.2690.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 3030, 3013, 1727, 1494, 1453, 1202.

Synthèse de (S)-methyl 2-(tert-butylamino)-3-(dibenzylamino)propanoate

523



Mode opératoire :

A une solution de 0.287 g (0.76 mmol) de **504** dans CH₃CN sec sous argon sont ajoutés 240 μL (2.28 mmol, 3 éq) de tert-butylamine. La solution est agitée pendant 15 heures à 60 °C puis est évaporée à sec et reprise dans EtOAc. La phase organique est lavée avec de l'eau, une solution saturée NaCl, séchée sur Na₂SO₄, filtrée puis évaporée à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 5/1) 0.11 g de composé **523** (rendement 41 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : Huile jaune, $[\alpha]_D$ (CHCl₃, c = 0.7) = + 8.1. C₂₂H₃₀N₂O₂

Microanalyses :

$C_{22}H_{30}N_2O_2$	Calculé (%) : C : 74.54	H : 8.53	N : 7.90
	Trouvé (%) : C : 74.61	H : 8.61	N : 7.71

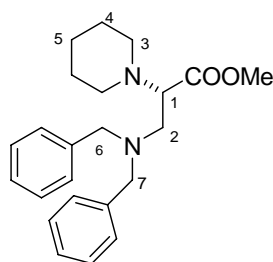
Données spectrales :

RMN 1H (CDCl₃, 300 MHz) : 7.31-7.20 (m, 10H), 3.68 (s, 3H), 3.65 (d, J = 13.5 Hz, 2H, H₃), 3.58 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H₁), 3.51 (d, J = 13.5 Hz, 2H, H₄), 2.61 (m, 2H, H₂), 1.02 (s, 9H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl₃, 250 MHz) : 175.2, 137.4, 127.5, 125.6, 57.0, 56.6, 53.4, 50.3, 49.4, 27.9 ppm

Masse (ESI) m/z : 355.2 (M+H), 377.2 (M+Na).

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 3686, 3030, 1733, 1600, 1521, 1232, 1199.

Synthèse de (S)-methyl 3-(dibenzylamino)-2-(piperidin-1-yl)propanoate 524**Mode opératoire :**

A une solution de 0.059 g (0.16 mmol) de **504** dans CH₃CN sec (1mL) sous argon sont ajoutés 46 μL (0.47 mmol, 3 éq) de pipéridine. La solution est agitée pendant 5 heures à 60 °C puis est évaporée à sec et reprise dans EtOAc. La phase organique est lavée avec de l'eau, une solution saturée de NaCl, séchée sur Na₂SO₄, filtrée puis évaporée à sec pour fournir 0.021 g de composé **524** (rendement 37 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : Huile jaune, $[\alpha]_D$ (CHCl₃, c = 1.1) = + 22.6. $C_{23}H_{36}N_2O_2$

Données spectrales :

RMN 1H (CDCl₃, 300 MHz) : 7.30-7.22 (m, 10H), 3.73 (d, J = 13.7 Hz, H₇), 3.63 (s, 3H, CH₃), 3.43 (d, J = 13.5 Hz, 2H, H₆), 3.37 (dd, J = 5.2 et 9.4 Hz, 1H, H₁), 2.99 (dd, J = 9.5 et

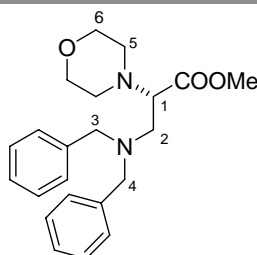
12.5 Hz, 1H, H₂), 2.68 (dd, J = 5.3 et 12.6 Hz, 1H, H₂), 2.43 (t, J = 5.2 Hz, 4H, H₃), 1.52 (dd, J = 5.5 et 10.9 Hz, 4H, H₄), 1.40 (dd, J = 5.5 et 11.1 Hz, 2H, H₅) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 250 MHz) : 172.0, 139.3, 129.0, 128.1, 126.9, 67.8, 58.7, 53.6, 51.6, 51.0, 26.3, 24.5 ppm.

Masse (HRMS) m/z : (M+H) calculé : 367.2386, trouvé : 367.2384.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 3011, 2939, 2807, 1728, 1453, 1199.

Synthèse de (S)-methyl 3-(dibenzylamino)-2-morpholinopropanoate 525



Mode opératoire :

A une solution de 0.13 g (0.34 mmol) de **504** dans CH₃CN sec sous argon sont ajoutés 91 μL (1.03 mmol, 3 éq) de morpholine. La solution est agitée pendant 4 heures à 60 °C puis est évaporée à sec et reprise dans EtOAc. La phase organique est lavée avec de l'eau, une solution saturée de NaCl, séchée sur Na₂SO₄, filtrée puis évaporée à sec pour fournir 0.117 g de composé **525** (rendement 92 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : Huile jaune, [α]_D (CHCl₃, c = 0.7) = + 27.5. C₂₂H₂₈N₂O₃

Données spectrales :

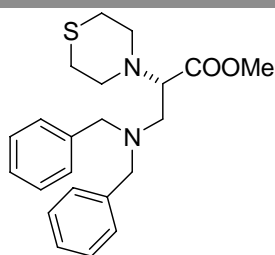
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 7.31-7.21 (m, 10H), 3.67 (d, J = 13.4 Hz, H₄), 3.62 (m, 7H, H₆ et CH₃), 3.45 (d, J = 13.4 Hz, 2H, H₃), 3.31 (dd, J = 5.8 et 9.0 Hz, 1H, H₁), 2.90 (dd, J = 9.1 et 12.7 Hz, 1H, H₂), 2.66 (dd, J = 5.7 et 12.6 Hz, 1H, H₂), 2.44 (m, 4H, H₅) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 250 MHz) : 171.4, 138.9, 128.9, 128.7, 128.1, 126.9, 67.0, 58.7, 53.6, 52.8, 51.0, 50.4 ppm.

Masse (HRMS) m/z : (M+H) calculé : 369.2178, trouvé : 369.2194.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 3032, 2955, 2829, 1732, 1453, 1199, 1116.

Synthèse de (S)-methyl 3-(dibenzylamino)-2-thiomorpholinopropanoate 526



Mode opératoire :

A une solution de 0.173 g (0.45 mmol) de **504** dans CH₃CN sec (2 mL) sous argon sont ajoutés 95 mg (0.9 mmol, 2 éq) de thiomorpholine. La solution est agitée pendant 5 heures à 60 °C puis est évaporée à sec et reprise dans EtOAc. La phase organique est lavée avec de l'eau, une solution saturée de NaCl, séchée sur Na₂SO₄, filtrée puis évaporée à sec pour fournir 0.147 g de composé **526** (rendement 84 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : Huile jaune, $[\alpha]_D$ (CHCl₃, c = 1.0) = + 3.3. Rf: 0.2 (Heptane:EtOAc 8/2).
C₂₂H₂₈SN₂O₂

Données spectrales :

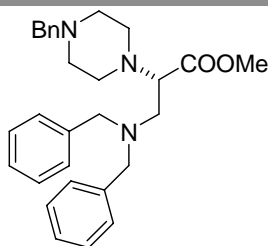
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 7.43-7.24 (m, 10H), 3.69 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.55 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 3.38 (dd, J = 8.3 et 6.2 Hz, 1H), 2.95 (dd, J = 12.9 et 8.3 Hz, 1H), 2.76 (m, 5H), 2.62 (m, 4H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 250 MHz) : 171.7, 139.3, 129.3, 128.2, 127.1, 67.7, 58.9, 53.5, 52.4, 51.2, 28.5 ppm.

Masse (HRMS) m/z : (M+Na) calculé : 401.1769, trouvé : 407.1770.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 2949, 2910, 2819, 1731, 1494, 1452, 1281, 1193, 1166, 1133.

Synthèse de (S)-methyl 3-amino-2-(4-benzylpiperazin-1-yl)propanoate 527



Mode opératoire :

A une solution de 0.188 g (0.49 mmol) de **504** dans CH₃CN sec (2 mL) sous argon sont ajoutés 176 mg (0.98 mmol, 2 éq) de benzylpipérazine. La solution est agitée pendant 2 heures à 60 °C puis est évaporée à sec et reprise dans EtOAc. La phase organique est lavée avec de l'eau, une solution saturée de NaCl, séchée sur Na₂SO₄, filtrée puis évaporée à sec pour fournir 0.18 g de composé **527** (rendement 77 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : Huile jaune, $[\alpha]_D$ (CHCl₃, c =3.2) = + 22.5. Rf: 0.2 (Heptane:EtOAc 8/2).

C₂₉H₃₅N₃O₂

Données spectrales :

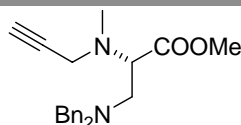
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ 7.41-7.22 (m, 15H), 3.74 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 3.45 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 3.39 (dd, J = 9.4 et 5.4 Hz, 1H), 2.99 (dd, J = 12.8 et 9.4 Hz, 1H), 2.71 (dd, J = 12.8 et 5.4 Hz, 1H), 2.48 (m, 8H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 250 MHz) : 171.8, 139.2, 138.1, 129.3, 129.1, 128.3, 128.2, 127.1, 127.0, 67.2, 63.2, 63.1, 58.9, 53.5, 53.3, 50.2 ppm.

Masse (HRMS) m/z : (M+H) calculé : 458.2807, trouvé : 458.2796.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 3024, 2944, 2810, 1731, 1494, 1453, 1157, 1011.

Synthèse de (S)-methyl 2-(N-methyl-N-(prop-2-ynyl)amino)-3-(dibenzylamino)propanoate 530

**Mode opératoire :**

A une solution de 0.209 (0.53 mmol) de **504** dans CH₃CN sec (2 mL) sous argon sont ajoutés 110 mg (1.5 mmol, 3 éq) de N-Me-aminepropargyle. La solution est agitée pendant 3 heures à 60 °C puis est évaporée à sec et reprise dans EtOAc. La phase organique est lavée avec de l'eau, une solution saturée NaCl, séchée sur Na₂SO₄, filtrée puis évaporée à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 10/1) 0.121 g de composé **530** (rendement 65 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : Huile jaune, $[\alpha]_D$ (CHCl_3 , $c = 1.8$) = + 37.9. Rf: 0.2 (Heptane:EtOAc 8/2).

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$

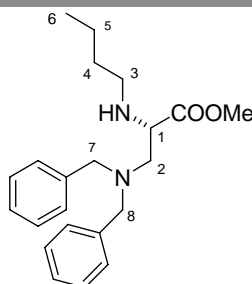
Données spectrales :

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : δ 7.45-7.23 (m, 10H), 3.76 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.61 (dd, $J = 9.4$ et 5.3 Hz, 1H), 3.46 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H), 3.42 (dd, $J = 17.1$ et 2.2 Hz, 1H), 3.33 (dd, $J = 17.1$ et 2.2 Hz, 1H), 2.94 (dd, $J = 12.5$ et 9.4 Hz, 1H), 2.73 (dd, $J = 5.3$ et 12.5 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.24 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) : δ 172.1, 139.0, 129.2, 128.2, 127.1, 79.0, 73.2, 64.7, 58.8, 53.8, 51.5, 44.0, 39.2 ppm

Masse (HRMS) m/z : (M+Na) calculé : 373.1892, trouvé 373.1888.

IR (cm^{-1} , CHCl_3) : ν 3290, 2949, 2800, 1733, 1494, 1252, 1366, 1028.

Synthèse de (S)-methyl 2-(butylamino)-3-(dibenzylamino)propanoate 531**Mode opératoire :**

A une solution de 0.292 (0.77 mmol) de **504** dans CH_3CN sec sous argon sont ajoutés 224 μL (2.32 mmol, 3 éq) de nbutylamine. La solution est agitée pendant 6 heures à 60 °C puis est évaporée à sec et reprise dans EtOAc. La phase organique est lavée avec de l'eau, une solution saturée NaCl, séchée sur Na_2SO_4 , filtrée puis évaporée à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AE: 5/1) 0.045 g de composé **531** (rendement 16 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : Huile jaune, $[\alpha]_D$ (CHCl_3 , $c = 2.0$) = + 4.2. $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$

Données spectrales :

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 7.26-7.19 (m, 10H), 3.65 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H, H_8), 3.63 (s, 3H, CH_3), 3.44 (d, $J = 13.7$ Hz, 2H, H_7), 3.39 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H_1), 2.68 (dd, $J = 2.0$ et 7.3 Hz,

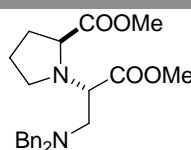
2H, H₂), 2.47 (m, 1H, H₃), 2.31 (m, 1H, H₃), 1.34 (m, 2H, H₄), 1.24 (m, 2H, H₅), 0.84 (t, J = 7.2 Hz, 3H, H₆) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) : 174.7, 139.0, 129.0, 128.9, 128.4, 128.2, 127.3, 127.0, 61.0, 58.8, 56.7, 51.6, 48.3, 32.2, 30.3, 13.9 ppm

Masse (HRMS) m/z : (M+H) calculé : 355.2386, trouvé : 355.2397.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 3032, 2956, 2839, 1734, 1495, 1453.

Synthèse de (S)-methyl 1-((S)-1-(methoxycarbonyl)-2-(dibenzylamino)ethyl)pyrrolidine-2-carboxylate **532**



Mode opératoire :

A une solution de 0.118 (0.313 mmol) de **504** dans CH₃CN sec sous argon sont ajoutés 120 mg (0.939 mmol, 3 éq) de L-proline ester. La solution est agitée pendant 3 heures à 60 °C puis est évaporée à sec et reprise dans EtOAc. La phase organique est lavée avec de l'eau, une solution saturée NaCl, séchée sur Na₂SO₄, filtrée puis évaporée à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 10/1) 0.074 g de composé **532** (rendement 75 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : Huile jaune, [α]_D (MeOH, c = 1.1) = - 17.2. R_f: 0.3 (Heptane:EtOAc 8/2).
C₂₄H₃₀N₂O₄

Données spectrales :

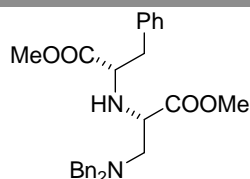
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ 7.42-7.21 (m, 10H), 3.89 (dd, J = 8.7 et 6.0 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 3.67 (s, 6H), 3.55 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 3.49 (dd, J = 8.7 et 5.6 Hz, 1H), 3.04 (dd, J = 12.8 et 9.0 Hz, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.77 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.80 (m, 2H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) : δ 174.5, 172.4, 139.2, 129.0, 128.1, 126.9, 63.0, 61.8, 58.3, 54.4, 51.8, 51.2, 48.0, 29.5, 23.8 ppm

Masse (HRMS) m/z : (M+H) calculé : 411.2284, trouvé 411.2274.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 2950, 2851, 1734, 1456, 1198, 1171.

Synthèse de (S)-methyl 2-((S)-1-(methoxycarbonyl)-2-(dibenzylamino)phenylethylamino)butanoate 533



Mode opératoire :

A une solution de 0.209 (0.55 mmol) de **504** dans CH₃CN sec sous argon sont ajoutés 149 mg (1.15 mmol, 3 équ) de L-phénylalanine ester. La solution est agitée pendant 3 heures à 60 °C puis est évaporée à sec et reprise dans EtOAc. La phase organique est lavée avec de l'eau, une solution saturée NaCl, séchée sur Na₂SO₄, filtrée puis évaporée à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AE: 10/1) 0.08 g de composé **533** (rendement 20 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : Huile jaune, $[\alpha]_D$ (MeOH, c = 1.1) = - 30.4. Rf: 0.3 (Heptane:EtOAc 8/2).
C₂₈H₃₂N₂O₄

Données spectrales :

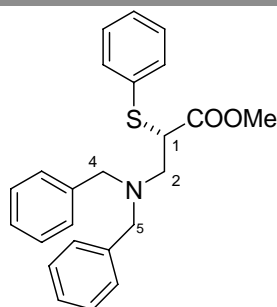
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : δ 7.39-7.22 (m, 15H), 3.74 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 3.71 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.61 (dd, J = 9.1 et 5.3 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.32 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.76 (dd, J = 12.5 et 9.1 Hz, 1H), 2.66 (dd, J = 12.5 et 5.3 Hz, 1H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) : δ 174.2, 173.4, 138.6, 136.7, 129.5, 129.1, 128.4, 128.2, 127.0, 126.9, 60.4, 57.9, 57.5, 55.8, 51.9, 51.5, 39.7 ppm

Masse (HRMS) m/z : (M+H) calculé : 461.2410, trouvé 461.2411.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 2950, 2857, 1734, 1495, 1456, 1198, 1173.

Synthèse de (S)-methyl 3-(dibenzylamino)-2-(phenylthio)propanoate 534



Mode opératoire :

A une solution de 0.205 (0.54 mmol) de **504** dans CH₃CN sec sous argon sont ajoutés 61 μ L (0.6 mmol, 1.1 éq) de PhSH. La solution est agitée pendant 6 heures à 60 °C puis est évaporée à sec et reprise dans EtOAc. La phase organique est lavée avec de l'eau, une solution saturée NaCl, séchée sur Na₂SO₄, filtrée puis évaporée à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AE: 10/1) 0.045 g de composé **534** (rendementt 21 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : Huile jaune, $[\alpha]_D$ (CHCl₃, c = 0.83) = - 6.7. Rf: 0.7 (Heptane:EtOAc 2/1).
C₂₄H₂₅NSO₂

Données spectrales :

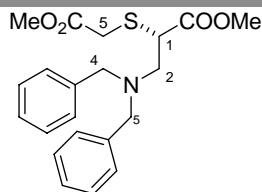
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 7.22-7.18 (m, 15H), 3.72 (dd, J = 5.3 et 10.3 Hz, 1H, H₁), 3.60 (d, J = 13.6 Hz, 2H, H₄), 3.53 (s, 3H, CH₃), 3.42 (d, J = 13.6 Hz, 2H, H₃), 3.02 (dd, J = 10.5 et 13.1 Hz, 1H, H₂), 2.74 (dd, J = 5.2 et 13.1 Hz, 1H, H₂) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) : 171.9, 138.7, 133.6, 132.1, 129.9, 129.0, 128.9, 127.7, 127.1, 58.6, 55.9, 52.1, 49.9 ppm

Masse (ESI) m/z : (M+H) calculé : 392.2, trouvé : 392.2

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 3010, 2929, 1732, 1601, 1584, 1453, 1438.

Synthèse de (S)-methyl 2-((methoxycarbonyl)methylthio)-3-(dibenzylamino)propanoate **535**



Mode opératoire :

A une solution de 0.205 (0.54 mmol) de **504** dans CH₃CN sec (2 mL) sous argon sont ajoutés 54 μL (0.6 mmol, 1.1 éq) de methyl 2-mercaptoacetate. La solution est agitée pendant 5 heures à 60 °C puis est évaporée à sec et reprise dans EtOAc. La phase organique est lavée avec de l'eau, une solution saturée NaCl, séchée sur Na₂SO₄, filtrée puis évaporée à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 10/1) 0.088 g de composé **535** (rendement 42 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : Huile jaune, $[\alpha]_D$ (CHCl₃, c = 0.57) = + 4.5. Rf: 0.6 (Heptane:EtOAc 1/1).

C₂₁H₂₅NSO₄

Données spectrales :

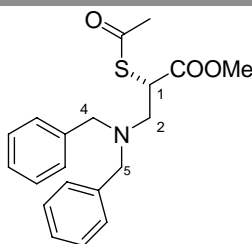
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 7.32 (m, 15H), 3.80 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.68 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 3.32 (dAB, J = 15.5 Hz, 1H), 3.24 (dAB, J = 15.5 Hz, 1H), 3.04 (m, 2H), 2.76 (dd, J = 5.7 et 13.1 Hz, 1H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) : 171.3, 170.3, 169.9, 138.5, 138.3, 128.6, 127.9, 127.8, 126.7, 59.9, 57.9, 54.6, 54.1, 52.4, 52.1, 51.1, 45.9, 33.1 ppm

Masse (HRMS) m/z : (M+Na) calculé : 410.1402, trouvé : 410.1400

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 3013, 2955, 1735, 1454, 1437, 1291.

Synthèse de 536



Mode opératoire :

A une solution de 0.061 (0.16 mmol) de **504** dans CH₃CN sec (1 mL) sous argon sont ajoutés 55 mg (0.48 mmol, 3 éq) de potassium ethanethioS-ate. La solution est agitée pendant 3 heures à 60 °C puis est ajouté NH₄Cl sat et reprise dans EtOAc. La phase organique est lavée avec de l'eau, une solution saturée NaCl, séchée sur Na₂SO₄, filtrée puis évaporée à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 6/1) 0.029 g de composé **536** (rendement 50 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : Huile jaune, $[\alpha]_D$ (CHCl₃, c = 1.15) = + 107.2. C₂₀H₂₃NSO₃

Données spectrales :

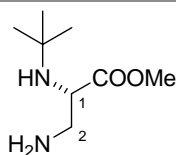
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 7.43-7.24 (m, 15H, HAr), 3.91 (d, J = 13.7 Hz, 1H, H_{3,4}), 3.82 (s, 3H, COOMe), 3.58 (d, J = 13.7 Hz, 2H, H_{3,4}), 3.52 (dd, J = 6.4 et 9.1 Hz, 1H, H₁), 3.34 (dd, J = 6.3 et 13.8 Hz, 1H, H₂), 3.22 (dd, J = 9.1 et 13.8 Hz, 1H, H₂), 2.26 (s, 3H, COOMe) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) : 195.5, 171.5, 138.8, 129.0, 128.2, 127.2, 60.3, 54.6, 51.5, 30.4, 28;8 ppm

Masse (HRMS) m/z : (M+Na) calculé : 380.1296, trouvé : 380.1296

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 3429, 3032, 3011, 2954, 1728, 1686, 1495, 1454, 1248, 1135.

Synthèse de (S)-methyl 2-(tert-butylamino)-3-aminopropanoate 538



Mode opératoire :

A une solution de 0.081 g de **523** dans méthanol sec sous argon est ajoutée une quantité catalytique de Pd(OH)₂. Puis la solution est placée sous une atmosphère d'hydrogène (P = 2.5 bar) et est agitée pendant 8 heures. La solution est filtrée sur célite puis est concentrée à sec pour fournir 0.035 g de composé **538** (rendement 87%).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : Huile jaune, $[\alpha]_D$ (CHCl₃, c = 0.62) = - 2.7. C₈H₁₈N₂O₂

Données spectrales :

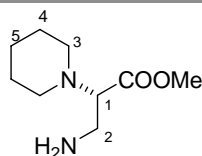
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) : 3.71 (s, 3H, CH₃), 3.30 (dd, J = 4.5 et 7.4 Hz, 1H, H₁), 2.86 (dd, J = 4.4 et 12.4 Hz, 1H, H₂), 2.64 (dd, J = 7.5 et 12.4 Hz, 1H, H₂), 2.10 (bs, 2H, NH₂), 1.04 (s, 9H) ppm.

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) : 172.0, 52.8, 49.8, 45.0, 29.4 ppm.

Masse (ESI) m/z : (M+H) calculé : 175.1, trouvé : 175.1.

IR (cm⁻¹, CHCl₃) : ν 2964, 2869, 1732, 1601, 1455, 1367.

Synthèse de (S)-methyl 3-amino-2-(piperidin-1-yl)propanoate **539**



Mode opératoire :

A une solution de 0.029 g de **524** dans méthanol sec sous argon est ajoutée une quantité catalytique de Pd(OH)₂. Puis la solution est placée sous une atmosphère d'hydrogène (P = 2.5 bar) et est agitée pendant 8 heures. La solution est filtrée sur célite puis est concentrée à sec pour fournir 0.01 g de composé **539** (rendement 68 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : Huile jaune, $[\alpha]_D$ (CHCl₃, c = 0.9) = - 16.7. C₉H₁₈N₂O₂

Données spectrales :

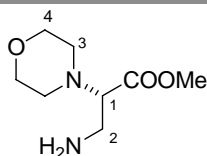
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 3.70 (s, 3H, CH_3), 3.17 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H_1), 2.93 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, H_2), 2.66 (m, 2H, H_3), 2.43 (m, 2H, H_3), 2.07 (brs, 2H, NH_2), 1.54 (m, 4H, H_4), 1.43 (m, 2H, H_5) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) : 171.9, 70.2, 51.0, 50.9, 40.1, 26.5, 24.5 ppm.

Masse (ESI) m/z : (M+H) calculé : 187.1, trouvé : 187.1.

IR (cm^{-1} , CHCl_3) : ν 3015, 2939, 2855, 1728, 1664, 1454, 1436, 1202.

Synthèse de (S)-methyl 3-amino-2-morpholinopropanoate 540



Mode opératoire :

A une solution de 0.052 g de **525** dans méthanol sec sous argon est ajoutée une quantité catalytique de $\text{Pd}(\text{OH})_2$. Puis la solution est placée sous une atmosphère d'hydrogène ($P = 2.5$ bar) et est agitée pendant 8 heures. La solution est filtrée sur célite puis est concentrée à sec pour fournir 0.024 g de composé **540** (rendement 90 %).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : Huile jaune, $[\alpha]_D$ (CHCl_3 , $c = 0.46$) = - 32.0. $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$

Données spectrales :

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : 3.72 (s, 3H, CH_3), 3.69 (m, 4H, H_4), 3.17 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H_1), 2.95 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, H_2), 2.70 (m, 2H, H_3), 2.54 (m, 2H, H_3) ppm.

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) : 171.4, 70.1, 67.4, 51.5, 51.2, 39.9 ppm.

Masse (HRMS) m/z : (M+H) calculé : 189.1239, trouvé : 189.1233.

IR (cm^{-1} , CHCl_3) : ν 3021, 2956, 1730, 1232, 1199, 1116.

Bibliographie

- ¹ (a) Scott, J. D.; Williams, R. M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1669-1730. (b) Arai, T.; Kubo, A. *The Alkaloids*; Brossi, A., Ed.; Academic Press: New York, 1983; Vol. 21, p 55. (c) Remers, W. A. *The Chemistry of Antitumor Antibiotics*; Wiley: New York, 1988, Vol. 2, p 93. (d) Remers, W. A. *The Chemistry of Antitumor Antibiotics*; Wiley: New York, 1988, Vol. 2, p 120. (e) Kubo, A.; Saito, N. *The Chemistry of Antitumor Antibiotics*; Wiley: New York, 1988, Vol. 2, p 9. (f) Fukuyama, T. *Adv. Heterocycl. Nat. Prod. Synth.* **1992**, *2*, 189. (g) Katoh, T.; Terashima, S. *The Chemistry of Antitumor Antibiotics*; Wiley: New York, 1997, Vol. 19, p 289. (h) Ozturk, T. *The Alkaloids* Brossi, A., Ed.; Academic Press: New York, 2000; Vol. 53, p 119.
- ² (a) Rinehart, K. L.; Holt, T. G.; Fregeau, N. L.; Stroh, J. G.; Keifer, P. A.; Sun, F.; Li, L. H.; Martin, D. G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4512-4515. (b) Sakai, R.; Rinehart, K. L.; Guan, Y.; Wang, A. H. *J. Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1992**, *89*, 11456-11460. (c) Sakai, R.; Jares-Erijman, E. A.; Manzanares, I.; Elipe, M. V. S.; Rinehart, K. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9017-9023. (d) Rinehart, K. L. *Med. Drug. Rev.* **2000**, 1-27. (e) Wright, A. E.; Forleo, D. A.; Gunawardana, G. P.; Gunasekera, S. P.; Koehn, F. E.; McConnell, O. J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4508-4512. (f) Ghielmini, M.; Colli, E.; Erba, E.; Bergamasci, D.; Pampalmona, S.; Jimeno, J.; Faircloth, G.; Sessa, C. *Ann. Oncol.* **1998**, *9*, 989-993. (g) Hendricks, H. R.; Fiebig, H. H.; Giavazzi, R.; Langdon, S. P.; Jimeno, J. M.; Faircloth, G. *Ann. Oncol.* **1999**, *10*, 1233-1240. (h) Jin, S.; Gorfjan, B.; Faircloth, G.; Scotto, K. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2000**, *97*, 6775-6779. (i) Zewail-Foote, M.; Li, V.; Kohn, H.; Bearss, D.; Guzman, M.; Hurley, L. H. *Chem. Biol.* **2001**, *135*, 1-17. (j) Zewail-Foote, M.; Hurley, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6485-6495. (k) Izbicka, E.; Lawrence, R.; Raymond, E.; Eckhardt, G.; Faircloth, G.; Jimeno, J.; Clark, G.; Von Hoff, D. D. *Ann. Oncol.* **1998**, *9*, 981-987.
- ³ Whaley, H. A.; Patterson, E., L.; Dann, M.; Shay, A. J.; Porter, J. N. *Antimicrob. Agents and Chemother.* **1964**, *8*, 83-86.
- ⁴ He, H.; Shen, B.; Carter, G. T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2067-2071.
- ⁵ Arai, T.; Yazawa, K.; Takahashi, K.; Maeda, A.; Mikami, Y. *Antimicrob. Agents and Chemother.* **1985**, *28*, 5-11.
- ⁶ Isolation de composés comportant le dérivé sucre : (a) Hegde, V. R.; Patel, M. G.; Das, P. R.; Pramanik, B.; Puar, M. S. *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 126-134. (b) Horan, A. C.; Shearer, M. C.; Hegde, V.; Beyazova, M. L.; Brodsky, B. C.; King, A.; Berrie, R.; Cardaci, K.; Nimeck, M. *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 119-125. (c) Sasaki, T.; Otani, T.; Matsumoto, H.; Unemi, N.; Hamada, M.; Takeuchi, T.; Hori, M. *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 715-721. (d) Northcote, P. T.; Siegel, M.; Borders, D. B.; Lee, M. D. *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 901-908. (e) Constatntine, K. L.; Mueller, L.; Huang, S.; Abid, S.; Lam, K. S.; Li, W.; Leet, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7284-7285.
- ⁷ Ashley, E. R.; Cruz, E. G.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15000-15001.
- ⁸ (a) Kiss, M.; Russell-Maynard, J.; Joule, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2187-2190. (b) Allway, P. A.; Sutherland, J. K.; Joule, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4781-4782. (c) Yates, N. D.; Peters, D. A.; Allway, P. A.; Beddeoes, R. L.; Scopes, D. I. C.; Joule, J. A. *Heterocycles* **1995**, *40*, 331-347.
- ⁹ Travaux similaires: (a) Scott, J. D.; Williams, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2951-2956 et références citées. (b) Garner, P.; Ho, W. B.; Shin, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10742-10753. (c) Thom, C.; Kocienski, P. *Synthesis* **1992**, 582-586.
- ¹⁰ (a) Godfrey, I. M.; Sargent, M. V.; Elix, J. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1974**, 1353-1354. (b) Luly, J. R.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2745-2752.
- ¹¹ Fukuyama, T.; Yang, L.; Ajeck, K. L.; Sachleben, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3712-3713.
- ¹³ Rikimaru, K.; Mori, K.; Kan, T.; Fukuyama, T. *Chem. Commun.* **2005**, 394-396.
- ¹⁴ (a) Endo, A.; Yanagisawa, A.; Abe, M.; Tohma, S.; Kan, T.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6552-6554. (b) Kan, T. *J. Syn. Org. Chem. Jpn.* **2003**, *61*, 949. (c) Endo, A.; Kan, T.; Fukuyama, T. *Synlett* **1999**, 1103-1105.
- ¹⁵ (a) Mori, K.; Rikimaru, T.; Kan, T.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3095. (b) Tohma, S.; Endo, A.; Kan, T.; Fukuyama, T. *Synlett*, **2001**, 1179. (c) Tohma, S.; Rikimaru, K.; Endo, A.; Shimamoto, K.; Kan, T.; Fukuyama, T. *Synthesis*, **2004**, 909. (d) López, A.; Pleixats, R. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, *9*, 1967. (e) Rikimaru, K.; Yanagisawa, A.; Kan, T.; Fukuyama, T. *Synlett*, **2004**, 41-44.

- ¹⁶ (a) Magnus, P.; Matthews, K. S.; Lynch, V. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2181-2184. (b) Magnus, P.; Matthews, K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, ASAP.
- ¹⁷ Roesch, K. R.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 86.
- ¹⁸ (a) Parker, K. A.; Cohen, I. D.; Babine, R. E. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3543-3546. (b) Danishefsky, S.; O'Neill, B. T.; Taniyama, E.; Vaughan, K. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4199-4202. (c) Danishefsky, S.; O'Neill, B. T.; Springer, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4203-4205.
- ¹⁹ (a) Evans, D. A.; Biller, S. A. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1907-1910. (b) Evans, D. A.; Biller, S. A. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1911-1914. (c) Evans, D. A.; Illig, C. R.; Saddler, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2478-2479. (d) Fukuyama, T.; Laird, A. A. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 6173-6176. (e) Fukuyama, T.; Li, L.; Laird, A. A.; Frank, R. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1587-1589.
- ²⁰ (a) Garner, P.; Ho, W. B.; Shin, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2767-2768. (b) Garner, P.; Ho, W. B.; Shin, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10742-10753.
- ²¹ Fukuyama, T.; Nunes, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5196-5198.
- ²² (a) Saito, S.; Tamura, O.; Kobayashi, Y.; Matsuda, F.; Katoh, T.; Terashima, S. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6193. (b) Saito, S.; Tanaka, K.; Nakatani, K.; Matsuda, F.; Katoh, T.; Terashima, S. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6209. (c) Katoh, T.; Nagata, Y.; Kobayashi, Y.; Arai, K.; Minami, J.; Terashima, S. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6221. (d) Katoh, T.; Kirihara, M.; Nagata, Y.; Kobayashi, Y.; Arai, K.; Minami, J.; Terashima, S. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6239. (e) Katoh, T.; Kirihara, M.; Yoshino, T.; Tamura, O.; Ikeuchi, F.; Natakani, K.; Matsuda, F.; Yamada, K.; Gomi, K.; Ashizawa, T.; Terashima, S. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6259. (f) Katoh, T.; Terashima, S. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 703.
- ²³ Danishefsky, S. J.; Harrison, P. J.; Webb, R. R.; O'Neill, B. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1421.
- ²⁴ (a) Flanagan, M. E.; Williams, R. M. *J. Org. Chem.* **1995**, *69*, 6791-6797. (b) Williams, R. M.; Ehrlich, P. P.; Zhai, W.; Hendrix, J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2615.
- ²⁵ Saito, H.; Hirata, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4065-4068.
- ²⁶ Lessen, T. A.; Demko, D. M.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2105.
- ²⁷ (a) Suzuki, K.; Sato, T.; Morioka, M.; Nagai, K.; Abe, K.; Yamaguchi, H.; Saito, T. *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 479. (b) Sato, T.; Hirayama, F.; Saito, T.; Kaniwa, H. *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 1367.
- ²⁸ (a) Scott, J. D.; Tipple, T. N.; Williams, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3659. (b) Scott, J. D.; Williams, R. M. *Angew. Chem.* **2001**, *40*, 1463. (c) Scott, J. D.; Williams, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2951. (d) Scott, J. D.; Williams, R. M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8413.
- ²⁹ (a) Kaufman, T. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1996**, 2497-2505. (b) Ponzo, V. L.; Kaufman, T. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1997**, 3131. (c) Wipf, P.; Hopkins, C. R. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3133-3139. (d) Kurihara, H.; Mishima, H. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3639-3640. (e) Ferraccioli, R.; Careni, D.; Catellani, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6903-6907. (f) Tang, Y.-F.; Liu, Z.-Z.; Chen, S.-Z. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7091-7094. (g) Koepler, O.; Laschat, S.; Baro, A.; Fischer, P.; Miehlich, B.; Hotfilder, M.; leViseur, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3611-3622.
- ³⁰ (a) Chen, X.; Chen, J.; De Paolis, M.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4397-4408. (b) De Paolis, M.; Chiaroni, A.; Zhu, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2003**, 2896-2897. (c) De Paolis, M.; Chen, X.; Zhu, J. *Synlett* **2004**, 729-731. (d) De Paolis, M.; Blankenstein, J.; Bois-Choussy, M.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1235-1238.
- ³¹ (a) Fukuyama, T.; Sachleben, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4957-4958. (b) Fukuyama, T.; Yang, L.; Ajeck, K. L.; Sachleben, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3712-3713. (c) Myers, A. G.; Kung, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10828-10829. (d) Lane, J. W.; Chen, Y.; Williams, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, ASAP.
- ³² (a) Godfrey, I. M.; Sargent, M. V.; Elix, J. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1974**, 1353-1354. (b) Luly, J. R.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2745-2752.
- ³³ Baeyer, A.; Villiger, V. *Ber.* **1899**, *32*, 3625-3633.
- ³⁴ Ojima, I. in *Catalytic asymmetric synthesis* Wiley: New York, 2000, Vol. 2, p 727 et références citées.
- ³⁵ (a) Maruoka, K.; Ooi, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3013-3028. (b) O'Donnell, M. J. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 506-517. (c) Lygo, B.; Andrews, B. I. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 518-525. (d) Ooi, T.; Maruoka, K. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 526-533. (b) Lygo, B.; Andrews, B. I. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 518-525.
- ³⁶ (a) Bhattacharya, A.; Dolling, U.-H.; Grabowski, E. J. J.; Karady, S.; Ryan, K. M.; Weinstock, L. M. *Ang. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 476-477. (b) Dolling, U.-H.; Davis, P.; Grabowski, E. J. J. *J. Am. Chem.*

- Soc.* **1984**, *106*, 446-447. (c) Hughes, D. L.; Dolling, U.-H.; Ryan, K. M.; Schoenewaldt, E. F.; Grabowski, E. J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4745-4752.
- ³⁷ O'Donnell, M. J.; Bennett, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2353-2355.
- ³⁸ (a) Corey, E. J.; Bo, Y.; Busch-Petersen, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 13000-13001. (b) Corey, E. J.; Noe, M. C.; Xu, F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5347-5350. (c) Corey, E. J.; Xu, F.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414-12415.
- ³⁹ (a) Lygo, B. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1389-1392. (b) Lygo, B.; Crosby, J.; Peterson, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1385-1388. (c) Lygo, B.; Wainwright, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8595-8598.
- ⁴⁰ O'Donnell, M. J.; Wu, S.; Huffman, J. C. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 4507-4518.
- ⁴¹ Yoo, M.-S.; Jeong, B.-S.; Lee, J.-H.; Park, H.-G.; Jew, S.-S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1129-1131.
- ⁴² Lepine, R.; Carbonelle, A. C.; Zhu, J. *Synlett* **2003**, 1455-1458.
- ⁴³ (a) Ooi, Y.; Miki, T.; Taniguchi, M.; Shiraiishi, M.; Takeuchi, M.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3796-3798. (b) Ooi, T.; Takeuchi, M.; Ohara, D.; Maruoka, K. *Synlett* **2001**, 1185-1187. (c) Ooi, T.; Takeuchi, M.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5228-5229. (d) Ooi, T.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6519-6520.
- ⁴⁴ Kita, T.; Georgieva, A.; Hashimoto, Y.; Nakata, T.; Nagasawa, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2832-2834.
- ⁴⁵ (a) Shibuguchi, T.; Fukuta, Y.; Akachi, Y.; Sekine, A.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9539-9543. (b) Okada, A.; Shibuguchi, T.; Ohshima, T.; Masu, M.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4564-4567.
- ⁴⁶ (a) Trost, B. M.; Bunt, R. C.; Pulley, S. R. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4202-4205. (b) Trost, B. M.; Surivet, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6291-6292.
- ⁴⁷ Seco, J. M.; Quinoa, E.; Riguera, R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17-117.
- ⁴⁹ (a) *The Chemistry of Heterocyclic Compounds. Isoquinolines*; Grethe, G., Ed.; John Wiley: New York, 1981; Part 1. (b) *The Chemistry of Heterocyclic Compounds. Isoquinolines*; Kathawala, F. G., Coppola, G. M., Schuster, H. F., Ed.; John Wiley: New York, 1990; Part 2. (c) *The Chemistry of Heterocyclic Compounds. Isoquinolines*; Coppola, G. M., Schuster, H. F., Ed.; John Wiley: New York, 1995; Part 3.
- ⁵⁰ (a) Shimizu, K.; Takimoto, M.; Mori, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2323-2325. (b) Takasu, K.; Maiti, S.; Ihara, M. *Heterocycles*, **2003**, *59*, 51-55.
- ⁵¹ Kirschbaum, S.; Waldmann, H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4936-4946.
- ⁵² Saito, S.; Tanaka, K.; Nakatani, K.; Matsuda, F.; Terashima, S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7423-7426.
- ⁵³ Craig, D.; Daniels, K.; MacKenzie, A. R. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 7803-7816.
- ⁵⁴ Takano, S.; Iida, H.; Ogasawara, K. *Heterocycles* **1993**, *35*, 47-52.
- ⁵⁵ Ponzio, V. L.; Kaufman, T. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 3131-3133.
- ⁵⁶ Pictet, A.; Spengler, T. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1911**, *44*, 2030-2036.
- ⁵⁷ Pour une revue sur la réaction de Pictet-Spengler voir E. D. Cox, J. M. Cook, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1797-1842.
- ⁵⁸ (a) Jin, W.; Metobo, S.; Williams, R. M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2095-2098 (b) Scott, J. D.; Williams, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2951-2956. (c) Herberich, B.; Kinugawa, M.; Vazquez, A.; Williams, R. M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 543-546. (d) Flanagan, M. E.; Williams, R. M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6791-6797. (e) Kubo, A.; Saito, N.; Yamauchi, R.; Sakai, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 2158-2162. (f) Kubo, A.; Saito, N.; Yamato, H.; Kawakami, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 2525-2532. (g) Kubo, A.; Saito, N.; Nakamura, M.; Ogata, K.; Sakai, S. *Heterocycles* **1987**, *26*, 1765-1170. (h) Kubo, A.; Saito, N.; Yamato, H.; Yamauchi, R.; Hiruma, K.; Inoue, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 2607-2614. (i) Kubo, A.; Saito, N.; Yamato, H.; Masubuchi, K.; Nakamura, M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4295-4310.
- ⁵⁹ (a) Kurihara, H.; Mishima, H. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3639-3640. (b) Kurihara, H.; Mishima, H. *Heterocycles* **1982**, *17*, 191-199. (c) Kurihara, H.; Mishima, H.; Arai, M. *Heterocycles* **1986**, *24*, 1549-1555.
- ⁶⁰ (a) Corey, E. J.; Gin, D. Y.; Kania, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9202-9203. (b) Martinez, E. J.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 993-996.

- ⁶¹ (a) de Koning, C. B.; van Otterlo, W. A. L.; Michael, J. P. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8337-8345. (b) Kitamura, M.; Tsukamoto, M.; Takaya, H.; Noyori, R. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, *68*, 1695-1700. (c) Fraenkel, G.; Cava, M. P.; Dalton, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 329-332. (d) Bringmann, G.; Holenz, J.; Wiesen, B.; Nugroho, B. W.; Proksch, P. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 342-347. (e) Bringmann, G.; Ochse, M.; Michel, M.; *Tetrahedron* **2000**, *56*, 581-585.
- ⁶² (a) Howard, J. B.; Nelsestuen, G. L. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1974**, *59*, 757-763. (b) Nelsestuen, G. L.; Zytkovitz, T. H.; Howard, J. B. *J. Biol. Chem.* **1974**, *249*, 6347-6250. (c) Zytkovitz, T. H.; Nelsestuen, G. L. *J. Biol. Chem.* **1975**, *250*, 2968-2972.
- ⁶³ Stenflo, J.; Fernlund, P.; Egan, W.; Roepstorff, P. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1974**, *71*, 2730-2733.
- ⁶⁴ (a) Davies, J. S.; Enjalbal, C.; Nguyen, C.; Al-Jamri, L.; Naumer, C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **2000**, 2907-2915. (b) Hoke, R. A.; Holmes, Jr, J.; Hiskey, R. G., *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 264-267. (c) Craig, D. H.; Koehler, K. A.; Hiskey, R. G., *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3954-3957. (d) Boggs III, N. T.; Bruton, H. D.; Helpfern, J. A.; Marsh, H. C.; Pegram, M. D.; Vandenbergh, D. J.; Koehler, K. A.; Hiskey, R. G. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1812-1816.
- ⁶⁵ Märki, W.; Oppliger, M.; Thanei, P.; Schwyzer, R. *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 798-806.
- ⁶⁶ Boggs, N. T.; Goldsmith, B.; Gawley, R. E.; Koehler, K. A.; Hiskey, R. G. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2262-2269.
- ⁶⁷ Cerovsky, V.; Jost, K. *Collect. Czech. Chem. Commun.*; **1984**, *49*, 2562-2565.
- ⁶⁸ (a) Zee-Cheng, R. K.-Y.; Olson, R. E. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1980**, *94*, 1128-1132. (b) Baldwin, J. E.; North, M.; Flinn, A.; Moloney, M. G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 828-829.
- ⁶⁹ Danishefsky, S.; Berman, E.; Clizbe, L. A.; Hiramama, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4385-4386.
- ⁷⁰ Tanaka, K.-I.; Yoshifuji, S.; Nitta, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 3879-3884.
- ⁷¹ Effenberger, F.; Müller, W.; Keller, R.; Wild, W.; Ziegler, T. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3064-3067.
- ⁷² Schuerman, M. A.; Keverline, K. I.; Hiskey, R. G. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 825-828.
- ⁷³ Weinstein, B.; Watrin, K. G.; Jeff Loie, H.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3634-3635.
- ⁷⁴ Dugave, C.; Menez, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6067-6070.
- ⁷⁵ (a) Dugave, C.; Menez, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6067-6070. (b) Dugave, C.; Menez, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1453-1465.
- ⁷⁶ (a) Mustapa, M. F. M.; Harris, R.; Bulic-Subanovic; Elliott, S. L.; Bregant, S.; Groussier, M. F. A.; Mould, J.; Schutz, D.; Chubb, N. A. L.; Gaffney, P. R. J.; Driscoll, P. C.; Tabor, A. B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8185-8192. (b) Bregant, S.; Tabor, A. B. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2430-2438.
- ⁷⁷ (a) Garner, P. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5855-5858. (b) Garner, P.; Park, J. M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2361-2364. (c) Garner, P.; Park, J. M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2979-2984. (d) Garner, P.; Park, J. M. *Org. Synth.* **1991**, *70*, 18-26. (e) Garner, P.; Park, J. M.; Malecki, E. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4395-4398. (f) Angrick, M. *Monatsh. Chem.* **1985**, *116*, 645.
- ⁷⁸ Liang, X.; Andersch, J.; Bols, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **2001**, 2136-2157.
- ⁷⁹ (a) McKillop, A.; Taylor, R. J. K.; Watson, R. J.; Lewis, N. *Synthesis*, **1994**, 31-33. (b) Campbell, A. D.; Raynham, T. M.; Taylor, R. J. K. *Synthesis*, **1998**, 1707-1709.
- ⁸⁰ Dondoni, A.; Perrone, D. *Synthesis*, **1997**, 527-529.
- ⁸¹ (a) Lieberknecht, A.; Griesser, H.; Krämer, B.; Bravo, R. D.; Colinas, P. A.; Grigera, R. J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6475-6482. (b) Beaulieu, P. L.; Duceppe, J.-S.; Johnson, C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4196-4204. (c) Xing, X.; Fichera, A.; Kumar, K. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1285-1286. (d) Horigome, M.; Motoyoshi, H.; Watanabe, H.; Kitahara, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8207-8210. (e) Ramesh Babu, I.; Hamill, E. K.; Kumar, K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5468-5470. (f) Avenoza, A.; Cativiela, C.; Peregrina, J. M.; Zurbano, M. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 863-871. (g) Qiu, X.-I.; Qing, F.-I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **2002**, 2052-2057. (h) Kauppinen, P. M.; Koskinen, A. M. P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3103-3106. (i) Nevalainen, M.; Kauppinen, P. M.; Koskinen, A. M. P. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2061-2066.
- ⁸² (a) Reetz, M. T.; Röhrig, D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1706-1709. (b) Reetz, M. T.; Peter, R.; von Itzstein, M. *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 121-122.
- ⁸³ Grigg, R.; Landsdell, M. I.; Thornton-Pett, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2025-2044.
- ⁸⁴ Larchevêque, M.; Tamagnan, G.; Petit, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 31-33.
- ⁸⁵ Ma, D.; Wu, Q. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9089-9093.

- ⁸⁶ (a) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 5138-5175. (b) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 3726-3748. (c) List, B. *Synlett* **2001**, 1675-1686.
- ⁸⁷ List, B.; Castello, C. *Synlett* **2001**, 1687-1689.
- ⁸⁸ (a) Tietze, L. F.; Beifuss, U. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 131-163. (b) Tietze, L. F. *J. Heterocyclic Chem.* **1990**, *27*, 47-69. (c) Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115-136. (d) Tietze, L. F.; Evers, T. H.; Töpken, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 903-905.
- ⁸⁹ (a) Oikawa, Y.; Hirasawa, H.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *20*, 1759-1762. (b) Oikawa, Y.; Hirasawa, H.; Yonemitsu, O. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 3092-3094.
- ⁹⁰ Chen, B. C. *Heterocycles* **1991**, *32*, 529-597.
- ⁹¹ (a) Dardennes, E.; Kovacs-Kulyassa, A.; Renzetti, A.; Sapi, J.; Laronze, J.-Y. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 221-223. (b) Nemes, C.; Jeannin, L.; Sapi, J.; Laronze, M.; Seghir, H.; Augé, F.; Laronze, J.-Y. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5479-5492. (c) Sabitha, G.; Raj Kumar, M.; Sashi Kumar Reddy, M.; Yadav, J. S.; Rama Krishna, K. V. S.; Kunwar, A. C. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1659-1661.
- ⁹² Hedge, J. A.; Kruse, C. W.; Snyder, H. R. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 3166-3170.
- ⁹³ Schreiber, S. L.; Kelly, S. E.; Porco, Jr, J. A.; Sammakia, T.; Suh, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6210-6218.
- ⁹⁴ Couturier, C.; Liron, M.; Schlama, T.; Zhu, J. *Synlett* **2005**, 851-853.
- ⁹⁵ Li, H.; Jiang, X.; Ye, Y.-h.; Fan, C.; Romoff, T.; Goddman, M. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 91-93.
- ⁹⁶ Carpino, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4397-4398.
- ⁹⁷ (a) Maryanoff, B. E.; Zhang, H.-C.; Cohen, J. H.; Turchi, I. J.; Maryanoff, C. A. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1431-1628. (b) Speckamp, W. N.; Hiemstra, H.; *Tetrahedron*. **1985**, *41*, 4367-4416. (c) Speckamp, W. N.; Moolenaar, M. J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3817-3856. (d) Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. In *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, **1991**; Vol. 3, pp 1047-1082. (e) Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. In *The Alkaloids*, Brossi, A.; Ed.; Academic: Oxford, **1988**; Vol. 32, pp 271-339. (f) Royer, J.; Bonin, M.; Micouin, L. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2311-2352. (g) Shono, T.; Matsumara, Y.; Tsubata K. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1172-1176.
- ⁹⁸ Allin, S. M.; Thomas, C. I.; Allard, J. E.; Duncton, M.; Elsegood, M. R. J.; Edgar, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2335-2337.
- ⁹⁹ (a) Blum, Z.; Ekström, M.; Wistrand, L.-G. *Acta Chem. Scand.* **1984**, 297-302. (b) Danishefsky, S.; O'Neill, B. T.; Springer, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4203-4205.
- ¹⁰⁰ Kraus, G. A.; Neuenschwander, K. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3841-3844.
- ¹⁰¹ (a) Kinderman, S. S.; de Gelder, R.; van Maarseveen, J. H.; Schoemaker, H. E.; Hiemstra, H.; Rutjes, F. P. J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4100-4101. (b) Kinderman, S. S.; Wekking, M. M. T.; van Maarseveen, J. H.; Schoemaker, H. E.; Hiemstra, H.; Rutjes, F. P. J. T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5519-5527.
- ¹⁰² Jung, J.-W.; Shin, D.-Y.; Seo, S.-Y.; Kim, S.-H.; Paek, S.-M.; Jung, J.-K.; Suh, Y.-G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 573-575.
- ¹⁰³ Meza-León, R. L.; Crich, D.; Bernès, S.; Quintero, L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3976-3978.
- ¹⁰⁴ (a) Okita, M.; Wakamatsu, T.; Ban, Y. *Heterocycles*. **1983**, *20*, 401-404. (b) Cushman, M.; Dekow, F.; W. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1435-1439.
- ¹⁰⁵ Malmberg, M.; Nyberg, K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 167-168.
- ¹⁰⁶ (a) Brown, H. C.; Shoaf, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1079-1085. (b) Brown, H. C.; Garg, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1085-1089. (c) Brown, H. C.; Tsukamoto, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1089-1095.
- ¹⁰⁸ Muzart, J. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 5789-5816.
- ¹⁰⁹ Hiemstra, H.; Klaver, W. J.; Speckamp, W. N. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1151-1153.
- ¹¹⁰ (a) Colvin, E. *Silicon in Organic Synthesis*; Butterworths: London, 1981; (b) Sakurai, H. *Pure Appl. Chem.* **1982**, *54*, 1. (c) Chabaud, L.; James, P.; Landais, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3173-3199. (d) Lambert, J. B. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2677-2689.
- ¹¹¹ Amorde, S. M.; Judd, A. S.; Martin, S. F. *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 2031-2033.
- ¹¹² (a) Hiemstra, H.; Fortgens, H. P.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3151-3154. (b) Hiemstra, H.; Fortgens, H. P.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3155-3158. (c) Klaver, W. J.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6729-6738. (d) Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1407-1410. (e) Mooiweer, H. H.; Hiemstra, H.; Fortgens, H. P.;

- Speckamp, W. N. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3285-3288. (f) Hiemstra, H.; Klaver, W. J.; Speckamp, W. N. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 1151-1153.
- ¹¹³ Jung, J.-K.; Shin, D.-Y.; Seo, S.-Y.; Kim, S.-H.; Paek, S.-M.; Jung, J.-K.; Suh, Y.-G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 573-575.
- ¹¹⁴ Hiemstra, H.; Sno, M. H. A. M.; Vijn, R. J.; Speckamp, W. N. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 4014-4020.
- ¹¹⁵ Veerman, J. J. N.; Bon, R. S.; Hue, B. T. B.; Girones, D.; Rutjes, F. P. J. T.; van Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4486-4494.
- ¹¹⁶ Lee, B. H.; Clothier, M. F. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 643-644.
- ¹¹⁷ Kinderman, S. S.; de Gelder, R.; van Maarseveen, J. H.; Schoemaker, H. E.; Hiemstra, H.; Rutjes, F. P. J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4100-4101.
- ¹¹⁸ (a) Kinderman, S. S.; van Maarseveen, J. H.; Schoemaker, H. E.; Hiemstra, H.; Rutjes, F. P. J. T. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2045-2048. (b) Alcaide, B.; Almendros, P. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 1259-1262.
- ¹¹⁹ (a) Seyferth, D.; Wursthorn, K. R.; Mammarella, R. E. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3104-3106. (b) Seyferth, D.; Wursthorn, K. R.; Lim, T. F. O.; Sepelak, D. J. *J. Organomet. Chem.* **1979**, 181, 293-304. (c) Fleming, I.; Paterson, I. *Synthesis* **1979**, 446-448.
- ¹²⁰ (a) Fleming, I.; Thomas, A. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 411. (b) Fleming, I.; Newton, T. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1984**, 1805.
- ¹²¹ Chakraborty, R.; Simpkins, N. J. *Tetrahedron* **1991**, 47, 7689-7698.
- ¹²² (a) Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 18-29. (b) Brümmer, O.; Rückert, A.; Blechert, S. *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 441-446. (c) Chatterjee, A. K.; Choi, T.-L.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11360-11370. (d) Connon, S. J.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1900-1923. (d) Vernall, A. J.; Abell, A. D. *Aldrichimica Acta* **2003**, 36, 93-105.
- ¹²³ Hérisson, J.-L.; Chauvin, Y. *Makromol. Chem.* **1970**, 141, 161.
- ¹²⁴ (a) Schrock, R. R.; Murdzek, J. S.; Bazan, G. C.; Robbins, J.; DiMare, M.; O'Regan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3875-3886. (b) Fox, H. H.; Schrock, R. R.; O'Dell, R. *Organometallics* **1994**, 13, 635.
- ¹²⁵ (a) Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, 1, 953-956. (b) Randl, S.; Gessler, S.; Wakamatsu, H.; Blechert, S. *Synlett* **2001**, 430-433. (c) Chatterjee, A. K.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.*, **1999**, 1, 1751-1753. (d) Chatterjee, A. K.; Morgan, J. P.; Scholl, M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 3783-3784.
- ¹²⁶ Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8168-8179.
- ¹²⁷ Crowe, W. E.; Goldberg, D. R.; Zhang, Z. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2117-2120.
- ¹²⁸ (a) Thibaudeau, S.; Gouverneur, V. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4891-4893. (b) Bouzbouz, S.; De Lemos, E.; Cossy, J. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 627. (c) Engelhardt, F. C.; Schmitt, M. J.; Taylor, R. E. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2209-2212.
- ¹²⁹ Kang, B.; Lee, J. M.; Kwak, J.; Lee, Y. S.; Chang, S. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 7661-7664.
- ¹³⁰ Futura, T.; Katayama, M.; Shibasaki, H.; Kasuya, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1992**, 1643-1648.
- ¹³¹ Douat, C.; Heitz, A.; Mar tinez, J.; Fehrentz, J.-A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3319-3321.
- ¹³² (a) Schöllkopf, U.; Hartwig, W.; Pospischil, K.-H.; Kehne, H. *Synthesis* **1981**, 966. (b) Evans, D. A.; Britton, T. C.; Ellman, J. A.; Dorow, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4011.
- ¹³³ (a) Schoemaker, H. E.; Boetsen, W. H. J.; Kaptein, B.; Roos, E. C.; Broxterman, Q. B. Van den Tweel, W. J. J.; Kamphuis, J. *Acta. Chem. Scand.* **1996**, 50, 225. (b) Schriker, B.; Thirring, K.; Berner, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, 2, 387.
- ¹³⁴ (a) Biagini, S. C. G.; Gibson, S. E.; Keen, S. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1998**, 2485-2491. (b) Gibson, S. E.; Gibson, V. C.; Keen, S. P. *Chem. Commun.* **1997**, 1107-1108.
- ¹³⁶ (a) Blumenkopf, T. A.; Overman, L. E. *Chem. Rev.* **1986**, 86, 857-873. (b) Kleinmann, E. F.; Volkmann, R. A. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Ed.; Pergamon Press: New York, 1991; p 975. (c) Overman, L. E. *Aldrichim. Acta* **1995**, 28, 107. (d) Royer, J.; Bonin, M.; Micouin, L. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2311-2352.
- ¹³⁷ (a) Agami, C.; Comesse, S.; Kadouri-Puchot, C. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2424-2428. (b) Grieco, P. A.; Fobare, W. F. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5067-5070. (c) Monfray, J.; Gelas-Miahle, Y.; Gramain, J.-C.; Remuson, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 1025-1034. (d) Wu., X.-D.; Khim, S.-K.; Zhang, X.; Cederstrom, E. M.; Mariano, P. S. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 841-859. (e) Ofial, A. R.; Mayr,

- H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5823-5830. (f) Miguel, D.; Diez, A.; Blache, Y.; Luque, J.; Orozco, M.; Remuson, R.; Gelas-Miahle, Y.; Rubiralta, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7527-7546. (g) He, F.; Bo, Y.; Altom, J. D.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6771-6772.
- ¹³⁸ (a) Niimi, L.; Serita, K.-i.; Hiraoka, S.; Yokozawa, T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7075-7078. (b) Ella-Menye, J.-R.; Dobbs, W.; Billet, M.; Klotz, P.; Mann, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1897-1900. (c) Billet, M.; Klotz, P.; Mann, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 631-634.
- ¹³⁹ (a) Huang, H.; Spande, T. F.; Panek, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 626-627. (b) Chakraborti, A. K.; Bhagat, S.; Rudrawar, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7641-7644.
- ¹⁴¹ Phukan, P. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4005-4006.
- ¹⁴² Nakamura, K.; Nakamura, H.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2614-2615.
- ¹⁴⁴ Hiemstra, H.; Klaver, W. J.; Speckamp, W. N. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1151-1153.
- ¹⁴⁵ (a) Billet, M.; Klotz, P.; Mann, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 631-634. (b) Ella-Menye, J.-R.; Dobbs, W.; Billet, M.; Klotz, P.; Mann, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1897-1900.
- ¹⁴⁶ Stevens, R. V. *Acc. Chem. Res.* **1984**, *17*, 289-296.
- ¹⁴⁷ Hiemstra, H.; Sno, M. H. A. M.; Vijn, R. J.; Speckamp, W. N. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4014-4020.
- ¹⁴⁸ (a) Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. in *Comprehensive Organic Syntheses*, Trost, B.M.; Fleming, I. Eds., Pergamon: Oxford, **1991**, Vol. 2, 1047-1082 (b) Maryanoff, B. E.; Zhang, H.-C.; Cohen, J. H.; Turchi, I. J.; Maryanoff, C. A. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1431-1628 (c) Speckamp, W. N.; Hiemstra, H. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4367-4416. (d) Ent, H.; de Koning, H.; Speckamp, W. N. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1687-1691.
- ¹⁴⁹ (a) Suen, Y. H.; Horeau, A.; Kagan, H. B. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1965**, *5*, 1454-1457. (b) Burk, M. J.; Casy, G.; Johnson, N. B. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6084-6085.
- ¹⁵⁰ (a) Ebersson, L.; Malmberg, M.; Nyberg, K. *Acta Chem. Scand.* **1984**, *38*, 391-396. (b) Meth-Cohn, O.; Wetswood, K. T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1984**, 1173-1182.
- ¹⁵¹ (a) Shono, T.; Matsumura, Y.; Tsubata, K.; Sugihara, Y.; Yamane, S.-i.; Kanazawa, T.; Aoki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6697-6703. (b) Ninomiya, I.; Naito, T. *Heterocycles*, **1981**, *15*, 1433-1462. (c) Norton Matos, M.; Afonso, C. A. M.; Batey, R. A. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 1221-1244.
- ¹⁵² Voir aussi l'utilisation de diènes pour les réactions de Diels-Alder: (a) Jessup, P. J.; Petty, C. B.; Roos, J.; Overman, L. E. *Org. Synth.* **1980**, *59*, 1. (b) Chigr, M.; Fillion, H.; Rougny, A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4529-4532. (c) Wipf, P.; Wang, X. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8747-8751.
- ¹⁵³ (a) Hayashi, Y.; Otaka, K.; Saito, N.; Narasaka, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 2122-2127. (b) Pour les synthèses asymétriques avec des auxiliaires chiraux : Schrader, T.; Kober, R.; Steglich, W. *Synthesis* **1986**, 372-375. (c) d'Angelo, J.; Desmaële, D.; Dumas, F.; Guingant, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 459. (d) Hervouet, K.; Guingant, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 421-424. (e) Zarghi, A.; Naimi-Jamal, M. R.; Webb, S. A.; Balalaie, M. R.; Saidi, M. R.; Ipaktschi, J. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 197-200. (f) Christoffers, J.; Mann, A. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1014-1027.
- ¹⁵⁴ (a) Matsubara, R.; Vital, P.; Nakamura, Y.; Kiyohara, H.; Kobayashi, S. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9769-9784. (b) Matsubara, R.; Nakamura, Y.; Kobayashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1679-1681. (c) Matsubara, R.; Nakamura, Y.; Kobayashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3258-3260.
- ¹⁵⁵ (a) Cristau, P.; Temal-Laïb, T.; Bois-Choussy, M.; Martin, M.-T.; Vors, J.-P.; Zhu, J. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 2668-2679. (b) Jouillé, M. M.; Richard, D. J. *Chem. Comm.* **2004**, 2011-2015.
- ¹⁵⁶ Stefanuti, I.; Smith, S. A.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3735.
- ¹⁵⁷ Lin, S.; Yang, Z.-Q.; Kwok, B. H. B.; Koldobskiy, M.; Crews, C. M.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6347-6355.
- ¹⁵⁸ Yet, L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 4283-4306.
- ¹⁵⁹ Nakamura, R.; Tanino, K.; Miyashita, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3583-3586 et references citées.
- ¹⁶⁰ Han, Y. N.; Kim, G.-Y.; Han, H. K.; Han, B. H. *Arch. Pharmacol. Res.* **1993**, *16*, 289.
- ¹⁶¹ Toske, S. G.; Jensen, P. R.; Kaufman, C. A.; Fenical, W. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13459-13466.
- ¹⁶² Davyt, D.; Entz, W.; Fernandez, R.; Mariezcurrena, R.; Momburu, A. W.; Saldana, J.; Dominguez, L.; Coll, J.; Manta, E. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1560-1563.
- ¹⁶³ Lorenz, D. H. *Encycl. Polym. Sci. Technol.* **1971**, *14*, 239-251.
- ¹⁶⁴ (a) Katritzky, A. R.; Rachwal, B.; Rachwal, S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3993-4001. (b) Charles, A.; Smith, M. B. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1161-1167. (c) Overman, L. E.; Clizbe, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2352-2354. (d) Gaulon, C.; Dhal, R.; Chapin, T.; Maisonneuve, V.; Dujardin, G. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4192-4202.

- ¹⁶⁵ Roff, G. J.; Lloyd, R. C.; Turner, N. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4098-4099.
- ¹⁶⁶ Wiliams, C. E.; Mulder, C. A.; de Vries, J. G.; de Vries, H. M. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *69*, 494-497.
- ¹⁶⁷ (a) Sell, T.; Meiswinkel, A.; Mehler, G.; Reetz, M. T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7941-7943. (b) van den Berg, M.; Minnaard, A. J.; Haak, R. M.; Leeman, M.; Schudde, E. P.; Meetsma, B. L.; Feringa, H. M.; de Vries, E. P.; Maljaars, E. P.; Wiliams, C. E.; Hyett, D.; Boogers, A. F.; Hendricks, J. W.; de Vries, J. G. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 308-323.
- ¹⁶⁸ Palomo, C.; Aizpura, J. M.; Legido, M.; Picard, J. P.; Dunogues, J.; Constantieux, T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3903-3906.
- ¹⁶⁹ (a) Lenz, G. R. *Synthesis* **1978**, 489 (b) Stille, J. K.; Becker, Y. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2139-2145. (c) Meuzelaar, G. J.; Van Vliet, M. C. A.; Neeleman, E.; Maat, L.; Sheldon, R. A. *Liebigs Ann.* **1997**, 1159-1163. (d) Murai, T.; Kasai, Y.; Ishihara, H.; Kato, S. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5542-5545. (e) Bach, T.; Schröder, J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1265-1273. (f) Schulz, R. C.; Hartmann, H. *Monatsh. Chem.* **1961**, *92*, 303. (g) Breederveld, H. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1960**, *79*, 401. (h) Meth-Cohn, O.; Westwood, K. T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1984**, 1173-1182. (i) Burk, M. J.; Casy, G.; Johnson, N. B. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6084-6085.
- ¹⁷⁰ (a) Shen, R.; Porco, J. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1333-1336 (b) Wang, X.; Porco, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6040-6041 (c) Shen, R.; Lin, C. T.; Bowman, E. J.; Bowman, B. J.; Porco, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7889-7901.
- ¹⁷¹ (a) Trost, B. M.; Surivet, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1468-1471. (b) Wallace, D. J.; Klauber, D. J.; Chen, C.-y.; Volante, R. P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4749-4752. (c) Brice, J. L.; Meerdink, J. E.; Stahl, S. S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1845-1848. (d) Pan, X.; Cai, Q.; Ma, D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1809-1812.
- ¹⁷² Fürstner, A.; Brehm, C.; Cancho-Grande, Y. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3955-3957.
- ¹⁷³ (a) Kuramochi, K.; Watanabe, H.; Kitahara, T. *Synlett* **2000**, 397-399. (b) Snider, B. B.; Song, F. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 407-408.
- ¹⁷⁴ (a) Paterson, I.; Cowden, C.; Watson, C. *Synlett*, **1996**, 209-211. (b) Paterson, I.; Blakey, S. B.; Cowden, C. *J. Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6005-6008.
- ¹⁷⁵ (a) Kiefel, M. J.; Maddock, J.; Patteden, G. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3227-3230. (b) Adam, W.; Bosio, S. G.; Turro, N. J.; Wolff, B. T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1704-1715. (c) Zezza, C. A.; Smith, M. B. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1161-1167.
- ¹⁷⁶ (a) Böhme, H.; Raude, E. *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 3421-3429. (b) Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaude, P. *Synthetic Communications* **1992**, *22*, 2381-2392. (c) Moreira, R.; Mendes, E.; Calheiros, T.; Bacelo, M. J.; Iley, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7107-7110.
- ¹⁷⁷ Futura, T.; Katayama, M.; Shibasaki, H.; Kasuya, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1992**, 1643-1648.
- ¹⁷⁸ (a) Omstein, P. L.; Melikian, A.; Martinelli, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5759-5762. (b) Fourr, P.; Guibe, F. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4439-4445.
- ¹⁷⁹ (a) Kokotos, G.; Padron, J. M.; Martin, T.; Gibbons, W. A.; Martin, V. S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3741-3744 (b) Padron, J. M.; Kokotos, G.; Martin, T.; Markidis, T.; Gibbons, W. A.; Martin, V. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3381-3394.
- ¹⁸⁰ Yoda, H.; Nakagami, Y.; Takabe, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 169-172.
- ¹⁸¹ (a) Little, R. D.; Verhé, R.; Monte, W. T.; Nugent, S.; Dawson, J. R. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 362-364. (b) Little, R. D.; Dawson, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2609-2612. (c) Little, R. D.; Dawson, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4606-4609. (d) Amputch, M. A.; Matamoros, R.; Little, R. D. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 5591-5614.
- ¹⁸² (a) Barco, A.; Benetti, S.; Spalluto, G.; Casolari, A.; Polini, G. P.; Zanirato, V. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6279-6286. (b) Ramirez, M. A.; Padron, J. M.; Palazon, J. M.; Martin, V. S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4584-4590. (c) Back, T. G.; Nakajima, K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4543-4552. (d) Back, T. G.; Nakajima, K. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 261-263. (e) Ma, D.; Sun, H. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2503-2505. (f) Ma, D.; Zhu, W. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3927-3929. (g) Zhu, W.; Dong, D.; Pu, X.; Ma, D. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 705-708.
- ¹⁸³ (a) Paul, R.; Williams, R. P.; Cohen, E. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1653-1656. (b) Kenworthy, M. N.; Kilburn, J. P.; Taylor, R. J. K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 19-22. (c) Pavé, G.; Usse-Versluys, S.; Viaud-

- Massuard, M.-C.; Guillaumet, G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4253-4256. (d) Harvey, J. E.; Kenworthy, M. N.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2467-2471.
- ¹⁸⁴ Higashiura, K.; Morino, H.; Matsuura, H.; Toyomaki, Y.; Ienaga, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1989**, 1479-1481.
- ¹⁸⁵ Srivastava, N.; Banik, B. K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2109-2114.
- ¹⁸⁶ Patil, N. T.; Tilekar, J. N.; Dhavale, D. D. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1065-1074.
- ¹⁸⁷ Xu, L.-W.; Li, J.-W.; Xia, C.-G.; Zhou, S.-L.; Hu, X.-X. *Synlett* **2003**, 2425-2427.
- ¹⁸⁸ Matsubara, S.; Yoshioka, M.; Utimoto, K. *Chemistry Lett.* **1994**, 827-830.
- ¹⁸⁹ Bartoli, G.; Bartolacci, M.; Giuliani, A.; Marcantoni, E.; Massaccesi, M.; Torregiani, E. *J. Org. Chem.* **2004**, *70*, 160-174.
- ¹⁹⁰ Varala, R.; Alam, M. M.; Adapa, S. R. *Synlett* **2003**, 720-722.
- ¹⁹¹ Yang, L.; Xu, L.-W.; Xia, C.-G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3279-3282.
- ¹⁹² Loh, T.-P.; Wei, L.-L. *Synlett* **1998**, 975-976.
- ¹⁹³ (a) d'Angelo, J.; Maddaluno, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 8112-8114. (b) Jenner, G. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 233-236. (c) Johnson, M. R. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 833-837.
- ¹⁹⁴ (a) Hegde, V. R.; Patel, M. G.; Das, P. R.; Pramanik, B.; Puar, M. S. *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 126-134. (b) Horan, A. C.; Shearer, M. C.; Hegde, V.; Beyazova, M. L.; Brodsky, B. C.; King, A.; Berrie, R.; Cardaci, K.; Nimeck, M. *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 119-125. (c) Sasaki, T.; Otani, T.; Matsumoto, H.; Unemi, N.; Hamada, M.; Takeuchi, T.; Hori, M. *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 715-721. (d) Northcote, P. T.; Siegel, M.; Borders, D. B.; Lee, M. D. *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 901-908. (e) Constatntine, K. L.; Mueller, L.; Huang, S.; Abid, S.; Lam, K. S.; Li, W.; Leet, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7284-7285.
- ¹⁹⁵ (a) Williams, J. M.; Jobson, R. B.; Yasuda, N.; Marchesini, G.; Dolling, U.-H.; Grabowski, E. J. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5461-5464. (b) Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815-3818. (c) Sibi, M. P. *Organic Preparations and Procedures Int.* **1993**, *25*, 15. (d) Levin, J. I.; Tuross, E.; Weinreb, S. M. *Syn. Commun.* **1982**, *12*, 989-993.
- ¹⁹⁶ (a) Maurer, P. J.; Knudsen, C. G.; Palkowitz, A. D.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 325-332. (b) Evans, D. A.; Hu, E.; Tedrow, J. S. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3133-3136.
- ¹⁹⁷ (a) Reetz, M. T.; Schmitz, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2737-2740. (b) Reetz, M. T. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1121-1162.
- ¹⁹⁸ (a) Chérest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 2199-2204. (b) Chérest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 2204-2208. (c) Anh, N. T. *Top. Curr. Chem.* **1980**, *88*, 145. (d) Reetz, M. T. *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1559-1562.
- ¹⁹⁹ (a) Laïb, T.; Chastanet, J.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1709-1713. (b) Laïb, T.; Zhu, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 83-86.
- ²⁰⁰ Huang, P.-H.; Zheng, X.; Deng, X.-M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 9039-9041.
- ²⁰¹ Molander, G. A.; McWilliams, J. C.; Noll, B. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1265-1276.
- ²⁰² (a) Wagner, B.; Gonzalez, G. I.; Tran Hun Dau, M. E.; Zhu, J. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 737-747. (b) Devant, R. M.; Radunz, H.-E. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2307-2310. (c) Midland, M. M.; Afonso, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4368-4371. (d) Hanessian, S.; Bayrakdarian, M.; Luo, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4716-4721.
- ²⁰³ Williams, R. M. Synthesis of optically active α -amino acids. In *Organic Chemistry Series*; Baldwin, J. E., Magnus, P. D., Eds.; Pergamon Press: New York, 1989; Vol 7.
- ²⁰⁴ Coppola, G. M.; Schuster, H. F. *Asymmetric Synthesis: Construction of Chiral Molecules Using Amino Acids*; John Wiley & Sons: New York, 1987.
- ²⁰⁵ Juaristi, E. In *Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids*. Ed.; Wiley-VCH: New York, 1997.
- ²⁰⁶ Liu, M.; Sibi, M. P. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7991-8035.
- ²⁰⁷ Bunnage, M. E.; Burke, A. J.; Davies, S. G.; Millican, N. L.; Nicholson, R. L.; Roberts, P. M.; Smith, A. D. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3708-3715 et références citées.
- ²⁰⁸ Photaki, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1123-1126.
- ²⁰⁹ Olsen, R. K. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1912-1915.
- ²¹⁰ (a) Grzybowska, J.; Andruszkiewicz, R.; Pawłowicz, R.; Wojciechowska, H. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *42*, 4063-4064. (b) Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1.
- ²¹¹ (a) Olsen, R. K.; Stephenson, R. W.; Srinivasan, A. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2253-2256. (b) Kurihara, T.; Nakayima, Y.; Mitsunobu, O. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 2455-2458. (c) Mitsunobu, O. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 2833-2835.

- ²¹² (a) Ratemi, E., S.; Vederas, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7605-7608 et références citées (b) Baldwin, J. E.; Spivey, A. C.; Schofield, C. J.; Sweeney, J. B. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6309-6330 et références citées (c) Baldwin, J. E.; Spivey, A. C.; Schofield, C. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 881-884.
- ²¹³ Boggs III, N. T.; Goldsmith, B.; Gawley, R. E.; Koehler, K. A.; Hiskey, R. G. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2262-2269.
- ²¹⁴ (a) Weinstein, B.; Watrin, K. G.; Jeff Loie, H.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3634-3635. (b) Bouayad, Z.; Chanet-Ray, J.; Ducher, S.; Vessière, R. *J. Heterocyclic Chem.* **1991**, *28*, 1757-1767.
- ²¹⁵ (a) Theodoropoulos, D.; Schwartz, I. L.; Walter, R. *Biochemistry*, **1967**, *6*, 3927-3932. (b) Zioudrou, C.; Wilchek, M.; Patchornik, A. *Biochemistry*, **1965**, *4*, 1811-1822.
- ²¹⁶ Zhu, X.; Schmidt, R. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4069-4072.
- ²¹⁷ Bajgrowicz, J. A.; El Hallaoui, A.; Jacquier, R.; Pigiere, C.; Viallefont, P. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 1833-1843.
- ²¹⁸ Wei, L.; Lubell, W. D. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2595-2598.
- ²¹⁹ (a) Golding, B. T.; Howes, C. J. *J. Chem. Res.* **1984**, 1. (b) Otsuka, M.; Kittaka, A.; Iimori, T.; Yamashita, H.; Kobayashi, S.; Ohno, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 509. (c) Fabiano, E.; Golding, B. T.; Sadeghi, M. M. *Synthesis* **1987**, 190.
- ²²⁰ (a) Cherney, R. J.; Wang, L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2544-2546. (b) Lu, H. S. M.; Volk, M.; Kholodenko, Y.; Gooding, E.; Hochstrasser, R. M.; DeGrado, W. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7173-7180.
- ²²¹ (a) Dugave, C.; Menez, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6067-6070. (b) Dugave, C.; Menez, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1453.
- ²²² (a) Mustapa, M. F. M.; Harris, R.; Bulic-Subanovic; Elliott, S. L.; Bregant, S.; Groussier, M. F. A.; Mould, J.; Schutz, D.; Chubb, N. A. L.; Gaffney, P. R. J.; Driscoll, P. C.; Tabor, A. B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8185-8192. (b) Bregant, S.; Tabor, A. B. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2430-2438.
- ²²³ Sasaki, N. A.; Hashimoto, C.; Potier, P. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6069-6072.
- ²²⁴ (a) Jackson, R. F. W.; Moore, R. J.; Dexter, C. S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7875-7884. (b) Jackson, R. F. W.; Moore, R. J.; Dexter, C. S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, . (c) Čapek, P.; Pohl, R.; Hocek, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7985-7988.
- ²²⁵ Somekh, L.; Shanzer, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5836-5837.
- ²²⁶ Nagle, A. S.; Salvatore, R. N.; Chong, B.-D.; Jung, K. W. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3011-3014.
- ²²⁷ Zou, Y.; Fahmi, E.; Vialas, C.; Miller, G. M.; Hecht, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9476-9488.
- ²²⁸ Boger, D. L.; Honda, T.; Menezes, R. F.; Colletti, S. L.; Dang, Q.; Yang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 82-92.
- ²²⁹ Boger, D. L.; Lee, J. K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5996-6000.
- ²³⁰ (a) Jones, G. B.; Mathews, J. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 93. (b) Rink, S. M.; Solomon, M. S.; Taylor, M. J.; Rajur, S. B.; McGaughlin, L. W.; Hopkins, P. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2551.
- ²³¹ (a) McCoull, W.; Davis, F. A. *Synthesis* **2000**, *10*, 1347-1365. (b) Hu, X. E. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2701-2743. (c) Tanner, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 599.
- ²³² Crist, D. R.; Leonard, N. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 962-974.
- ²³³ (a) McKay, C.; Wilson, R. J.; Rayner, C. M. *Chem. Comm.* **2004**, 1080-1081. (b) Graham, M. A.; Wadsworth, A. H.; Zahid, A.; Rayner, C. M. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 834-849. (c) Graham, M. A.; Wadsworth, A. H.; Thornton-Pett, M.; Rayner, C. M. *Chem. Comm.* **2001**, 966-967.
- ²³⁴ Cossy, J.; Dumas, C.; Gomez Pardo, D. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1693-1699.
- ²³⁵ (a) Andrews, D. R.; Dahanukar, V. H.; Eckert, J. M.; Gala, D.; Lucas, B. S.; Schumarer, D. P.; Zavialov, I. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6121-6125. (b) Rowlands, G. J.; Barnes, W. K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5347-5350. (c) Couturier, M.; Tucker, J. L.; Andresen, B. M.; De Vries, K. M.; Vanderplas, B. C.; Fumitaka, Ito *Tetrahedron: Asymmetry*. **2003**, *14*, 3517-3523. (d) Verhelst, S. H. L.; Martinez, B. P.; Timer, M. S. M.; Lodder, G.; Van der Marel, G. A.; Overkleeft, H. S.; Van Boom, J. H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9598-9603. (e) Draper, R. W.; Hou, D.; Iyer, R.; Lee, G. M.; Liang, J. T.; Mas, J. L.; Tormos, W.; Vater, E. *J. Org. Proc. Res. Dev.* **1998**, *2*, 175-185. (f) Anderson, S. R.; Ayers, J. T.; De Vries, K. M.; Ito, F.; Mendenhall, D.; Vanderplas, B. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2655-2663. (g) Jimeno, C.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Synlett* **2001**,

- 7, 1155-1157. (h) Tehrani, K. A.; Van Syngel, K.; Boelens, M.; Contreras, J.; De Kimpe, N.; Knight, D. W. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2507-2510. (i) De Sousa, S. E., O'Brien P.; Poumellec, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1483-1492. (j) Dieter, R. K.; Deo, N.; Lagu.; Dieter, J. W. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1663-1671. (k) Sim, T. B.; Kang, S. H.; Lee, K. S.; Lee, W. K.; Yun, H.; Dong, Y.; Ha, H.-J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 104-108. (l) Kossenjans, M.; Soeberdt, M.; Wallbaum, S.; Harms, K.; Martens, J.; Aurich, H. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2353-2365.
- ²³⁶ (a) Duhamel, P.; Duhamel, L.; Gralak, J. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *23*, 2329-2332. (b) Reetz, M. T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1531. (c) Reetz, M. T. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1121-1162.
- ²³⁷ (a) Temal-Laib, T.; Chastanet, J.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 583-590. (b) Laib, T.; Chastanet, J.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1709-1713.
- ²³⁸ (a) Chuang, T.-H.; Sharpless, K. B. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3555-3557. (b) Chuang, T.-H.; Sharpless, K. B. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1435-1437. (c) Chuang, T.-H.; Sharpless, K. B. *Helv. Chim. Acta.* **2000**, *83*, 1734-1743.
- ²³⁹ (a) Gmeiner, P.; Junge, D.; Kärtner, A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6766-6776. (b) Weber, K.; Kuklinski, S.; Gmeiner, P. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 647-649. (c) Gmeiner, P. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5717-5720.
- ²⁴⁰ Piotrowska, D. G.; Wróblewski, A. E. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8405-8410.
- ²⁴¹ (a) Concellon, J. M.; Riego, E.; Rivero, I. A.; Ochoa, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6244-6248. (b) Concellon, J. M.; Riego, E.; Suárez, J. R.; Garcia-Granda, S.; Diaz, M. R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4499-4501.
- ²⁴² O'Brien, P.; Towers, T. D. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 304-307 et références citées.
- ²⁴³ Laib, T.; Chastanet, J.; Zhu, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1771-1772.
- ²⁴⁵ Thomas, C.; Orecher, F.; Gmeiner, P. *Synthesis* **1998**, 1491-1496.
- ²⁴⁶ Effenberger, F.; Müller, W.; Keller, R.; Wild, W.; Ziegler, T. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3064-3067.
- ²⁴⁷ Abe, N.; Fujisaka, F.; Sumoto, K.; Miyano, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 1167-1170.
- ²⁴⁸ Otsuka, M.; Kittaka, A.; Iiomori, T.; Yamashita, H.; Kobayashi, S.; Ohno, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 509-514.
- ²⁴⁹ (a) Trost, B. M.; Bunt, R. C.; Pulley, S. R. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4202-4205. (b) Trost, B. M.; Surivet, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6291-6292.
- ²⁵¹ Bergauer, M.; Hübner, H.; Gmeiner, P. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1197-1204.
- ²⁵² Batt, D. G.; Houghton, G. C.; Daneker, W. F.; Jadhav, P. K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8100-8104.
- ²⁵³ Deng, J.; Hamada, Y.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2261-2264.
- ²⁵⁴ (a) Hayashi, K.; Nunami, K.; Kato, J.; Yoneda, N.; Kubo, M.; Ochiai, T.; Ishida, R. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 289-297. (b) Xue, C.-B.; Rafalski, M.; Roderick, J.; Eyermann, C. J.; Mousa, S.; Oslon, R. E.; DeGrado, W. F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 339-344. (c) Huang, J.; Rebelloa, S. S.; Rosenberga, L. A.; Kanekob, M.; Sakuramab, T.; Lucchesia, B. R. *Eur. J. Pharmacol.* **1999**, *366*, 203.
- ²⁵⁵ (a) Groebke, K.; Renold, P.; Tsang, K. Y.; Allen, T. J.; McClure, K. F.; Kemp, D. S. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1996**, *93*, 4025. (b) Padmanabhan, S.; York, E. J.; Stewart, J. M.; Baldwin, R. L. *J. Mol. Biol.* **1996**, *257*, 726. (c) Kretsinger, J. K.; Schneider, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7907-7913.
- ²⁵⁶ Lucet, D.; Legall, T.; Mioskowski, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2580-2627.
- ²⁵⁷ Englund, E. A.; Gopi, H. N.; Appella, D. H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 213-215.
- ²⁵⁸ Kim, Y.; Ha, H.-J.; Han, K.; Ko, S. W.; Yun, H.; Yoon, H. J.; Kim, M. S.; Lee, W. K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4407-4409.

Résumé

Le projet scientifique a consisté à développer une étude pour la synthèse de la lémonomycine. La lémonomycine fait partie d'une grande classe de produits naturels; les tétrahydroisoquinoléines qui constituent de puissants agents cytotoxiques et possèdent de nombreuses activités biologiques telles que antitumorales et antibiotiques. La lémonomycine est constituée de 4 cycles, la partie gauche constituant la tétrahydroisoquinoléine et la partie droite le motif diaza-bicyclo-[3.2.1]-octane. De plus, malgré le nombre important de produits isolés et d'analogues synthétiques, la présence d'un dérivé sucré est unique dans cette famille et rend la synthèse totale de la lémonomycine extrêmement attractive.

Différentes stratégies ont été développées pour permettre la construction du motif tétracyclique ou du motif diaza-bicyclo-[3,2,1]octane. Cette étude s'appuie sur différentes étapes clés comme des réactions de Pictet-Spengler ou des cyclisations de type Mannich. Ces stratégies font intervenir des cyclisations utilisant différents nucléophiles sur des intermédiaires de type *N*-acyliminium.

En parallèle de cette étude synthétique, nous avons décrit une méthode permettant de synthétiser une grande variété de β -diamino esters et d' α,β -diamino esters à partir de la sérine de manière régiosélective et énantio pure. La simplicité de cette procédure et l'absence de racémisation ou de β -élimination des produits obtenus en font une méthode de choix pour la synthèse d'acides aminés non protéiniques.

Mots-clés

Synthèse totale, lémonomycine, antibiotique, tétrahydroisoquinoléine, *N*-acyliminium, allylsilane, diaza-bicyclo-[3,2,1]octane, acide α,β -aminé,