



HAL
open science

Synthèse totale de la quinocarcine.

Mélanie Liron

► **To cite this version:**

Mélanie Liron. Synthèse totale de la quinocarcine.. Chimie. Ecole Polytechnique X, 2006. Français.
NNT: . pastel-00002175

HAL Id: pastel-00002175

<https://pastel.hal.science/pastel-00002175>

Submitted on 29 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

Mélanie LIRON

SUJET : ETUDES VERS LA SYNTHÈSE TOTALE DE LA QUINOCARCINE

Soutenue le 27 Octobre 2006 devant la Commission d'examen :

Mr le Professeur	Jean-Yves LALLEMAND	Président
Mr le Professeur	Yannick LANDAIS	Rapporteur
Mr le Professeur	Jean-Charles QUIRION	Rapporteur
Mr le Docteur	Vincent Ferey	Examineur
Mr le Docteur	Laurent MICOUIN	Examineur
Mr le Docteur	Jieping ZHU	Examineur

Pour l'essentiel, la condition humaine n'était pas susceptible de recevoir une solution politique, l'injustice était telle qu'il n'y avait pas de révolution capable de la redresser.

Romain Gary

Aujourd'hui, le déferlement des pouvoirs manipulateurs de la science, depuis l'énergie atomique jusqu'à la génétique, est tel qu'il pose un vrai problème. Nous avons la puissance, mais pas la vraie connaissance et pas du tout la sagesse.

Edgar Morin

REMERCIEMENTS

Ce travail de thèse a été effectué à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles. Il n'aurait pas été possible sans une somme de collaborations scientifiques et humaines. Je voudrais remercier ici les personnes qui ont contribué de près ou de loin à l'aboutissement de ces trois années.

Mes remerciements vont en premier lieu au Professeur Jean-Yves Lallemand, directeur de l'ICSN et directeur de thèse administratif de l'Ecole Polytechnique, pour m'avoir accueillie au sein de l'Institut et avoir satisfait mon souhait cher d'effectuer ma thèse dans le laboratoire du Docteur Jieping Zhu.

Jieping, à mon échelle, la route parcourue à tes côtés et les changements survenus pendant ces trois années sont considérables. Chose peu courante à l'Institut, tu m'as accueillie au sein de ton équipe alors que j'avais effectué mon DEA dans un autre laboratoire de l'ICSN. C'était déjà une preuve de confiance. Merci de m'avoir épaulée, guidée sur les chemins sinueux de la synthèse totale. Merci pour ta disponibilité, ton énergie, ta passion, le respect de ma personnalité. J'ai tellement appris...

Je voudrais remercier le Professeur Jean Louis Fourrey, directeur de mon stage de DEA, pour m'avoir « formée à la paillasse » pendant ma première année dans cet Institut. Merci d'avoir respecté mes choix et d'avoir toujours été disponible par la suite.

Je tiens à remercier le Professeur Yannick Landais de l'Université de Bordeaux-I, le Professeur Jean Charles Quirion de l'Université de Rouen, le Docteur Vincent Ferey de Sanofi-Aventis et le Docteur Laurent Micouin de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Paris pour m'avoir fait l'honneur de juger mon travail.

Je remercie tous les membres des services communs de l'ICSN sans qui nos poudres, nos gommes et nos liquides (je ne parlerai pas de cristaux : impossible en trois ans d'en obtenir un grain !) ne seraient que d'obscures substances insondables. Merci à Jean François Gallard du service RMN pour sa disponibilité, ses conseils avisés et son goût du shim parfait. Le service masse pour toutes ces HRMS indispensables effectuées parfois dans l'urgence mais toujours avec gentillesse et patience. Marie-Françoise Bricot pour les microanalyses de dernières minutes. Marie Elise Tran Huu Dau pour la modélisation moléculaire, cette bête noire qu'elle a su peu à peu me faire apprivoiser. Maurissette Houville pour sa gentillesse, son sourire et sa douce voix qui rythme les grands événements de la vie d'un thésard (le fameux séminaire 3A : « Venez nombreux, elle vous attend ! »). Martial Thomas pour sa motivation, son temps et sa persévérance. Jocelyne Brunet, notre bibliothécaire capable de dénicher l'article indispensable dans le journal de chimie le plus exotique. Alain Olesker pour sa bonhomie et sa joie de vivre. Su-Chen Fan toujours prête à vous aider à démêler les affres de l'administration. Didier Dufossé et Laurent Catuhe responsables de l'indispensable magasin et pour leurs coups de fil qui portent la poisse (« Y a un colis qui vous attend ! »), le service info et Marie Claire Guillou pour son entrain et sa patience pour « mettre en état » chaque matin le labo 317. Pas une mince affaire !

Un merci tout particulier à Laurence Stephen pour sa ténacité, son amitié et les services rendus avec tant de gentillesse.

Qu'aurait été ma thèse sans le fourmillement de l'équipe Zhu, à taille et à géométrie variables, mais toujours animée d'une dynamique folle. Michèle, administratrice en chef de l'équipe et cuisinière inspirée du pique-nique annuel. Aude (dite Audiou), Miss Chocolat au parcours qui impose le respect. Guylaine, fidèle de Télérama et conseillère avisée pour déguster les bons petits restos parisiens.. Reno pour sa décontraction, sa joie de vivre, ses goûts hétéroclites pour la musique (et Genève...). Cédric pour le coatching de fer de la première année dans le « big lab » et sa méthode de travail efficace. Carine, mon anti-stress (plus efficace que l'Euphytose !), pour toutes ces soirées partagées, les séances piscine (pas toujours acharnées, surtout l'été !). Christophe, une longue histoire qui a débuté sous le soleil de Reims chez Astra-Zeneca. On a partagé nos rêves et nos combats pour un monde plus juste. Que nos routes se croisent encore pour le meilleur. Angela, ma voisine pour le pire et le meilleur (Les Urbanzyck, la fouine, la mythique crémaillère et la fameuse facture d'électricité...). Merci pour ta bonne humeur rayonnante et ton appétit d'apprendre. Florence, la polyglotte de l'équipe, pour toutes nos virées théâtre et les réveils parisiens douloureux, faute d'avoir parler jusqu'au bout de la nuit. Vincent Delerme (mais comment fait-il ?) et toute la tendresse de ce concert. Tes doutes et tes certitudes...Christo, notre cinébank gratuite (et parfois virtuelle !). Merci pour tous ces échanges, ta curiosité et l'inoubliable concert de Ben Harper. Damien, the Man in the Moon. Tant de choses fortes partagées ! Mi-thèse le même jour, séminaire 3A à 7 jours d'intervalle, soutenance de thèse à 6 jours d'intervalle ! Genève, Amsterdam (toujours hébergés dans des quartiers de choix !), le cross de la mort (on l'a fait !) et bientôt l'Angleterre...T'as même réussi à me vendre ta machine à laver ! Merci pour ta constance, ta générosité, ton amitié. Arturo, mon co-paillasse, et notre chroniqueur footballistique hors pair. Tellement d'anecdotes partagées (le BuLi qui prend feu, les nettoyages mensuels où l'on dégoutait toujours quelque chose « d'intéressant » au fond de la hotte). Discret mais efficace. Yanxing, la personne la plus sereine qu'il m'est été donné de rencontrer. Thank you for your kindness, your advise, your time. A great chemist and a great man. I wish you and your family the best in China. Xiaochuan, poète caché qui connaîtra bientôt l'Europe comme sa poche. Thank you for the tries for the MOM protection, your advise and the short coworking on the cribrostatin. Jinchun, l'homme de l'ectéinascidine 743, un chimiste qui prouve que l'acharnement finit par payer...Tifelle, un sens de l'organisation inné pour les congrès à l'étranger, les restos-labo (accueils des entrants, accueils des sortants...). Xavier toujours prêt à déconner, le marmiton de l'équipe (des efforts mais peut mieux faire), son inoubliable salade de pomme de terre dont la consistance tentait à égaler celle d'un plâtre pas tout à fait sec ! Yan Chao avec qui les liens sont un peu particuliers puisqu'il a repris mon sujet. Thank you for your fraternity and your shining smile. We will do it !!! Marien, coolissime, l'homme bohème plein de surprises. La jeunesse à état pur. Luc, notre kiosque ambulent du vendredi matin qui nous abreuve de nourritures spirituelles hautes en couleurs. Merci pour ta disponibilité, ta présence pour les premières répets longues et fastidieuses, tes conseils et tes remarques qui font mouche. Matthieu, notre métrosexuel qui pousse le raffinement jusqu'à assortir la couleur de son bracelet avec celle de son tee-shirt. Cuisinier d'excellence, tu places la barre très haute pour la gente masculine 51...Merci pour ton entrain, ton pétilllement et la joie précieuse que tu distilles sans relâche. Guillaume, l'homme à la double casquette, chimiste et informaticien. Une contribution inestimable pour la liste des produits. Un sens du détail parfois poussé à l'extrême mais qui a fini par payer par l'isolement d'un intermédiaire clé de sa synthèse ! Géraldine, ce petit bout de femme qui a pris les armes et décidé, pour le bien de tous, de déplacer des montagnes. Quelle force et quel élan ! Merci pour tout le temps que tu m'as consacré, pour ta générosité et ta disponibilité infailible. Pour tes coups de gueule et tes coups de cœur. (Kamal et toi êtes attendus au Havre !). Tracy, notre italienne enjouée, pleine de vie et de rires. Un tiramisù à tomber et le

cœur sur la main. A bientôt pour la suite des aventures. Jean-Marie, que de souvenirs amassés mon petit POV. Embarqués sur une mer déchaînée, la barque a toujours penchée du bon côté de la vie ! Trop, beaucoup trop à dire. Mon soleil, mon clown. Stéphanie, ma confidente, mon double. Tant de souvenirs déjà ! Des virées cinéma (une par semaine, c'est le minimum !), des expos parisiennes, des lectures partagées avec passion, des footings-confiance (3 tours !Allez...3 !) jusqu'à une poule surprise. Merci pour ta liberté, ton indépendance, pour ton regard vrai sur les choses. Enfin, je pense aussi aux derniers arrivants dans l'équipe : Fabrice, Nicolas et Jérémy. Bonne chance !

Jean-Théophile, le jardinier de ma conscience, mon ami, mon frère. Ici ou ailleurs mais toujours.

Merci à Marie, Virginie, Guillaume, Karine, Carine, Céline, Bao, Myriem, Michèle, Caroline, Maud, Nina, pour leur chaleur...

A me parents, pour tout.

A toi, Stéphane.

PLAN DE THESE

<u>INTRODUCTION GENERALE</u>	11
<u>Chapitre I : présentation du sujet de recherche</u>	15
I. Les tétrahydroisoquinoléines : rappels bibliographiques	15
II. Structures de la quinocarcine et de ses dérivés	16
II-A. Isolation	17
II-B. Détermination de la structure	17
III. Activités biologiques et mode d'action	18
III-A. Activités biologiques	18
III-B. Analogues structuraux et activité biologique comparée	19
III-C. Mode d'action	21
IV. Etudes synthétiques	24
IV-A. Synthèses totales de la quinocarcine	25
IV-A-1. Synthèse par Fukuyama	25
IV-A-2. Synthèse par Garner	26
IV-A-3. Synthèse par Terashima	28
IV-A-4. Synthèse par Myers	29
IV-B. Approches synthétiques de la structure de la quinocarcine	30
IV-B-1. Travaux de Danishefsky : synthèse du quinocarcinol 7	30
IV-B-2. Travaux de Saito : approche synthétique de la quinocarcine	31
IV-B-3. Travaux de Weinreb : approche synthétique de la quinocarcine	32
IV-B-4. Travaux de Williams vers la synthèse totale de la quinocarcine	33
IV-C. Synthèses d'autres tétrahydroisoquinoléines	34
IV-C-1. Travaux de synthèse autour de la lémonomycine 3	34
a. Synthèse totale par Stoltz	34
b. Synthèse par Fukuyama	35
c. Autre approche par Fukuyama	37
d. Approche par Magnus	38

IV-C-2. Synthèse de la tétrazomine	39
<u>Conclusion du chapitre I</u>	41
<u>Chapitre II: première stratégie : utilisation d'un malonate</u>	43
I. Présentation du projet de recherche	43
I-A. Objectifs	43
I-B. Rétrosynthèse	43
II. Résultats et discussions	45
II-A. Synthèse de l'acide aminé 131	45
II-A-1. Synthèse du dérivé bromé 116	45
II-A-2. Préparation de l'acide aminé 131 par catalyse énantiosélective	46
a. Alkylation énantiosélective par les sels de cinchonidine	46
b. Synthèse de l'acide aminé 131	52
II-B. Synthèse de la tétrahydroisoquinoléine 1,3- <i>cis</i> -substituée	55
II-B-1. Rappels bibliographiques sur les tétrahydroisoquinoléines	55
II-B-2. Réaction de Pictet-Spengler intramoléculaire	59
a. Présentation	59
b. Résultats et discussions	62
c. Régioisomérisation de la cyclisation de Pictet-Spengler	63
d. Déprotection de l'amine et de la position C-6	68
II-C Synthèse de l'acide γ -carboxy-L-glutamique (L-Gla) 114	74
II-C-1. Rappels bibliographiques	74
II-C-2. Premières approches développées au laboratoire	76
a. Première approche	76
b. Deuxième approche	77
II-C-3. Troisième approche : la réaction de Knoevenagel	78
a. Synthèse racémique de l'acide γ -carboxy-L-glutamique 114	78
b. Réaction de Knoevenagel par organocatalyse	82
c. Synthèse asymétrique de l'acide γ -carboxy-L-glutamique	85
d. Détermination de l'excès énantiomérique	86

II-D. Construction du motif tétracyclique	87
II-D-1. Réaction de Mannich intramoléculaire	87
a. Les <i>N</i> -acyliminiums	87
b. Amidoalkylation intramoléculaire	90
c. Couplage peptidique	91
<u>Conclusion du chapitre II</u>	95
<u>Chapitre III : deuxième stratégie : utilisation d'un énamide</u>	97
I. Présentation du projet de synthèse	97
II. Utilisation des énamides en tant que nucléophiles	99
II-A. Les énamides	99
II-B. Les énamides dans les produits naturels	103
II-C. Synthèses d'énamides	104
III. Résultats et discussions	106
III-A. Synthèse de tétrahydroisoquinoléines de type 242	106
III-A-1. Ouverture de la lactone	107
III-A-2. Protection de l'alcool primaire	108
a. Protection de l'alcool 265	108
b. Protection de l'alcool 187	110
III-A-3. Déprotection chimiosélective du brome	111
III-B. Synthèse d'énamides de type 241 et 245	113
III-B-1. Synthèse d'acides α -aminés fonctionnalisés en β par l'énamide	114
a. Utilisation de la L-homosérine	114
b. Utilisation de l'acide L-aspartique	119
III-C. Exploitation de ces énamides pour la synthèse totale de la quinocarcine 1	126
III-C-1. Passage par l'intermédiaire d'une imine	126
III-C-2. Passage par l'intermédiaire d'une oxazolidine	128
IV. Exploration de la réactivité des énamides : méthodologie de synthèse de composés hétérocycliques	133

IV-A. Présentation du projet de recherche	133
IV-B. Résultats et discussions	136
IV-B-1. Etude de la synthèse de pipéridinones 3,4,6-substituées 343 et de pipéridines 3,4,6-substituées 344 (Voie 1)	136
a. Couplage entre énamides et espèces insaturées	136
b. Essais de cyclisation	138
IV-B-2. Etude de la synthèse de pipéridines 2,3,4,6-substituées 347 (Voie 2)	140
IV-C-2. Formation des tétrahydroquinoléines 2,4-substituées 345 et 349	142
a. A partir de la 1,4-benzoquinone (Voie 3)	142
b. A partir d'un composé aryle dihalogéné (Voie 4)	145
<u>Conclusion du chapitre III</u>	147
<u>Chapitre IV : troisième stratégie : utilisation d'un éther d'énol silylé</u>	149
I. Présentation du projet de synthèse	149
II. Les éthers d'énols silylés dans la réaction de Mannich	151
III. Résultats et discussions	154
III-A. Première stratégie : introduction du motif éther d'énol silylé après le couplage peptidique	154
III-A-1. Synthèse des éthers d'énol silylés 390 , 391 et 392	154
a. Synthèse du synthon 390	154
b. Synthèse du synthon 391	155
c. Synthèse du synthon 392	156
III-A-2. Couplage peptidique	157
III-B. Synthèse de l'aldéhyde 424 et son exploitation pour la synthèse de la quinocarcine 1	162
III-C. Synthèse de l'aldéhyde portant le motif éther d'énol silylé et son exploitation pour la synthèse de la quinocarcine 1	167
III-C-1. Synthèse des aldéhydes portant le motif éther d'énol silylé	167
III-C-2. Synthèse de l'oxazolidine	168

III-D. Approche plus convergente pour la synthèse de la quinocarcine 1	171
<u>Conclusion du chapitre IV</u>	174
<u>CONCLUSION GENERALE</u>	175
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	176
<u>PARTIE EXPERIMENTALE</u>	184
Abréviations	185
Descriptif des produits	188

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 produits naturels afin de les tester sur des cellules cancéreuses. Les tétrahydroisoquinoléines trisubstituées qui présentent une structure de quinone ou un noyau aromatique (au centre de la figure 1), constituent un motif chimique sujet à de nombreuses études depuis l'isolement de la naphtyridinomycine en 1974.¹ A ce jour quelques 55 produits naturels de cette famille, dotés d'activités antibiotiques et antitumorales variables, ont été isolés.²

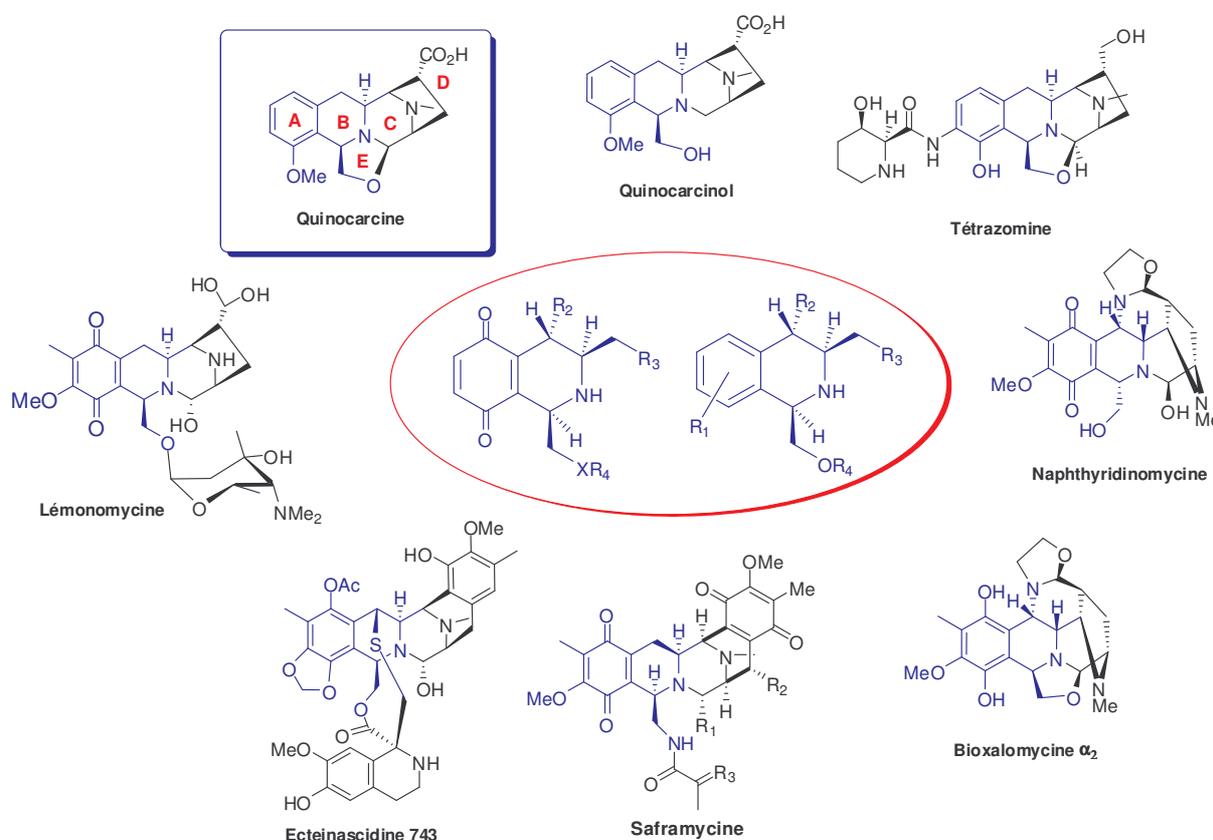


Figure 1

Extraite de *Streptomyces melanovinaceus* par l'équipe de Tomita³ en 1983, la (-)-quinocarcine est le plus « simple » des composés tétracycliques (sans prendre en compte

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

² Scott, J. D.; Williams, R. M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1669.

³ (a) Tomita, F.; Takahashi, K.; Shimizu, K. *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 463. (b) Takahashi, K.; Tomita, F. *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 468.

l'oxazolidine **E**) du point de vue des groupements fonctionnels. Etant le premier des composés tétracycliques à avoir fait l'objet d'études synthétiques, elle a donné son nom à une sous-famille de tétrahydroisoquinoléines, comportant la lémonomycine et la tétrazomine. L'objectif principal de ce travail de thèse était de mettre au point une stratégie efficace de synthèse de la (-)-quinocarcine qui permettrait d'avoir rapidement accès aux autres membres de cette sous-famille ainsi qu'à leurs analogues structuraux.

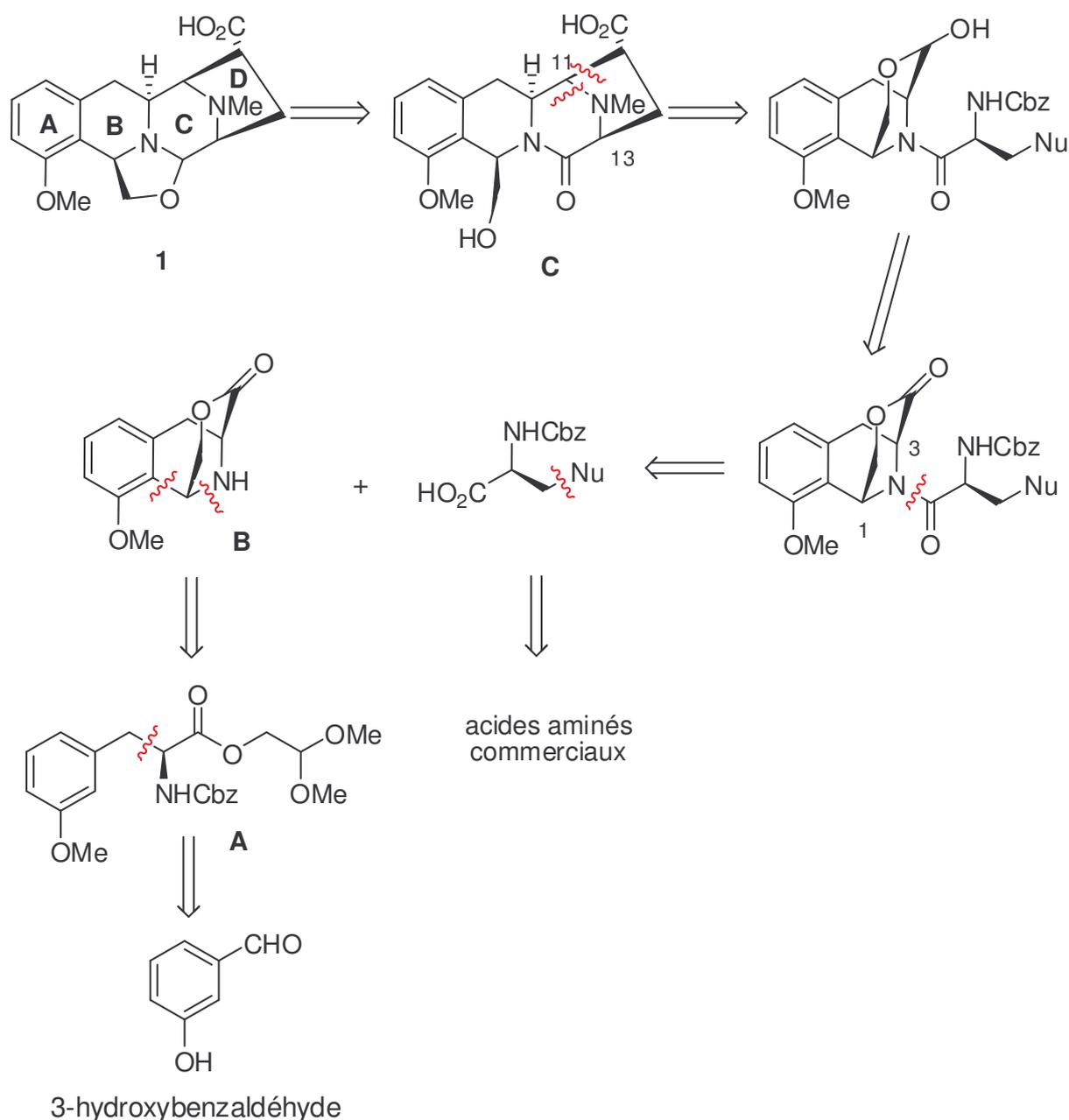


Schéma 1

L'enjeu majeur de la synthèse résidait dans la construction efficace et énantiosélective de l'enchaînement tétracyclique ABCD, commun aux autres membres de la famille de la

quinocarcine. Pour cela, nous avons envisagé une rétrosynthèse qui met en jeu trois réactions-clé (Schéma 1) :

- une substitution nucléophile énantioselective catalysée par transfert de phase, qui permet la mise en place du centre chiral C-3 (composé **A**) ;
- une réaction de Pictet-Spengler intramoléculaire, permettant d'obtenir la tétrahydroisoquinoléine **B**, dont la configuration est entièrement stéréocontrôlée (les substituants des carbones C-1 et C-3 étant obligatoirement en *cis*) ;
- une réaction de type Mannich intramoléculaire entre un acide aminé comportant un nucléophile et une espèce *N*-acyliminium générée in situ, permettant d'obtenir le tétracycle ABCD **C**, la stéréochimie du carbone C-11 étant totalement contrôlée par celle du carbone C-13.

Une étude poussée de la littérature a montré qu'une grande variété de nucléophiles, accessibles à partir d'acides aminés commerciaux, pouvait être envisagée pour réaliser la réaction de type Mannich (Schéma 2). Trois d'entre eux ont été exploités au cours de nos travaux, comportant les motifs malonate (**D**), énamide (**E**) et éther d'énol silylé (**F**). Ces trois stratégies sont exposées dans les chapitres II, III et IV respectivement.

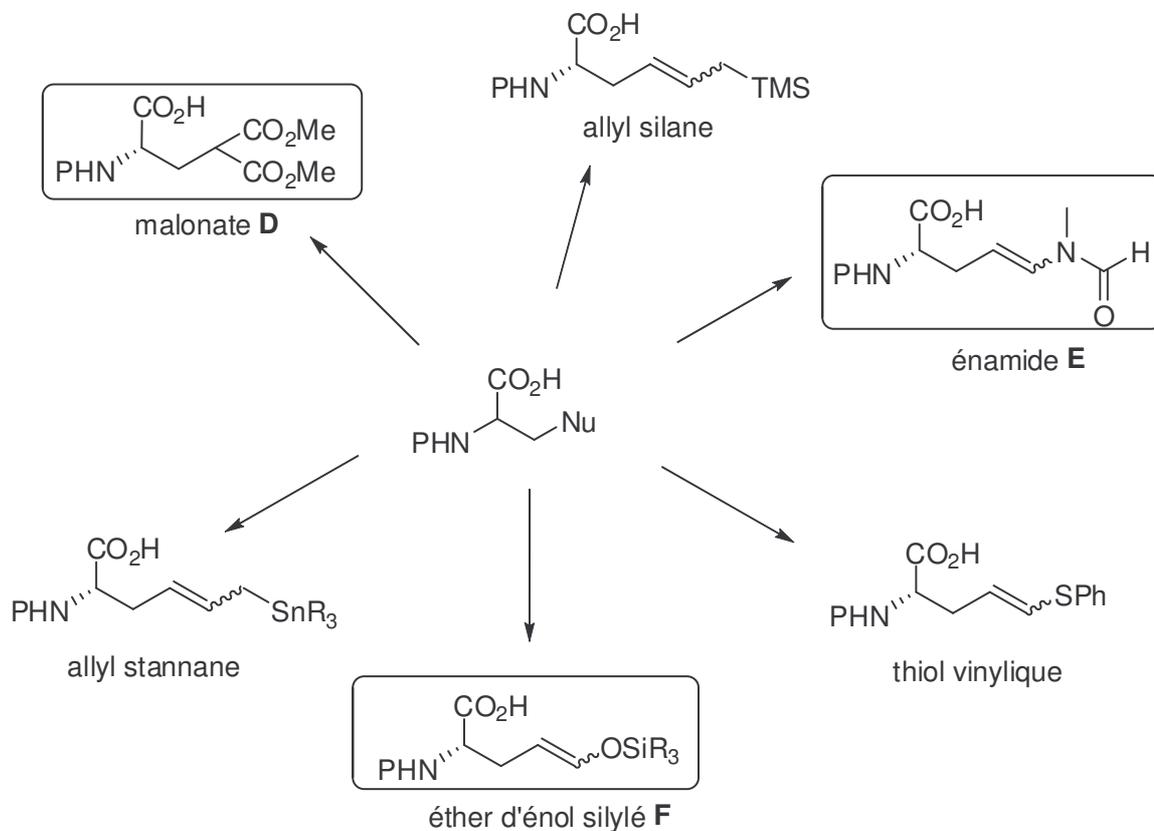


Schéma 2

CHAPITRE I

PRESENTATION DU SUJET DE RECHERCHE

CHAPITRE I : PRESENTATION DU SUJET DE RECHERCHE**I. Les tétrahydroisoquinoléines : rappels bibliographiques**

Les tétrahydroisoquinoléines sont classées en trois grandes sous-familles : celles de la saframycine **4**, de la naphtyridinomycine **6** et de la quinocarcine **1**. Ces produits naturels constituent de puissants agents cytotoxiques et possèdent de nombreuses activités biologiques telles qu'antitumorales, antimicrobiennes et antibiotiques. Les principaux composés de cette famille sont représentés sur la figure 2.

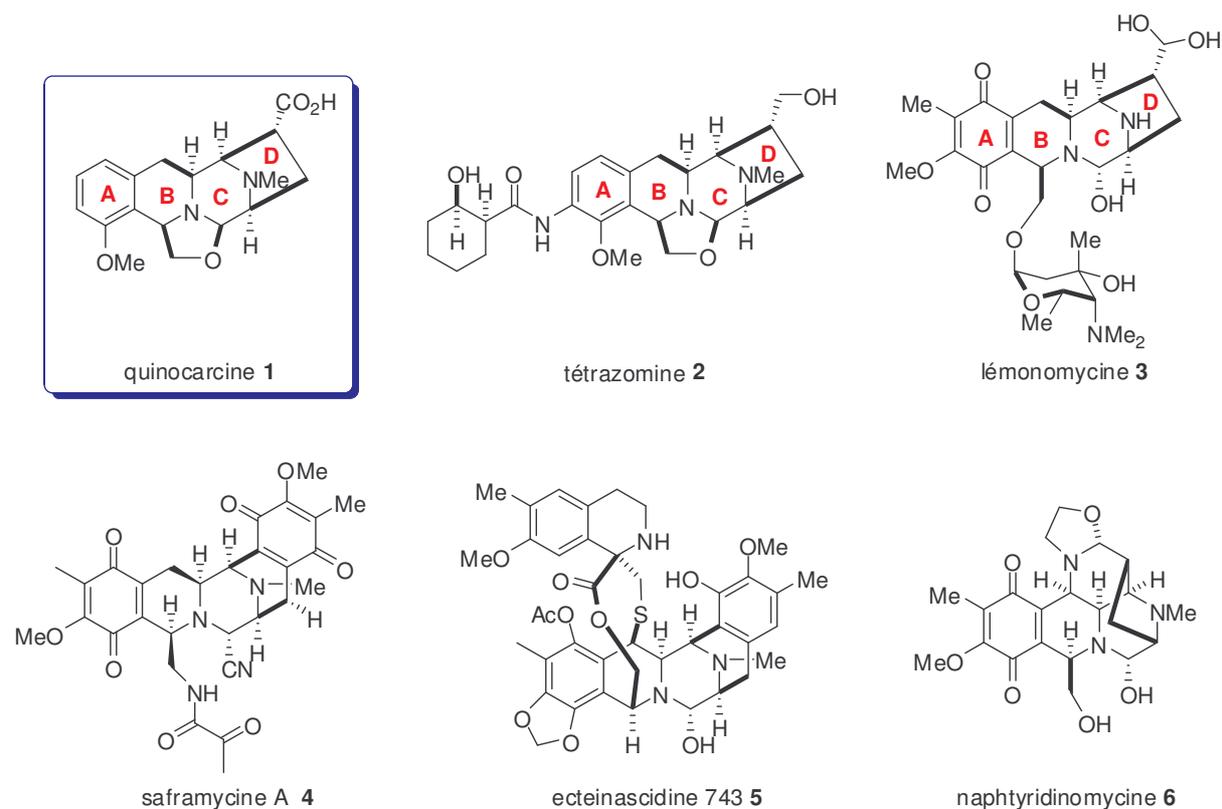


Figure 2

De nombreuses revues traitent de cette grande famille de produits naturels.⁴ Depuis une trentaine d'années, plusieurs équipes étudient la famille des tétrahydroisoquinoléines d'un point de vue synthétique et biologique. Cependant, ces produits naturels constituent encore

⁴ (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.

une famille sous-étudiée, notamment du point de vue de leur mécanisme d'action. On dénombre aujourd'hui de nombreux mécanismes biochimiques comme l'alkylation de l'ADN et/o de l'ARN, les dommages oxydatifs des acides nucléiques, l'inhibition des topoisomérases, la formation de superoxydes lors de la dégradation du composé et l'inhibition de la biosynthèse des protéines.

L'avancement des produits tels que la quinocarcine **1** et l'ecteinascidine **743 5**⁵ dans les différents tests cliniques laisse présumer un grand avenir pour cette famille dans la recherche pharmaceutique. En effet, actuellement l'Et **743 5** est en phase II/III des essais cliniques dans le cadre de thérapies contre le cancer en Europe et aux Etats-Unis. Une synthèse totale de **5** vient d'être publiée par notre laboratoire.⁶

Les hétérocycles tétrahydroisoquinoléine et pipérazine, communs à tous ces produits naturels, permettent une grande variété de fonctionnalités et de stéréochimies. La volonté de mieux comprendre leurs modes d'action ainsi que la recherche d'analogues plus actifs font des tétrahydroisoquinoléines des cibles de choix pour les chimistes organiciens.

II. Structures de la quinocarcine et de ses dérivés

La quinocarcine, comme vu précédemment, est la première des tétrahydroisoquinoléines tétracycliques (en faisant abstraction de l'oxazolidine) à avoir fait l'objet d'une étude en synthèse totale. Elle appartient à la famille éponyme qui comporte la tétrazomine **2**, isolée en 1991, et la lémonomycine **3**, isolée en 1964.

⁵ (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.

⁶ Chen, J.; Chen, X.; Bois-Choussy, M.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 87-89.

II-A. Isolation

En 1983, l'équipe de Tomita⁷ a isolé la quinocarcine **1**, antibiotique antitumoral initialement appelé DC-52, à partir d'une souche de *Streptomyces melanovinaceus*. Le quinocarcinol **7**, homologue inactif de **1** d'un point de vue pharmacologique, a également été isolé de cette souche. A partir d'une culture de 18 litres, par un procédé consistant en une série de filtrations, extractions, et chromatographies, 90 mg d'une poudre incolore ont pu être isolés, correspondant à la quinocarcine **1** pure. Ces deux produits naturels **1** et **7** contiennent le motif 8,11-iminoazépineoquinoléine, isolé ici pour la première fois. Le quinocarcinol **7** peut être obtenu par réduction de la quinocarcine **1** (Schéma 3).

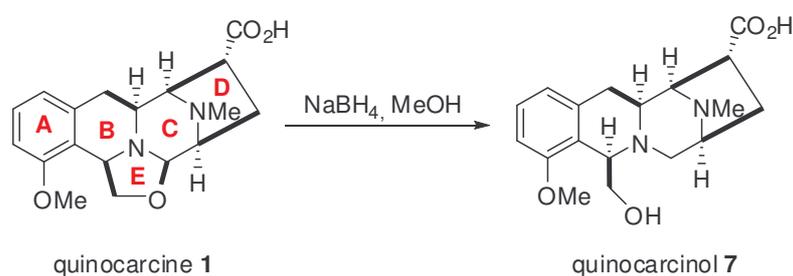


Schéma 3

Le composé **1**, soluble dans l'eau et le méthanol et insoluble dans le chloroforme, le diéthyléther et le *n*-hexane, ne présente pas un point de fusion net. Le pouvoir rotatoire est de $[\alpha]_D^{22} = -32$ ($c = 0,5$; H_2O). L'utilisation de la technique haute résolution FD-MS ainsi que les analyses élémentaires indiquent une formule brute du type $C_{18}H_{22}N_2O_4$. Le spectre d'absorption UV dans le méthanol montre deux pics principaux, un à 271 nm et un autre pic à 277 nm. Des expériences de découplages sélectifs ont permis de clarifier les unités structurales A, B et C. Mais la structure complète du composé **1** n'a pas pu être déterminée par spectroscopie RMN.

II-B. Détermination de la structure

La quinocarcine ne pouvant être cristallisée, sa stéréostructure a été déterminée par comparaison avec celle du quinocarcinol cristallin. La structure du composé **7** a été déterminée en 1983 par l'équipe de Hirayama⁸ par diffraction de rayons X. Finalement, la comparaison des spectres RMN entre les composés **1** et **7** a permis de définir la structure de **1**.

⁷ (a) Tomita, F.; Takahashi, K.; Shimizu, K. *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 463. (b) Takahashi, K.; Tomita, F. *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 468.

⁸ Hirayama, N.; Shirahata, K. *J. chem.. Soc. Perkin Trans. 2* **1983**, 1705.

Après une série de simulations par ordinateur des interactions entre la quinocarcine **1** et l'ADN, Remers a suggéré, en 1988, la configuration absolue présentée sur le schéma 3.⁹ Il faudra attendre la première synthèse totale de la (-)-quinocarcine réalisée en 1992 par Garner pour confirmer définitivement la configuration de **1**.¹⁰

La quinocarcine **1** est constituée de 5 cycles **A**, **B**, **C**, **D** et **E** entrelacés, la partie gauche (**A** et **B**) constituant la tétrahydroisoquinoléine et la partie droite (**C-D**) le motif diaza-bicyclo[3.2.1]octane (Schéma 3). Enfin le cycle **E** est constitué par une oxazolidine, responsable en grande partie de l'instabilité notable de **1**. La quinocarcine contient en outre 6 centres asymétriques et est composée de différentes fonctions : acide, éther, amines, aminal. D'un point de vue stéréochimique, la quinocarcine **1** s'apparente à ses analogues tels que la lémonomycine **3**, la saframycine **4** ou l'ecteinascidine **5**.

D'après des calculs également menés par Remers en 1988, il semblerait que le conformère le plus stable de **1** soit le conformère *anti* où le cycle pipérazine adopte une conformation chaise, plaçant ainsi le doublet libre de l'azote de l'oxazolidine dans une orientation antipériplanaire à l'hydrogène méthine de l'oxazolidine.⁹ L'énergie nécessaire à l'inversion pyramidale de l'azote du composé *anti-1* pour fournir le conformère *syn-1* a été estimée par calcul à environ 10 kcal.mol⁻¹ (Schéma 4).

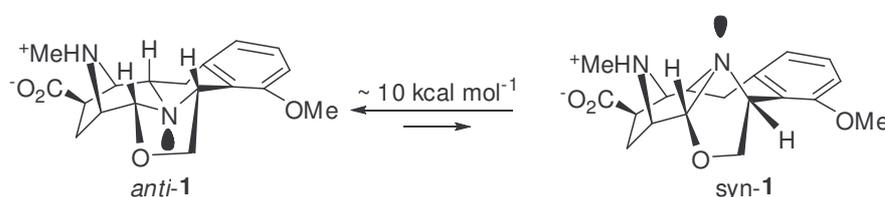


Schéma 4

III. Activités biologiques et mode d'action

III-A. Activités biologiques

La quinocarcine possède une activité antimicrobienne modérée contre les bactéries de type Gram positif et aucune activité contre les bactéries de type Gram négatif (Tableau 1). Le quinocarcinol n'a en revanche aucune activité antimicrobienne contre les bactéries de type Gram positif ou négatif.

⁹ Hill, C. G.; Wunz, T. P.; Remers, W. A. *J. Computer-Aided Mol. Design* **1988**, 2, 91.

¹⁰ Garner, P.; Ho, W. B.; Shin, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 2767-2768.

Tableau 1 : activité antimicrobienne de la quinocarcine

Organisme testé	MIC ($\mu\text{g/mL}$)*
<i>Staphylococcus aureus</i>	12,5
<i>Bacillus subtilis</i>	12,5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	25

* Concentration minimale inhibitrice

Lorsqu'elle est sous la forme de son sel de citrate (appelé citrate de quinocarmycine ou KW2152), la quinocarcine, alors beaucoup plus stable que la quinocarcine libre, présente une activité antitumorale importante contre de nombreuses lignées de carcinomes de mammifères (carcinome gastrique St-4, carcinome Co-3 du colon humain, carcinome mammaire MX-1, sarcome M5075, mélanome B16, leucémie P388). Ce sel est également actif contre les lignées cellulaires tumorales du poumon, résistantes à la mitomycine C ou au cisplatine. Au début des années 1990, des essais cliniques ont été menés sur l'homme au Japon avec la quinocarcine par la compagnie Kyowa Hakko Kogyo mais ont dû être suspendus en raison d'une forte toxicité de celle-ci vis à vis du foie.

III-B. Analogues structuraux et activité biologique comparée

De nombreux analogues semi-synthétiques de la quinocarcine, incluant entre autres, des quinones et des hydroquinones, ont été synthétisés depuis son isolation (Schéma 5).¹¹ Ceux-ci ont permis de constituer le profil structure-activité le plus précis de cette famille d'antibiotiques antitumoraux. Un des analogues le plus facile d'accès à partir de **1** est l'amino nitrile **8**, obtenu par l'ouverture de l'oxazolidine avec du cyanure de sodium. De nombreux dérivés ont été synthétisés à partir de **8**. Ainsi, des analogues semi-synthétiques ont été préparés par la compagnie Kyowa Hakko Kogyo et testés *in vitro* sur la lignée cellulaire tumorale HeLa S₃ et *in vivo* sur la leucémie P388 de souris. Quelques exemples sont présentés sur le schéma 5, les activités biologiques étant répertoriées dans les tableaux 2 et 3.

Des comparaisons de l'activité biologique entre des analogues comportant la fonction amino nitrile (cycle ouvert) ou le motif oxazolidine (cycle fusionné fermé) ont aussi été menées. De façon générale, les analogues qui comportent le cycle oxazolidine **E** intact ont une activité biologique supérieure à leurs homologues dont le cycle **E** est ouvert (Tableau 2, **9** versus **10**).

¹¹ (a) Saito, H.; Kobayashi, S.; Uosaki, Y.; Sato, A.; Fujimoto, K.; Miyoshi, K.; Ashizawa, T.; Morimoto, M.; Hirata, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 1278. (b) Saito, H.; Sato, A.; Ashizawa, T.; Morimoto, M.; Hirata, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 1278. (c) Saito, H.; Hirata, T.; Kasai, M.; Fujimoto, K.; Ashizawa, T.; Morimoto, M.; Sato, A. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1959.

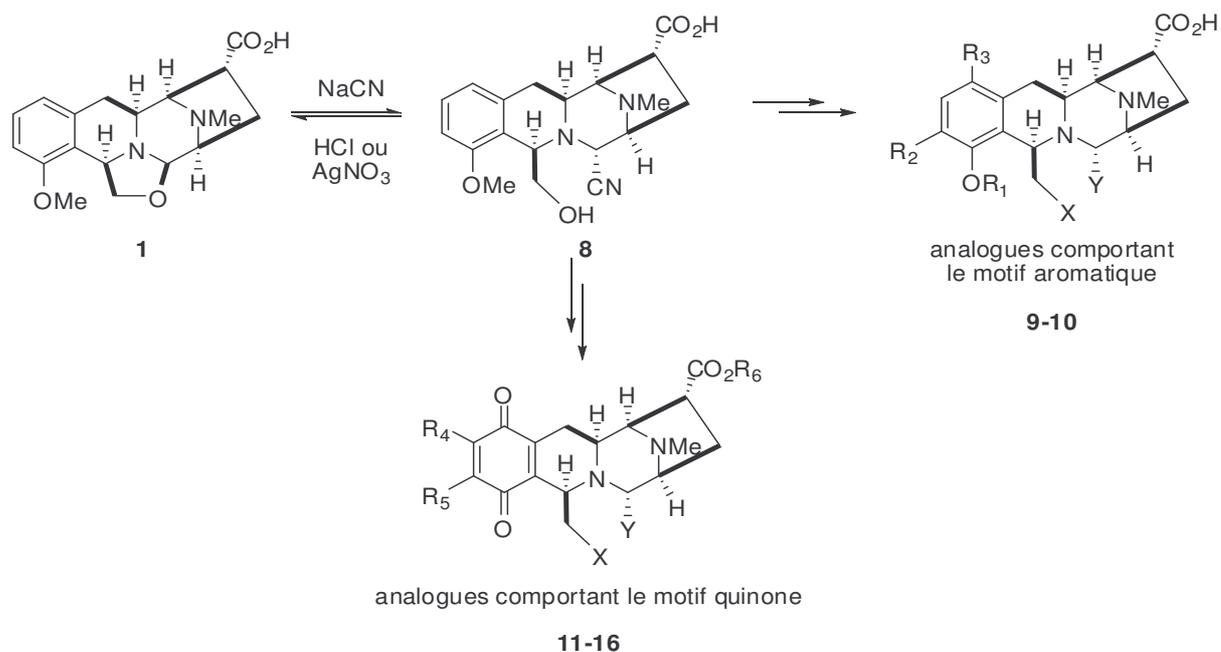


Schéma 5 : analogues semi-synthétiques de la quinocarcine

Tableau 2 : Activité antitumorale d'analogues comportant le motif aromatique

Analogue	R ₁	R ₂	R ₃	X	Y	HeLaS ₃ IC ₅₀ (µg/mL)	Dose (mg/kg)×1 (P388)
8	Me					0,05	20
9	Me	H	I	OH	CN	0,11	50
10	Me	H	I	-O-	-O-	0,04	25
1						0,05-0,11	10-20

Tableau 3 : Activité antitumorale d'analogues comportant le motif quinone

Analogue	R ₄	R ₅	R ₆	X	Y	HeLaS ₃ IC ₅₀ (µg/mL)	Dose (mg/kg)×1 (P388)
11	H	H	Me	OH	CN	0,12	20
12	NMe ₂	H	H	OH	CN	0,79	3,13
13	EtS	EtS	H	OH	CN	0,11	12,5
14	n-PrS	n-PrS	H	OH	CN	0,05	25
15	MeS	MeS	H	-O-	-O-	0,019	6,25
16	n-PrS	n-PrS	H	-O-	-O-	0,03	12,5
1						0,05-0,11	10-20

Les analogues comportant le motif quinone présentent, dans la plupart des cas, une activité biologique plus faible que la quinocarcine (Tableau 3, Entrées 11 et 12). En revanche, les analogues de type quinone thioalkylée montrent une bonne activité biologique (Tableau 2,

Entrées **13** et **15**), parfois même supérieure à celle de la quinocarcine (**Tableau 3**, Entrées **14** et **16**).

L'équipe de Terashima a également synthétisé une série d'analogues semi-synthétiques de la quinocarcine qui ont été testés *in vivo* sur la leucémie P388 de souris (**Figure 4**). Certains montrent une activité antitumorale pouvant être presque 10^3 fois supérieure à celle de la quinocarcine (**Tableau 4, composé 18**).¹²

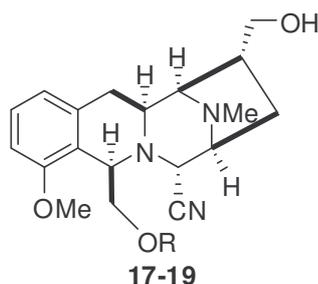


Figure 4

Tableau 4 : Activité biologique *in vitro* d'analogues semi-synthétiques contre la leucémie P388 chez la souris

Analogue	R	IC ₅₀ (µg/mL)
1		$3,3 \times 10^{-2}$
8		$3,3 \times 10^{-2}$
17	Ac	$3,4 \times 10^{-3}$
18	Bz	$1,0 \times 10^{-5}$
19	H	$3,2 \times 10^{-3}$

III-C. Mode d'action

L'acétal de l'oxazolidine **E** de la quinocarcine joue un rôle majeur dans le mécanisme d'action de celle-ci. Deux modes d'action ont été suggérés au commencement des études sur la relation structure-activité (**Schéma 6**):

- l'alkylation de l'ADN dans le petit sillon *via* l'iminium **20**^{12a}
- la dégradation de l'ADN par coupure oxydante *via* la génération de superoxydes issus du composé **25**.¹³

¹² (a) Katoh, T.; Kirihara, M.; Yoshino, T.; Tamura, O.; Ikeuchi, F.; Nakatani, K.; Matsuda, F.; Yamada, K.; Gomi, K.; Ashizawa, T.; Terashima, S. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6259. (b) Katoh, T.; Terashima, S. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 703.

¹³ Tomita, F.; Takahashi, K.; Tamaoki, T. *J. Antibiot.* **1984**, *37*, 1268.

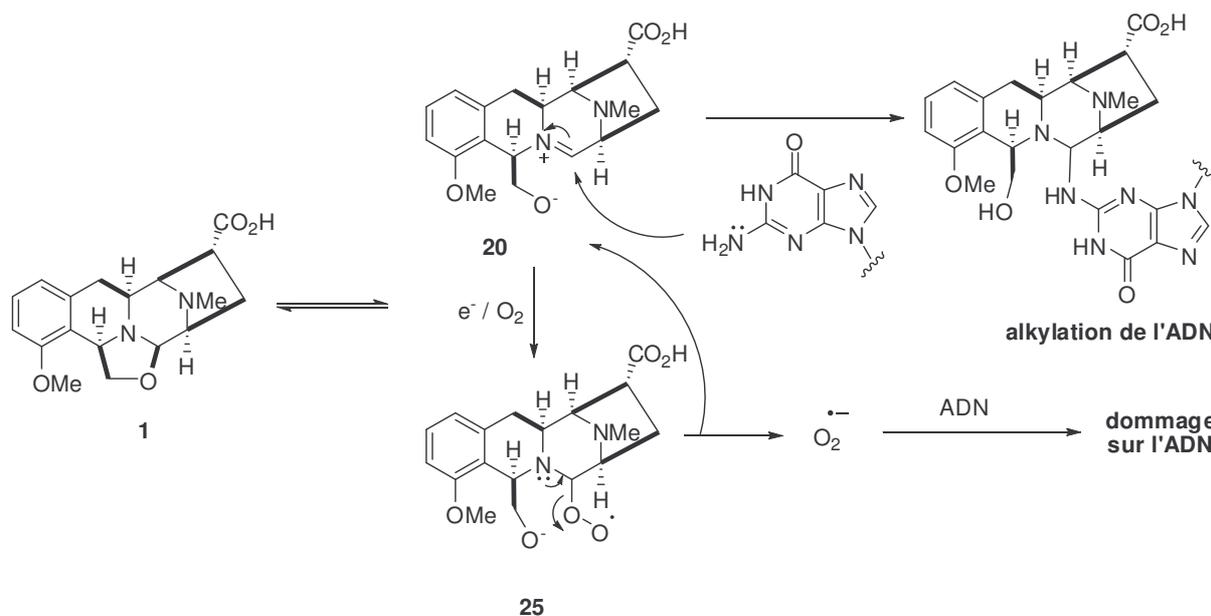


Schéma 6

L'impossibilité de générer l'une de ces deux espèces à partir du quinocarcinol 7 explique que celui-ci soit inactif.

Il semblerait aujourd'hui que la coupure oxydante de l'ADN par génération de superoxydes soit le mode d'action principal de la quinocarcine. L'inhibition de la quinocarcine par ajout de piègeurs de radicaux oxygénés libres comme le méthanol, le *tert*-butanol, l' α -tocophérol ou le β -carotène, conforte fortement cette hypothèse. Il n'est cependant pas exclu qu'une subtile combinaison de ces deux modes d'action soit à l'origine des dommages irréversibles causés à l'ADN. En revanche, aucun effet sur la synthèse de l'ARN ou de protéines n'a été observé.

Comme la structure de la quinocarcine diffère des antibiotiques antitumoraux découverts jusqu'alors (quinones, thiols...) et connus pour agir *via* la formation de superoxydes, le mécanisme par lequel la quinocarcine génère des superoxydes et endommage l'ADN a fait l'objet d'études très poussées. Ainsi Williams, en 1992, propose un mécanisme de formation de superoxydes basé sur une dismutation oxydoréductrice de la quinocarcine sur elle-même. L'oxazolidine, qui est un aldéhyde masqué, joue un rôle essentiel dans cette réaction qui peut être comparée à la réaction de dismutation de Cannizzaro.¹⁴ Cependant, alors que la réaction de Cannizzaro procède *via* un processus hétérolytique à 2 e⁻, les auteurs suggèrent pour la quinocarcine un processus homolytique avec transfert d'un seul e⁻ (Schéma 7).

¹⁴ Williams, R. M.; Glinka, T.; Flanagan, M. E.; Gallegos, R.; Coffman, H.; Pei, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 733.

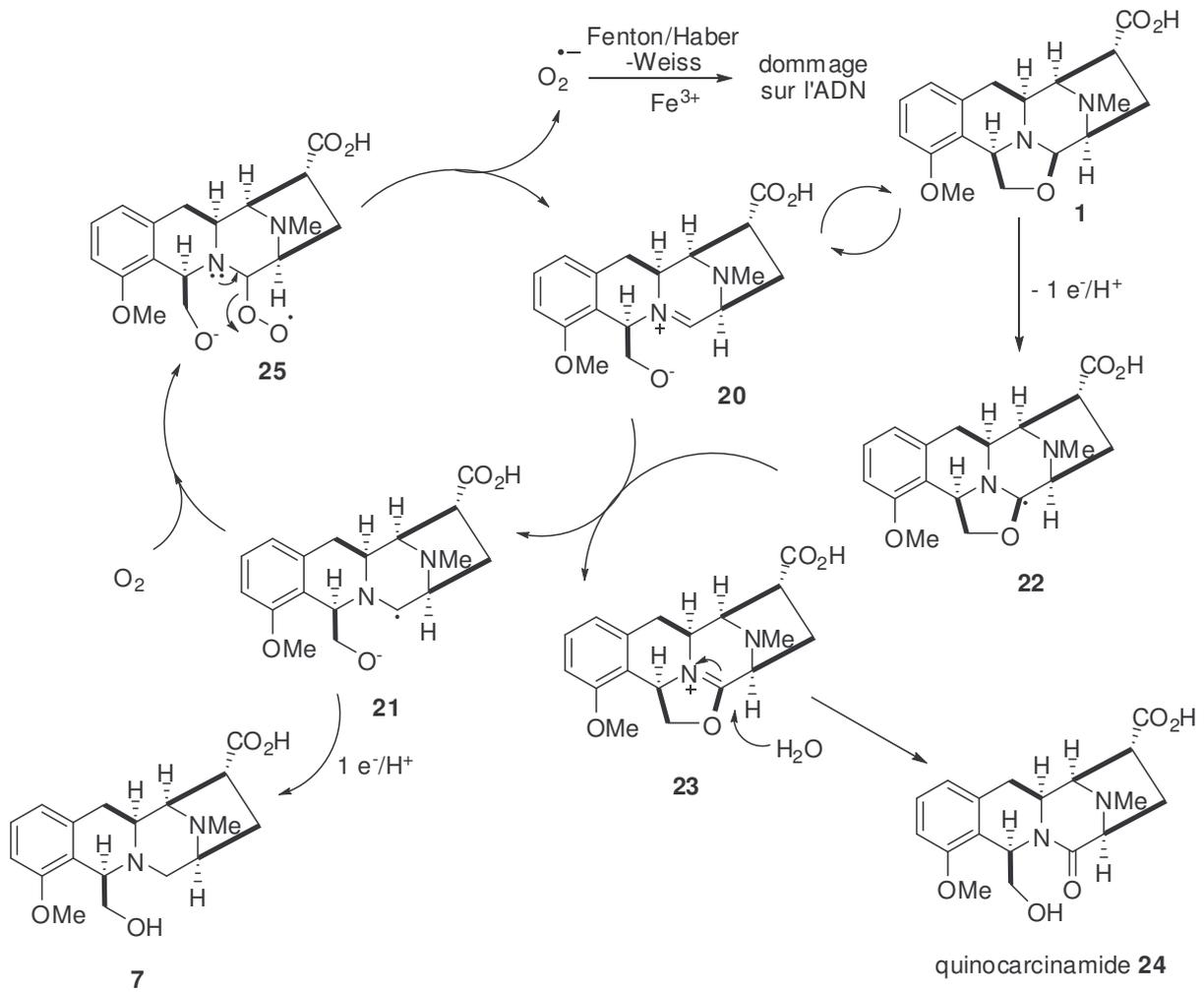


Schéma 7 : Mécanisme de génération de superoxydes par la quinocarcine

Seul le conformère *anti-1* de plus basse énergie, dans lequel le doublet libre de l'azote de l'oxazolidine est antipériplanaire à l'hydrogène méthine permet la formation du radical carboné oxazolidinyle **22** (Schéma 8).⁹

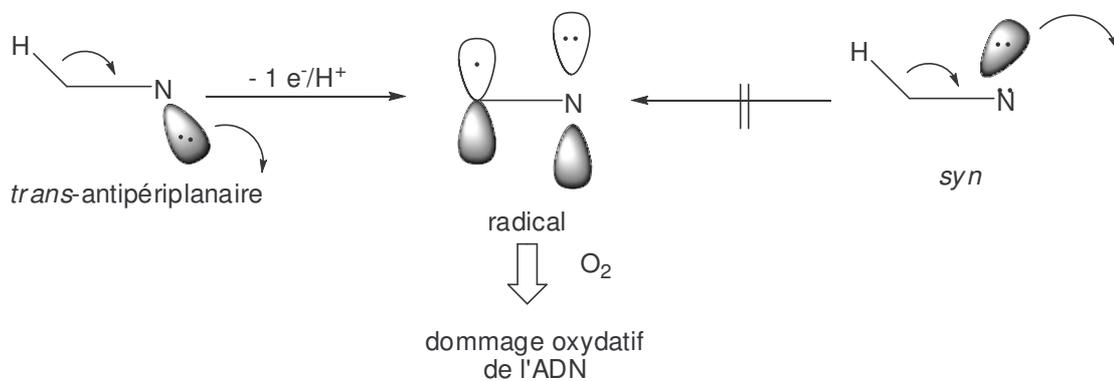


Schéma 8

Le transfert d'un électron du doublet libre de l'azote de l'oxazolidine de **1**, accompagné de la perte de l'hydrogène méthine par le composé **20**, fournit le radical anion **21** et le radical oxazolidinyle **22**. Ce dernier est capable de réduire un autre équivalent de **21** pour générer l'espèce oxazolidinium **23** qui pourra être piégée par une molécule d'eau pour aboutir au quinocarcinamide **24**. Le radical anion **21** subit un deuxième transfert monoélectronique accompagné d'une protonation pour fournir le quinocarcinol **7**. Dans des conditions aérobie, le radical anionique **21** et/ou **22** réagit avec une molécule de dioxygène pour générer le radical peroxyde **25** qui peut à son tour générer le radical superoxyde $O_2^{\cdot-}$ et régénérer le composé **20**. En présence de l'ion Fe^{3+} , le radical superoxyde sera soumis au cycle de Fenton-Haber-Weiss qui se traduit par la formation d'espèces oxygénées radicalaires réactives (comme le radical hydroxyle) entraînant finalement la coupure oxydante de l'ADN.

IV. Etudes synthétiques

Etant donné les faibles rendements d'extraction du milieu naturel et son activité biologique intéressante, la quinocarcine a fait l'objet de nombreux travaux de recherche. Ainsi, les équipes de Fukuyama, Garner et Terashima ont-elles rapporté les premières synthèses totales de la quinocarcine. D'autres équipes, comme celles de Danishevsky, Williams et Saito se sont également très tôt intéressées à des études synthétiques d'analogues structuraux de la quinocarcine.

Depuis plus de 25 ans, de nombreuses stratégies ont été envisagées pour la synthèse de composés de la famille des tétrahydroisoquinoléines. Pour des raisons de clarté, nous présentons ci-après celles qui nous ont paru les plus pertinentes dans le cadre de nos travaux. Certaines se seront donc volontairement pas abordées dans ce manuscrit.¹⁵

¹⁵ (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.; Carezzi, 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.

IV-A. Synthèses totales de la quinocarcine

IV-A-1. Synthèse par Fukuyama

La première synthèse totale de la quinocarcine a été réalisée de façon racémique en 1988 par l'équipe de Fukuyama (Schéma 9).¹⁶ Les deux étapes-clé sont une réaction de type Mannich intramoléculaire permettant la formation du motif diazabicyclo[3.2.1.]octane et une réaction de Pictet-Spengler mettant en place le motif tétrahydroisoquinoléine.

La dicétopipérazine **27** a été synthétisée à partir du malonate de diéthyle en 7 étapes avec un rendement global de 39 %. La condensation de **27** avec le 3-hydroxybenzaldéhyde **26**, suivie d'une aminolyse et d'une activation sélective de l'amide permet d'obtenir la dicétopipérazine **28** avec un rendement de 66 %. Le système diazabicyclo[3.2.1.]octane **29** est construit par une réduction partielle de l'amide activé puis d'une cyclisation sur l'espèce *N*-acyliminium générée *in situ* avec HgCl₂, d'une réduction de l'aldéhyde résultant et enfin d'une hydrogénation stéréosélective de l'oléfine benzylique sur la face la moins encombrée.

L'amide **29** étant trop peu réactif, il est réduit en amine **30**. Après déprotection de celle-ci, la réaction de Pictet-Spengler peut alors avoir lieu et conduit à la tétrahydroisoquinoléine **31** avec un rendement de 86 % sous forme d'un mélange de diastéréoisomères dans un rapport 8 : 1. Une acylation sélective du phénol **31**, suivie d'une oxydation de Swern puis d'un traitement avec TMSCN, permet d'obtenir la structure tétracyclique **32**. Une déprotection radicalaire du brome ainsi qu'un certain nombre d'aménagements fonctionnels conduisent à l'acide **33**. Après la déprotection du groupement MOM avec du TMSCl et la fermeture du cycle oxazolidine en présence de AgNO₃, la D,L-quinocarcine **1** est finalement obtenue avec un rendement sur les deux étapes de 70 %.

¹⁶ Fukuyama, T.; Nunes, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5196-5198.

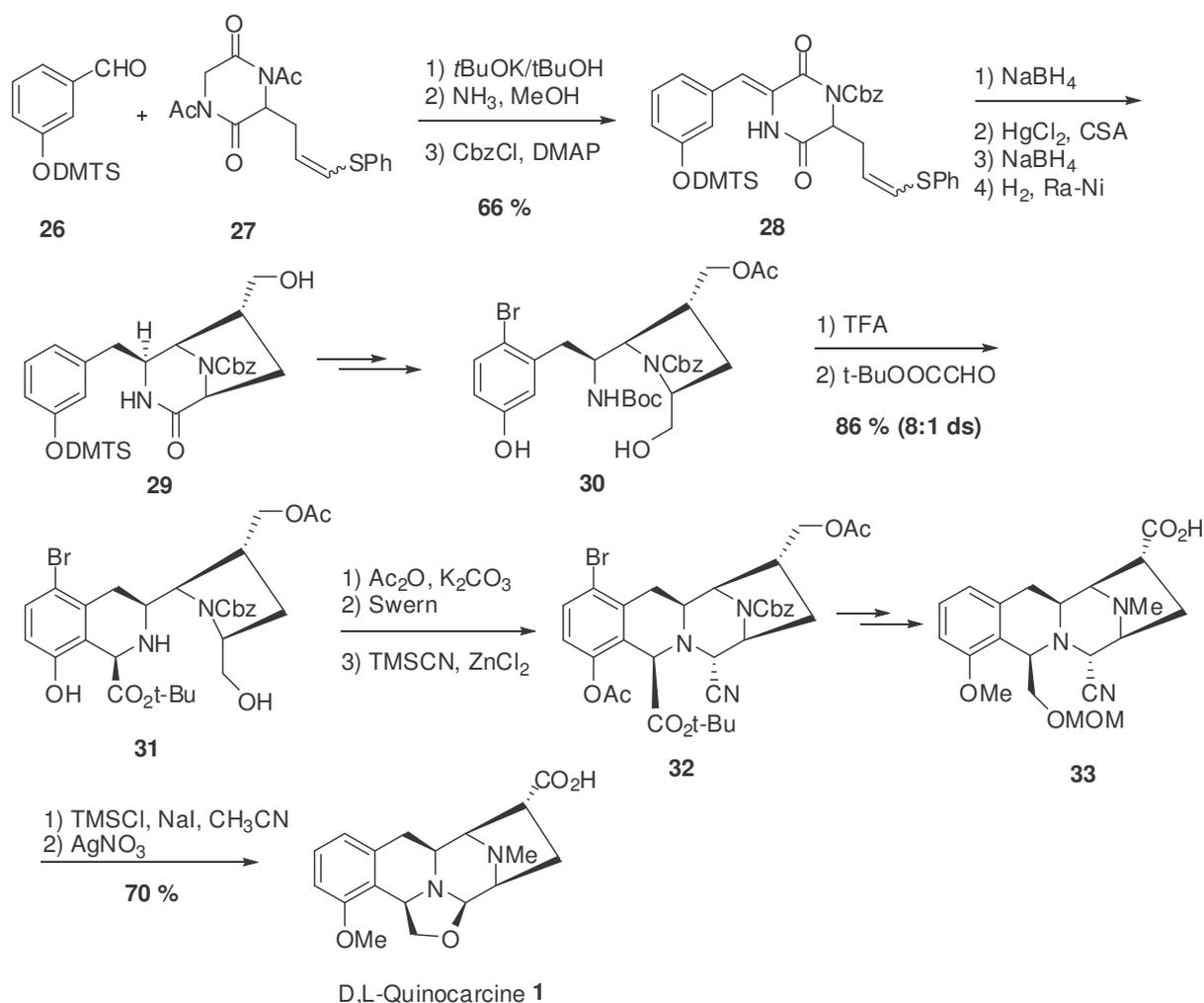


Schéma 9 : Synthèse totale par Fukuyama

IV-A-2. Synthèse par Garner

En 1992, l'équipe de Garner a réalisé la première synthèse totale asymétrique de la (-)-quinocarcine **1**, permettant d'établir de façon définitive la configuration absolue de celle-ci (Schéma 10).¹⁷ La construction du motif 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane est effectuée par une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire contrôlée par un auxiliaire chiral.

¹⁷ (a) Garner, P.; Ho, W. B.; Grandhee, S. K.; Youngs, W. J.; Kennedy, V. O. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5893-5903. (b) Garner, P.; Ho, W. B.; Shin, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2767-2768. (c) Garner, P.; Ho, W. B.; Shin, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10742-10753.

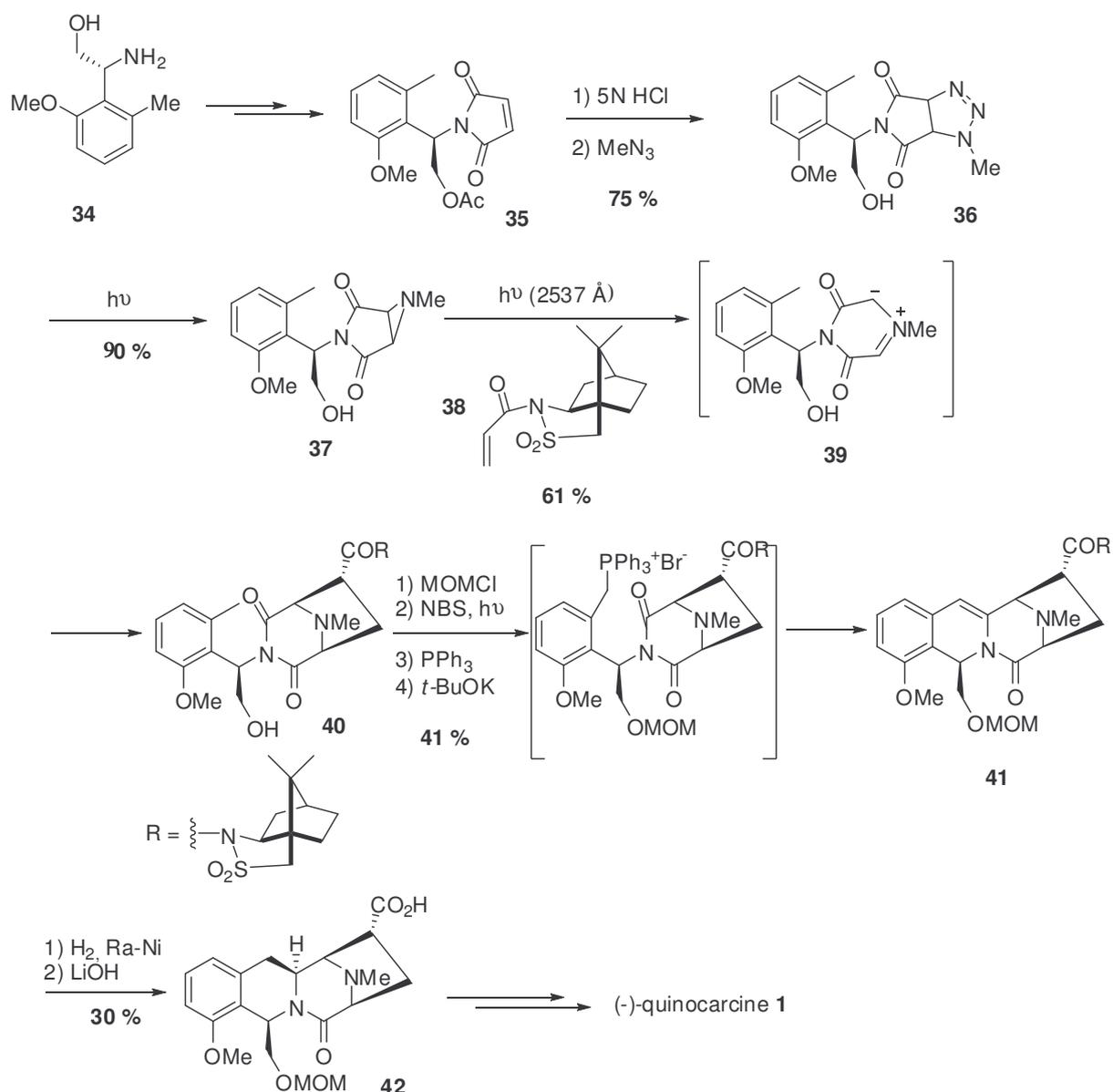


Schéma 10 : Synthèse totale par Garner

La synthèse débute avec le dérivé (*R*)-phénylglycinol **34** qui est converti en maléimide **35** en 5 étapes avec un rendement global de 31 %. Après hydrolyse de l'acétate, un traitement du composé **35** par une solution d'azoture de méthyle permet d'obtenir proprement le triazolone **36** avec un rendement de 75 % sur les 2 étapes. Une première irradiation sous haute pression à l'aide d'une lampe au mercure permet l'extrusion de diazote et fournit l'aziridine **37**. Une seconde irradiation permet de générer *in situ* l'ylure d'azométhine **39** qui réagit avec le sultame d'Oppolzer **38** pour donner le composé bicyclique **40** par une attaque *exo*-si sur l'oléfine. Après quelques modifications, une cyclisation intramoléculaire suivant le protocole d'oléfination d'imides décrit par Flitsch conduit à la dihydroisoquinoléine **41** avec un

rendement de 41 %.¹⁸ Une hydrogénation stéréosélective sur la face la moins encombrée suivie d'une saponification donne accès à l'acide **42** avec un rendement de 30 % sur les deux étapes. Une série d'aménagements fonctionnels permet d'obtenir la (-)-quinocarcine **1**.

IV-A-3. Synthèse par Terashima

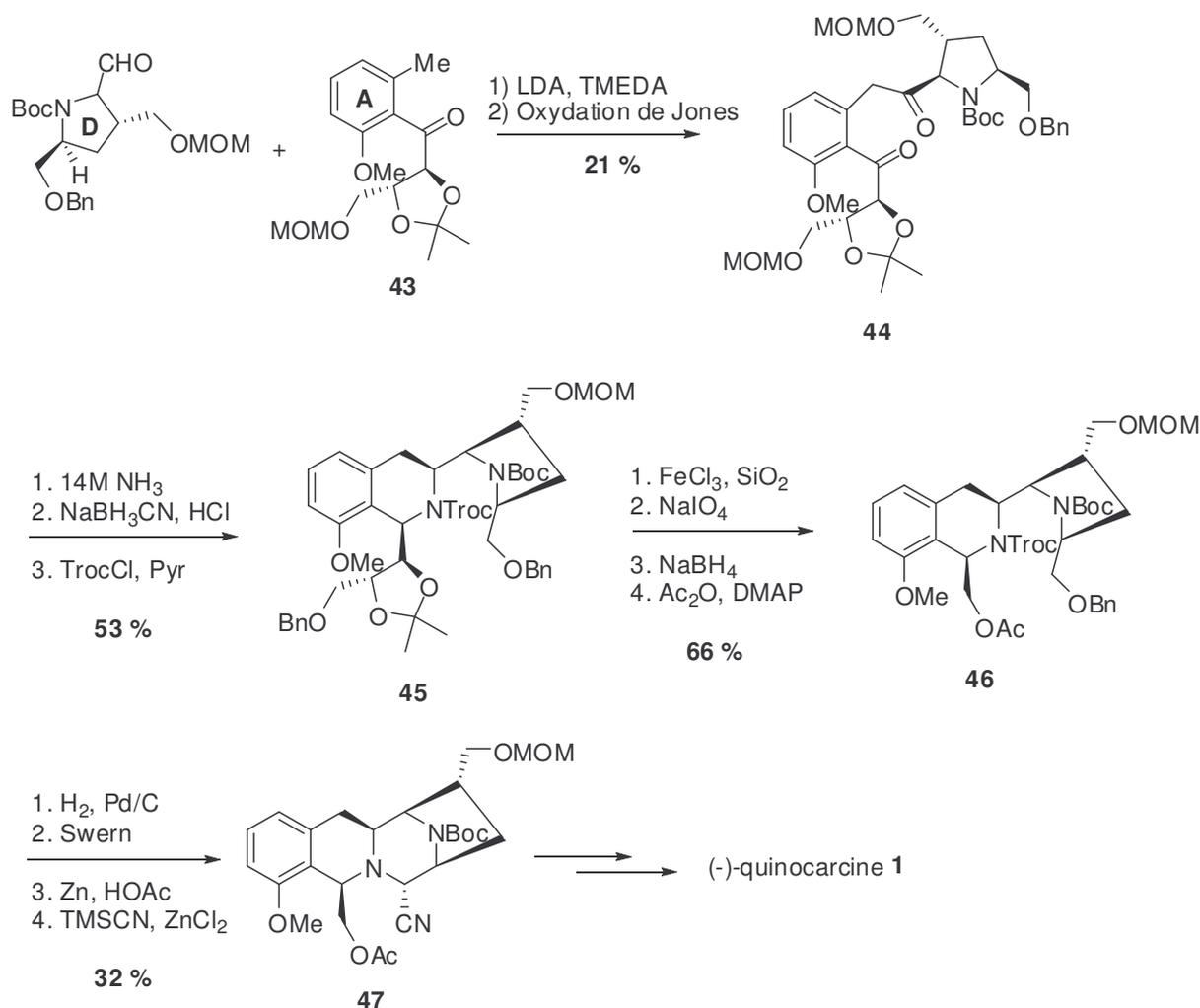


Schéma 11 : Synthèse totale par Terashima

Terashima a rapporté dans une série de publications les synthèses de la (-)-quinocarcine **1**, de ses énantiomères du système cyclique **ABC** ainsi que celles de certains analogues, ceci afin d'élucider la relation structure-activité de **1** (Schéma 11).¹⁹

¹⁸ Flitsch, W.; Langer, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 391.

¹⁹ (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.

La synthèse totale de **1** débute par la construction du cycle **D** qui est ensuite assemblé avec l'entité **43** comportant le cycle **A** pour donner le composé **44**. Un traitement avec de l'ammoniaque puis une réduction suivie d'une protection de l'amine conduisent à la cyclisation de **44** en tétrahydroisoquinoléine **45**. Une déprotection du diol suivie d'une coupure oxydante permettent de libérer l'aldéhyde qui est ensuite réduit et protégé en composé **46**. Enfin les étapes habituelles de déprotection, oxydation et substitution nucléophile en présence de TMSCN permettent d'obtenir le tétracycle **47**, précurseur de la quinocarcine **1**.

IV-A-4. Synthèse par Myers

En 2005, au cours de nos travaux, Myers a publié une synthèse totale de la (-)-quinocarcine (Schéma 12).²⁰ S'inspirant des travaux réalisés pour la synthèse de la (-)-saframycine A, Myers construit le motif diazabicyclo[3.2.1]octane grâce à une étape-clé de cyclisation de type Mannich, mettant en jeu des dérivés α -amino aldéhydes C- et N-protégés.²¹ Cette stratégie rejoint de manière significative les recherches actuellement développées au laboratoire dans le cadre de la synthèse totale de la lémonomycine **3**. L' α -amino aldéhyde **48** N-protégé a été synthétisé à partir du glucynamide (*R,R*)-pseudoéphédrine en 8 étapes.²² L' α -amino aldéhyde **49** C-protégé a été également synthétisé à partir du glucynamide (*R,R*)-pseudoéphédrine en 7 étapes.²³ La condensation de **48** et de **49** en présence d'un desséchant fournit l'imine correspondante. L'amine secondaire est immédiatement déprotégée. Le produit résultant est additionné à de l'acide cyanhydrique méthanolique (préparé *in situ*) menant, *via* l'addition de Strecker, au composé **50** sous forme d'un mélange des 2 diastéréoisomères. Ce mélange de diastéréoisomères est chauffé dans du TFE en présence de TMSCN et de ZnCl₂ pour conduire à la formation de l'unique isomère tétracyclique **52** avec un rendement de 46 %. Cette étape met simultanément en place les cycles **C** et **D** ainsi que 3 des 6 centres asymétriques de la quinocarcine. Elle procède, dans un premier temps, par la formation du cycle **C** grâce à un échange intramoléculaire du motif amino nitrile qui aboutit à un mélange des 4 diastéréoisomères **51** (ds = 44 : 12 : 19 : 12). Dans un deuxième temps, le cycle **D** est mis en place de façon stéréosélective par addition de

²⁰ Kwon, S.; Myers, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16796-16797.

²¹ Myers, A. G.; Kung, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10828-10829.

²² Myers, A. G.; Schnider, P.; Kwon, S.; Kung, D. W. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3322.

²³ Myers, A. G.; Kung, D. W.; Zhong, B.; Movassaghi, M.; Kwon, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8401-8402.

l'allylsilane sur l'imine générée *in situ* à partir de l'amino nitrile. La cyanopipérazine **52** subit ensuite une série d'aménagements fonctionnels pour fournir finalement la (-)-quinocarcine **1**.

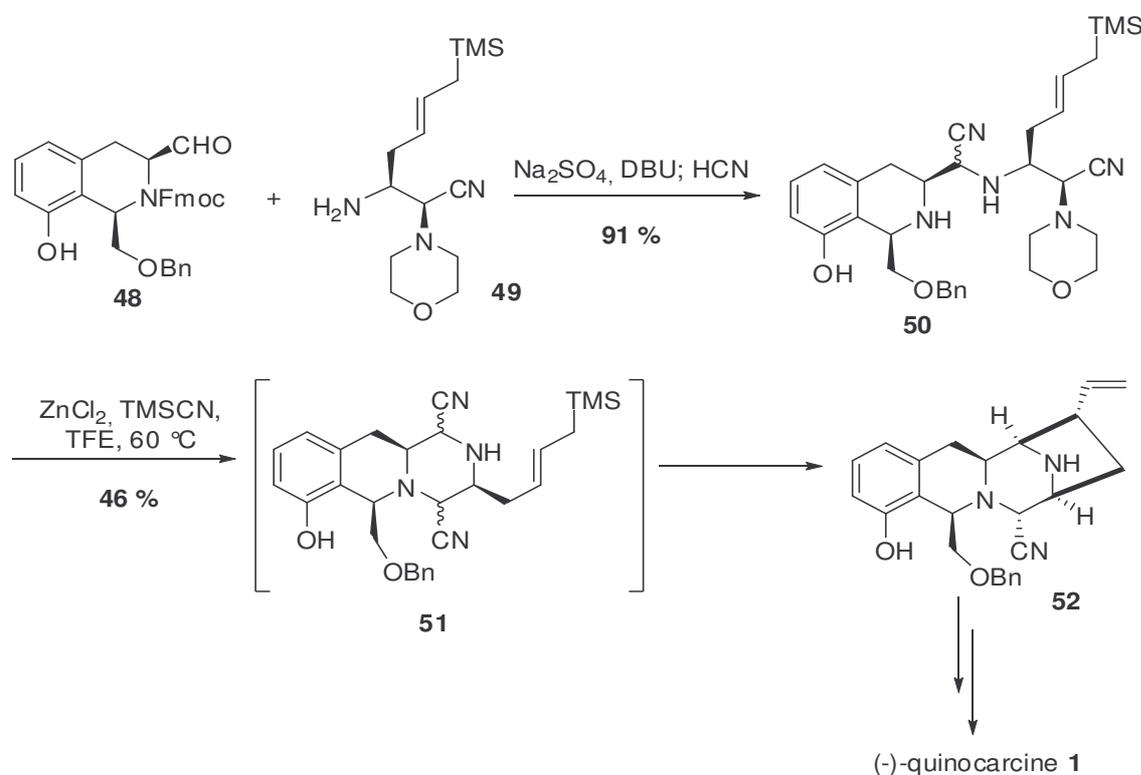


Schéma 12 : Synthèse totale par Myers

IV-B. Approches synthétiques de la structure de la quinocarcine

IV-B-1. Travaux de Danishefsky : synthèse du quinocarcinol 7

Deux ans après l'isolation de la quinocarcine **1** et du quinocarcinol **7**, l'équipe de Danishefsky a proposé en 1985 une synthèse racémique du quinocarcinol (Schéma 13).²⁴ Après une allylation du phénol du 3-hydroxybenzaldéhyde **53**, un réarrangement de Claisen suivi de la méthylation du phénol conduit au composé **54**. Après conversion de l'aldéhyde en cyanohydrine et quelques aménagements fonctionnels dont une isomérisation de la double liaison, la tétrahydroisoquinoléine **56** est mise en place à partir du composé **55** grâce à une séquence en 3 étapes. Après déprotection de l'alcool et de l'amine, l'amine secondaire résultante est couplée avec l'acide **57** à l'aide de l'agent de couplage BOPCl pour conduire à l'amide **58**. Le traitement de celui-ci avec du $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ fournit le tétracycle **59**, unique

²⁴ Danishevsky, S; J.; Harrison, P. J.; Webb, R. R., II; O'Neil, B. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1421

diastéréoisomère observé, avec un rendement de 28 %. Une série d'aménagements fonctionnels dont une décarbométhylation diastéréosélective et une hydrogénation sous pression stéréosélective fournissent l'ester **60**, précurseur direct du quinocarcinol **7**.

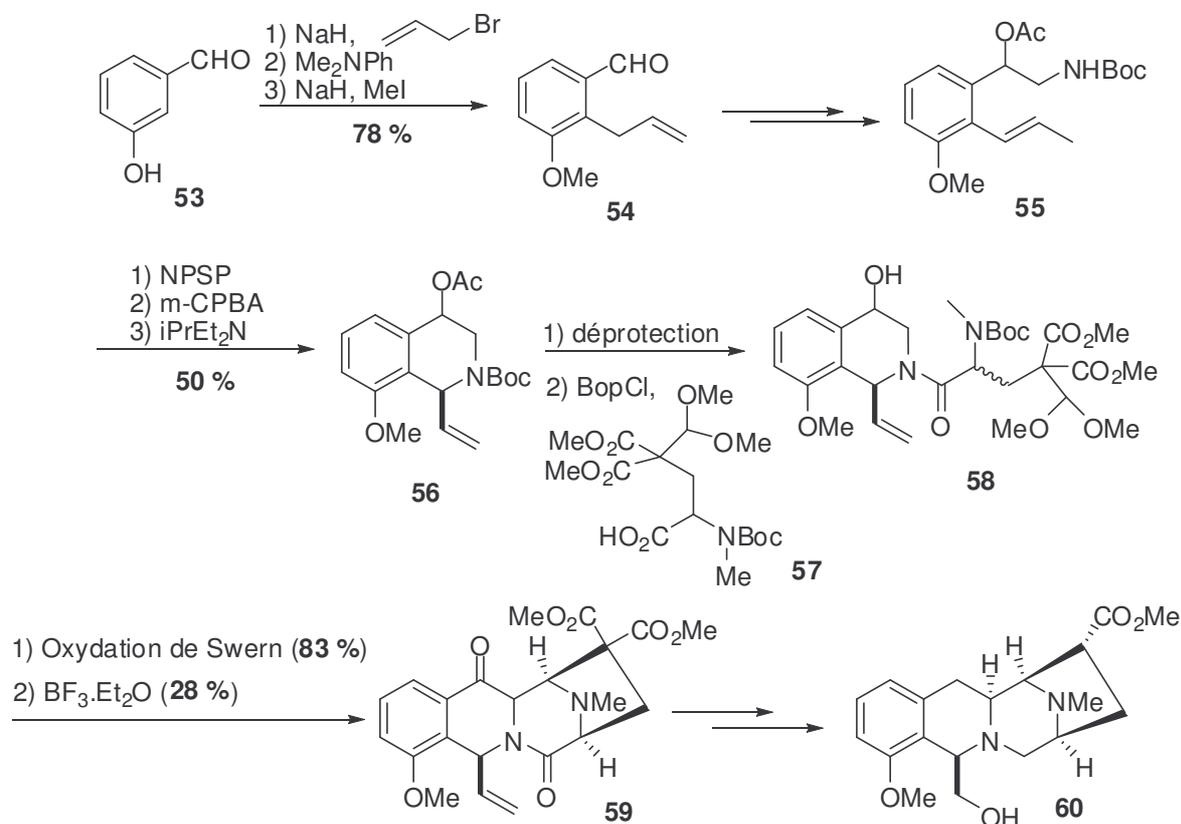


Schéma 13 : Synthèse racémique du quinocarcinol par Danishefsky

IV-B-2. Travaux de Saito : approche synthétique de la quinocarcine

En 1987, Saito et Hirata ont publié une approche synthétique de la quinocarcine utilisant la sérine et la phénylalanine comme produits de départ (Schéma 14).²⁵ Ainsi, la sérine protégée **61** est convertie en dérivé de l'acide glutamique **62** alors que la phénylalanine **63** est convertie en tétrahydroisoquinoléine **64**. Les deux entités sont couplées après activation de l'ester. Une oxydation de Swern conduit ensuite au composé **65**. Une réaction de type Mannich intramoléculaire en présence de TiCl_4 permet d'obtenir le tétracycle **66** sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères dans un rapport 10 : 7,6 en faveur du diastéréoisomère non désiré. Après un certain nombre d'aménagements fonctionnels, les auteurs obtiennent l'aminonitrile stable **67**.

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

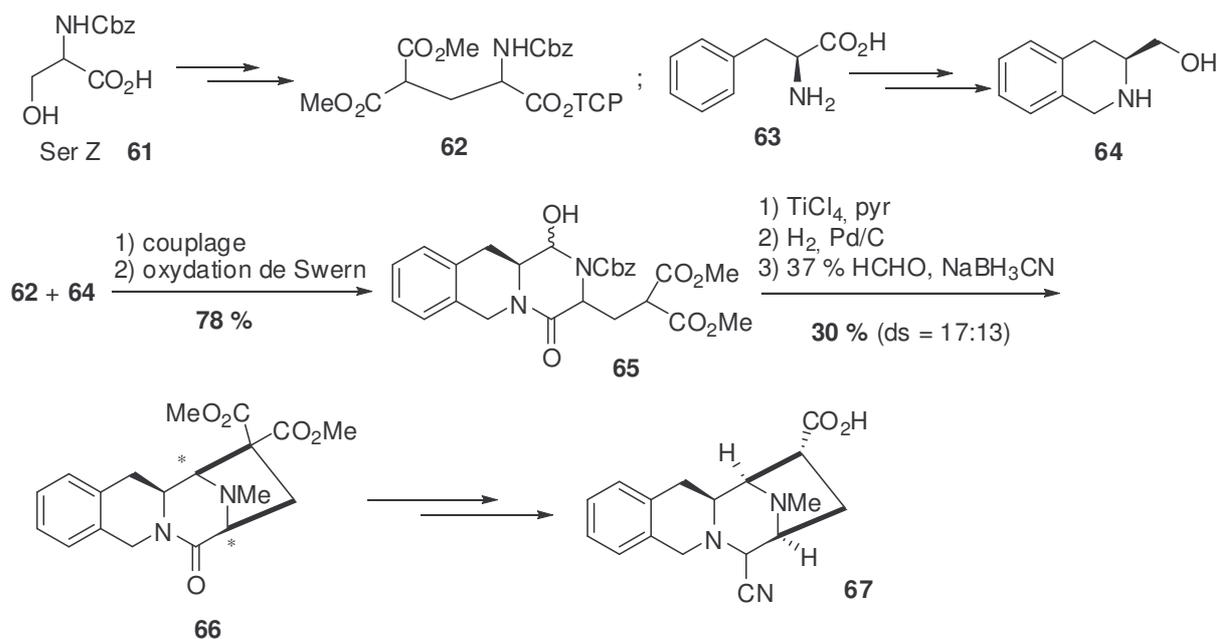


Schéma 14

IV-B-3. Travaux de Weinreb : approche synthétique de la quinocarcine

En 1990, Weinreb a rapporté une étude vers la synthèse de la quinocarcine (Schéma 15) en utilisant une cyclisation de type Mannich sur un *N*-acyliminium généré *in situ*.²⁶

L'étape-clé est une cyclisation d'un éther d'énol silylé **68** sur un *N*-acyliminium en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 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 **69** avec un rendement de 34 % sur les 4 étapes.

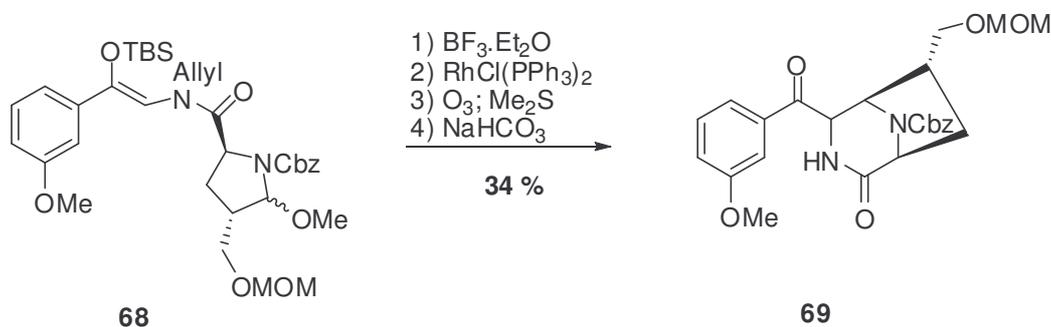


Schéma 15

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

IV-B-4. Travaux de Williams vers la synthèse totale de **1**

En 1995, Flanagan et Williams ont publié la synthèse du (±)-quinocarcinamide

24 (Schéma 16).²⁷

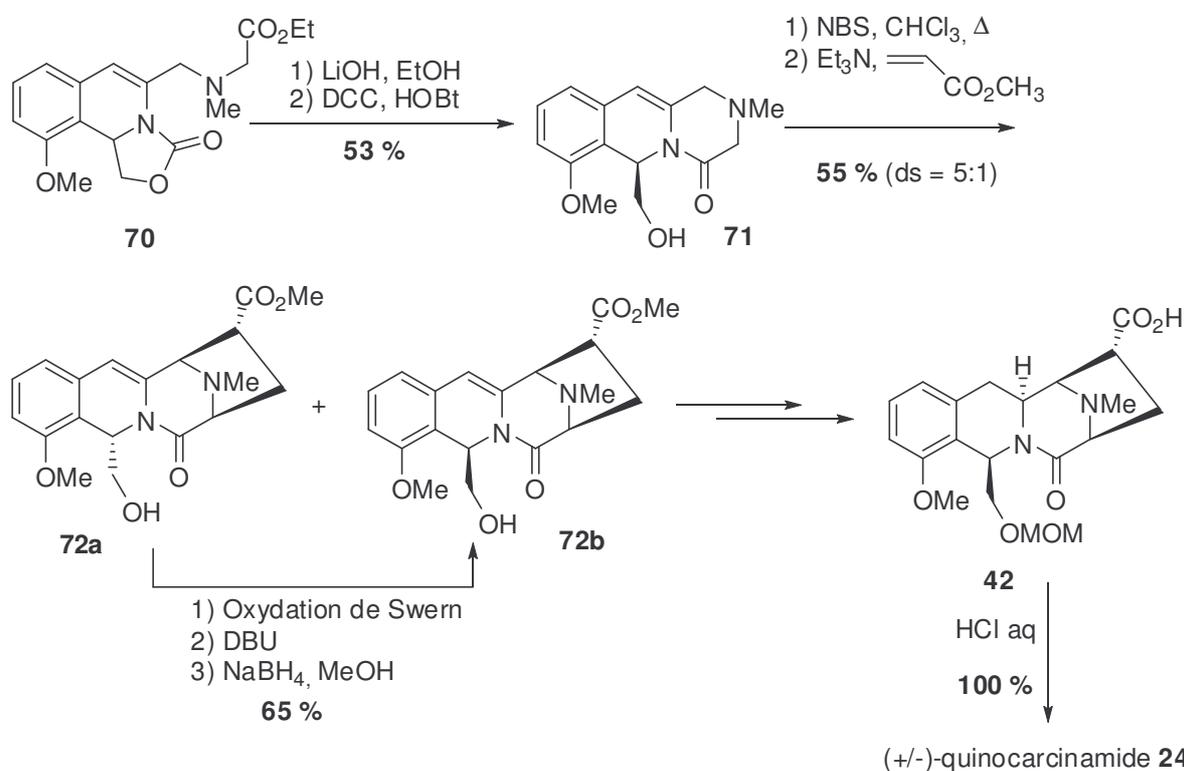


Schéma 16

Un des intermédiaires de cette synthèse est le composé **42** obtenu par Garner lors de la synthèse totale de la (-)-quinocarcine (Schéma 10), faisant ainsi de la synthèse de Williams une synthèse formelle de **1**. L'étape-clé de cette synthèse est une cycloaddition 1,3-dipolaire intermoléculaire d'un ylure d'azométhine généré par l'oxydation au NBS d'une amine allylique sur de l'acrylate de méthyle. Ainsi, après saponification et transamidation intramoléculaire du composé **70**, l'intermédiaire résultant tricyclique **71** donne le tétracycle sous forme d'un mélange de diastéréoisomères **72a** et **72b**. La configuration du diastéréoisomère non désiré **72a** a pu être inversée en trois étapes. Une série d'aménagements fonctionnels conduit au composé racémique **42**, précédemment synthétisé de manière énantiosélective par Garner.

²⁷ Flanagan, M. E.; Williams, R. M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6791.

IV-C. Synthèses d'autres tétrahydroisoquinoléines

Dans la description des travaux concernant les études synthétiques autour des tétrahydroisoquinoléines, nous nous attacherons essentiellement à faire ressortir les méthodes de construction des cycles **A**, **B**, **C** et **D**.

IV-C-1. Travaux de synthèse autour de la lémonomycine **3**

La lémonomycine **3**, agent antimicrobien et antibiotique, a été isolée en 1964 par les chercheurs d'American Cyanamid d'une souche de fermentation *Streptomyces candidus* (LL-AP191).²⁸ Il faudra cependant attendre l'année 2000 pour que sa structure soit déterminée par spectroscopie RMN par les chercheurs de Wyeth-Ayerst.²⁹ C'est le seul membre de la famille de tétrahydroisoquinoléines à comporter un sucre, le 2,6-didéoxy-4-amino, très rarement rencontré.

a. Synthèse totale par Stoltz

En 2003, au commencement des travaux de notre laboratoire concernant la lémonomycine, l'équipe de Stoltz a publié la première synthèse totale de **3** (Schéma 17) utilisant comme étapes-clé une cycloaddition dipolaire stéréosélective et une réaction de Pictet-Spengler.³⁰

La synthèse débute par une cycloaddition dipolaire stéréosélective développée par Joule³¹ entre le dipôle obtenu par déprotonation du sel **73** et l'acrylamide **38** dérivé du sultame d'Oppolzer.³² Après élimination de l'auxiliaire chiral dans des conditions réductrices (ee = 94 %), protection de la fonction alcool avec un groupement TIPS et formation du iodure vinylique correspondant, un couplage de Suzuki avec l'ester boronique **75** conduit à l'énamide arylique **76** avec 69 % de rendement. Après quelques modifications dont une

²⁸ Whaley, H. A.; Patterson, E., L.; Dann, M.; Shay, A. J.; Porter, J. N. *Antimicrob. Agents and Chemother.* **1964**, *8*, 83-86.

²⁹ He, H.; Shen, B.; Carter, G. T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2067-2071.

³⁰ Ashley, E. R.; Cruz, E. G.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15000-15001.

³¹ (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.

³² 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.

réduction par hydrogénation catalytique sous haute pression de l'oléfine trisubstituée, le phénol **77** est obtenu avec un rendement de 63 %.

Comme vu dans la synthèse de Fukuyama (Schéma 8), le cycle B n'a pu être construit directement par la réaction de Pictet-Spengler entre l'amide **77** et le dérivé sucré **79**, la réactivité de l'amide étant trop faible. La même stratégie de réouverture du cycle C a été employée. Ainsi, des conditions de Pictet-Spengler entre l'amine **78** plus réactive et le sucre **79** ont permis d'obtenir la tétrahydroisoquinoléine **80** avec un rendement de 95 %. Trois étapes supplémentaires dont l'oxydation du phénol en quinone ont permis de synthétiser la lémonomycine **3** avec un rendement de 20 %.

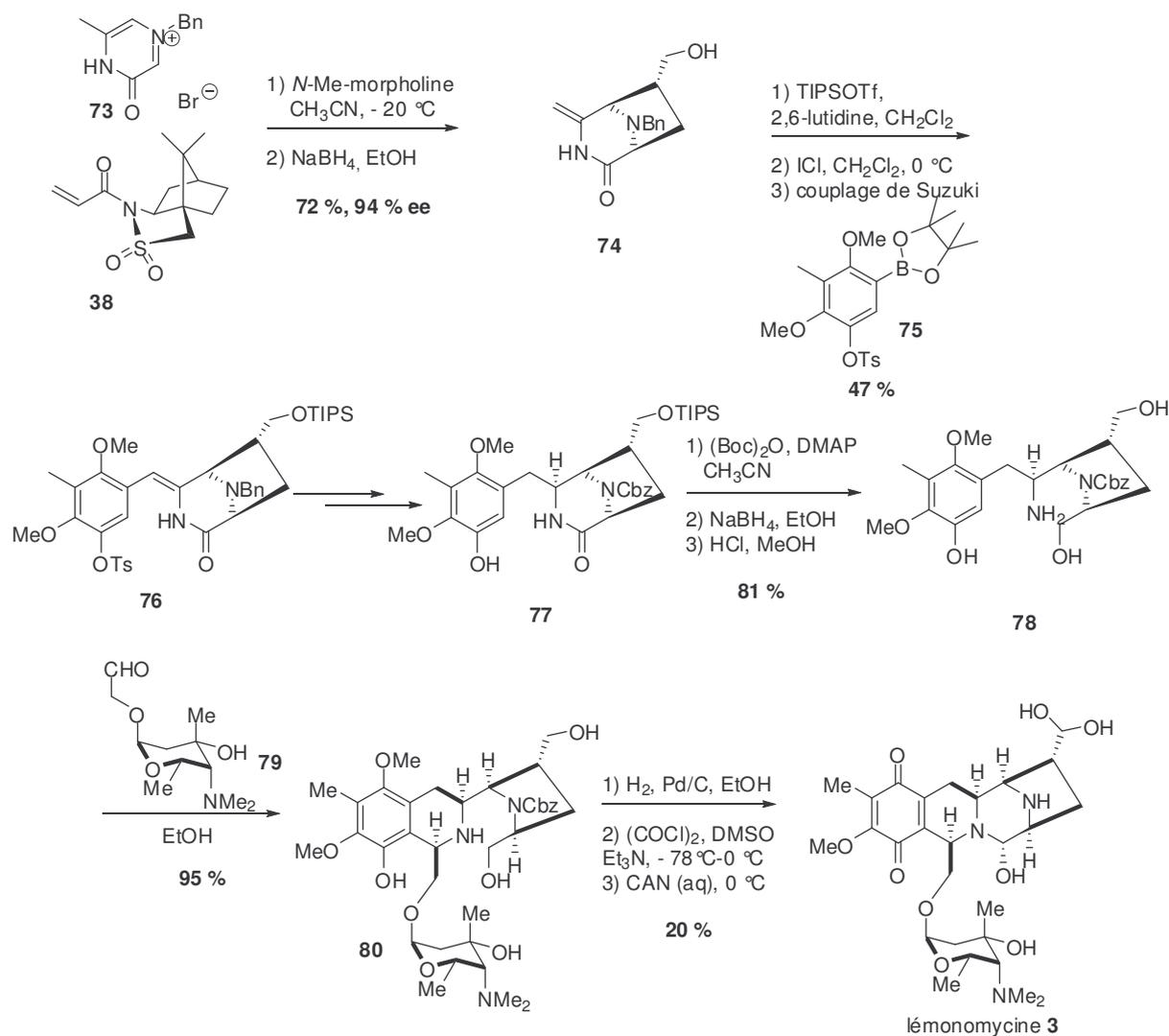


Schéma 17 : Synthèse totale par Stoltz

b. Synthèse par Fukuyama

L'équipe de Fukuyama, s'appuyant sur leurs études synthétiques réalisées pour l'ecteinascidine **743** **5**, 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.³³ En 2005, cette équipe a publié une approche synthétique de la lémonomycine.³⁴ (Schéma 18).

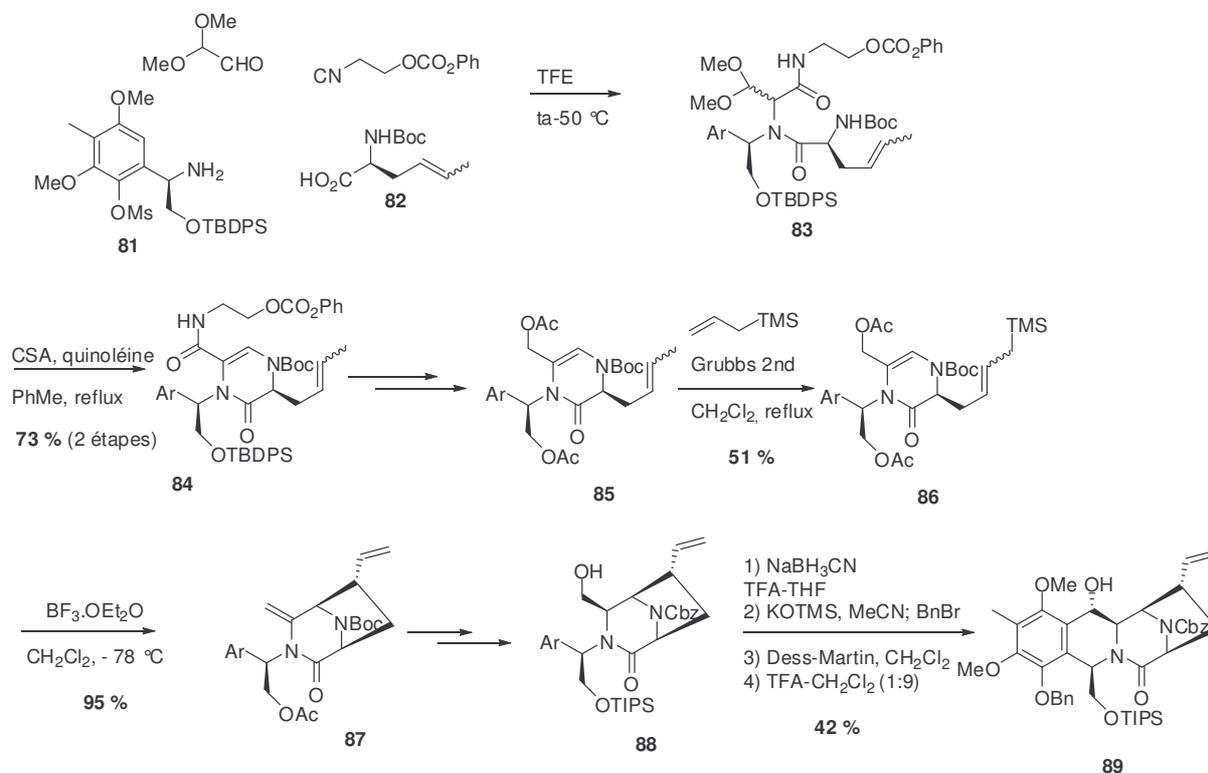


Schéma 18

Après avoir préparé les deux dérivés d'acides aminés chiraux **81** et **82**,³⁵ la réaction de Ugi a permis d'obtenir le dipeptide **83** qui est converti directement en milieu acide en énamide cyclique **84** avec un rendement de 73 %. Après une série de transformations, le composé **85** subit une réaction de métathèse croisée en présence d'allyltriméthylsilane et du catalyseur d'Hoveyda-Grubbs 2nde génération pour fournir le composé **86** avec un rendement de 51 %. Un traitement avec l'acide de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ convertit le produit **86** en cation conjugué d'acyliminium puis en dérivé diazabicyclo[3.2.1]octane **87** avec un rendement de 95 %. Une succession de 4 étapes dont une réduction stéréosélective de l'intermédiaire pseudo

³³ (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.

³⁴ Rikimaru, K.; Mori, K.; Kan, T.; Fukuyama, T. *Chem. Commun.* **2005**, 394-396.

³⁵ (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.

acyliminium, transforment l'énamide cyclique **87** en alcool **88**. La cyclisation de celui-ci en milieu acide permet de construire le système tétracyclique **89**.

c. Autre approche par Fukuyama

Dans le but de synthétiser un autre composé de la famille des tétrahydroisoquinoléines, la (+)-naphtyridinomycine, l'équipe de Fukuyama a utilisé en 2004 un intermédiaire similaire à leur première stratégie.³⁶ Le motif diazabicyclo[3.2.1.]octane est mis en place par une réaction Mizoroki-Heck intramoléculaire (Schéma 19).

Après avoir effectué une condensation de Ugi pour synthétiser le composé **91**, plusieurs transformations ont permis d'obtenir l'énamide **92** comportant un motif bromovinyle avec un rendement de 73 %.

Après optimisation des conditions, la réaction de Heck a permis d'obtenir le composé **93** en présence de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ et de Et_3N dans le DMA à 85 °C 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 **94**. Ce dernier est très voisin du composé **89** pour la synthèse de la lémonomycine.

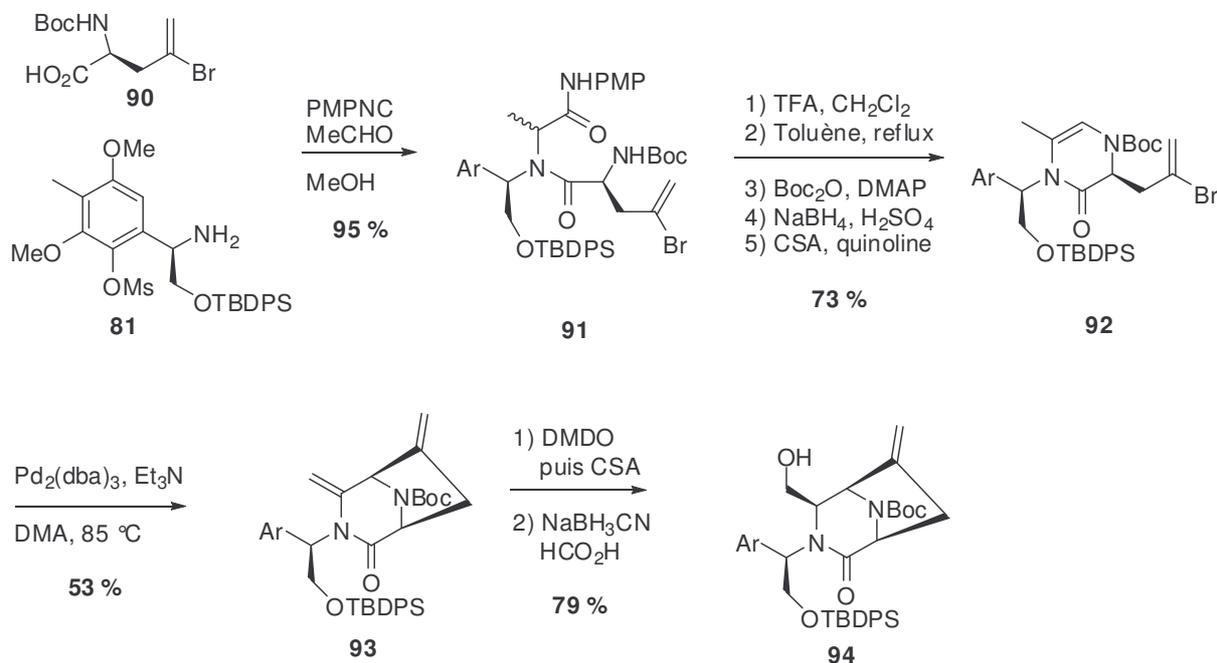


Schéma 19

³⁶ Mori, K.; Rikimaru, T.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3095-3097.

d. Approche par Magnus

En 2005, l'équipe de Magnus a publié une nouvelle approche pour la synthèse racémique du motif tétracyclique **ABCD** dans le cadre de la synthèse de l'amide de la lémonomycine **3** (Schéma 20).³⁷ Pour former la tétrahydroisoquinoléine 1,3-*cis*-disubstituée **100**, Magnus exploite la méthode mise au point par Larock pour synthétiser des isoquinoléines.³⁸ Le cycle **D** est mis en place grâce à une réaction intramoléculaire de type Mannich d'un éther d'énol silylé sur un *N*-acyliminium généré *in situ*.

Ainsi l'isoquinoléine **96** est obtenue à partir de l'imine-*ortho*-iodée **95** et de l'éther silylé propargylique par la méthode de Larock. L'addition de benzyloxyméthyle de lithium suivie de chloroformate d'éthyle conduit, après déprotection de l'alcool, au composé **97** avec un rendement de 72 % sous forme d'un mélange racémique. Les deux étapes suivantes permettent d'induire une relation *cis* entre C-1 et C-3. Une hydrogénation ionique en présence de TFA/Et₃SiH suivie d'une hydrazinolyse permet d'obtenir le composé **98** *via* un intermédiaire de type iminium et une addition stéréosélective de l'hydrure sur la face la moins encombrée.

Un couplage avec l'anhydride mixte **99** permet d'obtenir l'amide **100** avec un rendement de 82 %. Une oxydation de Swern suivie d'une conversion de l'aminal en thioaminal conduit au seul diastéréoisomère **101**. Une alkylation de l'amide suivie d'une reprotonation diastéréosélective donne le composé **102** après déprotection de l'alcool, avec une complète inversion du stéréocentre. Une oxydation de Swern et la formation de l'éther d'énol silylé conduisent au composé **103** 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 **104**, précurseur de la lémonomycine **3**, avec un rendement de 79 % sous forme racémique.

³⁷ (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.

³⁸ Roesch, K. R.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 86-94.

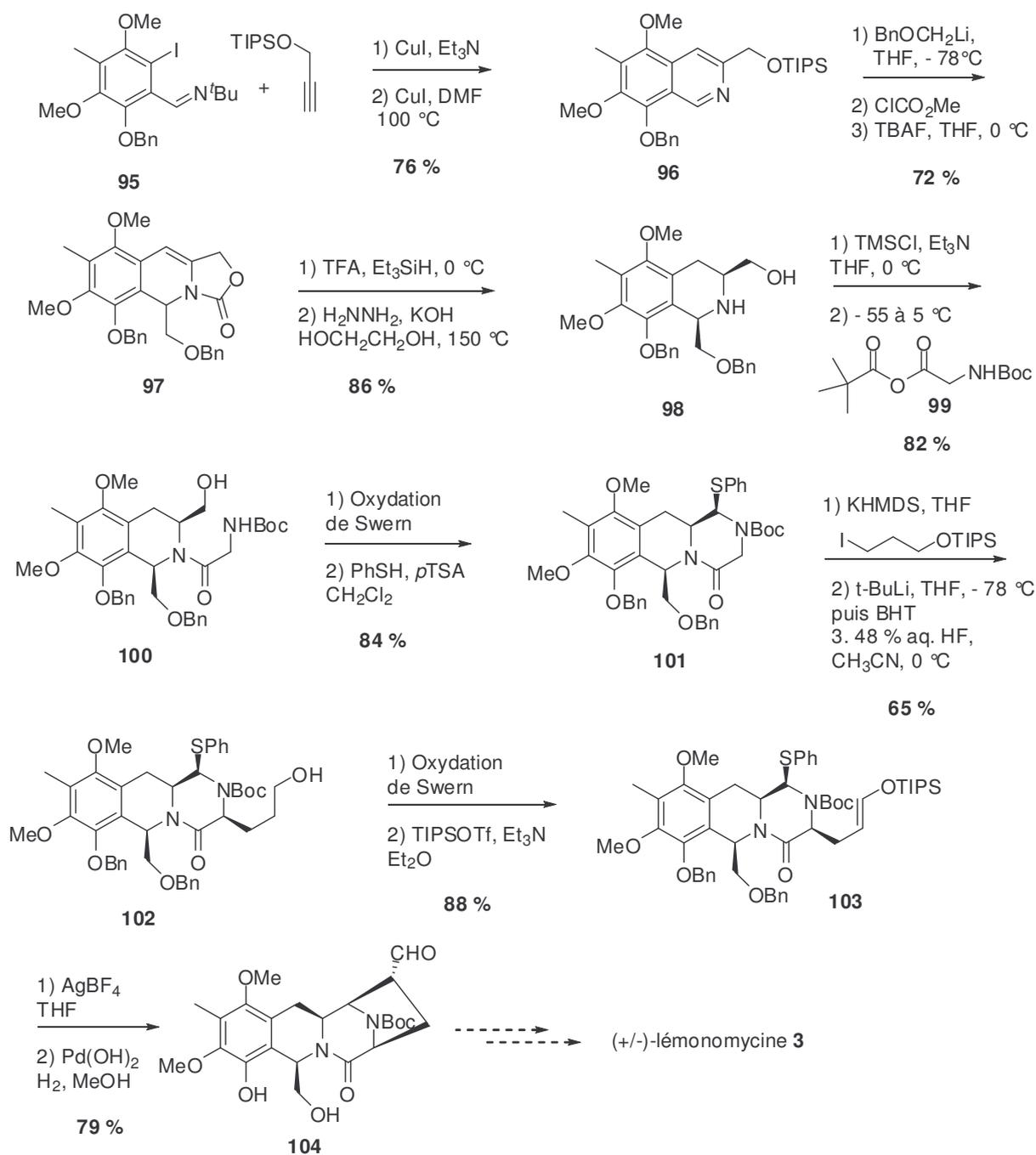


Schéma 20 : synthèse totale de la (±)-lémonomycine 3 par Magnus

IV-C-2. Synthèse de la tétrazomine

La tétrazomine **2** 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.³⁹ La tétrazomine possède des propriétés cytotoxiques et antimicrobiennes.

La première synthèse totale de la tétrazomine **2** a été effectuée par Williams (Schéma 21).⁴⁰ A partir du composé **105**, le produit bicyclique a été synthétisé par réduction de la fonction nitro, hydrolyse de l'acétal et cyclisation en milieu acide puis protection de l'aniline et déprotection de la fonction amine secondaire et enfin alkylation pour donner le composé **106** avec un rendement de 86 %.

Le traitement de **106** avec AgOCOCF_3 en présence de TFA et TFAA permet la cyclisation de l'ion iminium. Le composé tricyclique alors obtenu est traité avec du NBS pour une oxydation allylique de l'amine. Ensuite, une déprotonation de l'iminium avec de la triéthylamine génère l'ylure d'azométhine qui en présence d'acrylate de *tert*-butyle permet d'obtenir le produit cyclisé **107** avec un rendement de 41 %. Enfin, une hydrogénation de la double liaison suivie d'une oxydation de Swern et d'une isomérisation de l'aldéhyde avec DBU ont permis d'obtenir le composé tétracyclique **108** avec la bonne stéréochimie après réduction avec un rendement de 44 %. Ensuite plusieurs étapes ont permis de synthétiser la tétrazomine **2**.

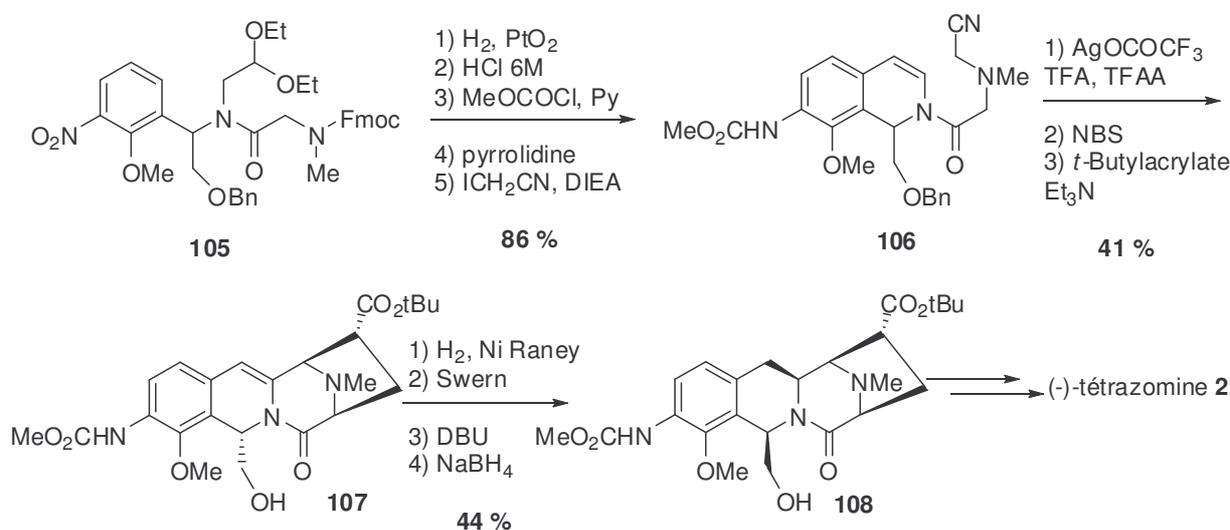


Schéma 21

³⁹ (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.

⁴⁰ (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.

Conclusion du chapitre I

Seulement trois synthèses énantiosélectives de la (-)-quinocarcine ont été publiées à ce jour. Toutes les voies envisagées comportent des inconvénients (nombre d'étapes élevé, faiblesse des rendements pour certaines étapes clé, utilisation de produits hautement toxiques...). Rechercher de nouvelles stratégies de synthèse de produits naturels biologiquement actifs, plus efficaces et si possible en accord avec les impératifs de la chimie verte, afin de mettre à disposition des biologistes une matière première difficilement accessible par extraction, représente un défi important et passionnant pour tout chimiste organicien. Ainsi, l'objectif de nos travaux a été de mettre au point une synthèse efficace de la (-)-quinocarcine, et en particulier de l'enchaînement tétracyclique **ABCD**, qui nous permettrait d'accéder rapidement aux autres membres de la famille de **1** ainsi qu'à des analogues structuraux.

CHAPITRE II

PREMIERE STRATEGIE : UTILISATION D'UN
MALONATE

CHAPITRE II : PREMIERE STRATEGIE : UTILISATION D'UN MALONATE**I. Présentation du projet de recherche****I-A. Objectifs**

Au sein du laboratoire, de nombreux travaux concernent la synthèse de molécules de la famille des tétrahydroisoquinoléines.⁴¹ Par exemple, des études sont encore actuellement en cours pour améliorer la synthèse totale de l'ecteinascidine 743 **5** et pour synthétiser la lémonomycine **3** ainsi que la cribrostatine IV **109** (Figure 5).⁴²

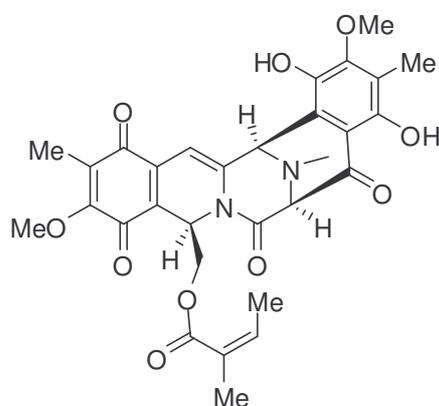
Cribrostatine IV **109**

Figure 5

L'objectif de ce travail consiste à réaliser une synthèse totale énantiosélective de la quinocarcine **1** en exploitant une stratégie qui repose sur deux étapes-clé de cyclisation, à savoir une réaction intramoléculaire de Pictet-Spengler et une réaction intramoléculaire de type Mannich.

I-B. Rétrosynthèse

La quinocarcine **1** serait obtenue à partir du tétracycle **110** après réduction partielle de la fonction amide, substitution par un nitrile du groupement hydroxyle résultant et fermeture de l'oxazolidine en présence de AgNO₃. Cette séquence est caractéristique de la mise en place

⁴¹ (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. (e) Chen, J.; Chen, X.; Bois-Choussy, M.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 87-89.

⁴² Chen, C.; Heid, R.; Zheng, S.; Guo, J.; Zhou, B.; Furuuchi, T.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4596-4598.

de l'oxazolidine de **1** et a été plusieurs fois décrite dans la littérature (Schéma 21).^{16,17,25}

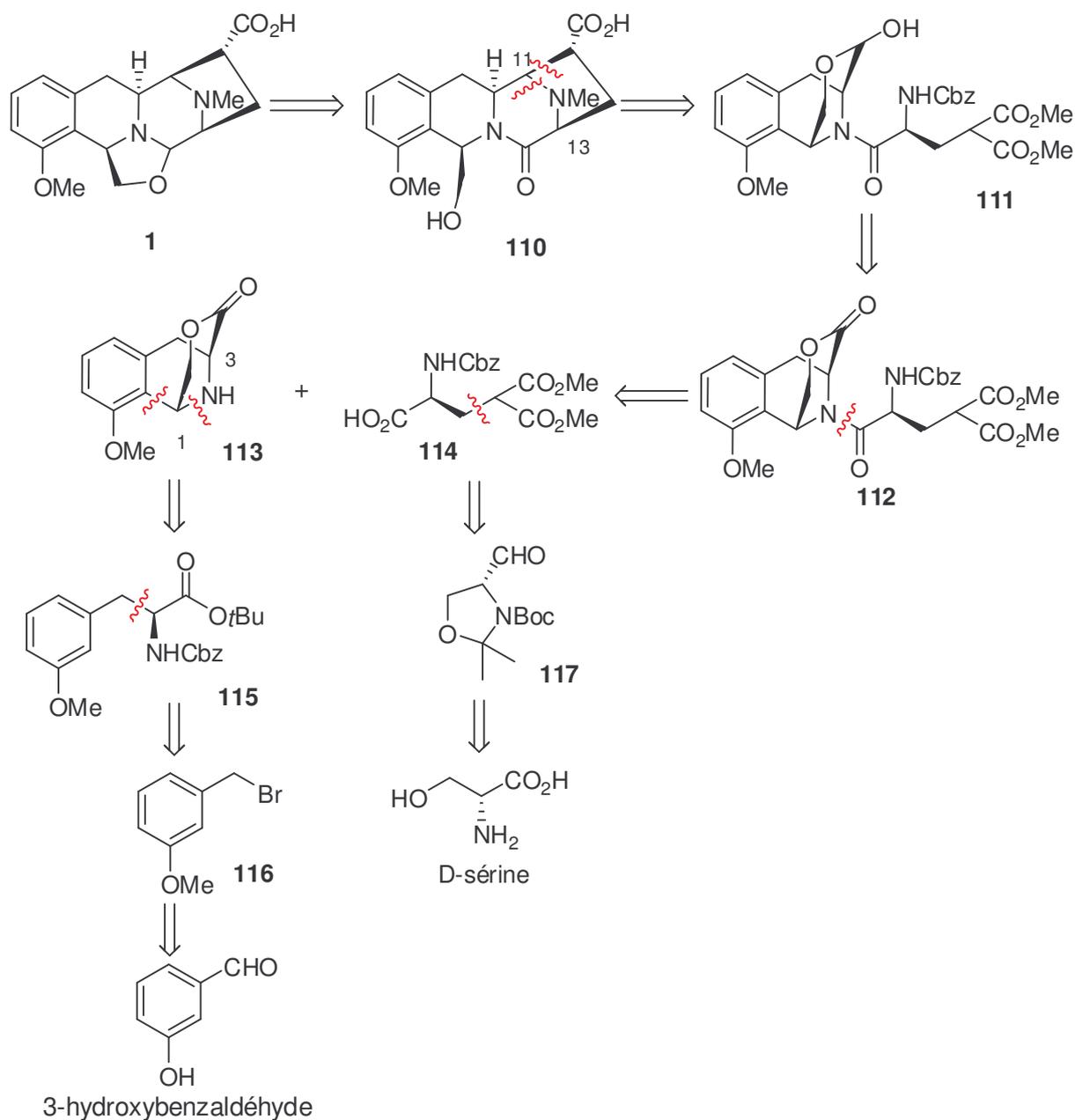


Schéma 21 : analyse rétrosynthétique

Le tétracycle **110** serait issu, après quelques aménagements fonctionnels, d'une réaction intramoléculaire de type Mannich utilisant comme nucléophile un malonate carboné et comme électrophile un *N*-acyliminium, généré *in situ* à partir du lactol **111**. Cette stratégie s'appuie sur des études synthétiques effectuées par Saito et Hirata sur un modèle simplifié de la quinocarcine.²⁵ Le composé **112**, précurseur du lactol serait obtenu par un couplage de type peptidique entre l'amine secondaire **113** et l'acide aminé **114**.

La tétrahydroisoquinoléine **113** serait synthétisée à partir du composé **115** en utilisant une réaction de type Pictet-Spengler au cours de laquelle le centre C-1 serait entièrement contrôlé par le centre C-3. Ce centre serait créé à partir du dérivé bromé **116** par une réaction d'alkylation énantiosélective par transfert de phase catalysée par le sel de cinchonidine. Enfin, le composé **116** serait généré à partir du 3-hydroxybenzaldéhyde commercial.

L'acide aminé **114** serait, quant à lui, synthétisé par une réaction de Knoevenagel entre le malonate de diméthyle et l'aldéhyde de Garner **117** issu de la D-sérine.

II. Résultats et discussions

II-A. Synthèse de l'acide aminé **131**

II-A-1. Synthèse du dérivé bromé **116**

Notre substrat de départ est le 3-hydroxybenzaldéhyde commercial. Celui-ci (ou bien une forme plus fonctionnalisée comme l'anisaldéhyde ou le 3-(hexyldiméthylsiloxy)benzaldéhyde) constitue un composé classique utilisé pour débiter la synthèse de la quinocarcine (Schéma 22).^{16,26,43}

Le dérivé bromé **116** est obtenu en 4 étapes par des réactions usuelles. Le groupement hydroxyle du 3-hydroxybenzaldéhyde est méthylé avec de l'iodure de méthyle en présence de la base K_2CO_3 dans l'acétone au reflux. Afin d'obtenir un taux de conversion quasi quantitatif, il est nécessaire d'ajouter 7 équivalents d'iodure de méthyle, très volatil, par portion de 1 à 2 équivalents toutes les 90 minutes. La réduction de l'aldéhyde est effectuée sur le brut issu de la méthylation avec du borohydrure de sodium dans de l'éthanol, pour fournir le composé **118** avec un rendement global sur les 2 étapes de 95 %. Les premiers essais de substitution du groupement hydroxyle de **118** par un brome avec du PBr_3 en présence d'imidazole dans du DMF se sont avérés peu reproductibles sur grosses quantités (rdt = 45 % - 64 %). De plus, une part non négligeable de produit bromé déméthylé liée à la libération de HBr était alors générée (de l'ordre de 10 %). En revanche, la mésylation de l'hydroxyle avec du chlorure de mésylate dans du CH_2Cl_2 , suivie d'une S_N2 effectuée par l'anion bromure issu du bromure de lithium dans de l'acétone permet d'obtenir le composé bromé **116** avec un rendement de 90 %.

⁴³ (a) Allway, P. A.; Sutherland, J. K.; Joule, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4781. (b) Peters, D. A.; Beddoes, R. L.; Joule, J. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1993**, 1217.

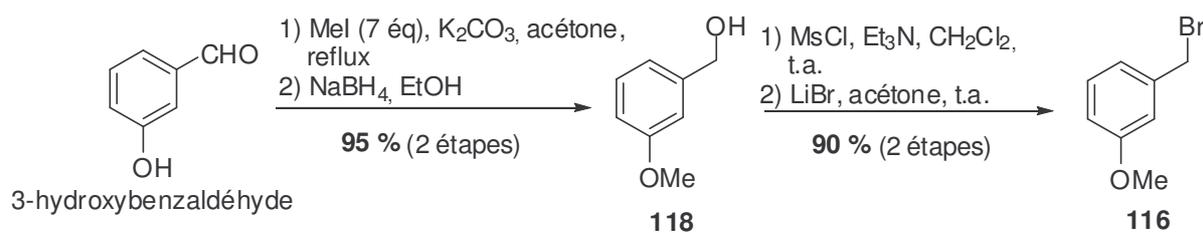


Schéma 22

II-A-2. Préparation de l'acide aminé **131** par catalyse énantiosélective

a. Alkylation énantiosélective par les sels de cinchonidine

Présentation

Sans métaux toxiques et d'une versatilité en plein développement, la catalyse par transfert de phase (PTC) occupe une place importante dans la synthèse asymétrique, donnant accès à des composés chiraux non-racémiques à partir de substrats prochiraux en présence de catalyseurs (PTCs) chiraux. Elle possède de nombreux avantages par rapport aux méthodes homogènes classiques. Ainsi, elle permet la mise en oeuvre de conditions de réaction douces, des procédures simples et l'utilisation de réactifs et de solvants peu onéreux et moins toxiques. De plus, il est possible d'effectuer ces réactions catalysées à grande échelle.

De nombreuses réactions comme des alkylations, des additions de Michael, des réactions d'Horner-Wadsworth-Emmons, des aldolisations, 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.⁴⁴

La plupart des PTCs chiraux est issue de la cinchonine **119**/cinchonidine **120**, deux alcaloïdes peu coûteux, facilement accessibles dans leurs deux formes pseudoénantiomériques. Ils peuvent être facilement transformés en une grande variété de sels quaternaires (**Figure 6**). Il est à noter que les dérivés de la paire cinchonine/cinchonidine sont des diastéréoisomères mais ils donnent souvent les produits énantiomériquement inverses. Ils sont donc considérés comme pseudoénantiomères par rapport à la face définie par les carbones C-8 et C-9.

⁴⁴ Ojima, I. in *Catalytic asymmetric synthesis* Wiley: New York, 2000, Vol. 2, p 727 et références citées.

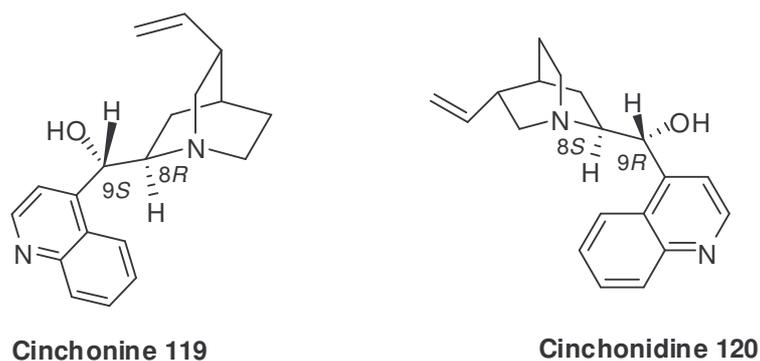


Figure 6

La synthèse asymétrique d'acides- α -aminés par alkylation PTC utilisant un catalyseur chiral et un dérivé de la glycine protégé prochiral constitue une méthode de choix et a été largement étudiée ces dernières années.⁴⁵

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.⁴⁶

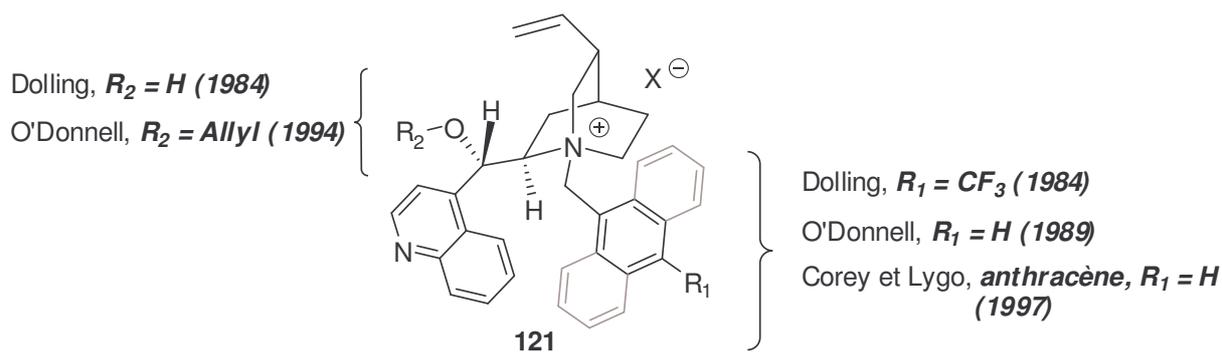


Figure 7

L'application des PTCs chiraux pour l'alkylation asymétrique de la base de Schiff du glycinate de *tert*-butyle a été rapportée par O'Donnell en 1989 en utilisant ces sels (*N*-benzyle, $R_1 = H$), suivi en 1994 d'une optimisation du PTC consistant à utiliser l'éther allylique du sel de la cinchonine (Figure 7).⁴⁷

⁴⁵ (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.

⁴⁶ (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.

⁴⁷ O'Donnell, M. J.; Bennett, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2353-2355.

La même année, Corey⁴⁸ et Lygo⁴⁹ présentèrent indépendamment la troisième génération de catalyseur où un 9-méthylantracène est introduit de manière à masquer l'azote quaternaire.

Corey emploie comme base le CsOH.H₂O pour déprotoner la base de Schiff en présence de 10% de **121** dans le CH₂Cl₂ 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 23).

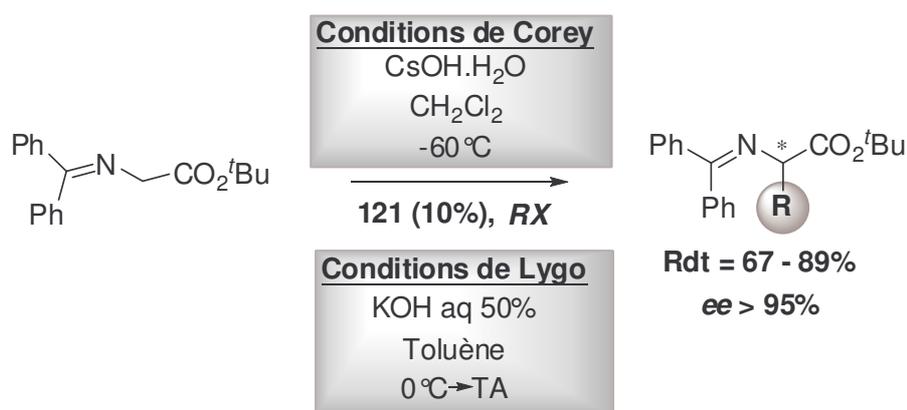


Schéma 23

Le groupe de Jew et Park a récemment démontré que l'effet électronique du motif N⁺-arylméthyle était également responsable de la haute énantiosélectivité observée.⁵⁰ De façon plus précise, les auteurs attribuent cet effet à des liaisons hydrogène ou des interactions dipôle-dipôle entre le catalyseur et une molécule d'eau qui entraîneraient une augmentation de la rigidité de la conformation et se traduiraient par une meilleure énantiosélectivité. Ainsi les catalyseurs **122a**, **122b** et **122c**, dans lesquels la demande électro-négative pour former la liaison hydrogène est plus importante que pour leurs analogues respectifs **123a**, **123b** et **123c**, ont-ils permis d'obtenir de meilleurs excès énantiomériques (Figure 8).

⁴⁸ (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.

⁴⁹ (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.

⁵⁰ (a) Jew, S.; Yoo, M.; Jeong, B.; Park, H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4245. (b) Park, H.; Jeong, B.; Yoo, M.; Lee, J.; Park, B.; Kim, M.; Jew, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3497. (c) Yoo, M.; Jeong, B.; Lee, J.; Park, H.; Jew, S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1129.

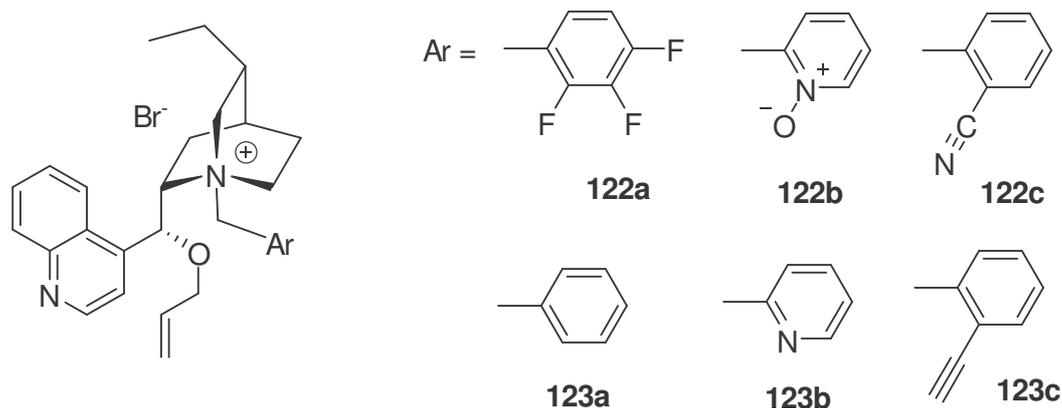


Figure 8

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 9). Le mécanisme procède en plusieurs étapes. Le substrat est d'abord déprotoné par une base. Le substrat étant soluble dans la phase organique et la base dans l'eau, la déprotonation a lieu à l'interface. L'anion formé est ensuite 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.⁵¹

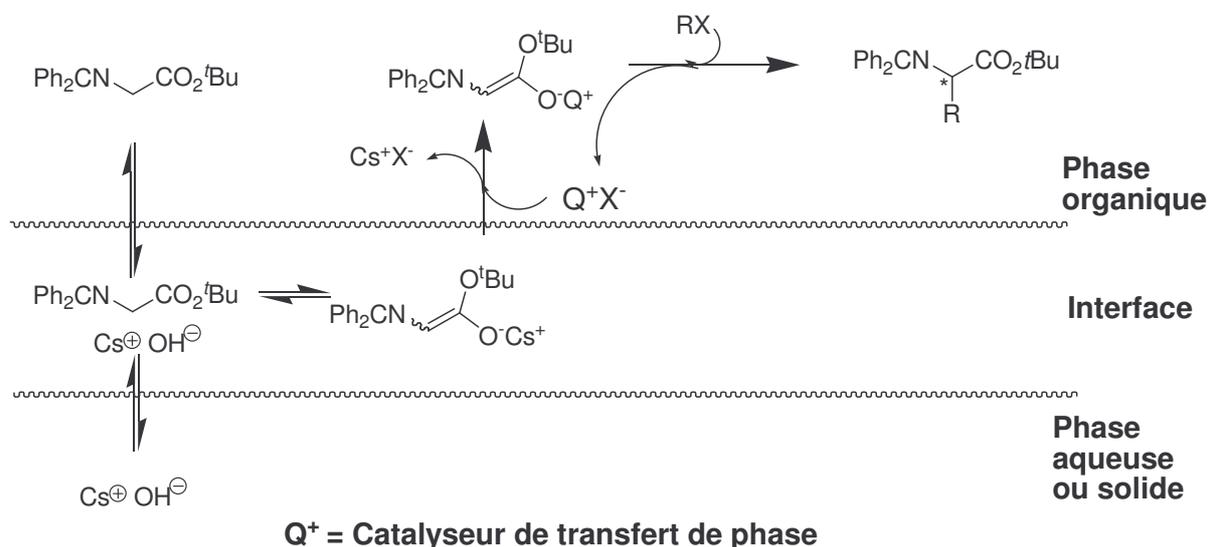


Figure 9

L'énantiosélectivité de l'alkylation peut s'expliquer par un encombrement de trois des quatre faces du tétraèdre dont l'ammonium quaternaire N-1 (numérotation ORTEP) serait le

⁵¹ O'Donnell, M. J.; Wu, S.; Huffman, J. C. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 4507-4518.

centre (**Figure 10**). Les trois autres faces sont bloquées par le motif quinoléine/allyle, l'antracène et le bicyclic. 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 **121** 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.

La 4^{ème} face devant le méthylène C-15 est, en effet, 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'antracène et l'un des phényles de la base de Schiff. Ces effets auraient une influence sur 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.

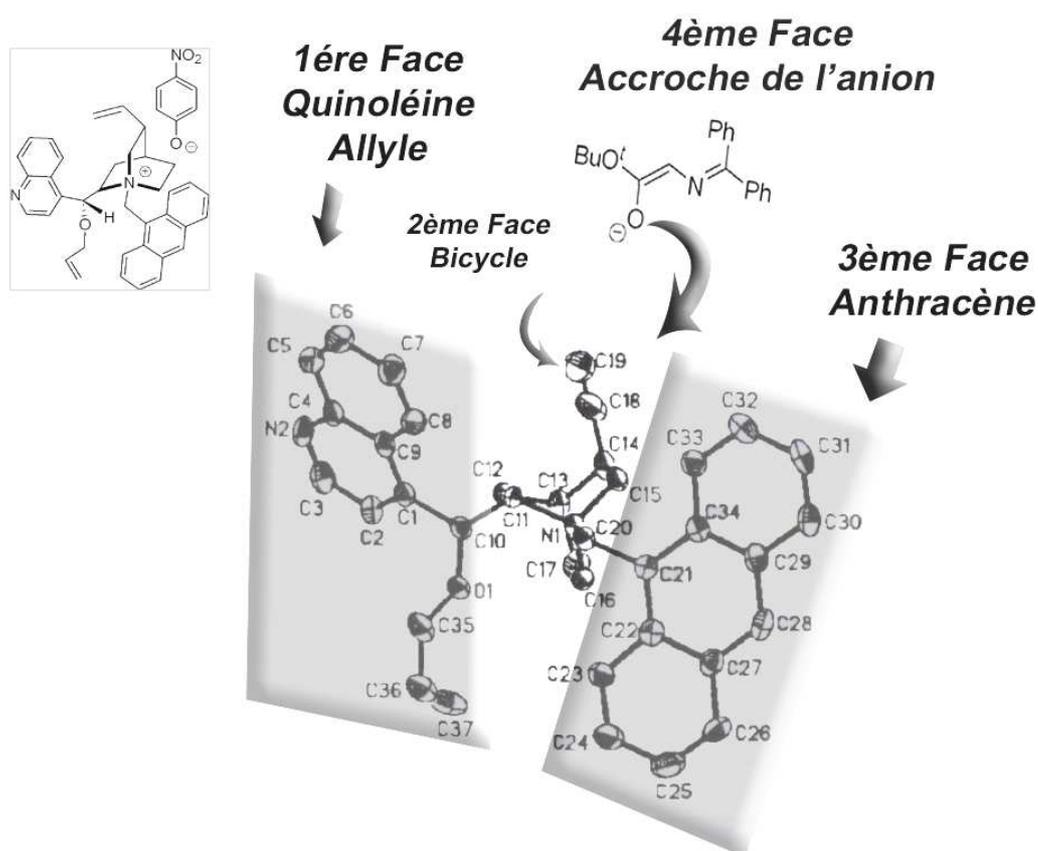


Figure 10 : Structure ORTEP du *O*-(9)-allyl-*N*-(anthracenylmethyl)-cinchonidinium *p*-nitrophénolate (anion phénolate non représenté par souci de clarté)

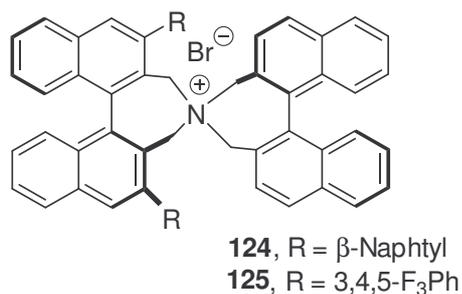
Suivant la stéréochimie désirée pour le synthon alkylé, le sel de cinchonine **119** sera employé pour obtenir le produit (*R*) et le sel de cinchonidine **120** pour le produit (*S*). Cette

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.⁵²

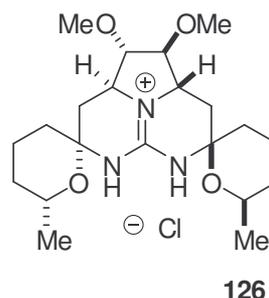
Les nouveaux PTCs

La plupart des catalyseurs utilisés lors de la synthèse asymétrique d'acides aminés par transfert de phase sont des dérivés de type cinchonine/cinchonidine. Une quantité assez importante de ces catalyseurs est nécessaire (environ 10 % molaire) pour atteindre une réactivité et une sélectivité suffisantes lors des réactions. Depuis quelques années, la tendance s'oriente vers la conception de nouveaux catalyseurs de PTCs possédant un axe de symétrie C_2 et un ammonium quaternaire. Maruoka⁵³ et Nagasawa⁵⁴ ont ainsi présenté des alternatives aux sels de cinchonine/cinchonidine (**Figure 11**).

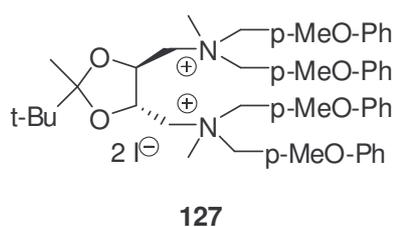
Maruoka, sels d'ammonium binaphtyles



Nagasawa, sel de guanidine



Shibasaki, sel de bisammonium tartrique



Sasai, sel de bisammonium spiro

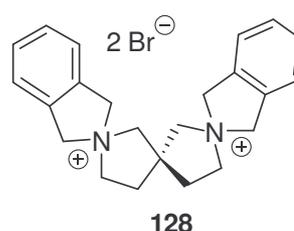


Figure 11

⁵² Lepine, R., Carbonelle, A. C.; Zhu, J. *Synlett* **2003**, 1455-1458.

⁵³ (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.

⁵⁴ Kita, T.; Georgieva, A.; Hashimoto, Y.; Nakata, T.; Nagasawa, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2832-2834.

Les catalyseurs de Maruoka **124** et **125**, structures rigides possédant un ammonium spiro, sont des dérivés de (*S*)- ou (*R*)-1,1'-bi-2-naphthol et de très bons excès énantiomériques sont obtenus à 0 °C avec 1 % molaire de **124** pour des réactions de Michael et d'alkylations en α de cétones, ce qui représente une grande avancée par rapport aux sels de cinchonine/cinchonidine.

Quant au sel de guanidine de Nagasawa **126**, il ne présente pas encore un réel intérêt puisqu'il est difficilement accessible et qu'il est nécessaire d'employer 30 % molaire de ce catalyseur accompagnés de 5 équivalents d'électrophile pour obtenir des excès énantiomériques de l'ordre de 76-90 %.

Shibasaki a reporté en 2002 le catalyseur **127** de type bis-ammonium dérivé du tartrate et constituant un catalyseur à deux centres et a obtenu de bons excès pour des réactions de benzylation.⁵⁵ Sasai a décrit l'utilisation d'un catalyseur de type bis-ammonium **128** comportant un centre spiro (résultats non publiés). Dans les deux cas, l'énantiosélectivité est très dépendante des substrats et de la modification structurale des catalyseurs.

b. Synthèse de l'acide aminé **131**

La réaction de PTC

Après synthèse du dérivé bromé **116**, la cinchonidine **120** a été utilisée comme précurseur du catalyseur de Corey-Lygo afin d'obtenir l'acide aminé avec la configuration (*S*) nécessaire pour la suite de la synthèse.

Suivant la procédure de Corey,¹⁸ la cinchonidine **120** a d'abord été *N*-alkylée avec le 9-chlorométhylantracène pour obtenir le sel d'ammonium quaternaire **129** avec un rendement de 97 % (Schéma 24). 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-anthracénylméthyl)-cinchonidium **130** avec un rendement de 97 %.

⁵⁵ (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.

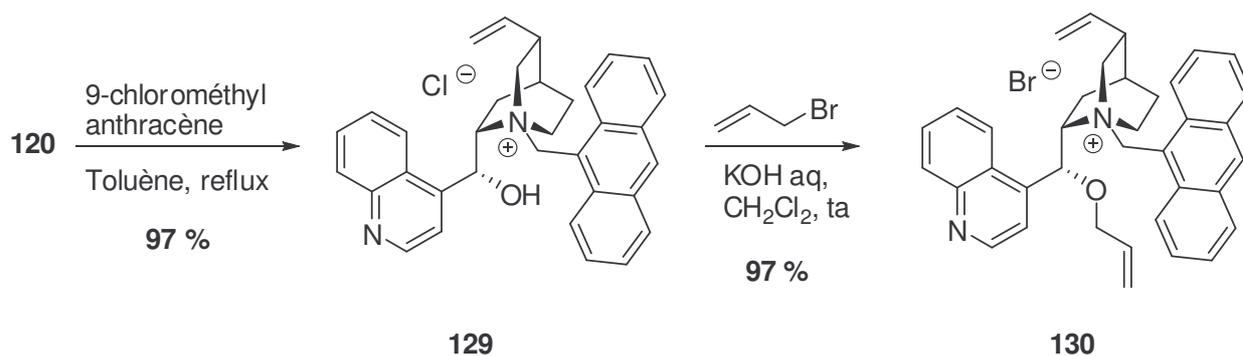


Schéma 24

Les conditions de Lygo, étant plus faciles à mettre en œuvre, ont été testées en premier lieu. Alors qu'aucune réaction n'a lieu dans le toluène en présence d'un excès d'hydroxyde de potassium à 0 °C, une importante dégradation est observée à température ambiante. Nous avons finalement utilisé les conditions décrites par Corey à basse température.

Nous appuyant sur l'expérience acquise au laboratoire, 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 **130**. 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, à -78 °C, le dichlorométhane distillé. L'électrophile **116** (1.1 éq.) dissous dans le dichlorométhane distillé est additionné ensuite au mélange biphasique solide/liquide à -78 °C et le milieu réactionnel est agité à cette température durant 24 heures au bout desquelles celui-ci est dilué, sous agitation, 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. La base de Schiff étant sensible dans des conditions acides, sa déprotection fut réalisée avant toute purification sur gel de silice. L'amine **131** est donc obtenue après traitement acide avec un rendement de 96 % sur les deux étapes (Schéma 25).

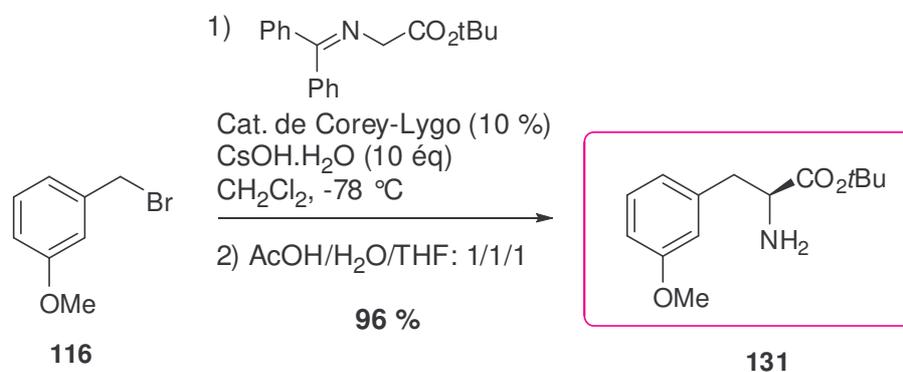


Schéma 25

Détermination de l'excès énantiomérique et de la configuration absolue

Pour déterminer l'excès énantiomérique de l'amine obtenue, un couplage peptidique a été effectué entre celle-ci et l'acide (*R*)-*O*-méthylmandélique. La réaction est extrêmement propre et seul un des 2 diastéréoisomères **132** est visible en ¹H-RMN du brut réactionnel (Schéma 20). Ainsi, l'excès énantiomérique a été estimé comme étant supérieur à 95 %.

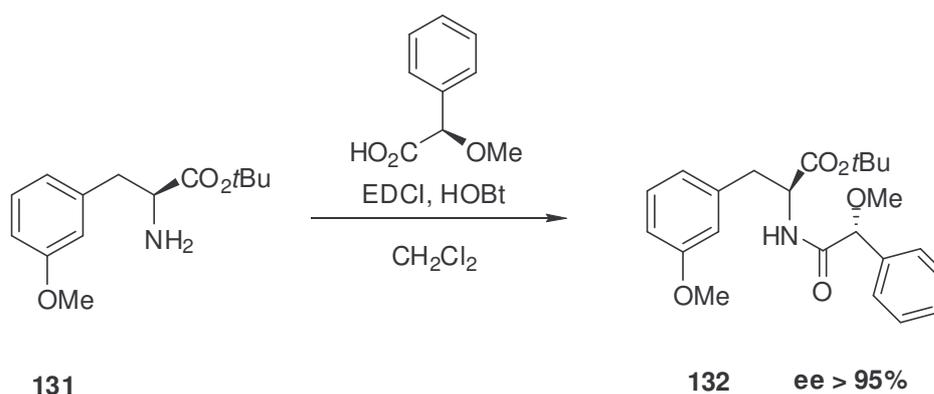


Schéma 26

La détermination de la configuration absolue a été effectuée par dérivatisation selon la méthode développée par Trost sur les amines primaires α -chirales.⁵⁶ L'utilisation de l'acide *O*-méthylmandélique pour déterminer la configuration d'amines primaires α -substituées est une méthode récente et s'appuie sur des analyses de déplacements chimiques.⁵⁷ La méthode consiste en la préparation des 2 amides diastéréoisomères à partir des énantiomères de l'acide *O*-méthylmandélique et de l'amine primaire de configuration inconnue. A partir des spectres ¹H-RMN des deux dérivés synthétisés, 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 benzyle et méthoxy. 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 **131** a été déterminée (Schéma 27). Le déplacement chimique de Ha pour **132** (δ 3,05) comparé à celui de **133** (δ 2,97) ($\Delta\delta^{\text{SR}} = 2,97 - 3,05 = -0,08 < 0$) et celui de Hb pour **132** (δ 1,31) et pour **133** (δ 1,39) ($\Delta\delta^{\text{SR}} = 1,39 - 1,31 = 0,07 > 0$) nous permettent d'affirmer la configuration du carbone portant l'azote comme étant (*S*).

⁵⁶ (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.

⁵⁷ Seco, J. M.; Quinoa, E.; Riguera, R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17-117.

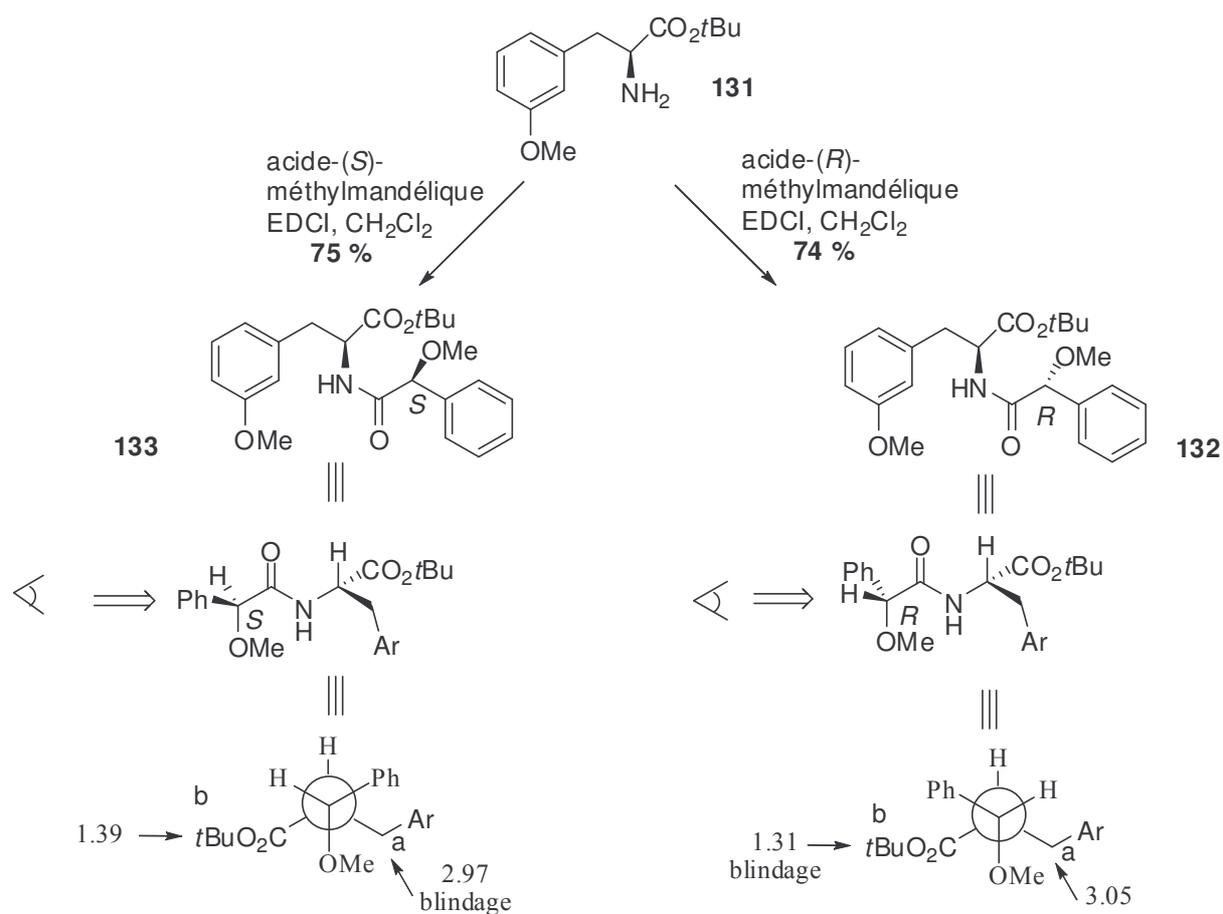


Schéma 27

L'observation d'un seul diastéréoisomère en ^1H -RMN du brut réactionnel issu du couplage entre l'amine **131** et l'acide (*S*)-*O*-méthylmandélique a permis de confirmer la pureté du produit de départ.

II-B. Synthèse de la tétrahydroisoquinoléine 1,3-*cis*-substituée

II-B-1. Rappels bibliographiques sur les tétrahydroisoquinoléines

Les méthodes pour la synthèse stéréosélective de tétrahydroisoquinoléines ont suscité un grand intérêt puisque ces molécules constituent un motif présent dans de nombreux composés bioactifs. Différentes stratégies sont exploitées suivant le type de réactions utilisées pour la fermeture du cycle.⁵⁸ Quelques unes sont décrites dans le schéma suivant (Schéma 28).

⁵⁸ (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.

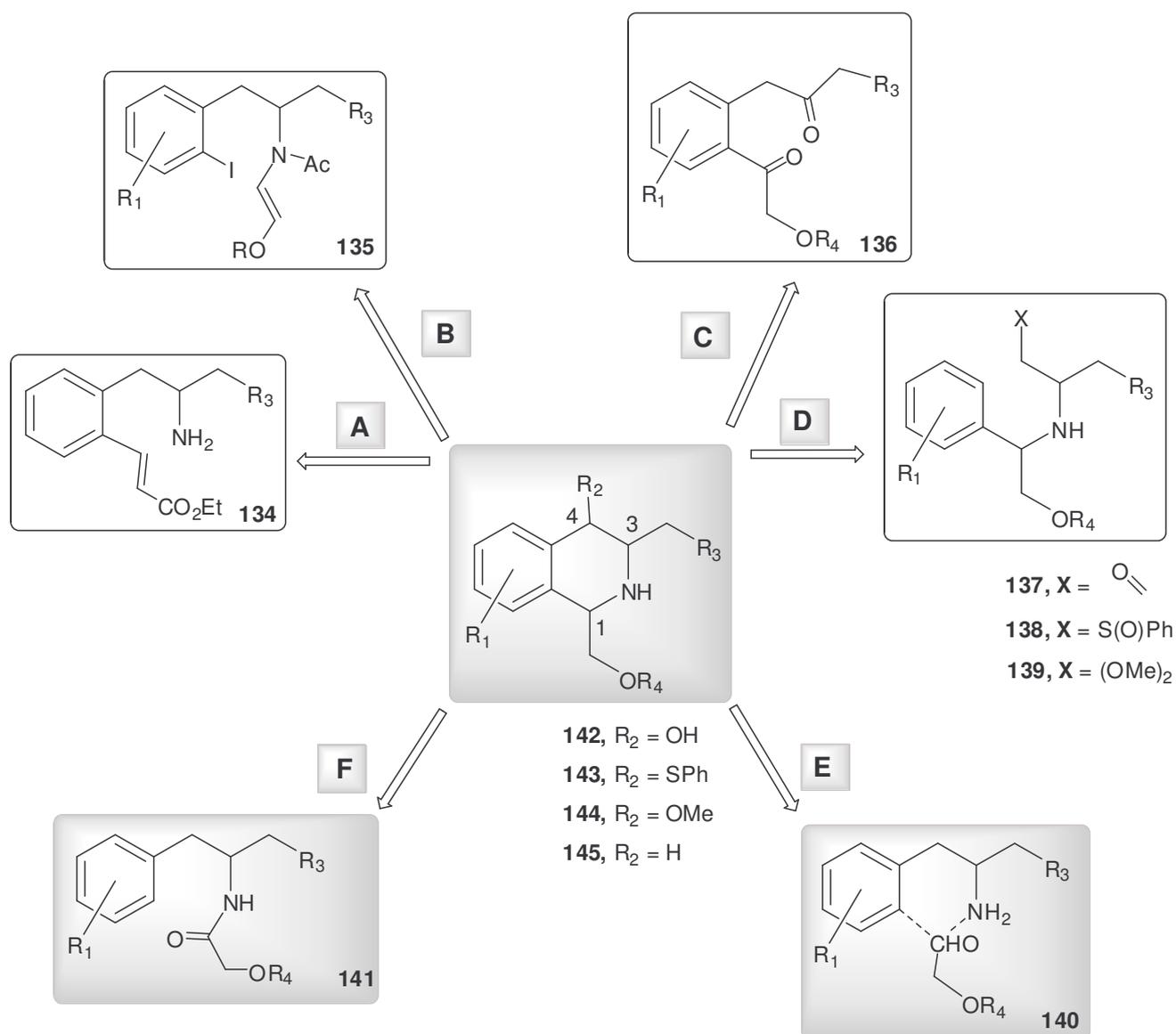


Schéma 28

L'addition de Michael intramoléculaire de l'amine **134** constitue un moyen pratique pour la fermeture du cycle de la tétrahydroisoquinoline (**voie A**).⁵⁹

Dans la **voie B**, un couplage au palladium de type Heck intramoléculaire appliqué à la N-acétyl énamine **135** permet l'accès indirect à la tétrahydroisoquinoline après réduction de l'énamine trisubstituée.⁶⁰

⁵⁹ (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.

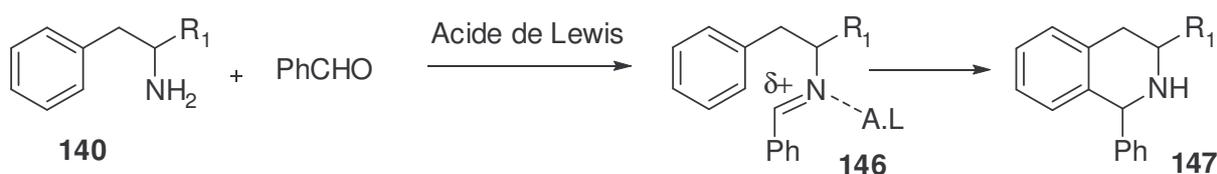
⁶⁰ Kirschbaum, S.; Waldmann, H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4936-4946.

La formation d'une isoquinoléine par condensation d'ammoniaque sur la dicétone **136** suivie de sa réduction constitue une méthode originale pour préparer des tétrahydroisoquinoléines (**voie C**).⁶¹

Trois types de réactions sont rassemblés dans la **voie D**. La première met en jeu l'aldéhyde **137** et s'apparente à une réaction d'aldolisation intramoléculaire pour former l'alcool benzylique **142** (cette réaction peut nécessiter une activation par un acide de Lewis ou de Brønsted). Lorsqu'il s'agit d'un sulfoxyde **138**, la cyclisation par la réaction de Pummerer permet d'obtenir le thioéther benzylique **144**.^{62,63} Lorsque c'est un acétal (**139**) qui est exposé à des conditions acides (Brønsted ou Lewis), il s'agit de la réaction de Pomeranz et Fritsch⁶⁴ donnant accès à la tétrahydroisoquinoléine méthyle éther **144** ou l'alcool libre **145** suivant les conditions.

La réaction de 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 -carboline (Schéma 29).⁶⁵ Elle fait intervenir un carbonyle et une amine **140** pour former l'imine de type **146** (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 activation (en général au reflux du solvant), cet intermédiaire subit l'attaque nucléophile du noyau aromatique pour donner le composé cyclisé **147**.⁶⁶



⁶¹ Saito, S.; Tanaka, K.; Nakatani, K.; Matsuda, F.; Terashima, S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7423-7426.

⁶² Craig, D.; Daniels, K.; MacKenzie, A. R. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 7803-7816.

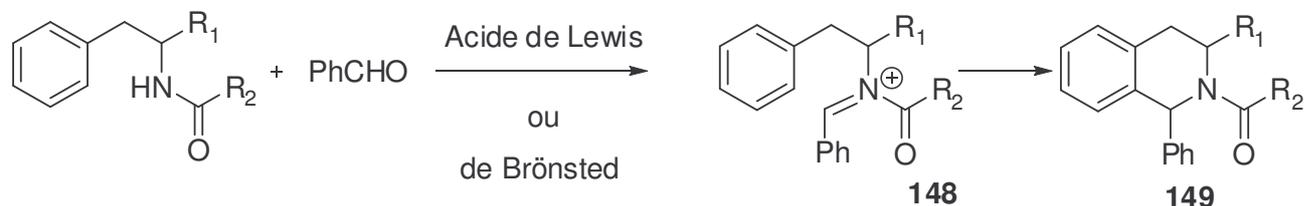
⁶³ Takano, S.; Iida, H.; Ogasawara, K. *Heterocycles* **1993**, *35*, 47-52.

⁶⁴ Ponzio, V. L.; Kaufman, T. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 3131-3133.

⁶⁵ Pictet, A.; Spengler, T. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1911**, *44*, 2030-2036.

⁶⁶ Pour des revues sur la réaction de Pictet-Spengler voir : (a) E. D. Cox, J. M. Cook, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1797-1842. (b) Hino, T; Nakagawa, M. *Heterocycles*, **1998**, *49*, 499-530. (c) Czerwinski, K.; Cook, J. in *Advances in Heterocyclic Natural Product Synthesis* JAI Press Inc., 1996; Vol. 3, p 217-277.

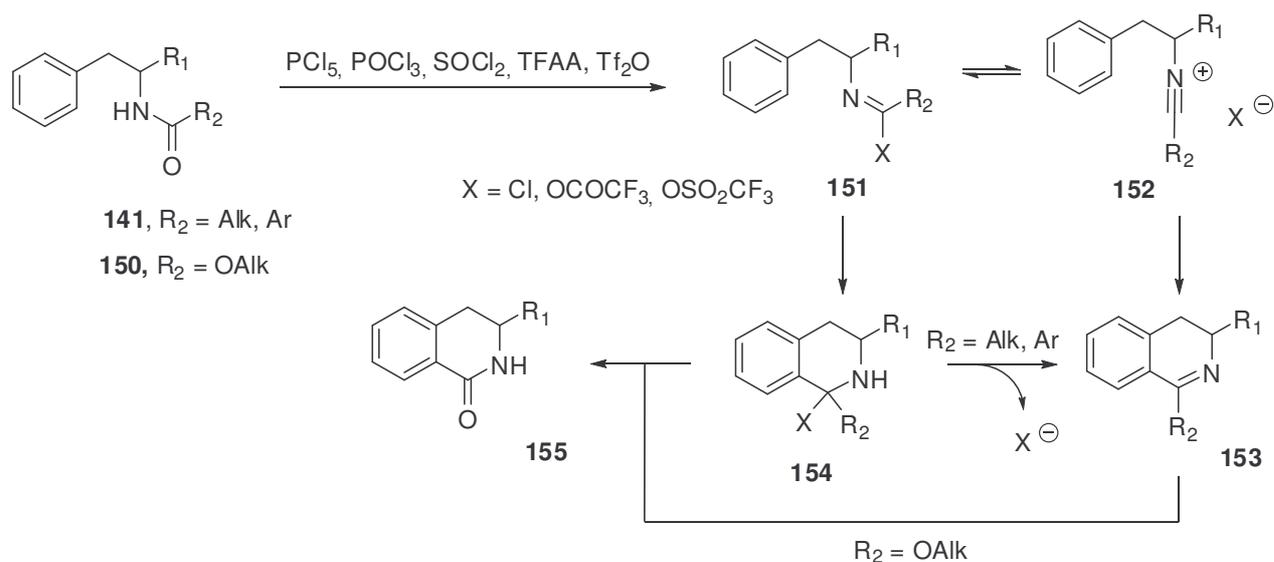
Lorsque l'amine est acylée, sa nucléophilie est fortement diminuée ce qui rend obligatoire l'activation du carbonyle par un acide de Lewis ou de Brønsted pour former une espèce hautement réactive : le *N*-acyliminium **148** (Schéma 30).



La réaction de Bischler-Napieralski

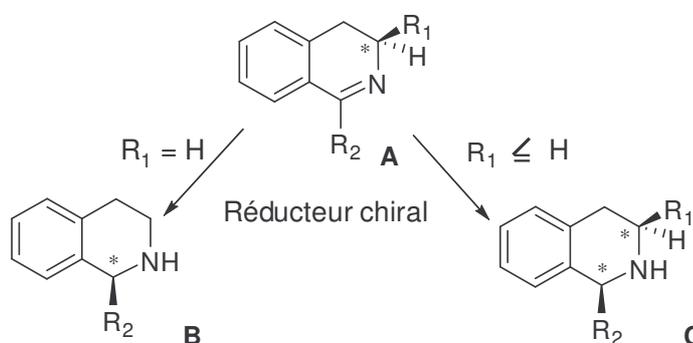
La réaction de Bischler-Napieralski (B-N) (**voie F**), tout comme la réaction de P-S, s'appuie sur la nucléophilie du noyau aromatique pour attaquer l'acyle (ou le carbamate) activé sous la forme d'un iminium ou d'un imidate voir d'un sel de nitrilium. Le produit obtenu, sous la forme d'une imine si l'on part d'une amine (ou d'un amide si, au départ, il s'agit d'un carbamate), est exposé à un réducteur de type NaBH_4 , NaBH_3CN , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ pour conduire à la tétrahydroisoquinoléine (Schéma 31).

La réaction de Bischler-Napieralski consiste donc en l'activation d'un amide **141** ou d'un carbamate **150** par des agents électrophiles et déshydratants de type PCl_5 , POCl_3 , Tf_2O etc...



L'imidate **151** généré peut ensuite par migration du doublet de l'azote, assisté ou non par un acide de Lewis, former le sel de nitrilium **152** plus réactif. L'attaque du noyau aromatique sur l'imidate produit la tétrahydroisoquinoléine **154** qui, par expulsion de X^- (chlorure, trifluoroacétate, triflate), conduit à la dihydroisoquinoléine **153**. Dans le cas d'un nitrilium phénylé ou alkylé, l'attaque de l'aromatique fournirait directement la dihydroisoquinoléine **153**. Lorsque $R_2 = OAlk$, le mécanisme reste le même jusqu'à la conclusion puisque, après hydrolyse, c'est l'amide **155** 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 $R_1 \neq H$ (Schéma 32).



Un meilleur contrôle de la stéréosélectivité du nouveau centre stéréogène confère à la réaction de B-N un avantage notable.

Bien que beaucoup d'autres méthodes soient disponibles pour synthétiser le motif tétrahydroisoquinoléine, celles-ci ne seront pas décrites dans ce chapitre. Dans notre cas, ce motif a été mis en place par la réaction de Pictet-Spengler.

II-B-2. Réaction de Pictet-Spengler intramoléculaire

a. Présentation

Une des caractéristiques stéréochimiques communes aux tétrahydroisoquinoléines telles que la quinocarcine **1**, la saframycine **4** et l'ecteinascidine **5** est la relation *cis* entre les positions C-1 et C-3.

Dans cette partie, nous nous attacherons à présenter les méthodes existantes pour la synthèse du motif tétrahydroisoquinoléine qui nous paraissent les plus pertinentes dans le cadre de notre travail.

La réaction de Pictet-Spengler intermoléculaire entre l'amine de type **155** et un aldéhyde **156** permet d'obtenir les produits **157 β** et **158 α** avec de larges variations du ratio des diastéréoisomères (Schéma 33, Eq 1).

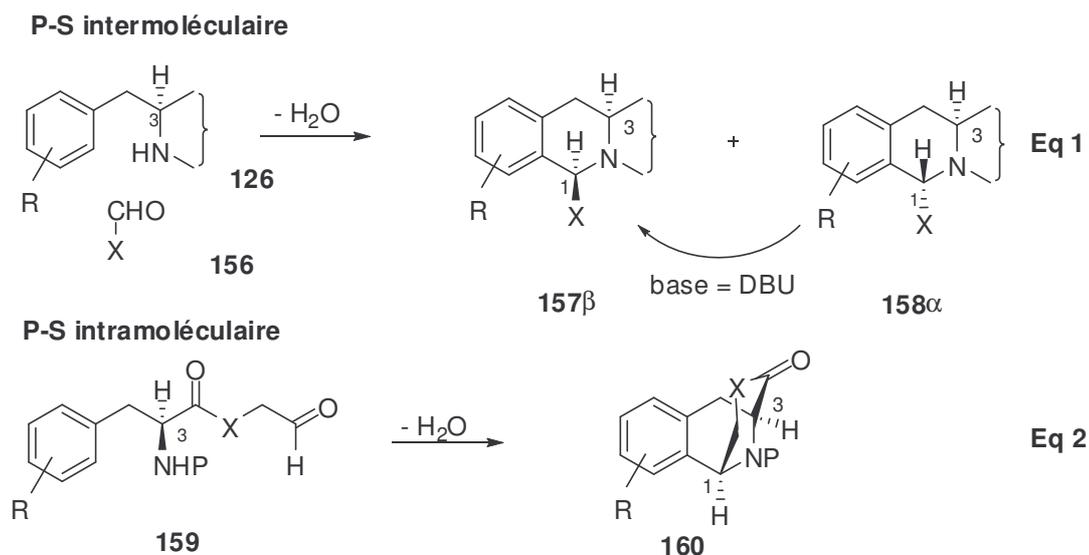


Schéma 33

Lorsque la réaction est réalisée dans des conditions douces, le produit **157 β** est le produit majoritaire. Il est possible dans certains cas d'inverser la configuration du centre C-1. 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.⁶⁷

Effectuer la réaction de P-S de façon intramoléculaire permettrait de générer uniquement le produit de conformation *cis* (Schéma 33, Eq 2)

⁶⁷ (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.

Ainsi, en 1982, Kurihara rapporta une étude synthétique pour la synthèse de la saframycine A **4** dans laquelle il utilisait une réaction de P-S intramoléculaire (Schéma 34).⁶⁸ L'amine **162** porte l'aldéhyde. Par une double cyclisation intramoléculaire (formation de l'imine suivie de la cyclisation de P-S), les substituants en C-1 et en C-3 de la tétrahydroisoquinoléine obtenue se retrouvent obligatoirement en *cis*. L'anhydride du dérivé tyrosine **161** racémique est formé et condensé avec le diméthylaminoacétaldéhyde pour former l'acétal **162**. Un chauffage dans le TFA permet d'obtenir, par une double cyclisation, le tricycle **163** sous forme de deux énantiomères possédant donc l'isomérisme *cis* pour les substituants en C-1 et C-3 (Schéma 34).

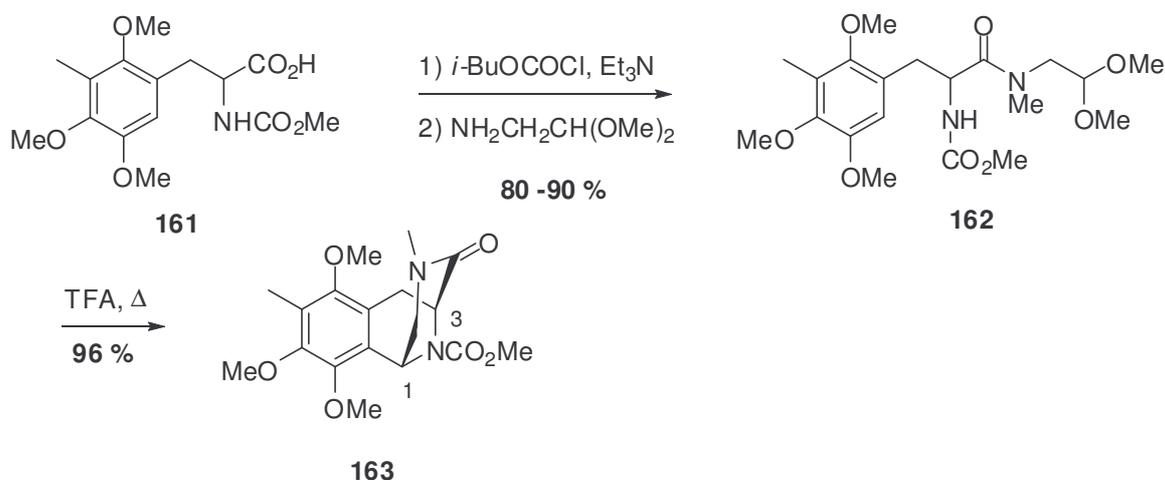


Schéma 34

Lors de la synthèse totale de l'ecteinascidine 743 **5**, Corey et Martinez utilisent une réaction intramoléculaire de Pictet-Spengler précédée d'une hydrogénation asymétrique (Schéma 35).⁶⁹

Cette méthode constitue une nouvelle voie pour contrôler la stéréochimie dans la famille des tétrahydroisoquinoléines. Une condensation de type Knoevenagel est effectuée entre l'aldéhyde aromatique **164** et le malonate **165**. Après déprotection de l'acide, un réarrangement de Curtius conduit à l'oléfine **166**. Une hydrogénation asymétrique fournit le produit **167** avec un rendement de 97 % et un excès énantiomérique de 96 %. La déprotection de l'acétal en présence d'acide de Lewis et d'eau libère l'aldéhyde masqué. En présence d'acide de Lewis et dans des conditions anhydres, ce dernier génère avec l'amine secondaire

⁶⁸ (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.

⁶⁹ (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.

une imine cyclique qui est ensuite attaquée par le noyau aromatique pour fournir la lactone **168** avec un rendement de 73 %. Ainsi, les substituants en position C-1 et C-3 étant obligatoirement en *cis*, la configuration du carbone C-1 nouvellement créé est complètement contrôlée par le centre C-3.

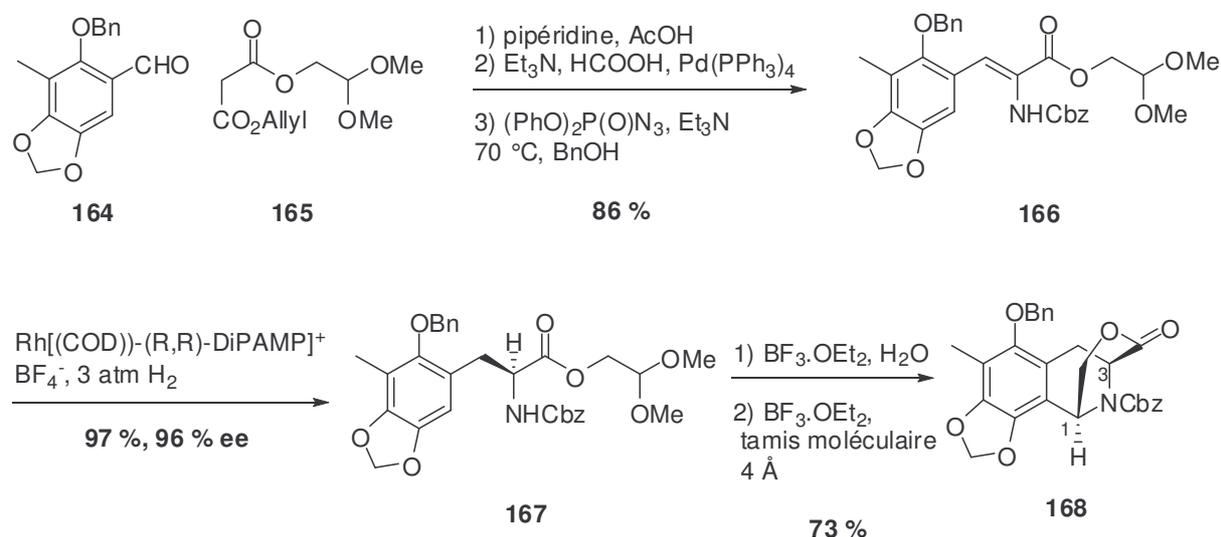


Schéma 35

b. Résultats et discussions

La construction de la tétrahydroisoquinoléine 1,3-*cis*-substituée exploite donc les travaux rapportés par Kurihara et Corey.

Dans un premier temps, nous avons synthétisé l'acétal **169**, précurseur de la tétrahydroisoquinoléine (Schéma 36). L'amine primaire de **131**, synthétisée de manière énantiosélective, est protégée sous forme d'un carbamate et le composé **115** est obtenu avec un rendement quantitatif. L'ester *tert*-butylique de l'intermédiaire **115** est ensuite hydrolysé en utilisant un excès de TFA et de triéthylsilane. L'utilisation de triéthylsilane permet de piéger le carbocation [*tert*-Butyl]⁺ issu de la saponification et ainsi, de limiter les réactions indésirables de celui-ci sur les sites nucléophiles présents dans la molécule.⁷⁰ Ensuite, l'acide est estérifié avec du diméthylacétalglycolaldéhyde en présence de l'agent de couplage EDCI et de la base DMAP pour donner l'ester **169** avec un rendement de 76 % sur les 2 étapes.

⁷⁰ Mehta, A.; Jaouhari, R.; Benson, J.; Douglas, K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5441.

En suivant le protocole établi par Corey, l'hydrolyse de l'acétal en présence de l'acide de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ et d'eau permet d'obtenir l'aldéhyde libre **170**. Celui-ci, étant instable, est directement engagé, après traitement, dans l'étape de cyclisation de Pictet-Spengler.

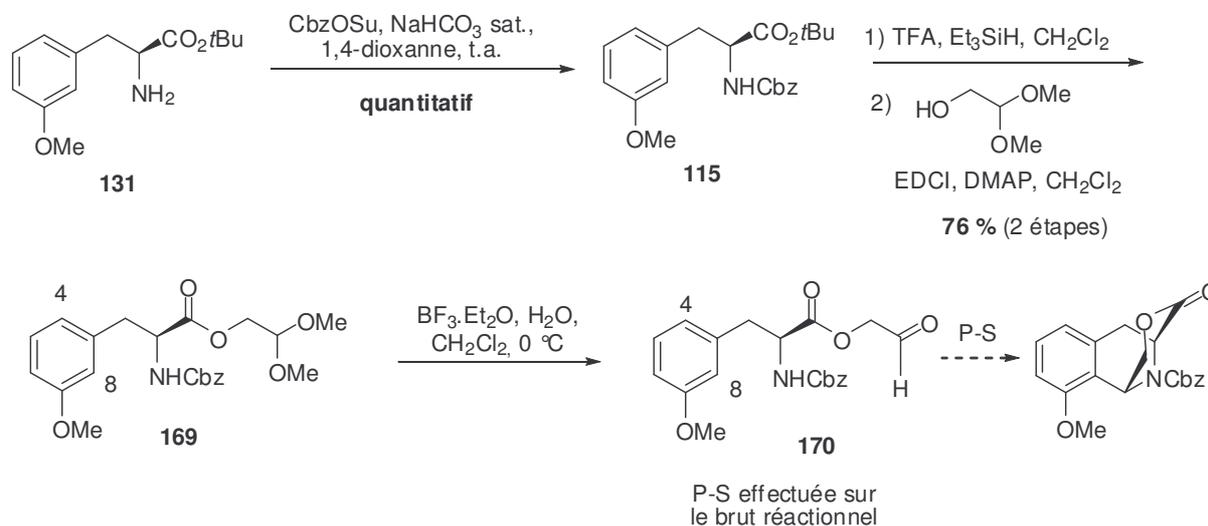
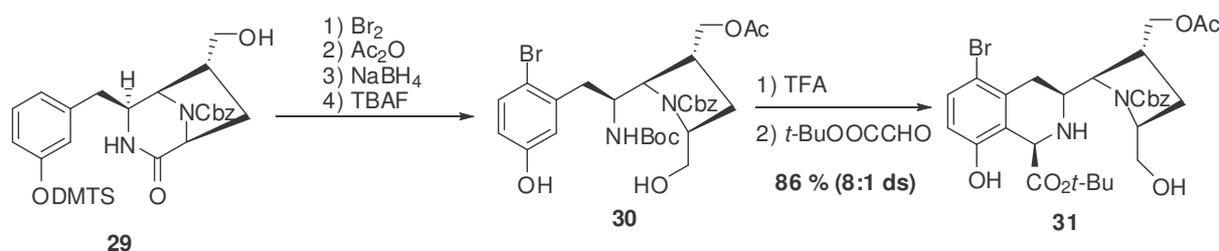


Schéma 36

c. Régioisomérisation de la cyclisation de Pictet-Spengler

Lors de la réaction de Pictet-Spengler, les deux centres C-4 et C-8 du composé **170** sont susceptibles d'attaquer le *N*-acyliminium généré *in situ*. Plusieurs équipes ont constaté que le régioisomère majoritairement obtenu pour ce type de système était celui issu de l'attaque du centre C-4. Ceci s'explique par des considérations stériques, le centre C-4 étant moins encombré que le centre C-8. Des considérations électroniques, à un degré moindre, pourraient renforcer la régiosélectivité imposée par l'encombrement stérique. En effet, l'effet donneur en para du groupement hydroxyle rendrait le centre C-4 plus nucléophile que le centre C-8.⁷¹



⁷¹ (a) Todd, M.; Ndubaku, C.; Bartlett, P. J. *Org. Chem.* **2002**, *67*, 3985-3988. (b) Saito, N.; Tachi, M.; Seki, R.; Kamayachi, H.; Kubo, A. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 1549-1557.

Schéma 37

Lors de la synthèse totale de la quinocarcine en 1988, Fukuyama protège par un brome la position C-4 de l'intermédiaire **29** afin de se prémunir de la formation du mauvais régioisomère lors de la réaction de Pictet-Spengler (Schéma 37).¹⁶

Dans une étude sur la formation de pipérazin-3-ones 2,6-pontées, l'équipe de Hiemstra rapporte la formation d'un seul régioisomère issu de l'attaque du centre C-4 lorsque le composé **171** est soumis à des conditions acides pour générer la tétrahydroisoquinoléine **172**. La cyclisation s'accompagne d'une déprotection totale du phénol (Schéma 38).⁷²

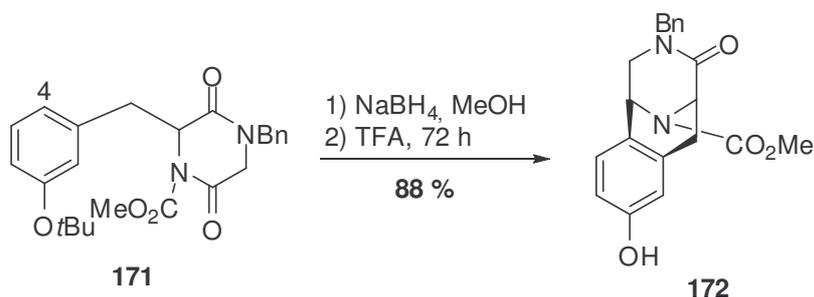


Schéma 38

La protection de la position C-4 nécessitant deux étapes supplémentaires, nous avons souhaité, dans un premier temps, étudier la cyclisation de Pictet-Spengler sur l'intermédiaire **169** non protégé en para du groupement méthoxy. Lorsque ce dernier est mis en réaction dans les conditions aqueuses puis anhydres décrites par Corey en présence de l'acide de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, un mélange des deux régioisomères **173** et **174** est obtenu dans un rapport 8,5 : 1,5 en faveur du mauvais régioisomère (Schéma 39). L'identification des régioisomères a pu se faire grâce à différentes analyses spectroscopiques de RMN (HMBC, HMQC et NOESY). Il s'est donc avéré incontournable de protéger la position C-4 de l'intermédiaire **169**. Les conditions classiques de bromation en para de composés aromatiques décrites par Fukuyama en présence de Br_2 ne nous ont pas permis d'isoler le produit **175** avec un rendement satisfaisant. La réaction s'est révélée en effet très lente, entraînant la formation de sous-produits. En revanche, l'utilisation de conditions très douces en présence de *N*-bromosuccinimide dans de l'acétonitrile a fourni **175** avec un rendement quantitatif.⁷³ Comme précédemment, cet intermédiaire a été soumis à l'hydrolyse de l'acétal en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. L'étape de cyclisation sur le brut résultant, toujours en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ dans

⁷² Vermann, J.; Bon, R.; Hue, B.; Girones, D.; Rutjes, F.; van Maarseveen, J.; Hiemstra, H. *J. Org. Lett.* 2003, 68, 4486-4494.

⁷³ Carreno, C.; Ruano, J.; Sanz, G.; Toledo, M.; Urbano, A. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 5328-5331.

des conditions anhydres, permet de générer le régioisomère souhaité **176**. Cependant, après 48 h à 40 °C, la conversion n'est pas totale et l'acétal **175** est toujours fortement visible en CCM. La réaction a cependant été arrêtée et le composé **176** a été isolé avec un rendement de 58 %.

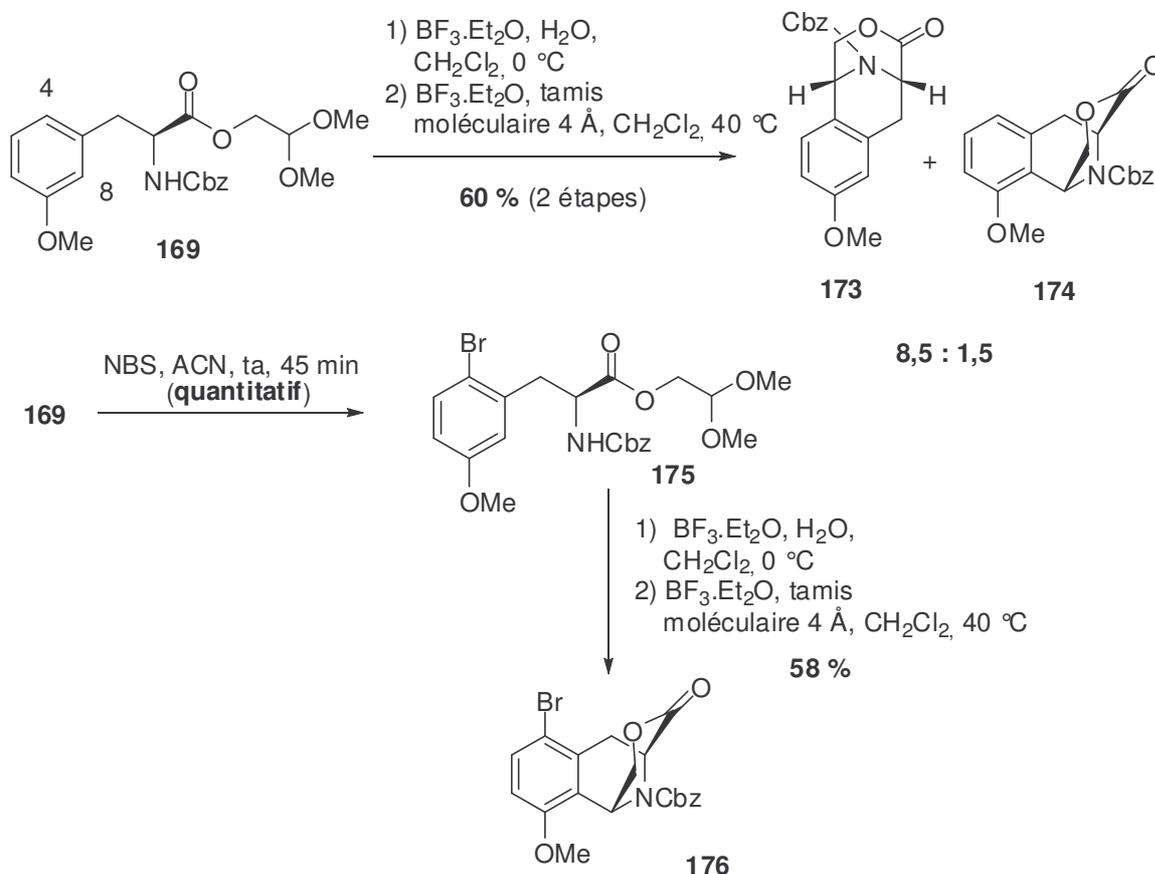


Schéma 39

Un certain nombre de conditions ont alors été testées afin d'améliorer le rendement de la cyclisation (Schéma 40). Celles-ci sont résumées dans le tableau 5.

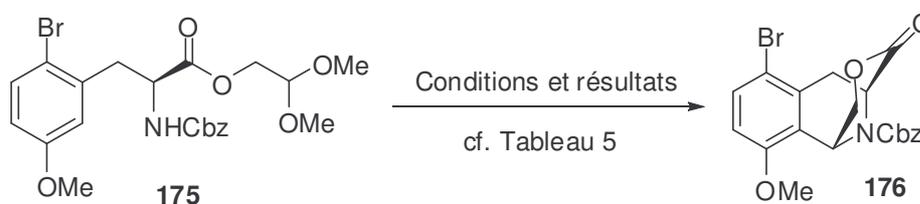


Schéma 40

Nous inspirant des conditions décrites par Fukuyama, la cyclisation a alors été réalisée dans le TFA (Tableau 5, entrée 2). Le bon régioisomère **176** a été obtenu, accompagné cependant de la formation de nombreux sous-produits.

Tableau 5 : conditions de réaction pour la réaction de Pictet-Spengler

Entrées	Conditions	Rdt (%)	Résultats
1	1) BF ₃ .Et ₂ O, H ₂ O, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, 40 min 2) BF ₃ .Et ₂ O, TM 4Å, CH ₂ Cl ₂ , 40 °C, 48 h	58 %	Conversion moyenne
2	1) BF ₃ .Et ₂ O, H ₂ O, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, 40 min 2) TFA, ta, 3 h	-	Dégradation
3	1) BF ₃ .Et ₂ O, H ₂ O, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, 40 min 2) TFE/Toluène (1 : 4), LiBr, t.a., 24 h	-	Aldéhyde
4	1) BF ₃ .Et ₂ O, H ₂ O, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, 40 min 2) TFE/Toluène (1 : 4), LiBr, 80 °C, 72 h	-	Faible conversion Dégradation
5	Yb(OTf) ₃ (10 % mol.), H ₂ O, CH ₂ Cl ₂ , t.a., 4 j	-	Hydrolyse partielle et aucun produit de cyclisation
6	Yb(OTf) ₃ (10 % mol.), H ₂ O, CH ₂ Cl ₂ , 40 °C, 30 h	-	Hydrolyse partielle et dégradation
7	1) BF₃.Et₂O, H₂O, CH₂Cl₂, 0 °C, 40 min 2) TFA/ CH₂Cl₂ (1 : 4), 40 °C, 1 nuit	72 %	
8	TFA/ CH ₂ Cl ₂ (1 : 4), 40 °C, 72 h	62 %	

L'activation d'une imine par un acide de Lewis doux comme LiBr est une technique fréquemment utilisée au laboratoire pour débiter des réactions de MCR.⁷⁴ Myers, dans sa synthèse de la saframycine décrit une cyclisation de Pictet-Spengler en présence d'une solution saturée de LiBr dans le DME.⁷⁵ Dans le toluène, LiBr n'est que partiellement soluble mais il est certainement plus réactif car ce solvant ne chélate pas la lacune électronique du lithium. De plus, des essais d'activation d'imines menés au laboratoire dans le cadre de la synthèse totale de l'ectéinascidine **5**, utilisant une combinaison acide de Lewis/acide faible de Brønsted et plus précisément un mélange de LiBr/TFE se sont révélés positifs. Le composé précurseur de la tétrahydroisoquinoléine **175** a donc été dissous dans un mélange TFE/Toluène auquel a été ajouté du LiBr. Alors qu'à température ambiante, l'aldéhyde intermédiaire ne réagit pas, la conversion de celui-ci s'est révélée très lente à 80 °C et une forte dégradation a été observée (Tableau 5, entrées 3 et 4).

⁷⁴ Gonzalez-Zamora, A.; Fayol, A.; Chiaroni, A.; Zhu, J. *Chem. Comm.* **2001**, 1084-1085.

⁷⁵ Myers, A.; Plowright, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5114-5115.

L'acide de Lewis triflate d'ytterbium est connu pour activer les imines préférentiellement aux aldéhydes. Ce sont principalement les travaux de Kobayashi⁷⁶ qui ont dévoilé l'azaphilie de celui-ci mais son utilisation dans les réactions de Pictet-Spengler est récente.⁷⁷ Mis en présence de triflate d'ytterbium, l'acétal **175** n'est que partiellement hydrolysé après 4 jours à température ambiante. Un chauffage à 40 °C a entraîné un début de dégradation et aucun produit de cyclisation n'a pu être isolé (Tableau 5, entrées 5 et 6).

Finalement, nous inspirant des travaux de Ottenheijm sur la synthèse de 1,2,3,4-tétrahydro- β -carbolines à partir de *N*-hydroxytryptophanes dans lesquels la réaction de Pictet-Spengler s'effectue dans le CH₂Cl₂ en présence de TFA,⁷⁸ c'est dans un mélange de TFA/CH₂Cl₂ dans un rapport 1 : 4 que les meilleurs résultats ont été obtenus. Le composé **176** a en effet été isolé avec un rendement de 72 %. La réaction conduite en un seul pot dans les mêmes conditions à partir du composé **175** donne effectivement le produit cyclisé **176** mais avec un rendement plus faible de 62 % (Tableau 5, entrées 7 et 8).

Comme vu précédemment, la stéréosélectivité de la réaction est parfaitement contrôlée, la stéréochimie du centre C-1 étant dirigée par le centre C-3, et aboutit à la synthèse de la tétrahydroisoquinoléine 1,3-*cis*-substituée (Schéma 41).

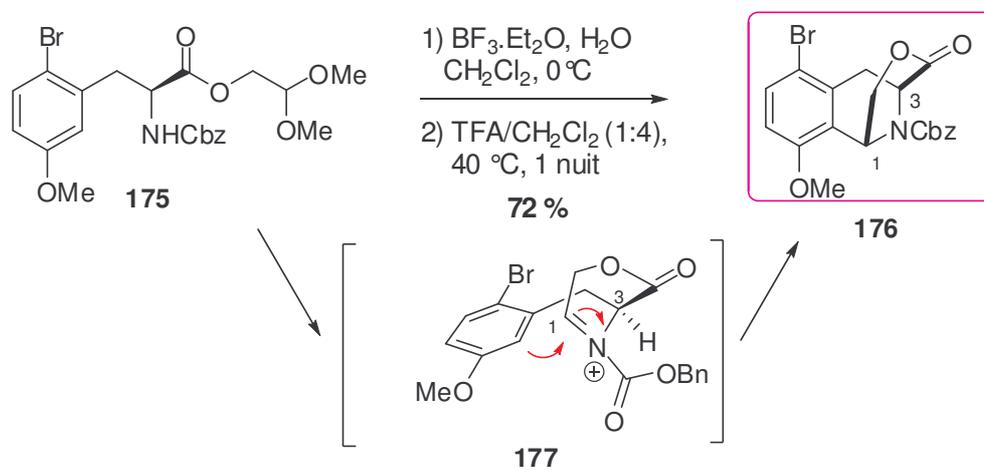


Schéma 41

L'interprétation des spectres RMN de la lactone **176** s'est avérée délicate. En effet, la présence de carbamates ou d'amides sur l'amine secondaire entraîne la présence de rotamères des amides. Ce phénomène des *N*-acyltétrahydroisoquinoléines a été rapporté par de nombreux groupes. Par exemple, Bringmann a observé un doublement des signaux en

⁷⁶ Kobayashi, S.; Nagayama, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10049-10053.

⁷⁷ Srinivasan, N.; Ganesan, A. *Chem. Comm.* **2003**, 916-917.

⁷⁸ Plate, R.; van Hout, R.; Behm, H.; Ottenheijm, H. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 555.

spectroscopie ^1H -RMN de tétrahydroisoquinoléines dû à la présence de *N*-acétyl et *N*-formyle.⁷⁹ Des études de température peuvent permettre de simplifier les spectres RMN et de résoudre leur interprétation. Néanmoins, la seule déprotection de l'amine secondaire devrait entraîner une simplification du spectre ^1H -RMN.

d. Déprotection de l'amine et de la position C-6

L'étape suivante consistait à déprotéger, si possible simultanément, l'amine secondaire et la position C-6 (Schéma 42).

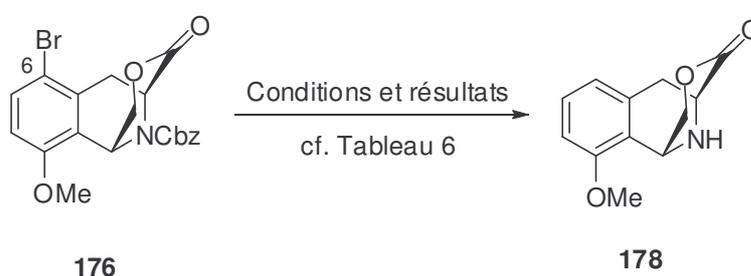


Schéma 42

Les premiers essais utilisant des conditions usuelles d'hydrogénolyse, en présence d'une quantité catalytique de palladium sur charbon sous pression d'hydrogène, ont révélé la faible réactivité du composé **176**. Les résultats des différents essais sont résumés dans le tableau 6.

Notre premier choix de solvant s'est porté sur l'acétate d'éthyle et non sur les alcools habituellement utilisés pour effectuer les hydrogénolyses. En effet, bien que celui ralentisse quelque peu la vitesse de la réaction, il évite une ouverture de la lactone, qui nécessiterait par la suite, une protection/déprotection de l'alcool primaire résultant. Cependant, aucune réaction n'est observée dans l'acétate d'éthyle à température ambiante sous pression atmosphérique d' H_2 (Tableau 6, entrée 1). Nous avons alors décidé d'utiliser le mélange classique *t*BuOH/THF, la nucléophilie du *t*BuOH étant très faible. Dans ce mélange, sous 3 bars de pression de H_2 , très peu de produit hydrogénéolé est obtenu tandis qu'une dégradation est observée (Tableau

⁷⁹ (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.

6, entrée 2). Celle-ci est plus importante lorsque de l'acide acétique est utilisé (Tableau 6, entrée 3).

Devant les difficultés rencontrées, nous avons fait varier les différents paramètres de la réaction, à savoir la source d'hydrogène, le solvant, la température et l'acidité du milieu réactionnel.

Afin de pallier la faible réactivité du substrat, nous avons ensuite choisi d'utiliser le méthanol comme solvant. Celui-ci est en effet connu pour accélérer de manière significative les réactions d'hydrogénolyse. Cependant, lorsque nous avons utilisé les conditions acides décrites par Takahashi pour la synthèse totale de la monomérine, à savoir une quantité catalytique de Pd/C et d'acide chlorhydrique dans du méthanol sous pression atmosphérique de H₂, la dégradation importante du produit **175** s'accompagne de la formation de l'acide **179** (Figure 12) en faible quantité (Tableau 6, entrée 4).⁸⁰ L'essai ainsi réalisé a confirmé que l'utilisation d'acide n'est pas favorable à la réaction.

Tableau 6 : Hydrogénolyse simultanée de l'amine et du carbone C-6

Entrée	Conditions	Température (°C)	Temps	Résultats
1	Pd/C (10 %), AcOEt, H ₂ (1 atm.)	ta	6 h	Pas de réaction
2	Pd/C (10 %), THF/ <i>t</i> BuOH (1:1), H ₂ (3 atm.)	ta	8 h	Très faible conversion + dégradation
3	Pd/C (10 %), THF/ <i>t</i> BuOH (1:1), AcOH, H ₂ (3 atm.)	ta	8 h	Très faible conversion + dégradation importante
4	Pd/C (10 %), MeOH, HCl 3N (7 % vol.), H ₂ (1 atm.)	ta	10 h	Formation de l'acide 179 + dégradation
5	Pd(OH) ₂ /C, cyclohexène/EtOH (1/2)	85	48 h	Faible conversion + formation de l'acétal 181 (rdt nd)
6	Pd(OH) ₂ /C, cyclohexène/EtOH (1/2), AcOH	85	7 h	Formation de l'acétal 181 (81 %)
7	Pd(OH) ₂ /C, TFA, cyclohexène/THF (1/2)	80	24 h	dégradation
8	Pd/C (10 %), NH ₄ ⁺ HCO ₂ ⁻ /EtOH (1/2)	50	20 h	Traces de 178 + dégradation

⁸⁰ Higashiyama, K.; Nakahata, K.; Takahashi, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1994**, 351-353.

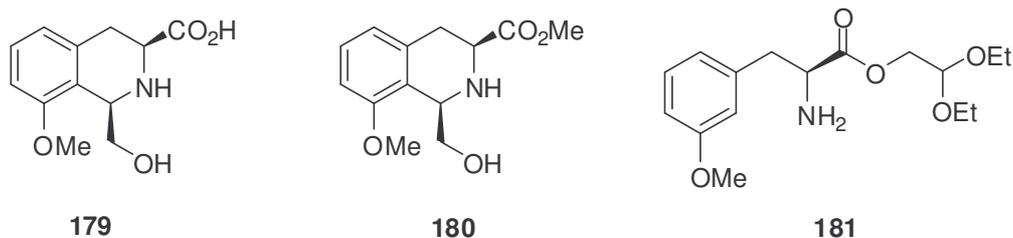


Figure 12

Lorsque la réaction est conduite en présence de cyclohexène et de Pd(OH)₂/C dans de l'éthanol, la réaction fournit, de façon surprenante après 2 jours, des traces de l'acétal **181** issu de la double hydrogénolyse désirée suivie d'une réaction de rétro-Pictet-Spengler (Tableau 6, entrée 5). Alors que la conversion est très faible, l'ajout d'acide acétique accélère considérablement cette réaction et le composé **181** est isolé après 7 h avec un rendement de 81 % (Tableau 6, entrée 6). A notre connaissance, la littérature ne fournit qu'un seul exemple d'une réaction de rétro Pictet-Spengler.⁸¹ Ainsi, lors de la préparation de dérivés deutériés de salsolinol à partir du salsolinol **182**, l'équipe de Smythe a mis en évidence la réversibilité de la réaction de P-S dans des conditions drastiques, à savoir un chauffage dans D₂O à 180 °C pendant 28 h. Lorsque le salsolinol **182** est chauffé dans H₂O à la même température pendant une période similaire, un mélange de salsolinol, de dopamine **183** et d'isosalsolinol **184** est obtenu (Schéma 43).

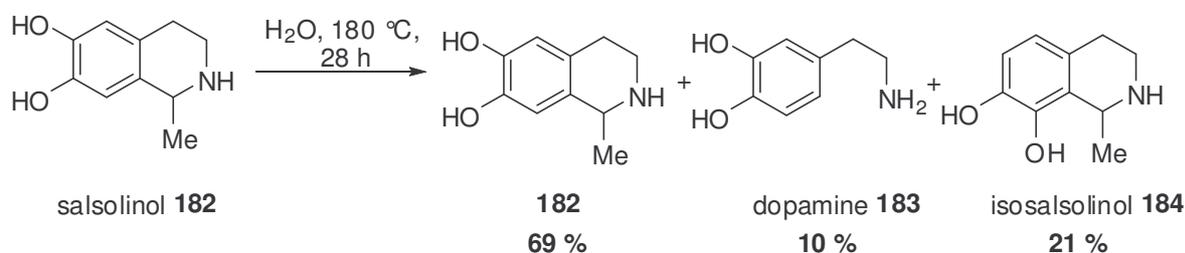


Schéma 43

Nous appuyant sur le mécanisme proposé par Smythe pour expliquer la réaction de rétro-P-S sur les isoquinoléines, nous avons représenté sur le schéma 44 un mécanisme pouvant raisonnablement conduire à l'acétal **181**.

⁸¹ Clezy, P.; Duncan, M.; Smythe, G. *Aust. J. Chem.* **1988**, *41*, 483-491

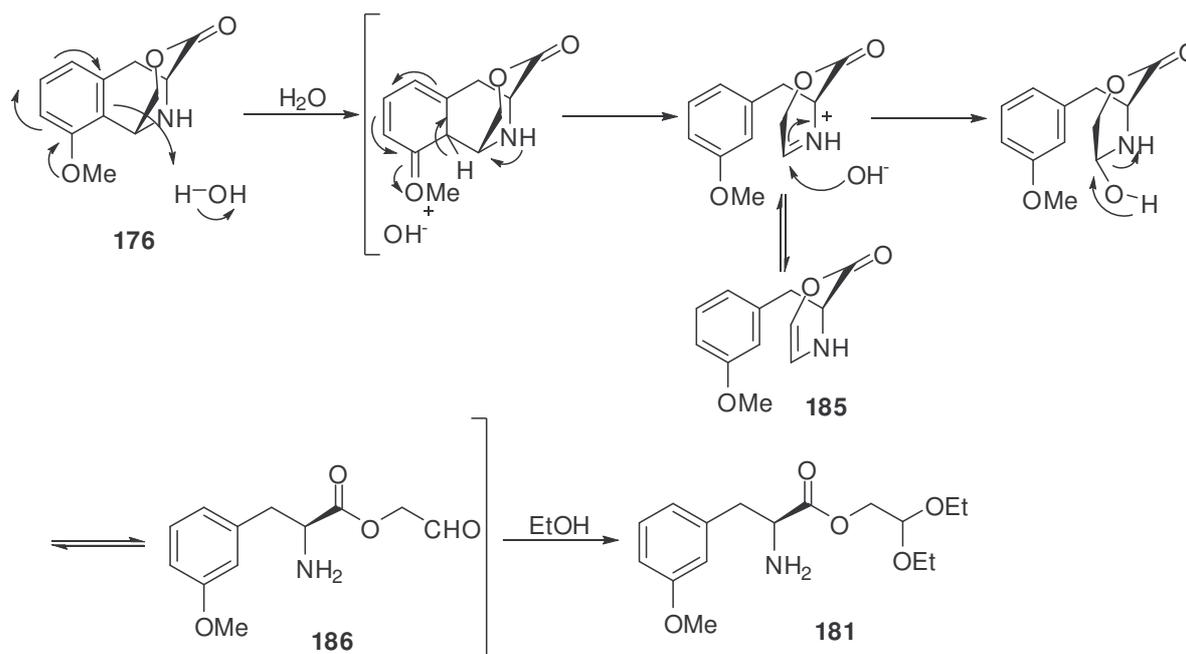


Schéma 44

Assisté par le doublet libre de l'oxygène du groupement méthoxy, le noyau aromatique capture un proton provenant d'une molécule d'eau présente dans le milieu réactionnel. L'aromaticité serait régénérée par formation d'un iminium et coupure d'une liaison C-C. L'iminium serait ensuite piégé par l'anion hydroxyle fournissant un hémiaminal en équilibre avec la forme ouverte **186**. L'aldéhyde est finalement piégé par de l'éthanol pour générer l'acétal **181**. L'accélération observée avec l'ajout d'acide acétique, porteur d'un proton plus labile, semble confirmer ce mécanisme. De plus, l'acide acétique peut comporter une quantité non négligeable d'eau qui facilite l'hydrolyse de l'hémiaminal.

Afin de pallier ce phénomène, nous avons utilisé un acide plus fort, le TFA. En effet, celui-ci protonerait le groupement méthoxy qui ne pourrait plus dès lors assister la capture d'un proton par le noyau aromatique, bloquant ainsi le procédé de rétro-P-S. Nous n'avons pu vérifier notre hypothèse, le composé **176** s'étant révélé instable dans ces conditions dures (Tableau 6, entrée 7).

L'utilisation de formate d'ammonium comme source d'hydrogène s'est aussi révélée insatisfaisante puisque après 20 h à 50 °C, très peu de composé **178** est formé et une dégradation du produit de départ est observée (Tableau 6, entrée 8).

H_2 s'avérant la meilleure source d'hydrogène, nous avons poursuivi les essais sous pression atmosphérique de H_2 , faisant varier le solvant et l'acidité du milieu réactionnel (Tableau 7).

Tableau 7 : source d'hydrogène = H₂ (1 atm.)

Entrée	Solvant	Acide	Température (°C)	Temps	Résultats
1	MeOH	AcOH	ta	7 h	30-85 % de 178 (non reproductible) + 179 + 180
2	MeOH	-	ta	40 min	178 + 179 + 180
3	EtOH	-	ta	3 h	178 + 179 + éthylester
4	<i>i</i> PrOH	-	ta	48 h	Très faible conversion

Dans un mélange AcOH/MeOH (15:85) à température ambiante, la conversion est totale mais la formation de **178** s'accompagne de celles de l'ester **180** et de l'acide **179** dans des quantités non négligeables (Tableau 7, entrée 1 ; Figure 12). De plus, les différents essais réalisés dans les mêmes conditions ont démontré que cette réaction était très peu reproductible puisque le rendement de la lactone **178** peut varier entre 30 et 85 %, quelque soit la quantité de produit de départ (de 10 mg à 500 mg). Afin de minimiser l'hydrolyse de l'ester en acide, nous avons réalisé la réaction sans AcOH. Nous constatons une accélération notable de la réaction mais là encore, les trois composés **178**, **179**, et **180** sont formés. Il semblerait que le HBr généré au cours de l'hydrolyse soit suffisant pour entraîner l'hydrolyse de la fonction ester.

Souhaitant nous affranchir de l'ouverture de la lactone, nous avons testé successivement les solvants EtOH et *i*PrOH, dont la nucléophilie décroît respectivement. Comme prévu, la réaction est plus lente dans l'EtOH (Tableau 7, entrée 3). Nous constatons ici encore l'introduction du solvant sur la lactone et la formation des 3 composés **178**, **179**, et l'éthylester. Dans l'*i*PrOH, la réaction est extrêmement lente puisque après 48 h, la conversion est quasi nulle (Tableau 7, entrée 4).

Les essais de recyclisation de l'ester en lactone par chauffage du mélange des 3 composés **178**, **179**, et **180** en présence de la base de Hünig ne nous ont pas permis d'isoler la lactone avec un rendement correct, **178** et **180** étant en équilibre. D'autre part, forcer après hydrogénolyse l'ouverture de la lactone et la méthylation de l'acide par dissolution du brut réactionnel dans du MeOH en présence d'un excès de SOCl₂ ne donne pas l'ester **180** avec des rendements suffisants. Comme la manipulation du composé **180** s'est avérée délicate par la suite, celui-ci étant en équilibre avec la lactone **178**, cette voie n'a pas été plus approfondie.

Disposant de suffisamment de lactone **178** à ce stade de la synthèse, nous avons décidé de poursuivre l'exploration de la présente stratégie. Néanmoins, comme nous le détaillerons au chapitre III, nous avons finalement résolu le problème de la double déprotection de la

lactone **176** en formant au préalable l'amide de Weinreb **187** correspondant qui subit ensuite une hydrogénolyse avec de très bons rendements (Schéma 45).

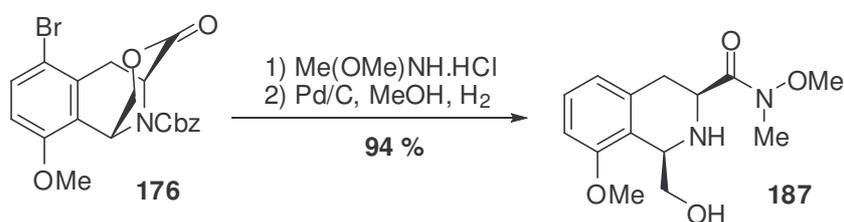


Schéma 45

Comme anticipé, la déprotection du carbamate aboutit à une interprétation simplifiée des spectres ¹H- et ¹³C-RMN (Figure 13), puisque les formes rotamères disparaissent. En visualisant les deux spectres ¹H-RMN des composés **176** et **178**, 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.

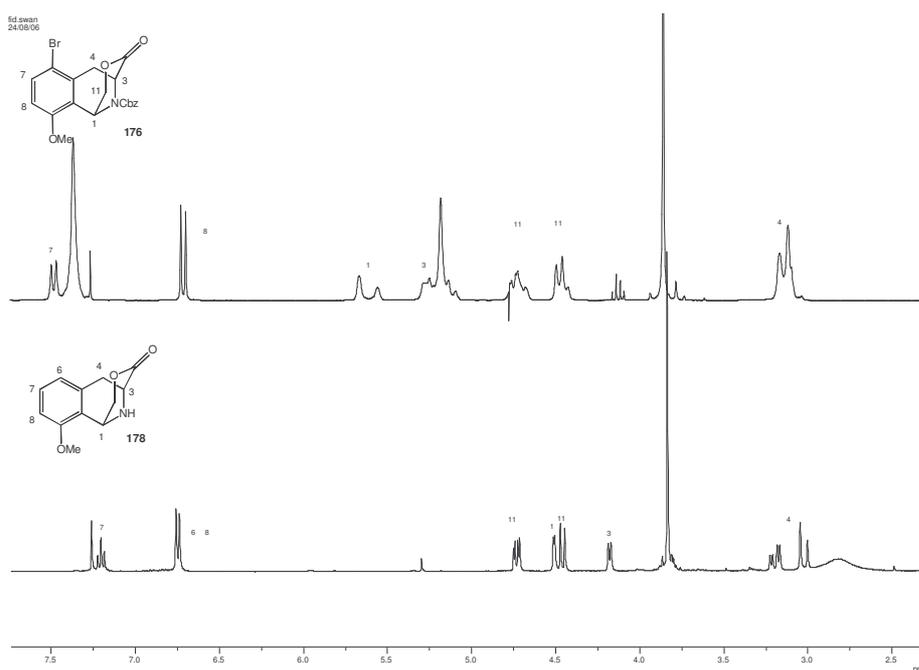


Figure 13

La lactone **178** a donc été préparée en 11 étapes à partir du 3-hydroxybenzaldéhyde avec un rendement global de 38 % (calculé avec le meilleur rendement de l'hydrogénolyse de la lactone). Bien que le nombre d'étapes pour synthétiser **178** soit élevé, certaines ne nécessitent pas de purification, permettant un gain de temps appréciable (11 étapes, 6 purifications).

II-C Synthèse de l'acide γ -carboxy-L-glutamique (L-Gla) 114

Ces travaux ont été réalisés en collaboration avec Cédric Couturier dont le sujet de thèse portait sur la synthèse totale de la (-)-lémonomycine **3**. Les deux premières approches envisagées pour la synthèse de l'acide aminé **114**, qui s'appuient sur une réaction d'alkylation de sérines protégées avec du diméthylmalonate, se sont révélées infructueuses. Une troisième approche qui exploite une réaction de Knoevenagel a permis de synthétiser l'acide γ -carboxy-L-glutamique (L-Gla) **114**.

II-C-1. Rappels bibliographiques

Le composé **114** est un dérivé de l'acide γ -carboxy-L-glutamique (L-Gla) **188** (Figure 14), un acide tricarboxylique qui constitue un composant clé des facteurs de régulation de la vitamine K dans le sang comme la prothrombine.⁸² 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 coagulation du sang.⁸³ 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.

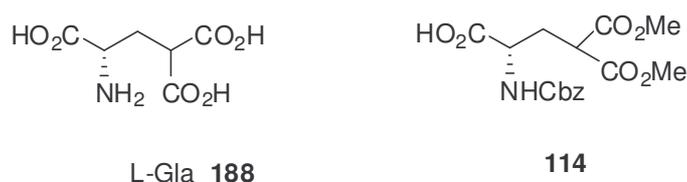


Figure 14

La synthèse ainsi que les propriétés des analogues cycliques pentapeptidiques contenant des motifs Gla ont été beaucoup étudiées.⁸⁴ De plus, un dérivé protégé de (\pm)-Gla a

⁸² (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.

⁸³ Stenflo, J.; Fernlund, P.; Egan, W.; Roepstorff, P. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1974**, *71*, 2730-2733.

⁸⁴ (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.; Helpern, J. A.; Marsh, H. C.; Pegram, M. D.; Vandenbergh, D. J.; Koehler, K. A.; Hiskey, R. G. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1812-1816.

été utilisé comme building block dans la synthèse de la quinocarcinamide¹⁹ et d'autres produits naturels bioactifs.^{4a}

Plusieurs synthèses de la L-Gla ont été décrites dans la littérature. Par exemple, un dédoublement chimique du γ,γ' -di-*t*-butyl DL-*N*-benzyloxycarbonyl- γ -carboxyglutamate a été effectué en utilisant la quinine et la (-)-éphédrine pour isoler avec des rendements moyens les formes D et L énantiomériquement pures.⁸⁵ En 1979, Hiskey utilisa des sels d'hydrazide de tyrosine pour effectuer la résolution.⁸⁶

En 1984, un dédoublement enzymatique a été effectué par réaction énantiosélective d'acide benzyloxycarbonyl- γ -carboxy-DL-glutamique avec de la phénylhydrazine catalysée par de la papaine (enzyme).⁸⁷

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 suivie de son alkylation avec du benzylchloroformate. Une déprotection par hydrogénolyse conduit à l'acide L- γ -carboxyglutamique.⁸⁸

En 1979, Danishefsky effectua la synthèse énantiosélective de L- γ -carboxyglutamate à partir de *N*-carbobenzyloxy-L-pyroglutamate.⁸⁹

Une nouvelle approche pour la synthèse de l'acide L- γ -carboxyglutamique a été effectuée à partir de L-proline par alkylation avec du chlorure de benzyloxycarbonyle.⁹⁰ En 1990, Effenberger utilisa l'ester L-5-oxoproline comme synthon de départ.⁹¹

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

En 1995, Hiskey réalisa la synthèse chirale de L-Gla en utilisant la copule chirale **189**.⁹² Après addition de l'anion de l'oxazinone chirale sur le di-*tert*-butyl-méthylènemalonate, le produit **190** fut obtenu avec un rendement de 80 % et un excès diastéréoisomérique supérieur à 99 % (Schéma 46). Une déprotection par hydrogénation a permis d'obtenir le L-Gla **191** énantiomériquement pur.

⁸⁵ Märki, W.; Oppliger, M.; Thanei, P.; Schwyzer, R. *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 798-806.

⁸⁶ Boggs, N. T.; Goldsmith, B.; Gawley, R. E.; Koehler, K. A.; Hiskey, R. G. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2262-2269.

⁸⁷ Cerovsky, V.; Jost, K. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1984**, *49*, 2562-2565.

⁸⁸ (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.

⁸⁹ Danishefsky, S.; Berman, E.; Clizbe, L. A.; Hiram, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4385-4386.

⁹⁰ Tanaka, K.-I.; Yoshifuji, S.; Nitta, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 3879-3884.

⁹¹ Effenberger, F.; Müller, W.; Keller, R.; Wild, W.; Ziegler, T. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3064-3067.

⁹² Schuerman, M. A.; Keverline, K. I.; Hiskey, R. G. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 825-828.

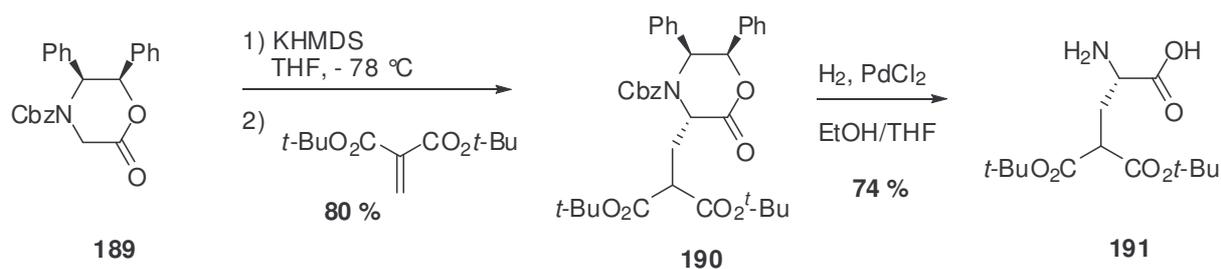


Schéma 46

II-C-2. Premières approches développées au laboratoire

Ces deux approches ont été étudiées par Cédric Couturier.

a. Première approche

Bien que de nombreuses études aient été effectuées sur l'alkylation de dérivés de sérine pour la synthèse du synthon L-Gla, nous avons souhaité développer au laboratoire une nouvelle méthodologie sur les alkylations de sérine.

L'alkylation de sérines protégées avec du diméthylmalonate donne habituellement le composé racémique dû à la formation d'un intermédiaire de type déhydroalanine,⁹³ mais de nombreux travaux montrent qu'il est possible d'éviter cette racémisation.

Par exemple, un protocole basé sur l'utilisation de dérivés L-N-tritylsérine et permettant d'éviter la racémisation a été développé par l'équipe de Dugave.⁹⁴

La première analyse rétrosynthétique envisagée s'appuyait sur ces travaux (Schéma 47).⁹⁵

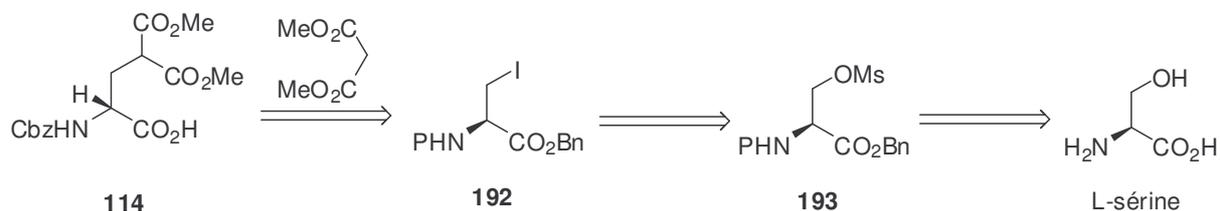


Schéma 47 : rétrosynthèse du synthon L-Gla 114

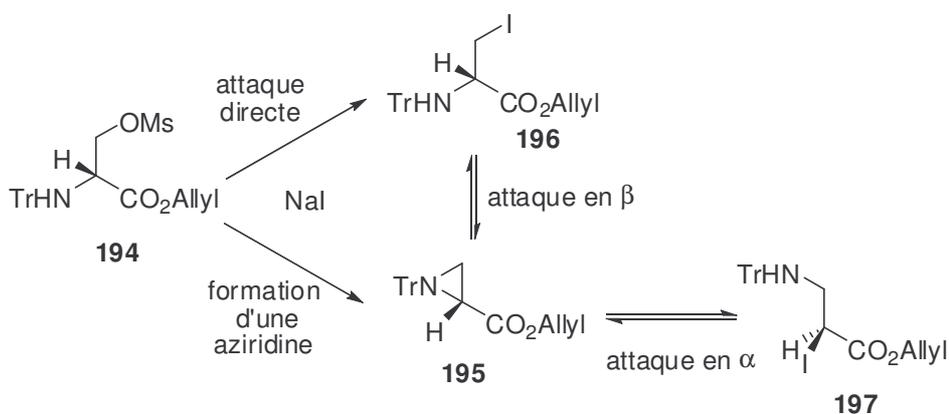
⁹³ Weinstein, B.; Watrin, K. G.; Jeff Loie, H.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3634-3635.

⁹⁴ Dugave, C.; Menez, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6067-6070.

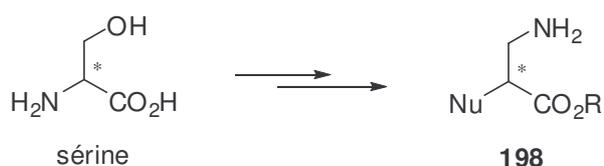
⁹⁵ Dugave, C.; Menez, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1453-1465.

Après protection de l'acide et de l'amine de la L-Sérine, l'alcool serait activé par un mésylate en vue d'être substitué par un iode, qui subirait à son tour une attaque nucléophile du diméthylmalonate. Après obtention du composé **193**, la substitution du groupement mésylate par un iode a échoué, fournissant un mélange de régioisomères.

Au même moment, l'équipe de Tabor,⁹⁶ dont les travaux portaient sur des réactions d'alkylation sur des dérivés de la sérine, a démontré que l'attaque directe de NaI sur le dérivé mésylate de la sérine **194** n'était pas la seule voie possible. En effet, il constate la formation de l'intermédiaire aziridine qui subit majoritairement une attaque en α pour donner l'acide α,β -aminé **197** au détriment de l'acide α,α -aminé **196** (Schéma 48).



Bien que non exploitables pour la synthèse du synthon L-Gla, ces travaux ont abouti à une méthodologie de synthèse d'acides α,β -aminés de type **198** à partir de la sérine (Schéma 49).⁹⁷



b. Deuxième approche

La deuxième approche exploitait une alkylation directe de l'anion du diméthylmalonate sur le dérivé tosylé **199** issu de l'alcool **200** obtenu en 4 étapes à partir de la

⁹⁶ (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.

⁹⁷ Couturier, C.; Blanchet, J.; Schlama, T.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2183-2186.

D-sérine (Schéma 51). 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 **201**. Un changement de groupement partant (ajout de NaI) s'est révélé inefficace (Schéma 50).

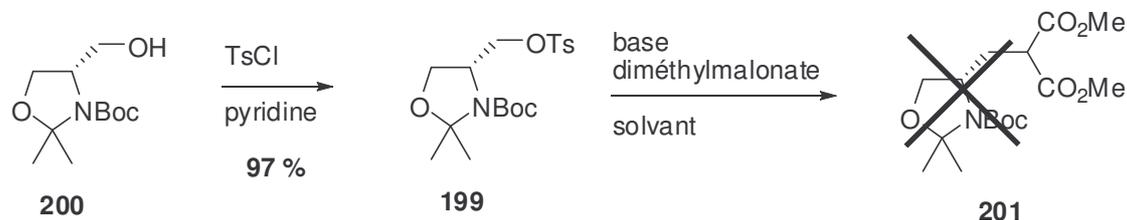


Schéma 50

II-C-3. Troisième approche : la réaction de Knoevenagel

Dans une troisième stratégie, nous avons envisagé d'effectuer une condensation de Knoevenagel sur l'aldéhyde de Garner **117**.

a. Synthèse racémique de l'acide γ -carboxy-L-glutamique **114**

Pour la synthèse de cet acide α -aminé non protéigénique, nous avons souhaité développer une nouvelle synthèse à partir de l'aldéhyde de Garner **117**.⁹⁸ Depuis sa préparation en 1984, 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.⁹⁹ La préparation de ses deux énantiomères facilement accessibles a également été étudiée de manière intensive.¹⁰⁰

Notre synthèse de l'aldéhyde de Garner **117** débute par l'estérification et la protection de l'amine de la D-sérine par un groupement Boc pour obtenir le composé **202** avec un rendement de 96 % (Schéma 51).

⁹⁸ (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.

⁹⁹ Liang, X.; Andersch, J.; Bols, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **2001**, 2136-2157.

¹⁰⁰ (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.

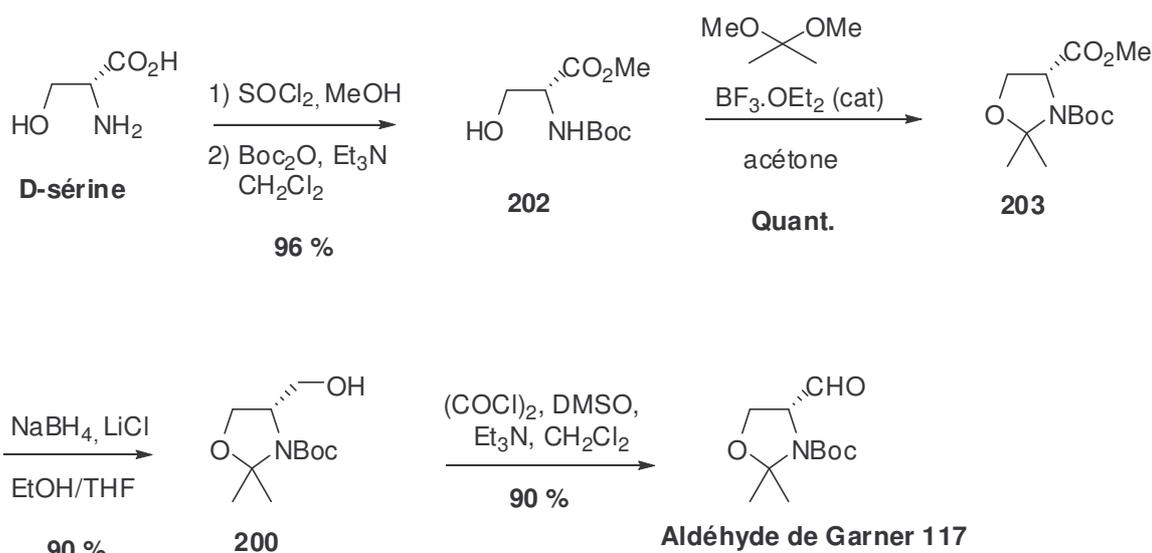


Schéma 51

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 suivie d'une réduction de la fonction ester conduit à l'alcool **200** avec un rendement de 90 %. Enfin la dernière étape est une oxydation de Swern pour obtenir l'aldéhyde de Garner **117** en 5 étapes avec un rendement global de 78 %.¹⁰¹

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 protégés impliquant une séquence d'oléfination suivie d'une hydrogénation d'un sérinal.¹⁰²

Différentes conditions ont été testées en faisant varier le catalyseur [(Ti(OiPr)₄]¹⁰³ Yb(OTf)₃,¹⁰⁴ proline, pipéridine, acide acétique], le solvant (DMF, MeCN, toluène) ainsi que la température (0 °C, t.a., 60 °C). Aucune n'a permis d'accéder totalement à l'oléfine **206**.

¹⁰¹ Dondoni, A.; Perrone, D. *Synthesis* **1997**, 527-529.

¹⁰² (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.-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.

¹⁰³ (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.

¹⁰⁴ Grigg, R.; Landsdell, M. I.; Thornton-Pett, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2025-2044.

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 **206** avec un rendement quantitatif.¹⁰⁵ Cependant le pouvoir rotatoire d'une valeur de 0 indiqua une complète racémisation dans ces conditions (Schéma 52).

Cette racémisation peut être causée par l'instabilité de l'aldéhyde de Garner **117** à cette température, ce composé étant connu pour être très facilement racémisable. Une autre explication de cette racémisation pourrait résider dans le mécanisme qui fait intervenir une catalyse à l'acétate de pipéridinium. En effet, l'iminium **204**, qui est en équilibre avec l'énamine **205**, 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.¹⁰⁶

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 puisque aucune β -élimination n'a été observée.

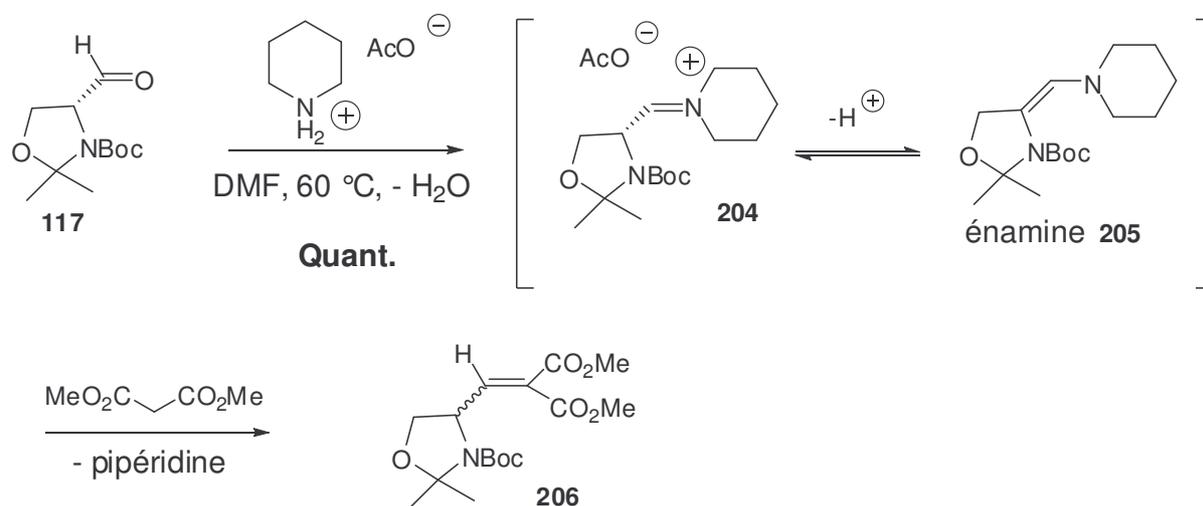
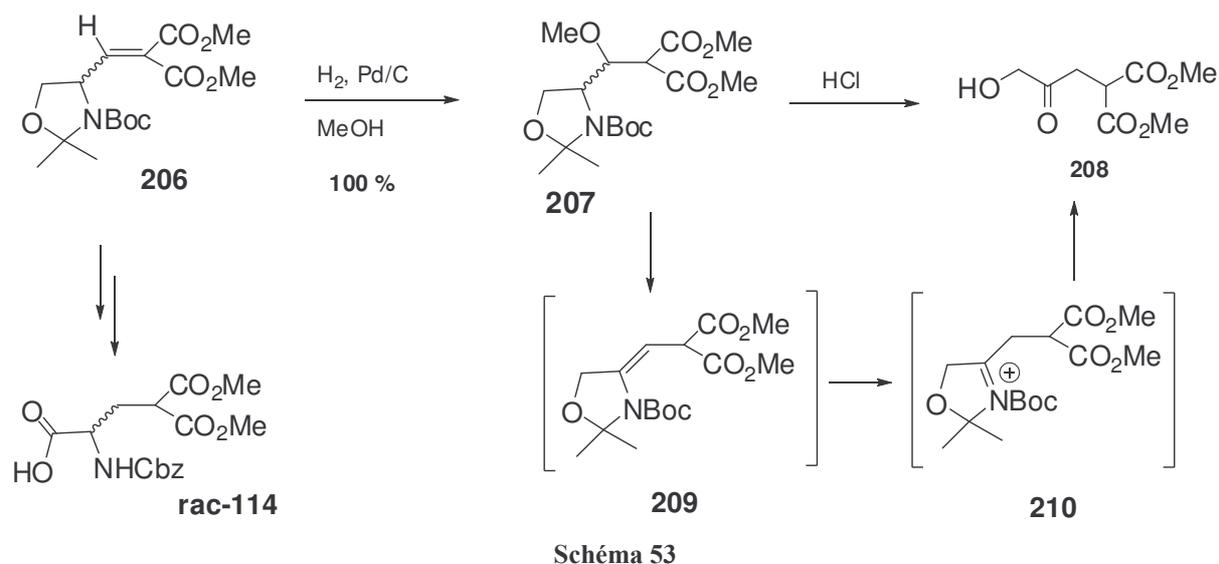


Schéma 52

Le produit **114** a tout de même été obtenu de manière racémique après plusieurs modifications chimiques (Schéma 54).

¹⁰⁵ Larchevêque, M.; Tamagnan, G.; Petit, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 31-33.

¹⁰⁶ Ma, D.; Wu, Q. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9089-9093.



La 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 **207** résultant de l'addition-1,4 du méthanol sur le diester insaturé fortement activé, de façon quantitative. Les essais menés afin de forcer l'élimination du méthanol dans des conditions acides ont abouti à la formation du composé **208** (Schéma 53). Celui-ci pourrait provenir de l'hydrolyse de l'intermédiaire **210** de type *N*-acyliminium obtenu à partir de l'énamide **209**.

Finalement, les meilleures conditions d'hydrogénation trouvées sont dans l'acétate d'éthyle en présence d'une quantité catalytique de Pd/C . Le composé hydrogéné **rac-211** est obtenu avec un rendement de 71 % (Schéma 54). Celui-ci est ensuite déprotégé dans le TFA puis l'amine secondaire reprotégée avec un groupement Cbz avec un rendement global de 58 % sur les 2 étapes. Enfin, une oxydation de Jones fournit l'acide aminé **rac-114** sous sa forme racémique avec un excellent rendement de 95 % (Schéma 54).

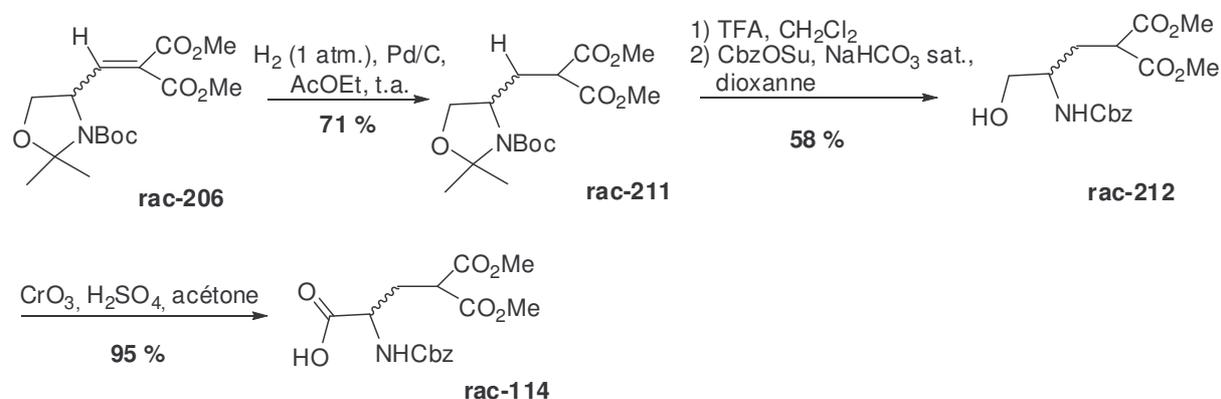


Schéma 54

b. 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.¹⁰⁷ Des réactions multicomposants ont été développées avec la proline et l'acide de Meldrum.¹⁰⁸ Ainsi, la condensation catalysée par la proline entre l'acide de Meldrum et un aldéhyde conduit à l'adduit de Michael **213** qui peut ensuite être fonctionnalisé de façon variée (Schéma 55).

L'équipe de Tietze a développé une réaction de Diels-Alder avec des éthers d'énol qui permet d'obtenir, en une séquence à 3 composants, les composés de type **214**.¹⁰⁹

Un exemple d'addition-1,4 de Michael a été développé par Yonemitsu par addition de l'indole sur le produit condensé **213** et permet d'obtenir différents dérivés d'indole fonctionnalisés **215**.¹¹⁰

List, quant à lui, a mis au point une réaction domino d'une cétone sur l'oléfine **213** qui fournit le produit **216** avec de bons excès énantiomériques.

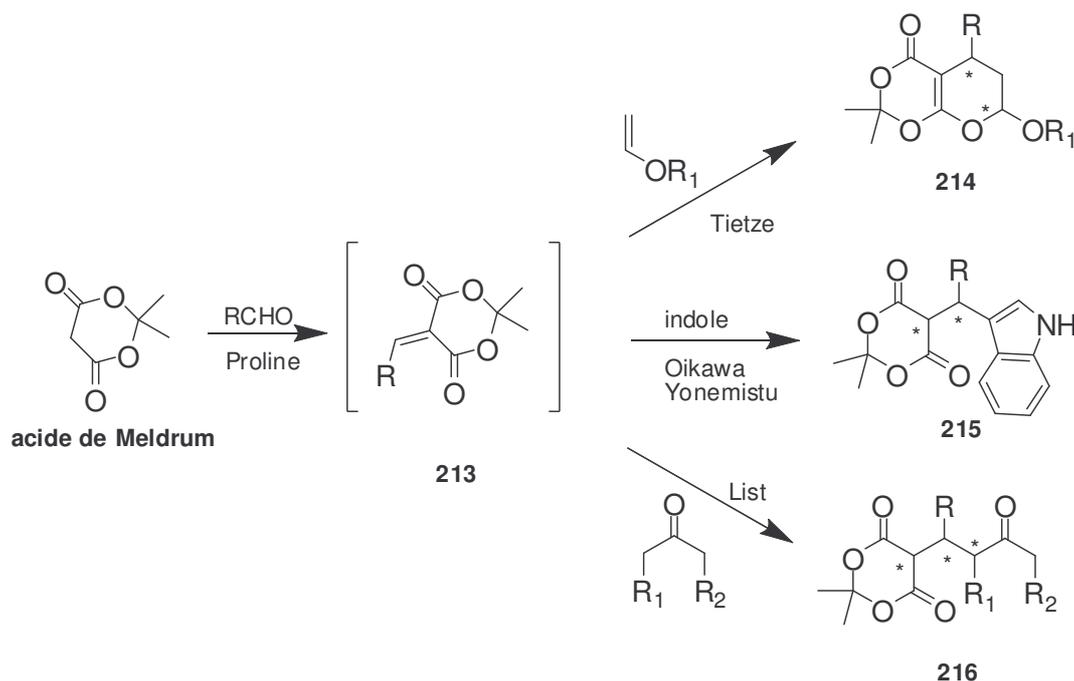


Schéma 55

¹⁰⁷ (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.

¹⁰⁸ List, B.; Castello, C. *Synlett* **2001**, 1687-1689.

¹⁰⁹ (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.

¹¹⁰ (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.

Si sa rigidité stérique et sa capacité à régénérer l'acétone font de l'acide de Meldrum (2,2-diméthyl-1,3-dioxane-4,6-dione) un réactif très attractif en synthèse organique,¹¹¹ c'est surtout son caractère acide ($pK_a = 4,97$) en comparaison à celui des esters maloniques acycliques ($pK_a = 13,7$) qui est important dans le cadre de nos travaux. En effet, l'abstraction du proton en α des carbonyles est rendue plus facile, ce qui permet la mise en oeuvre de conditions réactionnelles plus douces (t.a. et absence d'une base forte) (Figure 15).

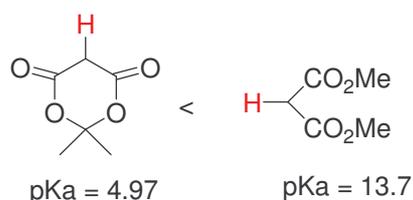


Figure 15 : valeurs de pK_a des différents malonates

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.¹¹² A notre surprise, la condensation s'est montrée très efficace. En présence d'une quantité catalytique de D,L-proline et dans l'acétonitrile, le produit condensé **217** est obtenu avec un rendement de 71 % (Schéma 56). Aucune racémisation ne fut observée à ce stade. Des analyses ultérieures ont été effectuées pour évaluer l'excès énantiomérique.

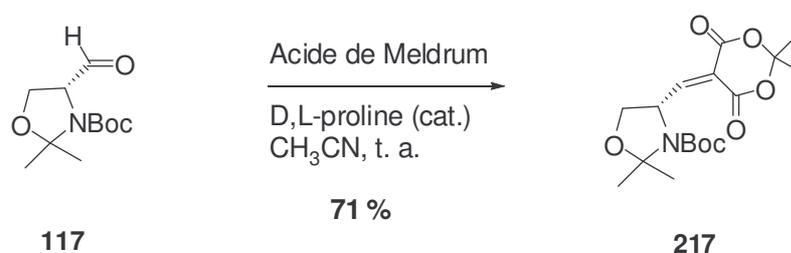


Schéma 56

Il est à noter que, dans ces conditions douces, aucune double alkylation résultant d'une addition de Michael de l'acide de Meldrum sur **217** ne fut observée.¹¹³

¹¹¹ Chen, B. C. *Heterocycles* **1991**, 32, 529-597.

¹¹² (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.

¹¹³ Hedge, J. A.; Kruse, C. W.; Snyder, H. R. *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 3166-3170.

De nombreuses études sont encore en cours pour expliquer le mécanisme utilisant la proline comme catalyseur.^{108,109} Dans notre cas, la proline est utilisée sous sa forme racémique puisque aucun centre stéréochimique n'est créé.

Plusieurs intermédiaires supposés sont générés lors de la condensation de Knoevenagel (Schéma 57). Tout d'abord, l'ion iminium **218** est formé entre l'aldéhyde de Garner **117** et la D,L-proline par perte d'une molécule d'eau. Ensuite l'acide de Meldrum effectue une addition-1,2 sur l'ion iminium pour donner l'ion ammonium **219**. Ce dernier libère la proline et fournit le produit condensé **217** (Schéma 57).

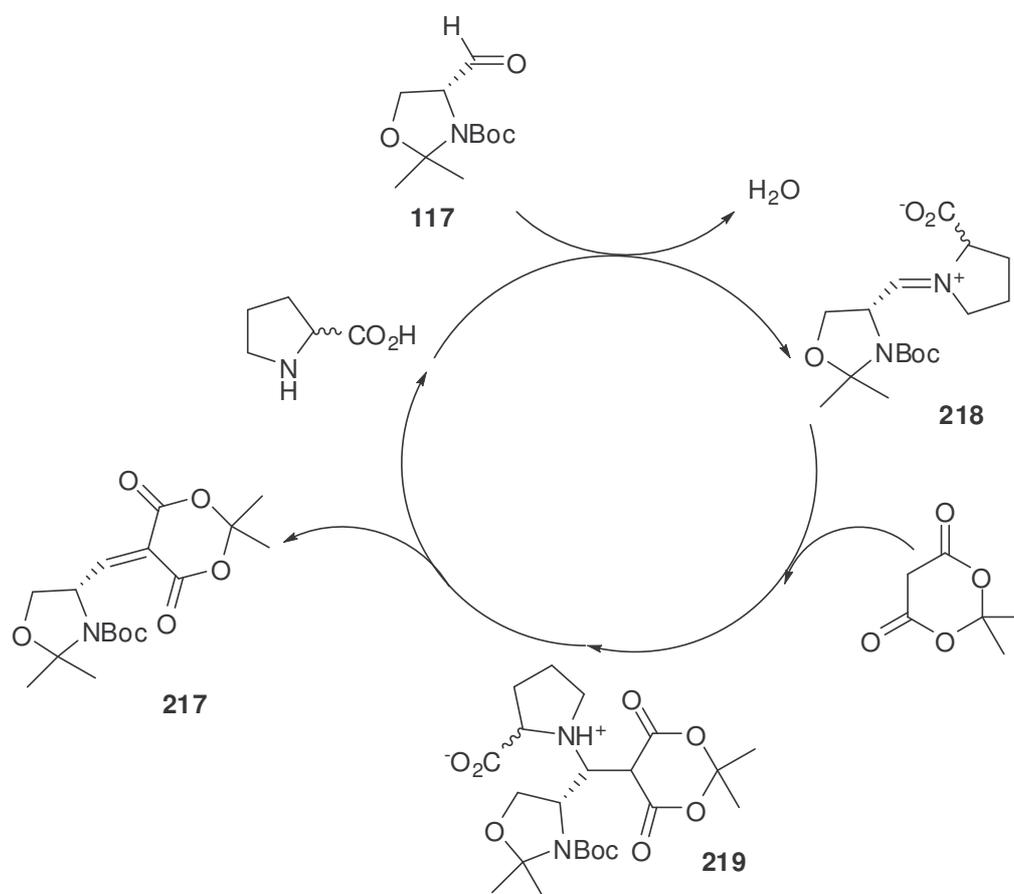


Schéma 57 : cycle catalytique avec la D,L-proline

La raison de l'absence de racémisation n'est pas explicite. Plusieurs facteurs entrent en jeu. Celle-ci pourrait s'expliquer notamment par l'absence de chauffage ou encore par une stabilisation de l'intermédiaire **218** sous sa forme zwitterionique, qui préviendrait la formation de l'énamine correspondante.

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

Après avoir synthétisé l'oléfine **217**, différentes étapes classiques ont permis de synthétiser l'acide γ -carboxy-L-glutamique **114** (Schéma 58).

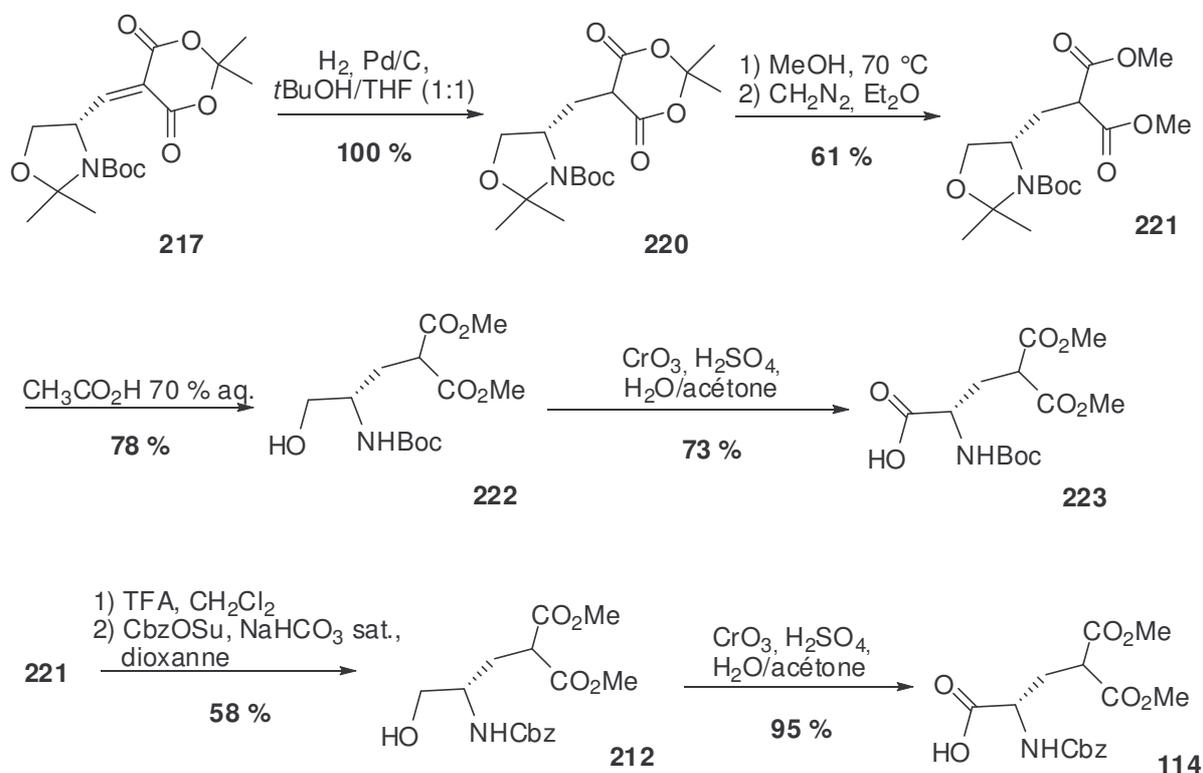


Schéma 58

Tout d'abord, une hydrogénation en présence de Pd/C dans un mélange *t*-BuOH/THF a fourni le produit saturé **220** avec un rendement quantitatif. Il est à noter que, comme constaté précédemment, 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 CH₂N₂ ont fourni le produit **221** avec un rendement de 61 %.¹¹⁴ Deux séquences différentes ont été utilisées pour synthétiser les composés **223** et **114** différenciés par le groupement protecteur sur l'amine (Boc et Cbz).

¹¹⁴ Schreiber, S. L.; Kelly, S. E.; Porco, Jr, J. A.; Sammakia, T.; Suh, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6210-6218.

Une hydrolyse chimiosélective de l'oxazolidine du composé **221** dans des conditions acides douces (AcOH, H₂O) suivie d'une oxydation de Jones permet d'obtenir l'acide L-Gla **223** avec un rendement global de 57 %.

Une déprotection totale de l'alcool et de l'amine du composé **221** dans des conditions acides fortes (TFA) suivie d'une reprotection de l'amine par un groupement Cbz fournit le produit **212** avec un rendement de 58 %. Le produit L-Gla **114** est finalement obtenu par une oxydation de Jones avec un rendement de 95 %.¹¹⁵

d. Détermination de l'excès énantiomérique

Pour déterminer l'excès énantiomérique, les acides L-Gla **114** énantiopur et racémique ont été couplés avec l'ester méthylique de la L-alanine pour donner les peptides **224** et **225** avec un rendement de 95 %. Des analyses HPLC des deux peptides indiquent un excès diastéréoisomérique supérieur à 95%. On peut donc en déduire que l'excès énantiomérique de **114** est supérieur à 95 % (Schéma 59).

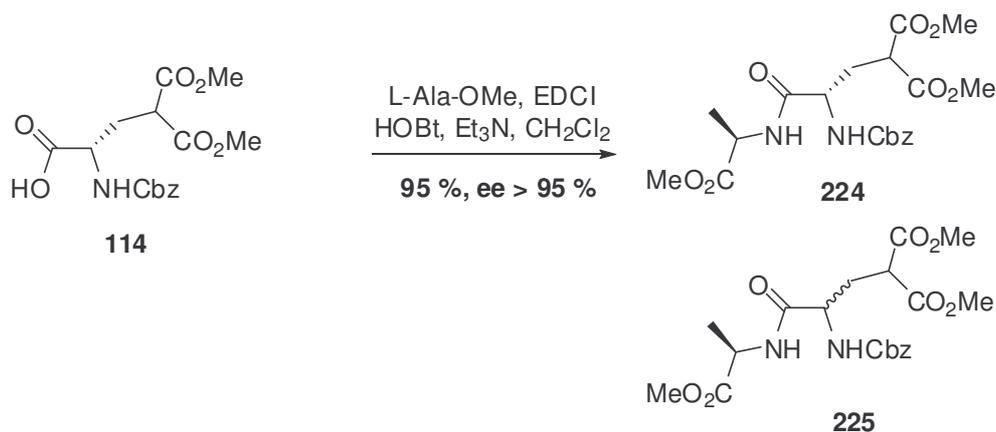


Schéma 59

L'acide γ -carboxy-L-glutamique protégé **114** a été synthétisé d'une manière énantiopure à partir de l'aldéhyde de Garner avec de bons rendements et sans perte d'énantiosélectivité.

¹¹⁵ Couturier, C.; Liron, M.; Schlama, T.; Zhu, J. *Synlett* **2005**, 851-853.

II-D. Construction du motif tétracyclique

La construction du motif tétracyclique nécessite dans un premier temps l'assemblage des synthons **178** et **114** *via* un couplage de type peptidique suivi dans un second temps d'une cyclisation intramoléculaire de type Mannich (Schéma 65).

II-D-1. Réaction de Mannich intramoléculaire

a. Les *N*-acyliminiums

Les ions *N*-acyliminiums **227** sont des espèces importantes et beaucoup plus réactives en synthèse organique que les ions iminiums **226**. Grâce au carbonyle électroattracteur situé sur l'atome d'azote, le carbone de l'iminium présente une déficience en électrons, rendant l'ion *N*-acyliminium plus électrophile que les ions iminiums (Schéma 60).

Cette réactivité a permis notamment par des réactions d' α -amidoalkylation de synthétiser une grande variété de structures par voies inter- et intramoléculaires.¹¹⁶

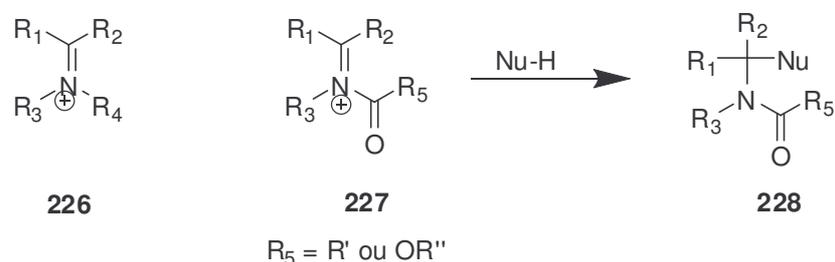


Schéma 60

Ces dernières ont été décrites avec des nucléophiles π (aromatiques ou hétéroaromatiques tels que des indoles),¹¹⁷ des liaisons C–C doubles ou triples, ou des

¹¹⁶ (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.

¹¹⁷ Allin, S. M.; Thomas, C. I.; Allard, J. E.; Duncton, M.; Elsegood, M. R. J.; Edgar, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2335-2337.

composés à méthylène activé (carbonyles, esters ou malonates,¹¹⁸ méthylène en α de groupements nitro) (Schéma 61).¹¹⁹ Par la suite, nous nous focaliserons sur les réactions de cyclisation par amidoalkylation.

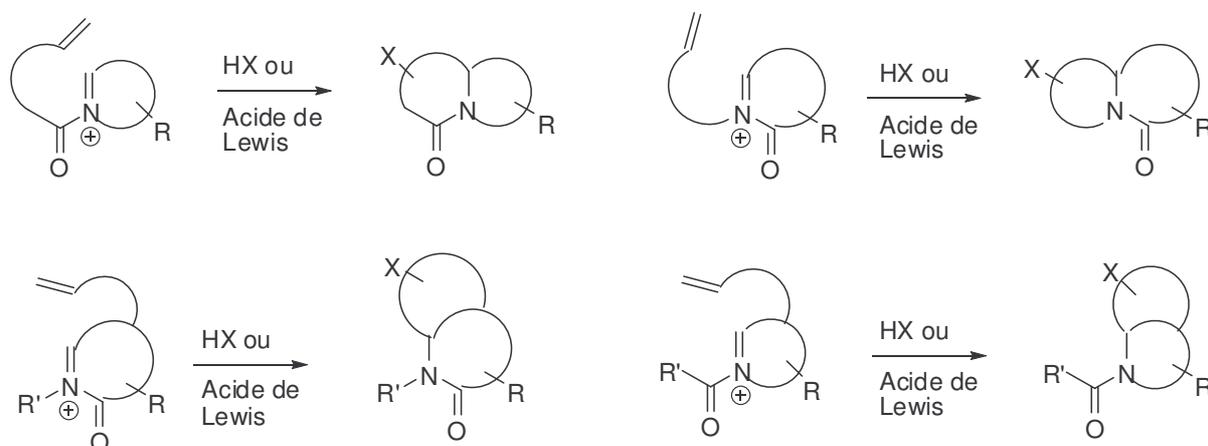
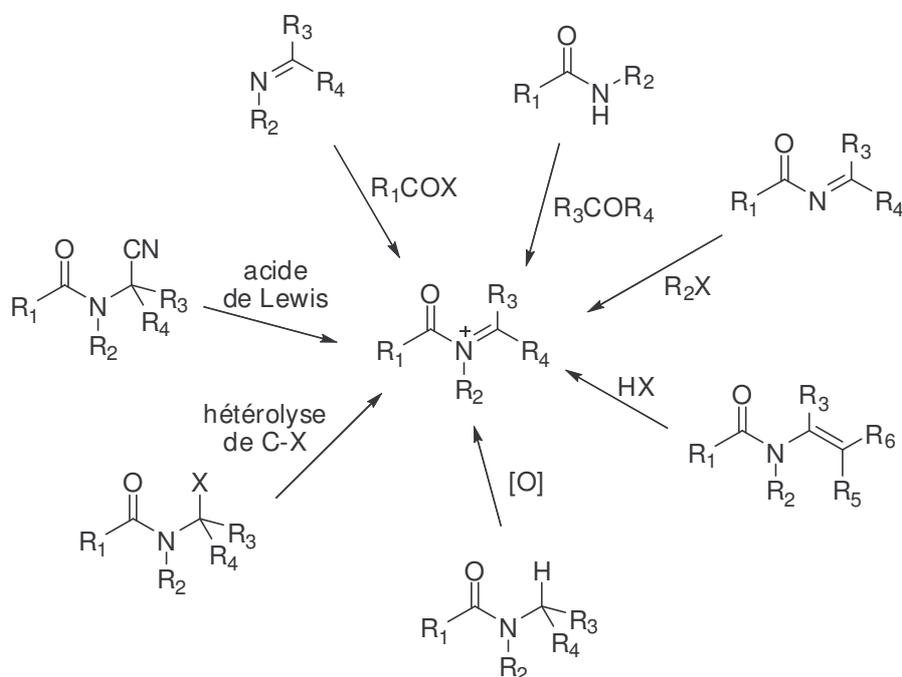


Schéma 61

Les ions *N*-acyliminiums 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 62).

Schéma 62 : génération d'ion *N*-acyliminium

¹¹⁸ (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.

¹¹⁹ Kraus, G. A.; Neuenschwander, K. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 3841-3844.

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*-acyliminiums générés par une autre méthode peuvent être piégés par un anion X^- pour être ainsi « stockés » de manière stable (Schéma 63).

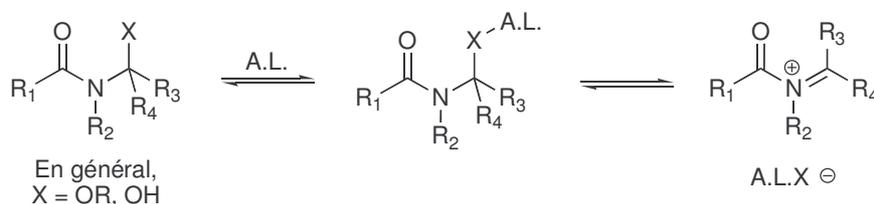


Schéma 63

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 imide¹¹⁷ (avec contrôle du groupe CO affecté). Cette technique semble plutôt adaptée aux systèmes cycliques. Plus récemment, des méthodes organométalliques telles que l'amidopalladation d'alkoxyallènes¹²⁰ ont été utilisées pour obtenir de tels précurseurs. Des variantes où X = OSiR₃ ont également été récemment développées.¹²¹ Dans certains cas, des hétéroatomes autres que l'oxygène (tels que du sélénium, du soufre) sont employés.^{37,122}

L'espèce *N*-acyliminium peut aussi être générée à partir d' α -aminonitriles par départ de l'ion cyanure induit par un acide de Lewis.¹²³

Les méthodes d'oxydation électrochimiques ont également souvent été utilisées pour la formation d'intermédiaires *N*-acyliminiums et appliquées en synthèse.^{118,124} Elles s'avèrent particulièrement utiles pour préparer des ions *N*-acyliminiums dont le carbone électrophile est hautement substitué. Le plus souvent, les cations *N*-acyliminiums obtenus par cette méthode sont piégés par un alcool sous forme d' α -alkoxyamides, ce qui revient au cas exposé sur le schéma 63.

¹²⁰ (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.

¹²¹ 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.

¹²² Meza-León, R. L.; Crich, D.; Bernès, S.; Quintero, L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3976-3978.

¹²³ Husson, H.-P.; Royer, J. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 383-394.

¹²⁴ (a) Okita, M.; Wakamatsu, T.; Ban, Y. *Heterocycles.* **1983**, *20*, 401-404. (b) Cushman, M.; Dekow, F.; W. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1435-1439.

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

b. Amidoalkylation intramoléculaire

Pour la synthèse de la quinocarcine **1**, parmi les nucléophiles utilisables pour effectuer 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 I constituent un exemple de cyclisation avec un méthylène activé.²⁴ 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 alkoxy lactames et en présence d'acide de Lewis (Schéma 64).^{91,96}

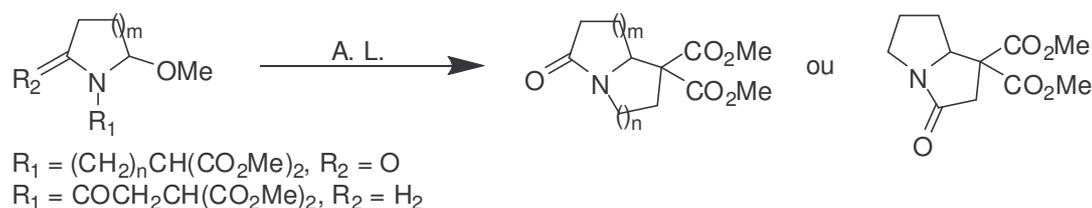


Schéma 64

Plusieurs exemples sont également disponibles en version intermoléculaire, décrits dans les travaux de Kraus⁹² et Nyberg.¹²⁵

Dans notre cas, la cyclisation de type Mannich intramoléculaire comporte plusieurs étapes difficiles. Après couplage peptidique entre les synthons **178** et **114**, l'ouverture du lactol **111** résultant catalysée par l'acide de Lewis doit permettre la formation de l'hémiacétal **229**. Ce dernier se transforme en espèce électrophile réactive, l'ion *N*-acyliminium **230**, qui doit être attaqué par le méthylène activé du malonate (Schéma 65).

¹²⁵ Malmberg, M.; Nyberg, K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 167-168.

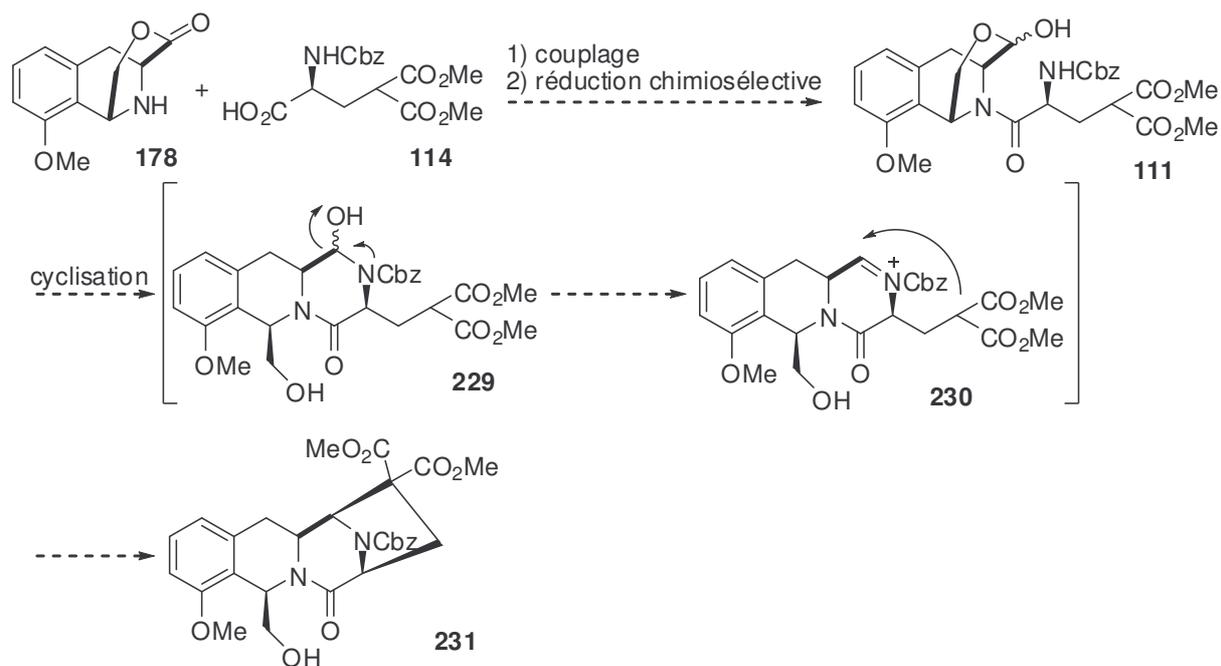


Schéma 65

c. Couplage peptidique

Comme vu précédemment, des travaux sur la synthèse de la lémonomycine **3** ont été menés parallèlement à la synthèse de la quinocarcine **1** (Figure 16). L'étape de cyclisation intramoléculaire de type Mannich qui permet la mise en place du motif tétracyclique est commune aux deux stratégies. Alors que nous débutons les premiers essais de couplage peptidique entre la tétrahydroisoquinoléine **178** et l'acide aminé **114** (amide **112** obtenu en présence d'HATU avec un rendement 52 %), les essais de cyclisation pour aboutir au tétracycle de la lémonomycine **3** ont mis en évidence la non-réactivité du malonate vis-à-vis de l'espèce *N*-acyliminium issue du lactol **232**.

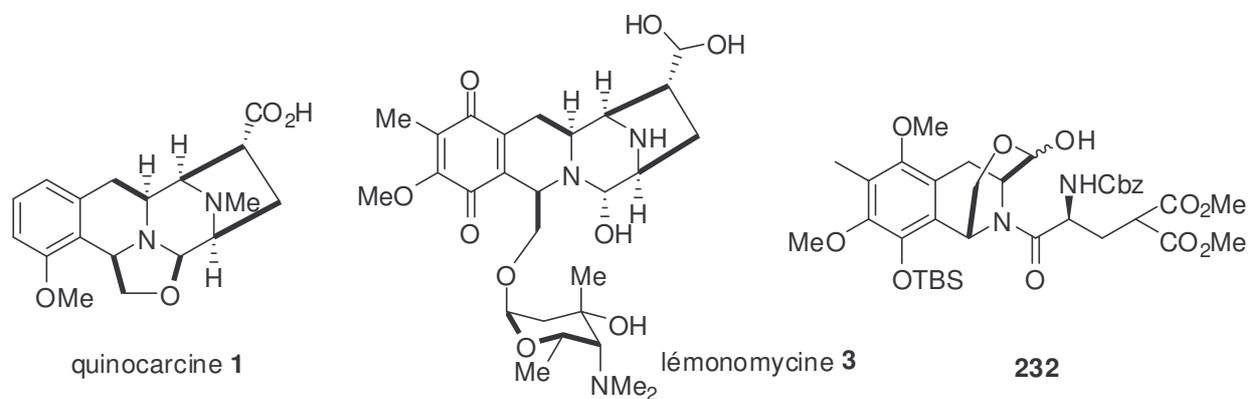


Figure 16

Les travaux suivants ont été réalisés par Cédric Couturier (Schéma 66).

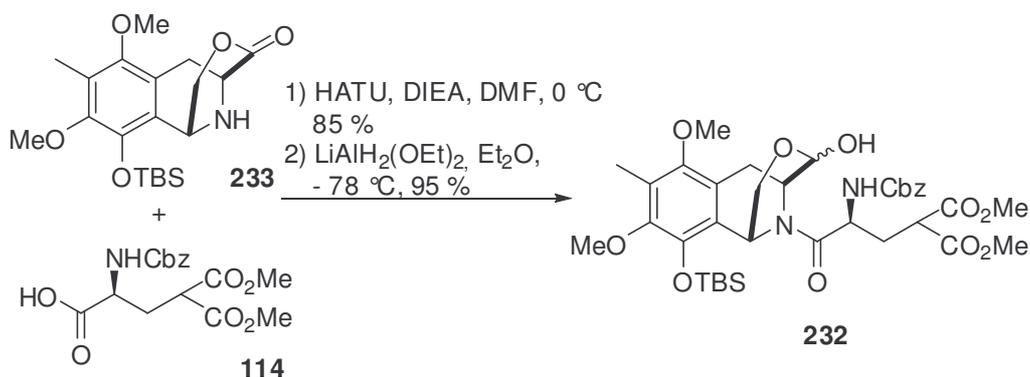


Schéma 66

Le couplage de type peptidique des synthons **233** et **114** a été effectué en présence de l'agent de couplage *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium-hexafluorophosphate (HATU)¹²⁶ qui a donné le meilleur rendement (en comparaison à l'EDCI et au DEPBT) (Figure 17).

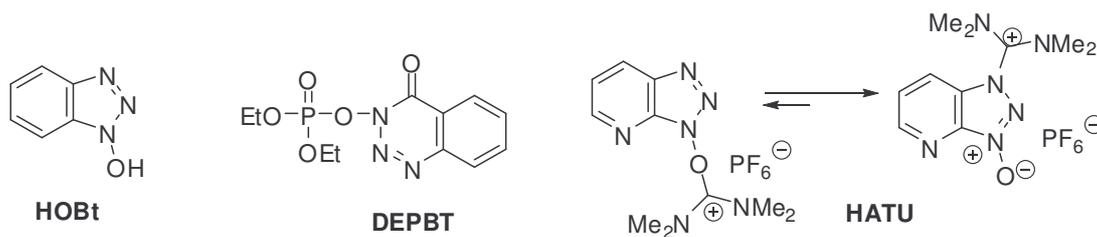


Figure 17

La réduction chimiosélective de la lactone résultante en utilisant les conditions développées par Brown, à savoir l'utilisation de LiAlH₂(OEt)₂ préparé *in situ* à partir de LiAlH₄ et d'acétate d'éthyle (Schéma 67), permet d'obtenir le lactol **232** avec un rendement allant jusqu'à 95 % (Schéma 66).¹²⁷

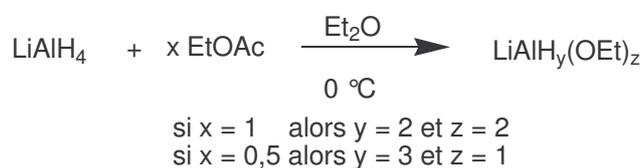


Schéma 67

¹²⁶ Carpino, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4397-4398.

¹²⁷ (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.

Pour effectuer l'étape de cyclisation, différents acides de Lewis (TiCl_4 ,¹²⁸ AlCl_3 , SnCl_4 , $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, TiCl_4 et pyridine, ...) ont été utilisés. Aucun n'a permis d'isoler de produit cyclisé. Seul l'acide de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ a permis d'isoler le composé **237** avec un rendement de 42 % (Schéma 68). L'obtention de celui-ci peut s'expliquer par le mécanisme réactionnel présenté sur le même schéma. L'ouverture du lactol **232** par l'acide de Lewis est effective et permettrait d'obtenir l'intermédiaire de type aminoré **234**. Ce dernier serait transformé en ion *N*-acyliminium **235**. Bien que cet électrophile soit très réactif, le malonate ne semble pas être assez nucléophile pour effectuer la cyclisation désirée. Finalement un équilibre entre l'ion *N*-acyliminium et l'énamine par échange protique générerait l'énamide **236**. Ce dernier peu stable subirait une isomérisation de la double liaison en position benzylique plus stable pour conduire au composé **237**.

Des résultats similaires ont déjà été observés par Hiemstra.¹²⁹ Dans le cas de réaction de cyclisation de *N*-acyliminiums 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 à la formation d'énamides.

Des conditions plus dures ont été testées afin de pallier la non-réactivité du malonate (conditions visant à augmenter la concentration d'énol par rapport à celle de l'intermédiaire *N*-acyliminium ou conditions drastiques (chauffage avec l'acide de Lewis)); mais la cyclisation n'a pas été observée. Une autre hypothèse expliquant l'absence de cyclisation pourrait résider dans la difficulté à former le centre quaternaire au pied du malonate.

¹²⁸ (a) Shono, T.; Matsumura, Y.; Uchida, K.; Tsubata, K.; Makino, A. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 300-304. (b) Suresh, S.; Periasamy, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6291.

¹²⁹ Hiemstra, H.; Klaver, W. J.; Speckamp, W. N. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1151-1153.

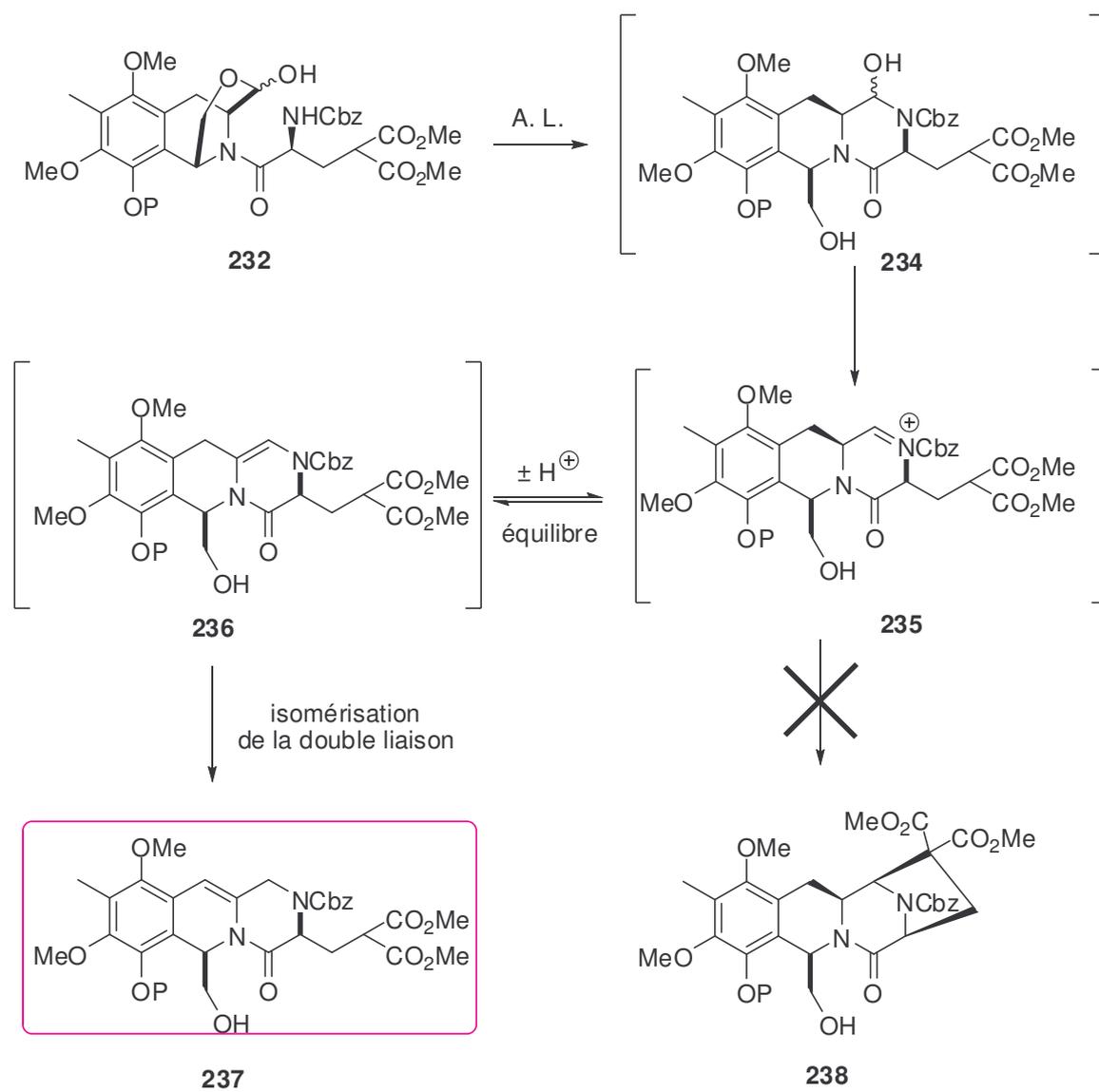


Schéma 68

Ces travaux ont récemment fait l'objet d'une publication.¹³⁰

¹³⁰ Couturier, C.; Schlama, T.; Zhu, J. *Synlett*. **2006**, *11*, 1691-1694.

Conclusion du chapitre II

La première stratégie qui s'appuie sur une cyclisation d'un malonate sur un *N*-acyliminium n'a pas permis de synthétiser la structure tétracyclique désirée correspondant à la future lémonomycine **3**. Or, les structures lactols intermédiaires précédant la cyclisation de type Mannich pour la quinocarcine **1** et pour la lémonomycine **3** sont très proches. Devant l'échec de la cyclisation intramoléculaire du composé **232**, qui semble provenir d'une trop faible nucléophilie du malonate, nous avons préféré nous orienter le plus rapidement possible vers l'utilisation d'un acide aminé comportant un autre motif nucléophile, à savoir la fonction énamide. Cette deuxième stratégie exploite la tétrahydroisoquinoléine **178** qui a pu être synthétisée de façon efficace en utilisant les réactions-clé d'alkylation énantiosélective et de Pictet-Spengler.

D'autre part, bien que l'acide γ -carboxy-L-glutamique (L-Gla) **114** ne puisse pas être directement exploité pour nos travaux, nous avons mis au point au laboratoire une voie de synthèse asymétrique de celui-ci.

CHAPITRE III

DEUXIEME STRATEGIE : UTILISATION D'UN
ENAMIDE

CHAPITRE III : DEUXIEME STRATEGIE : UTILISATION D'UN ENAMIDE**I. Présentation du projet de synthèse**

Comme vu précédemment, dans la stratégie initialement envisagée, deux problèmes difficilement dissociables se sont posés lors de la réaction de cyclisation intramoléculaire de type Mannich. En effet, au cours de cette réaction multi-étapes, nous avons constaté, d'une part, l'absence de réactivité du malonate et d'autre part, la désactivation de l'espèce *N*-acyliminium par isomérisation irréversible de la double liaison. A ce stade, il est difficile de savoir si l'absence de cyclisation provient d'une trop faible nucléophilie du malonate ou d'une contrainte stérique trop grande. Dans cette deuxième approche, nous avons choisi d'utiliser comme nucléophile la fonction énamide qui sera substituée à l'entité malonate dans l'acide aminé précurseur du cycle pyrrolidine **D**. Une rétrosynthèse est présentée sur le schéma 69 (Voie A). Parallèlement à cette stratégie intramoléculaire similaire à celle présentée dans le chapitre II, une stratégie intermoléculaire est également envisagée (Schéma 69, Voie B). Dans celle-ci, le cycle **D** de la quinocarcine **1** serait construit avant le cycle pipérazine **C**.

Deux types d'énamides devront donc être respectivement synthétisés. Dans la voie A, l'énamide **241** devra posséder l'acide libre et l'amine monoprotégée alors que dans la voie B, l'énamide **245** devra posséder l'amine libre et l'alcool primaire protégé.

Quelques aménagements fonctionnels seront effectués sur la tétrahydroisoquinoléine **176** afin d'obtenir des composés de type **242**.

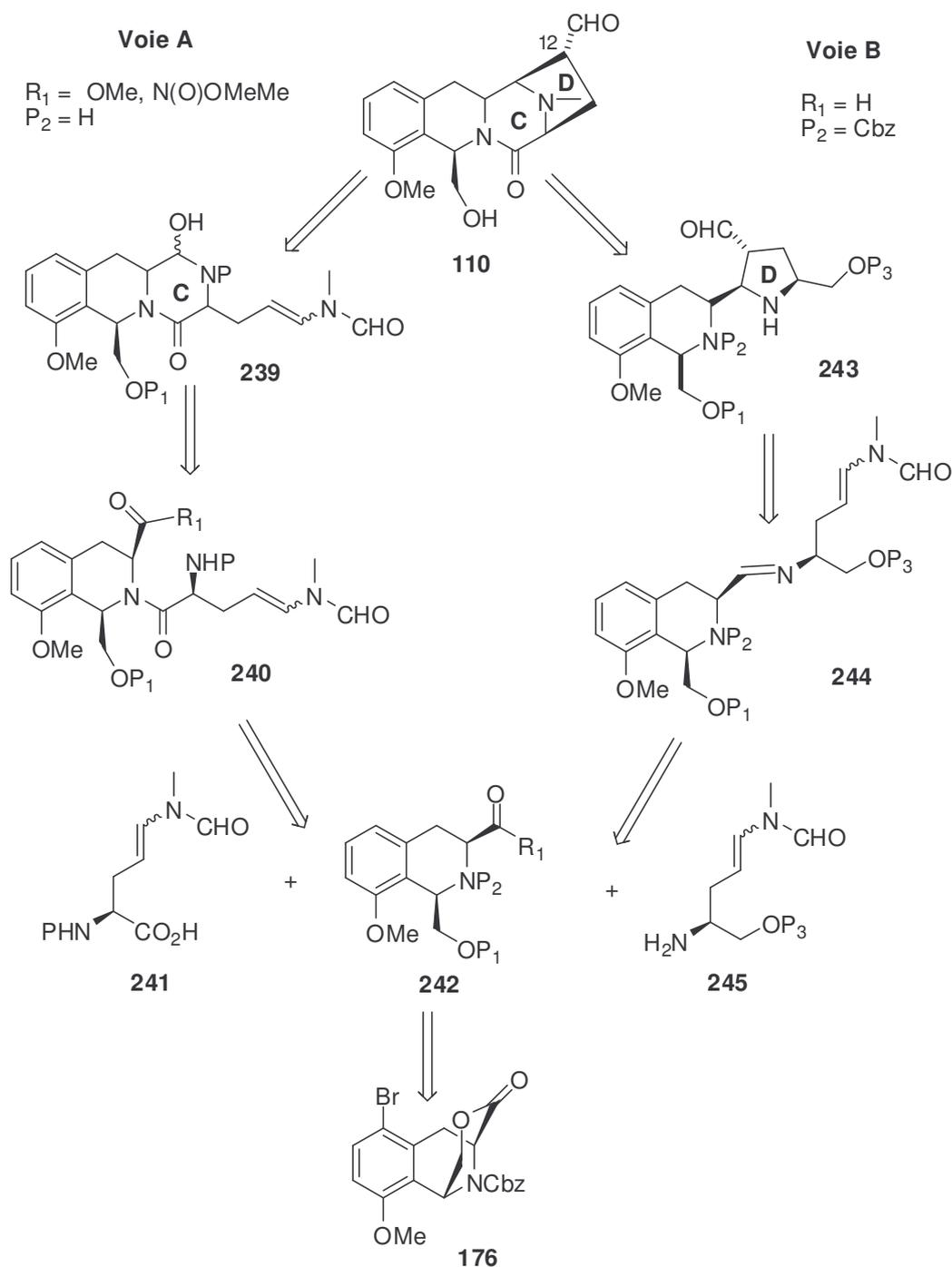


Schéma 69

Pour les deux voies A et B, la simple hydrolyse du *N*-acyliminium (**246** ou **247**) résultant de l'attaque de l'énamide sur l'espèce électrophile en présence d'un acide de Brönsted ou de Lewis (**239** ou **244**) permet d'accéder directement à l'aldéhyde, précurseur de l'acide en C-12 de **1** (Schéma 70).

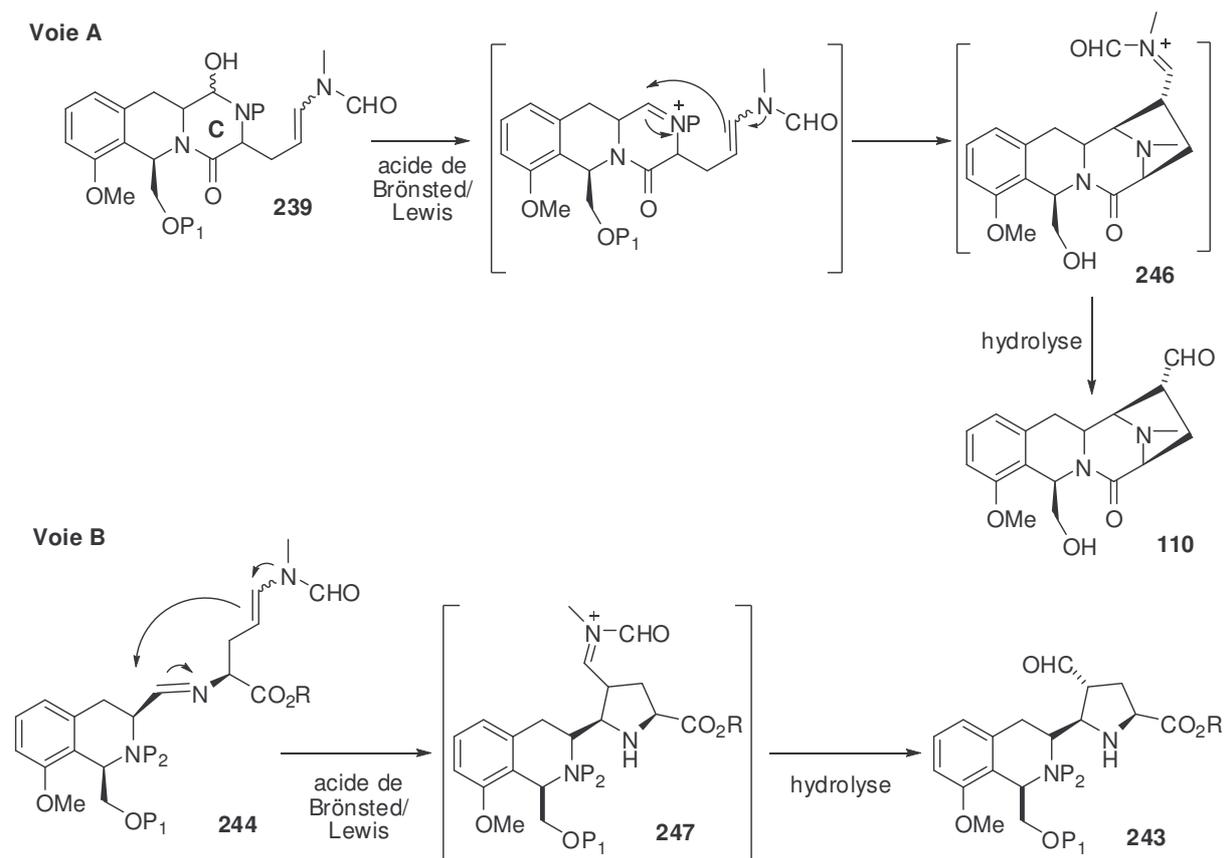


Schéma 70

II. Utilisation des énamides en tant que nucléophiles

II-A. Les énamides

Les énamines présentent un potentiel d'utilisation important en synthèse organique. Bien qu'ayant une faible stabilité thermique et étant assez difficiles d'accès,¹³¹ de nombreuses revues décrivent leur utilisation en tant que nucléophiles.¹³²

Les énamides (*N*-vinylamides) et èncarbamates, considérés comme des énamines désactivées, possèdent une réactivité ambivalente, à la fois électrophile sur le carbone en α et

¹³¹ (a) Ripoll, J.; Lebrun, H.; Thuillier, A. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2497. (b) Tomoda, S.; Matsumoto, Y.; Takeuchi, Y.; Nomura, Y. *Chem. Letters* **1986**, 1193-1196.

¹³² (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. (g) Notz, W.; Tanaka, F.; Barbas, C. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 580-591.

nucléophile sur le carbone en β (Figure 18). Une fois activés, ils ont une réactivité similaire aux énamines mais présentent l'avantage d'être beaucoup plus stables et donc plus facilement manipulables. Le groupement acyle attaché à l'azote a deux effets : d'une part il stabilise la fonction énamide et d'autre part, il augmente sa réactivité en présence d'acide de Lewis ou de Brønsted sur des espèces électrophiles. En revanche, les énamides sont stables dans des conditions neutres et basiques.

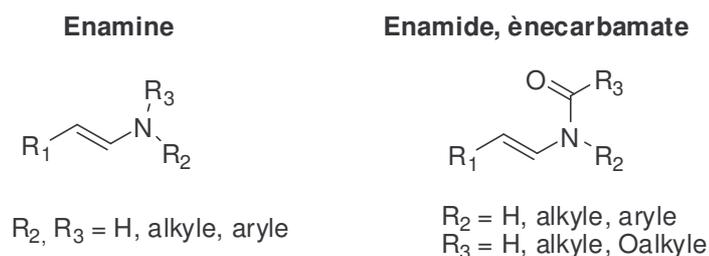


Figure 18

Même s'ils peuvent être facilement préparés, manipulés et stockés à température ambiante,¹³³ l'utilisation des énamides, étudiés depuis plus d'une vingtaine d'années, est longtemps restée limitée¹³⁴ et les exemples d'additions nucléophiles d'énamides ou d'ènecarbamates sont peu nombreux (Schéma 71, Eq 2).¹³⁵ En revanche, leur emploi en tant qu'équivalent d'ion *N*-acyliminium a beaucoup été développé (Schéma 71, Eq 1).¹³⁶ En présence d'un acide de Brønsted, la protonation du carbone en β conduit à l'ion *N*-acyliminium correspondant qui peut subir une hydrolyse de la double liaison pour générer des composés carbonylés et des amides ou bien réagir avec une variété de nucléophiles possédant le plus souvent un oxygène, un soufre, ou une insaturation π .

Récemment, les énamides ainsi que les ènecarbamates ont connu un regain d'intérêt avec la découverte des salicylihalamides (Schéma 74, composé 262), famille de produits naturels antitumoraux qui contiennent une chaîne énamide hautement insaturée.¹³⁷

¹³³ (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.

¹³⁴ (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.

¹³⁵ 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.

¹³⁶ (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.

¹³⁷ Wang, X.; Porco, J. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8215-8221 et références citées.

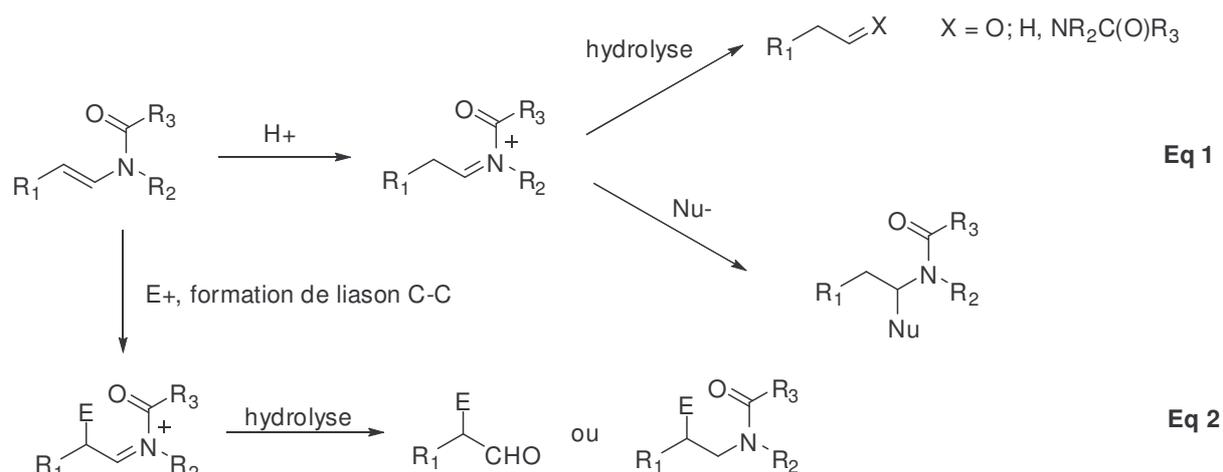


Schéma 71

Les énamides et èncarbamates en tant que nucléophiles constituent d'intéressants intermédiaires synthétiques pour la polymérisation,¹³⁸ les cycloadditions [4+2],¹³⁹ les réactions de couplage,¹⁴⁰ les oléfinations de Heck,¹⁴¹ les halogénations,¹⁸ les réactions de métathèse¹⁴² ou les hydrogénations asymétriques.¹⁴³ Ils ont aussi été utilisés dans des réactions de photocyclisation pour générer des hétérocycles.¹⁴⁴

Au cours de nos travaux exploitant le motif énamide comme nucléophile dans la réaction de type Mannich, deux groupes ont rapporté l'addition d'énamides/èncarbamates sur des espèces électrophiles en présence d'acides de Lewis.

Ainsi, l'équipe de Kobayashi a réalisé des additions énantiosélectives d'énamides/èncarbamates sur des imines et des aldéhydes catalysées par un complexe « diamine chirale-cuivre » (Schéma 72).¹⁴⁵ A partir d'aldéhydes, d'imines ou de glyoxylate d'éthyle **248**, une addition d'énamides ou d'èncarbamates **249** a été effectuée en présence

¹³⁸ Lorenz, D. H. *Encycl. Polym. Sci. Technol.* **1971**, 14, 239-251.

¹³⁹ (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.

¹⁴⁰ Roff, G. J.; Lloyd, R. C.; Turner, N. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4098-4099.

¹⁴¹ Willians, C. E.; Mulder, C. A.; de Vries, J. G.; de Vries, H. M. *J. Organomet. Chem.* **2003**, 69, 494-497.

¹⁴² Kinderman, S.; Maarseveen, J.; Shoemaker, H.; Hiemstra, H.; Rutjes, F. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2045.

¹⁴³ (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.

¹⁴⁴ (a) Ninomiya, I.; Naito, T. *Heterocycles*, **1981**, 15, 1433-1462. (b) Bach, T.; Schröder, J. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1265-1273.

¹⁴⁵ (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.

d'un catalyseur de type diamine **250** ou diimine **251** et d'une quantité catalytique de sel de cuivre. Ainsi, des composés de type α -alkyl- β -hydroxy imines **252** ou cétones **253** sont obtenus après hydrolyse avec de bons excès énantiosélectifs et diastéréosélectifs. Différents énamides et èncarbamates ont été utilisés dans cette addition énantiosélective mais il est à noter que les composés comportant un méthyle comme groupement R_3 se sont avérés peu réactifs pour ce type de réactions (Schéma 72).

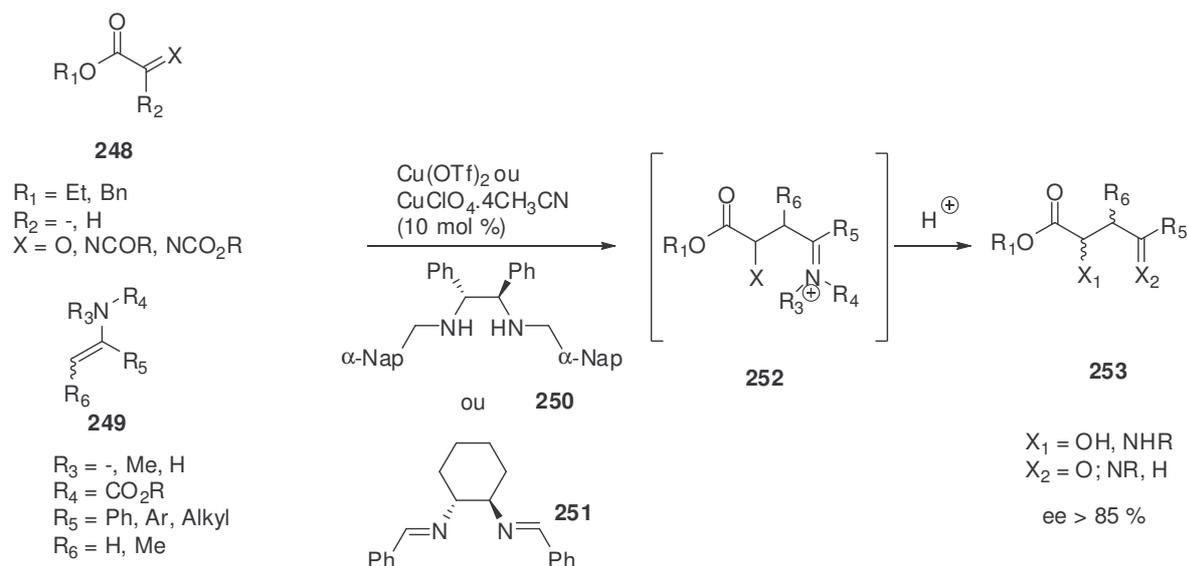
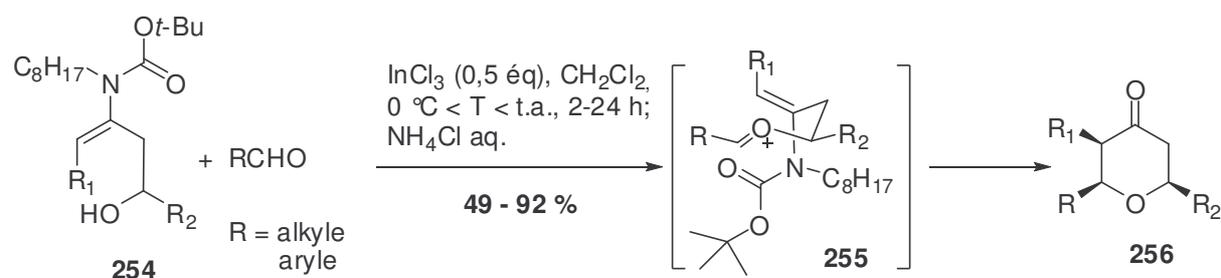


Schéma 72

L'équipe de Funk a rapporté la formation de tétrahydropyranes **256** *via* la cyclisation de Prins par addition d'èncarbamates **254** sur des ions oxocarbéniums en présence d'une quantité catalytique d'acide de Lewis (Schéma 73).¹⁴⁶ La cyclisation de Prins donne de bons à très bons rendements pour des aldéhydes aliphatiques et aromatiques. Si la réaction a également lieu en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, de triflate de bismuth et de triflate de triméthylsilyle, c'est avec le chlorure d'indium que les meilleurs rendements sont observés.



¹⁴⁶ Cossey, K.; Funk, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12216-12217.

Schéma 73

II-B. 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.

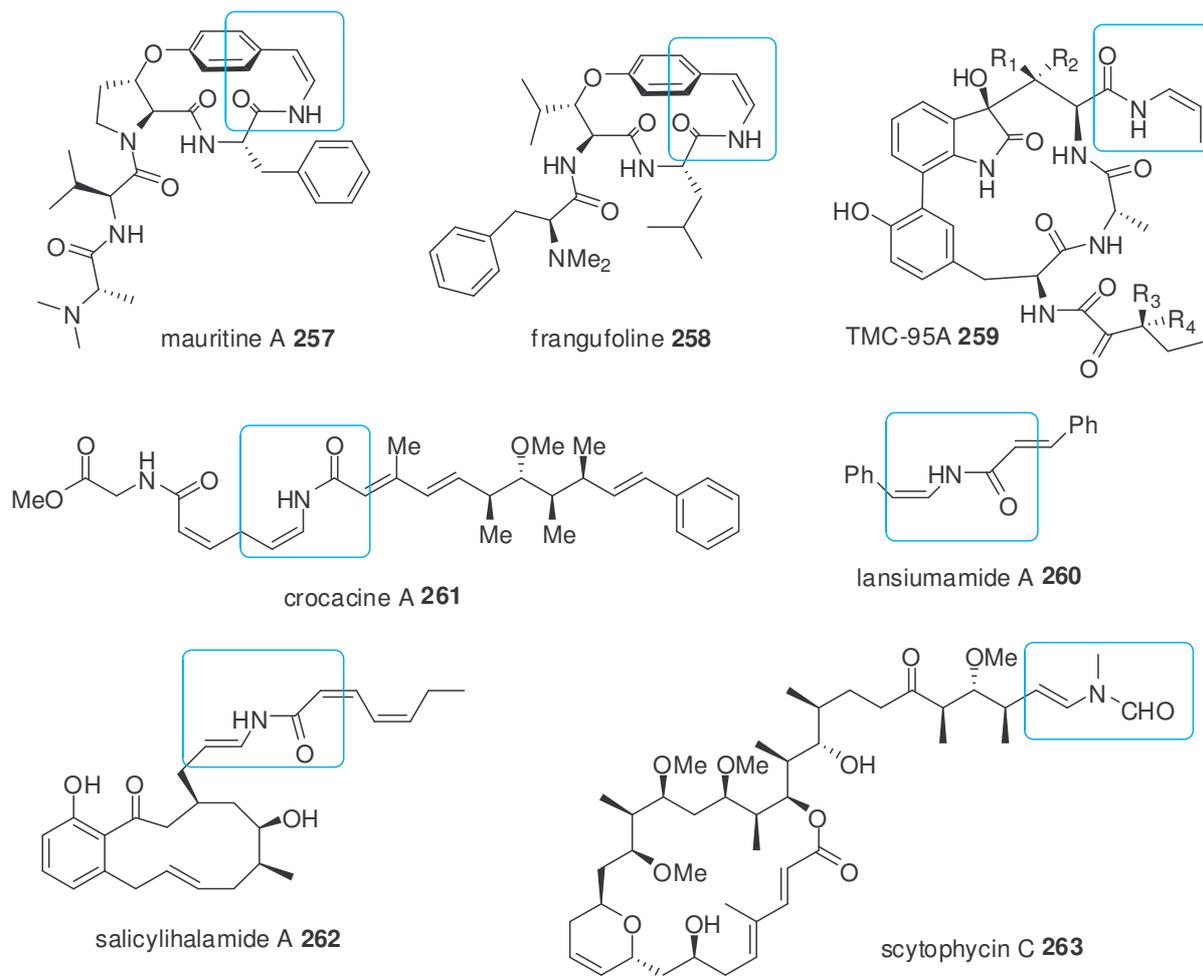


Schéma 74

On peut citer par exemple des composés tels que la mauritine A **257**,¹⁴⁷ l'inhibiteur de protéase TMC-95A **259**,¹⁴⁸ la lansiumamide A **260**,¹⁴⁹ le composé **261** appartenant à la famille des crocacines,¹⁵⁰ les antitumoraux salicyllihalamides (composé **262**)¹⁵¹ ou la scytophycine C

¹⁴⁷ (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.

¹⁴⁸ 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.

¹⁴⁹ Stefanuti, I.; Smith, S. A.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3735-3738.

¹⁵⁰ Dias, L.; Oliveira, L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3951-3954.

263¹⁵² (Schéma 74). On trouve également le motif énamide dans des médicaments synthétiques ayant des propriétés sédatives,¹⁵³ cytotoxiques¹⁵⁴ ou anti-inflammatoires.¹⁵⁵ Des études sur la relation structure-activité menées entre autres sur le salicylihalamide A **262** ainsi que sur la franguloline **258** ont démontré le rôle essentiel de la fonction énamide.^{147b}

II-C. Synthèses d'énamides

De nombreuses méthodes ont été décrites pour la synthèse d'énamides et sont résumées dans le schéma 75. Les premières méthodes mises au point nécessitaient des conditions dures qui limitaient la nature des groupements fonctionnels sur les substrats de départ. Depuis quelques années, on a vu se développer des méthodes plus douces comme des réactions de couplage croisé utilisant des métaux de transition tels que le palladium et le cuivre.

La voie 1 décrit une réaction de type Peterson à partir de dérivés amido *N*-[C,C-(bis(triméthylsilyl)]méthyles en présence de Bu₄NF pour obtenir majoritairement les énamides *Z*.¹⁵⁶ Une acylation d'imines ainsi que des méthodes apparentées ont souvent été utilisées pour la synthèse d'énamides (Voie 2).¹⁵⁷ Plus récemment, Porco a décrit une méthode s'appuyant sur la réaction de Takai qui donne accès à des iodures vinyliques, qui sont ensuite couplés avec un amide en présence de cuivre pour fournir des énamides (Voie 3).¹⁵⁸ Des réactions de couplage similaires ont été développées mettant en jeu des triflates, des halogénures et des éthers vinyliques substitués (Voie 3).¹⁵⁹ L'année dernière, l'équipe de

¹⁵¹ Yet, L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 4283-4306.

¹⁵² Nakamura, R.; Tanino, K.; Miyashita, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3583-3586 et references citées.

¹⁵³ Han, Y. N.; Kim, G.-Y.; Han, H. K.; Han, B. H. *Arch. Pharmacol. Res.* **1993**, *16*, 289.

¹⁵⁴ Toske, S. G.; Jensen, P. R.; Kaufman, C. A.; Fenical, W. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13459-13466.

¹⁵⁵ 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.

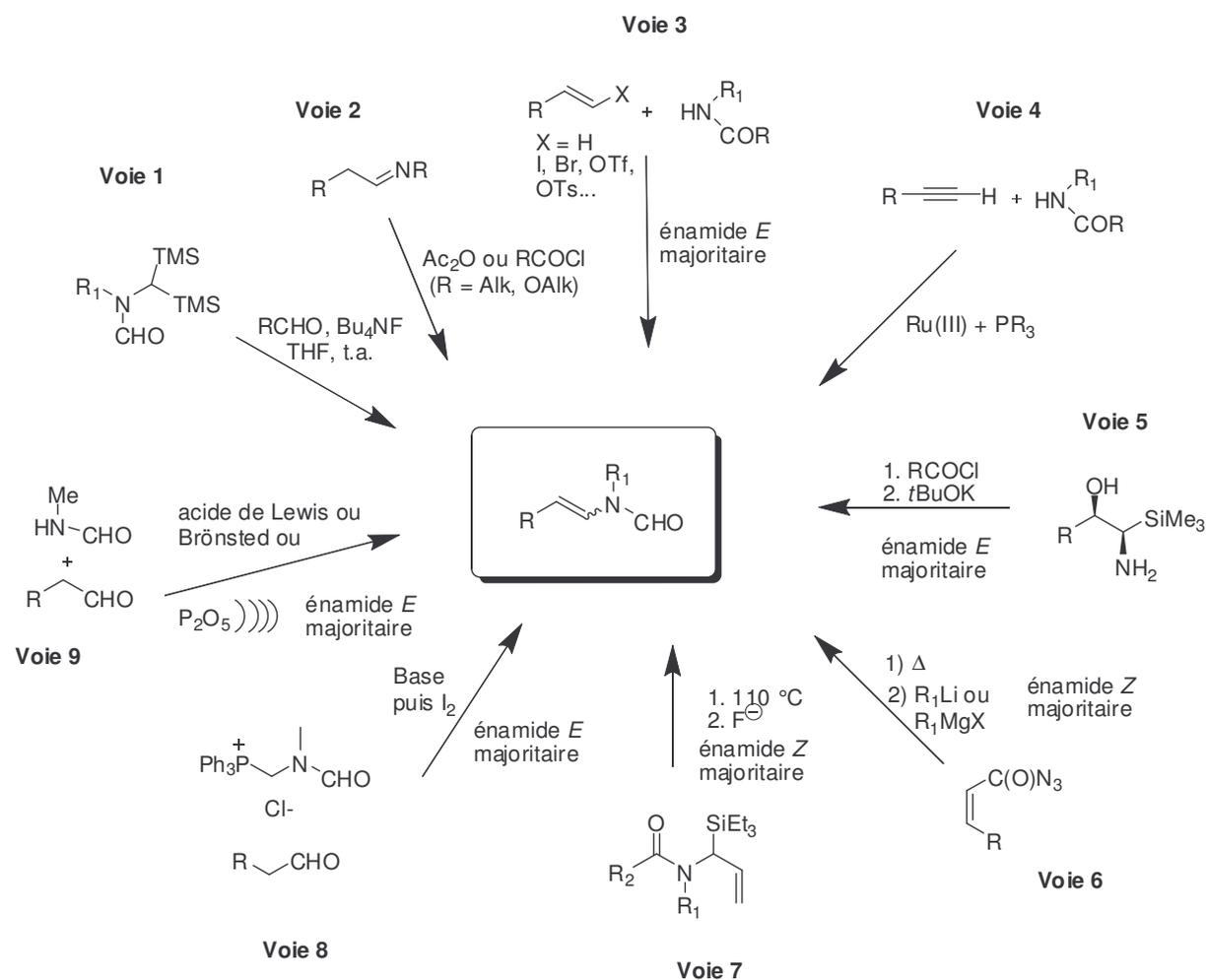
¹⁵⁶ Palomo, C.; Aizpura, J. M.; Legido, M.; Picard, J. P.; Dunogues, J.; Constantieux, T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3903-3906.

¹⁵⁷ (a) Lenz, G. R. *Synthesis* **1978**, 489-518. (b) Oppolzer, W.; Bieber L.; Francotte, E. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *47*, 4537-4540. (c) Stille, J. K.; Becker, Y. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2139-2145. (d) Meuzelaar, G. J.; Van Vliet, M. C. A.; Neeleman, E.; Maat, L.; Sheldon, R. A. *Liebigs Ann.* **1997**, 1159-1163. (e) Murai, T.; Kasai, Y.; Ishihara, H.; Kato, S. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5542-5545. (f) cf. 144b (g) Schulz, R. C.; Hartmann, H. *Monatsh. Chem.* **1961**, *92*, 303. (h) Breederveld, H. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1960**, *79*, 401. (i) Meth-Cohn, O.; Westwood, K. T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 1173-1182. (j) Burk, M. J.; Casy, G.; Johnson, N. B. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6084-6085.

¹⁵⁸ (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.

¹⁵⁹ (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. (e) Klapars, A.; Campos, K.;

Goossen a mis au point la synthèse d'énamides par addition anti-Markovnikov d'amides sur des alcynes catalysée par un complexe de Ru (III).¹⁶⁰ Cette méthode est particulièrement efficace en terme d'économie d'atomes (Voie 4).



Récemment, Fürstner a décrit une méthode s'appuyant sur des travaux de Tomoda et permettant de synthétiser des énamides *E* par une succession d'étapes (Voie 5).¹⁶¹ Une époxydation 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 correspondants.

Chen, C.; Volante, R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1185-1188. (f) Dehli, J.; Legros, J.; Bolm, C. *Chem. Comm.* **2005**, 973-986.

¹⁶⁰ (a) Goossen, L.; Rauhaus, J.; Deng, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4042-4045. (b) Kondo, T.; Tanaka, A.; Kotachi, S.; Watanabe, Y. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1995**, 413-414.

¹⁶¹ (a) Fürstner, A.; Brehm, C.; Cancho-Grande, Y. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3955-3957. (b) Tomoda, S.; Matsumoto, Y.; Takeuchi, Y.; Nomura, Y. *Chemistry Letters* **1986**, 1193-1196.

Ensuite, une acylation de l'amine suivie d'une élimination de type Peterson conduit aux énamides *E*.

La voie 6 décrit l'attaque d'un organolithien ou d'un organomagnésien sur un isocyanate vinylique, issu d'un réarrangement de Curtius d'un acyl-azoture α,β -insaturé, pour conduire majoritairement aux énamides *Z*.¹⁶²

Danishefsky a décrit une méthode pour obtenir des énamides *Z* par un réarrangement thermique (Voie 7).¹⁶³

Plusieurs exemples s'appuient sur des oléfination de type Wittig ou Horner-Wadsworth-Emmons utilisant des sels de phosphonium comportant en β un motif amide ou carbamate (Voie 8).¹⁶⁴ L'oléfination de Horner-Wadsworth-Emmons fournit généralement une moins bonne stéréosélectivité ainsi que de moins bons rendements en comparaison avec l'oléfination de Wittig, qui fournit majoritairement le produit d'oléfination *Z*. Une isomérisation de la double liaison est possible en présence d'iode et en absence de lumière pour obtenir l'énamide *E* exclusivement.

Enfin, la condensation d'un aldéhyde avec différents formamides en présence d'acide de Lewis, de Brønsted ou par ultrasons permet d'obtenir des énamides *E* majoritairement (Voie 9).¹⁶⁵

III. Résultats et discussions

III-A. Synthèse de tétrahydroisoquinoléines de type 242

L'hydrogénolyse de la tétrahydroisoquinoléine **176** en lactone **178** étant non reproductible (cf Chapitre II ; II-B-2.d), nous avons procédé à quelques aménagements fonctionnels de celle-ci afin d'accéder aux tétrahydroisoquinoléines de type **242** pour les voies intra et intermoléculaires (**Figure 19**).

¹⁶² (a) Kuramochi, K.; Watanabe, H.; Kitahara, T. *Synlett* **2000**, 397-399. (b) Snider, B. B.; Song, F. *Org. Lett.* **2000**, 2, 407-408.

¹⁶³ Lin, S.; Yang, Z.-Q.; Kwok, B.; Koldobskiy, M.; Crews, C.; Danishevsky, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 6347-6355.

¹⁶⁴ (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. (c) Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudeon, P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 9, 1479-1482.

¹⁶⁵ (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.

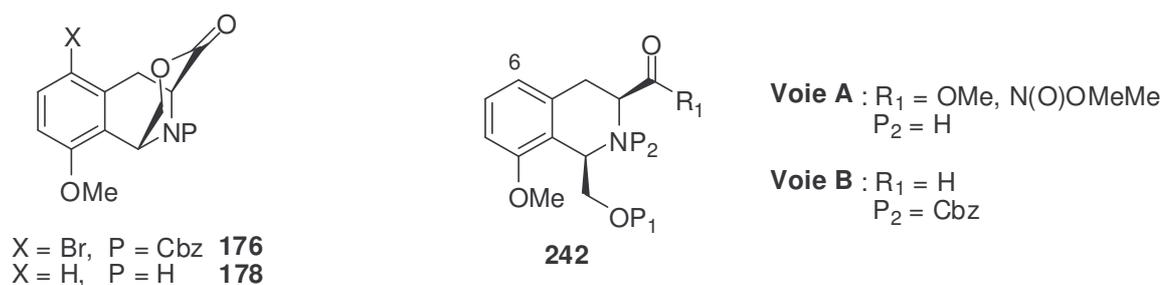


Figure 19

III-A-1. Ouverture de la lactone

La lactone **176** étant instable dans des conditions d'hydrogénolyse, nous avons envisagé son ouverture avant de déprotéger la position C-6 et l'amine. L'ouverture de la lactone, effectuée en présence d'un excès de chlorure de thionyle dans le méthanol, n'est pas satisfaisante. Comme le composé déprotégé **178**, le composé **264** est en équilibre avec la forme cyclique **176** (Schéma 76). L'ajout d'un fort excès de chlorure de thionyle ainsi qu'un temps prolongé (1 à 2 jours) n'ont pas permis de déplacer cet équilibre. De plus, les rendements en ester méthylique **264** sont aléatoires.

Depuis leur préparation en 1981,¹⁶⁶ les amides de Weinreb ont prouvé leur efficacité en tant que précurseurs d'aldéhydes et de cétones.¹⁶⁷ Nous appuyant sur une procédure simple décrite par l'équipe de Huang, le composé **176** donne, en présence du complexe (*i*-Bu₂AlH-Me(OMe)NH.HCl) (préalablement formé à partir du sel de la *O,N*-diméthylhydroxylamine et de DIBAL-H) dans du THF, l'amide de Weinreb **265** avec un rendement de 94 %.¹⁶⁸

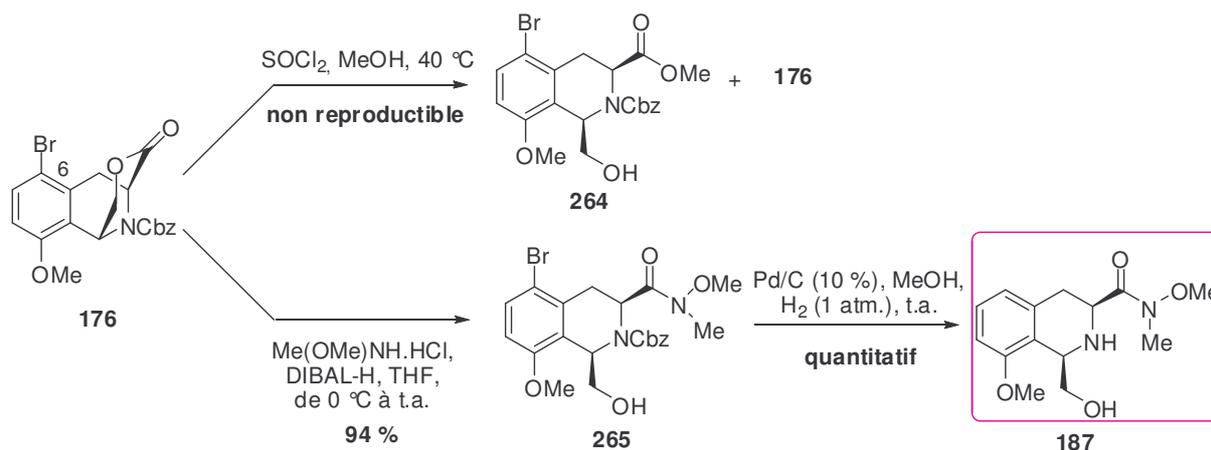


Schéma 76

¹⁶⁶ Nahm, S.; Weinreb, S. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3815-3818.

¹⁶⁷ (a) Pour une revue sur l'utilisation des *N*-méthoxy-*N*-méthylamides, voir : Sibi, M. P. *Org. Prep. Proced. Int.* **1993**, 25, 15-40. (b) White, J.; Tunoori, A.; Georg, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11195-11196.

¹⁶⁸ Huang, P-Q.; Zheng, X.; Deng, X-M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 9039-9041.

Avant de procéder aux aménagements fonctionnels nécessaires pour la préparation des tétrahydroisoquinoléines convenablement protégées pour les voies intra et intermoléculaires, nous nous sommes assurés que l'hydrogénolyse de l'amide de Weinreb **265** pouvait être réalisée avec de bons rendements. En effet, en présence de palladium sur charbon, dans du méthanol sous pression atmosphérique d'hydrogène, le composé **265** conduit à l'aminoalcool **187** avec un rendement quantitatif (Schéma 76).

III-A-2. Protection de l'alcool primaire

a. Protection de l'alcool **265**

Pour la stratégie intramoléculaire, l'amine de la tétrahydroisoquinoléine doit être libre tandis que l'alcool primaire doit être protégé afin d'éviter la réaction de *O*-acylation indésirable lors du couplage peptidique avec l'acide de type **241** (Schéma 69). Pour éviter les problèmes de chimiosélectivité, la protection de l'alcool doit être réalisée avant la déprotection de l'amine (Schéma 77) par un groupement protecteur insensible à des conditions d'hydrogénolyse ou acides. Celle-ci s'est avérée délicate et l'alcool est resté inerte dans de nombreuses conditions. Les différents essais sont résumés dans le tableau 8.

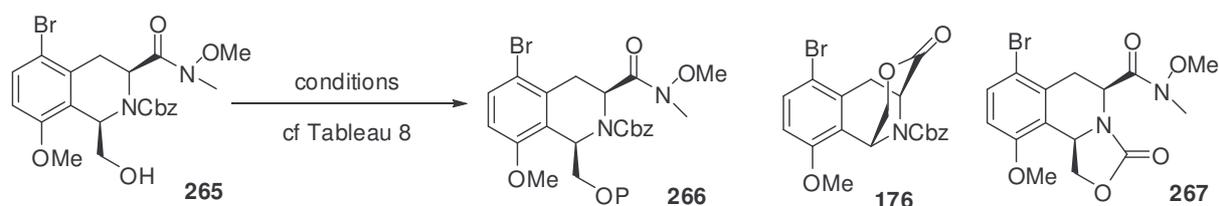


Schéma 77

La protection de l'alcool par un groupement méthoxyméthyl (MOM) s'est avérée impossible. L'utilisation de chlorure de méthoxyméthane en présence de la base de Hünig laisse le composé **265** inchangé (Tableau 8, Entrée 1) alors que l'utilisation de l'hydruire de sodium, base plus forte, entraîne la formation de l'oxazolidinone **267** en même temps qu'une dégradation partielle (Tableau 8, Entrée 2). La cyclisation partielle de **265** sous forme de lactone **176** est observée lorsque du bromure de méthoxyméthane est employé (Tableau 8, Entrées 3 et 4). La protection avec un méthoxyméthyle dans des conditions acides ne donne pas de

réaction (Tableau 8, Entrée 5).¹⁶⁹ L'essai de protection de l'alcool avec un groupement 2,2,2-trichloroéthoxycarbonyl n'a pas permis d'isoler le produit souhaité (Tableau 8, Entrée 7). L'utilisation de conditions acides pour mettre en place le groupement 4-méthoxybenzyle ou le dihydropyrane a seulement favorisé la formation de la lactone **176** (Tableau 8, Entrées 8 et 9). Seul le groupement *tert*-butyldiméthylsilyle a pu être introduit de façon quantitative, mettant ainsi en évidence le fait que l'absence de réactivité de l'alcool primaire n'est pas liée à un éventuel problème d'encombrement stérique (Tableau 8, Entrée 6).

Tableau 8 : conditions de protection de l'alcool primaire **265**

Entrée	Groupement protecteur	Conditions réactionnelles	Résultats
1	MOM	MOMCl, DIEA, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C ou t.a.	Pas de réaction
2	MOM	MOMCl, NaH, Et ₂ O/DMF (4/1), 0 °C	Dégradation + formation de l'oxazolidinone 267
3	MOM	MOMBr, DIEA, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C ou t.a.	265 (19 %) + 176 (25 %)
4	MOM	MOMBr, NaH, Et ₂ O/DMF (4/1), 0 °C	Dégradation + cyclisation
5	MOM	CH ₂ (OMe) ₂ , LiBr, PTSA, t.a.	Pas de réaction
6	TBDMS	TBDMSCl, imidazole, DMF, t.a.	quantitatif
7	Troc	TrocCl, pyridine, THF, 0 °C à t.a.	265 + 176 (rdt nd)
8	MPM	4-méthoxybenzyl 2,2,2-trichloroacétimidate, TfOH, Et ₂ O, t.a.	265 + 176 (rdt nd) + dégradation
9	DHP	DHP, PPTS, DCM, t.a.	265 + 176 (rdt nd)

Une fois l'alcool protégé, l'étape suivante consistait en l'hydrogénolyse du brome et du carbamate Cbz du composé **268** (Schéma 78). Alors que le groupement *tert*-butyldiméthylsilyle est supposé stable dans des conditions d'hydrogénolyse,¹⁷⁰ le composé désilylé **187** a été isolé avec un rendement de 40 % lorsque l'hydrogénolyse du composé **268** a été conduite en présence de 10 % molaire de Pd/C dans du méthanol (Schéma 78).

L'équipe de Sajiki a rapporté en 2000 la déprotection d'éthers *tert*-butyldiméthylsilylés issus d'alcools primaires et secondaires dans des conditions identiques.¹⁷¹ Ils ont constaté que l'utilisation du complexe de palladium sur charbon-éthylènediamine, catalyseur empoisonné plus doux, permettait de réduire considérablement cette déprotection indésirable.¹⁷² Appliquées à notre substrat, ces conditions ne se sont pas révélées satisfaisantes puisque après 24 h, seulement 19 % de produit silylé **269** a été recueilli

¹⁶⁹ Gras, J.-L.; Chang, Y.-K. *Synthesis*, **1985**, 74.

¹⁷⁰ Corey, E.; Venkateswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190.

¹⁷¹ Hattori, K.; Sajiki, H.; Hirota, K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5711-5714.

¹⁷² Sajiki, H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3465-3468.

contre 39 % de produit désilylé **187**. L'utilisation du groupement *tert*-butyldiphénylsilyle plus encombré et connu pour être plus stable que le groupement *tert*-butyldiméthylsilyle s'est avérée inexploitable. En effet, lorsque le composé **270**, obtenu à partir de l'alcool **265** avec un rendement de 69 %, a été mis à réagir dans les conditions d'hydrogénolyse décrites ci-dessus, la désilylation est partielle et le produit silylé **271** n'a été récupéré qu'avec le faible rendement de 26 %.

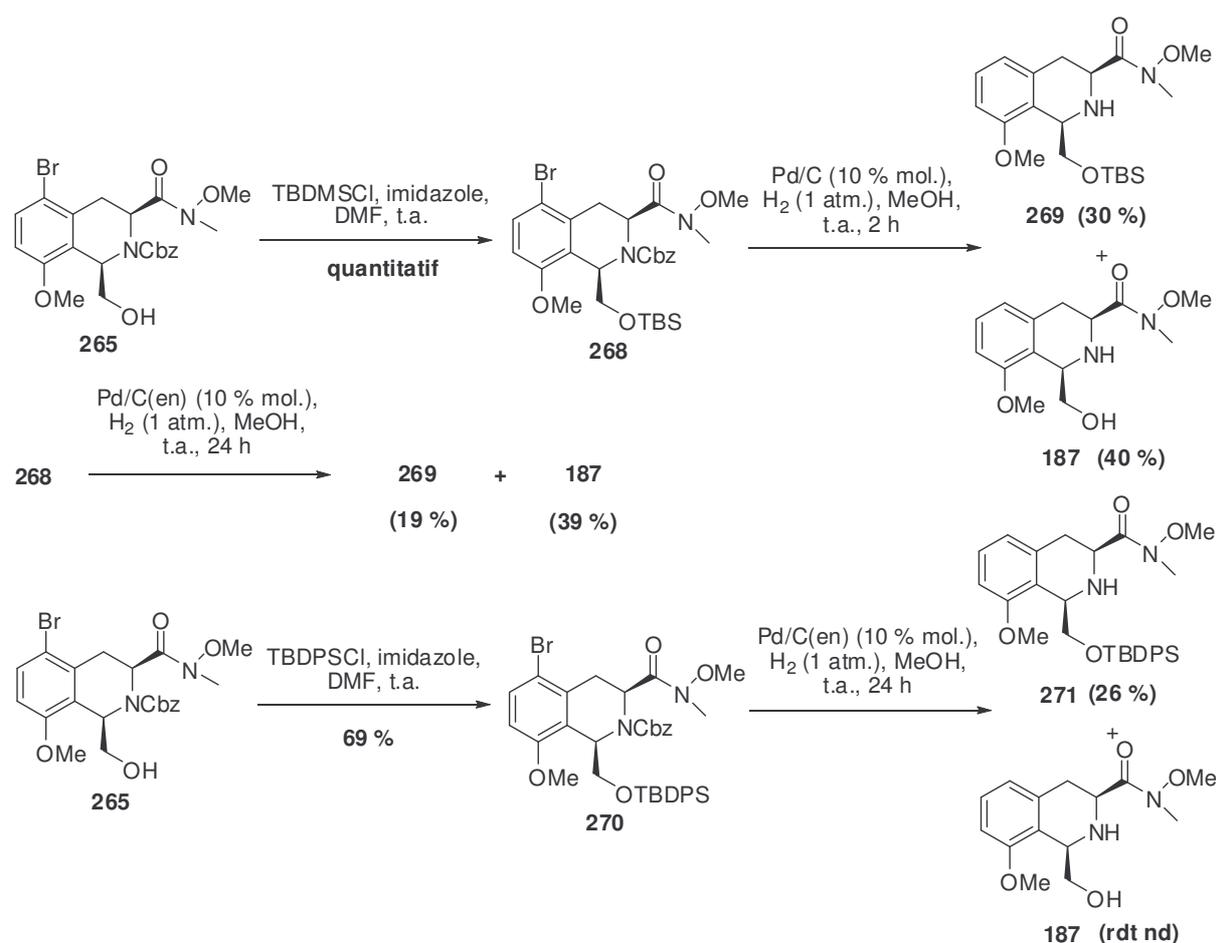


Schéma 78

b. Protection de l'alcool **187**

Face aux difficultés rencontrées pour protéger l'alcool **265**, nous avons décidé d'effectuer la protection de celui-ci après la réaction d'hydrogénolyse, les modifications tant électroniques que stériques résultantes pouvant se révéler favorables.

Le choix du groupement protecteur de l'alcool **187** était alors fortement restreint par la présence de l'amine secondaire libre. Alors que le composé **187** est resté inerte en présence de diisopropyléthylamine et de chlorure de méthoxyméthane, il a été possible de protéger la

fonction alcool avec un groupement *tert*-butyldiphénylsilyle et le composé **271** est isolé avec un rendement de 69 % (Schéma 79). Nous avons préféré utiliser ce groupement silylé plutôt que le *tert*-butyldiméthylsilyle en raison de sa plus grande stabilité vis-à-vis des acides de Lewis et Brønsted que nous serons amenés à utiliser lors de la réaction de type Mannich.

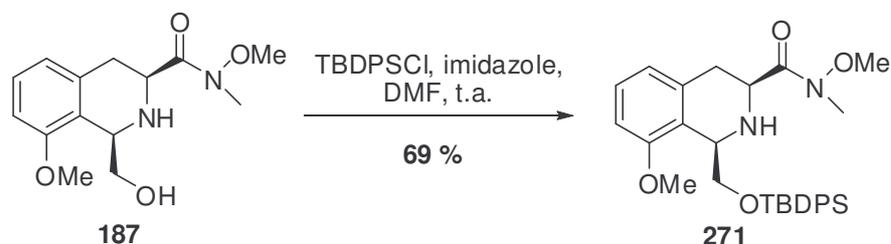


Schéma 79

Au cours des essais laborieux de protection de l'alcool **265**, nous avons trouvé une publication dans laquelle l'utilisation de l'agent de couplage (7-azabenzotriazol-1-yl)oxy)tripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate (PyAOP) a permis de réaliser un couplage peptidique sur un aminoalcool présentant un encombrement stérique très similaire à celui de notre substrat. Les résultats relatifs à la réaction de couplage avec la tétrahydroisoquinoléine **187** sont résumés dans le chapitre IV (cf III-A-2).

III-A-3. Déprotection chimiosélective de brome

Pour la stratégie intermoléculaire, l'amine et l'alcool doivent être protégés. Avant de procéder à l'ouverture de la lactone, nous avons souhaité déprotéger chimiosélectivement le brome (Schéma 80).

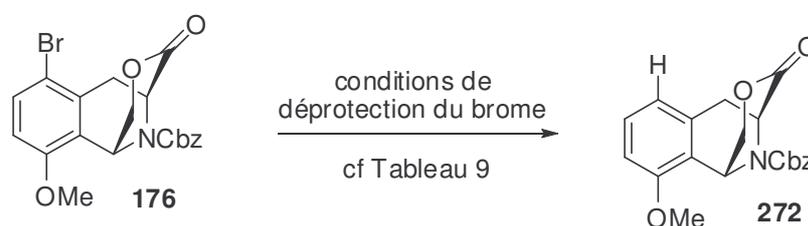


Schéma 80

Dans sa synthèse totale de la (\pm)-quinocarcine, Fukuyama réalise avec un excellent rendement la déprotection du brome sur le composé **32a** avec des conditions radicalaires classiques en présence de tributylétain et de 2,2'-azobisisobutyronitrile (AIBN) à chaud dans du toluène (Schéma 81).

L'utilisation de tributylétain et d'AIBN à 80 °C ne permet qu'une très faible conversion de **176** en **272** (Tableau 9, Entrée 1)¹⁷³. Un chauffage plus fort conduit au composé **272** avec un faible rendement de 31 % et s'accompagne d'un début de dégradation (Tableau 9, Entrée 2).

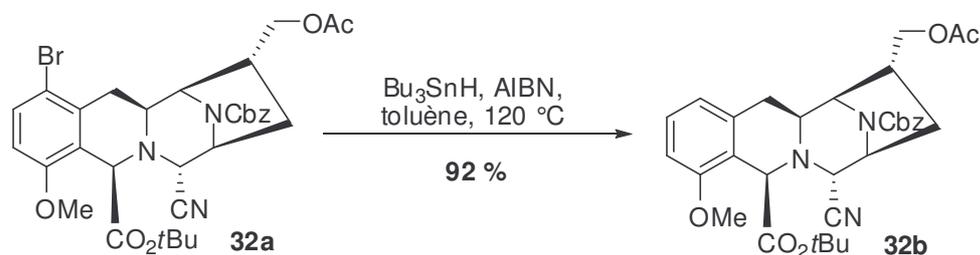


Schéma 81

La lactone **176** est inerte vis-à-vis du tétrakis(triphénylphosphine) de palladium.¹⁷⁴ Dans le premier essai réalisé où le tributylétain et le tétrakis(triphénylphosphine) de palladium sont ajoutés simultanément, un dégagement de dihydrogène est immédiatement observé (Tableau 9, Entrée 3). La dimérisation instantanée du tributylétain *via* le palladium (0) rend impossible toute hydrodéphalogenation (Schéma 82).¹⁷⁵



Schéma 82

Pour pallier ce problème, du tributylétain en solution dans du toluène a été additionné lentement au milieu réactionnel contenant le palladium (0) et le composé **176**. Cette précaution s'est avérée inutile puisque aucun produit déhalogéné n'a pu être isolé (Tableau 9, Entrée 4).

Tableau 9 : conditions de déprotection du brome sur le composé 176

Entrée	Conditions	Résultats
1	nBu ₃ SnH, AIBN, Toluène, 80 °C, 6h	Faible taux de conversion Début de dégradation
2	nBu ₃ SnH, AIBN, Toluène, 110 °C, 3h	31 % et Début de dégradation
3	nBu ₃ SnH, Pd(PPh ₃) ₄ , Toluène, 60 °C, 4h	Pas de réaction
4	Pd(PPh ₃) ₄ , Toluène puis nBu ₃ SnH, 60 °C, 4h	Pas de réaction

¹⁷³ Appelbe, R.; Casey, M.; Dunne, A.; Pascarella, E. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7641-7644.

¹⁷⁴ Venishi, J.; Kawahama, R.; Yonemitsu, O. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8965-8975.

¹⁷⁵ Four, P.; Guibe, F. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4439-4445.

De façon inattendue, le brome du composé **176** s'est avéré très peu réactif. Son élimination pourra être envisagée sur un synthon plus avancé de la synthèse. En effet, les effets électroniques, pouvant être très variables d'une structure à l'autre, peuvent modifier la réactivité du brome.

Finalement, les tétrahydroisoquinoléines **187**, **268** et **271** ont pu être synthétisées de façon satisfaisante (Figure 20).

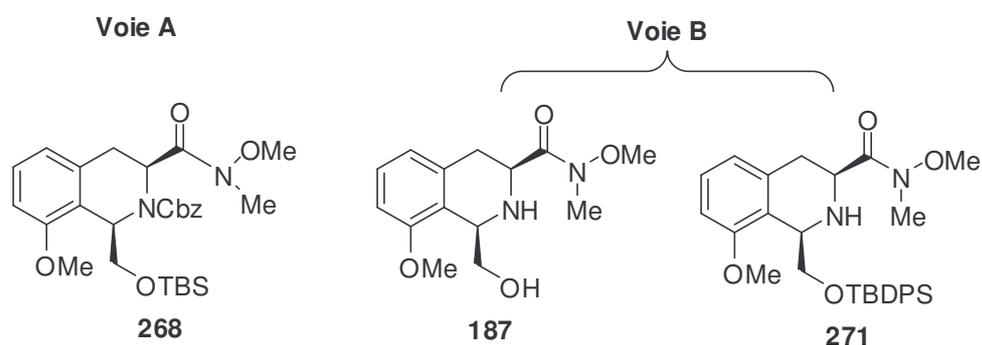


Figure 20

III-B. Synthèse d'énamides de type **241** et **245**

Dans le but de synthétiser des pyrrolidines substituées appropriées à la synthèse totale de la quinocarcine **1** (cycle **D**), nous nous sommes orientés vers la synthèse d'énamides de type **241** et **245**. Ces composés de type acide α -aminé ou β -hydroxylamine possèdent une fonction énamide en β et n'ont à notre connaissance jamais été synthétisés. La stéréochimie de la double liaison n'a pas d'importance sur la réactivité de l'énamide. Nous espérons qu'une réaction d'addition du composé de type **241** (ou **245**) en présence d'un aldéhyde **273** et catalysée par un acide de Lewis nous permettra d'accéder à des pyrrolidines de type **276** (Schéma 83). Après addition de l'amine ou carbamate **241** (ou **245**) sur l'aldéhyde **273**, l'intermédiaire iminium ou *N*-acyliminium **274** résultant devrait subir l'addition intramoléculaire de l'énamide, conduisant à l'intermédiaire *N*-acyliminium **275**. L'hydrolyse de ce dernier libérerait la fonction aldéhyde.

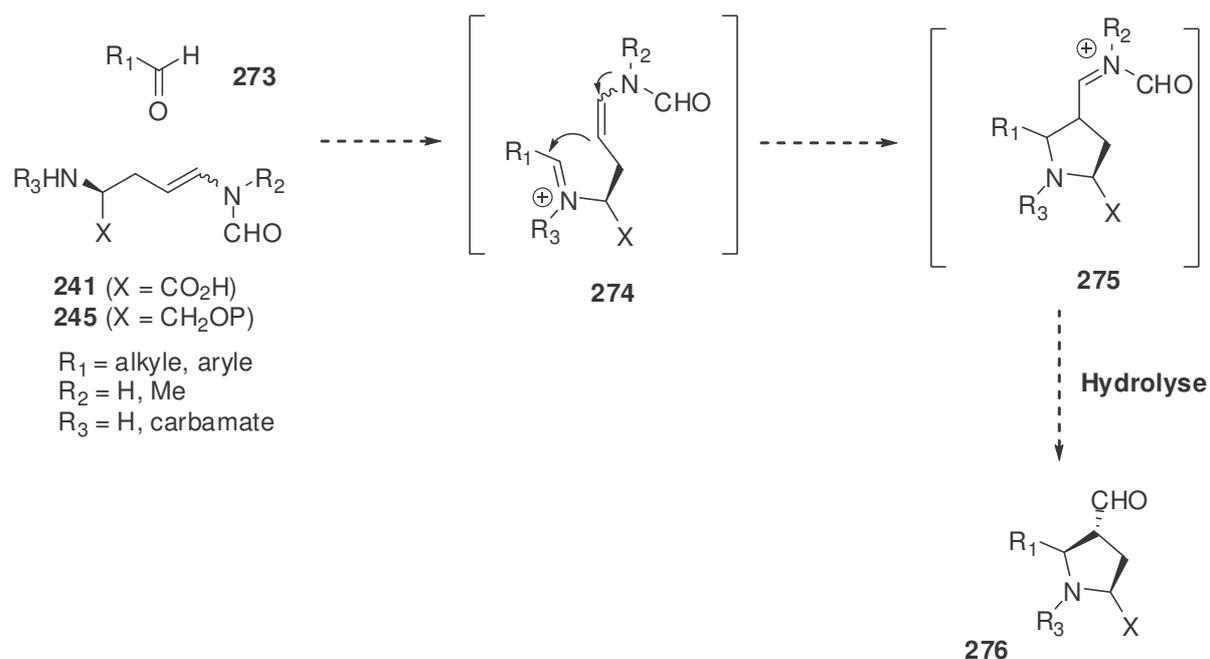


Schéma 83

III-B-1. Synthèse d'acides α -aminés fonctionnalisés en β par l'énamide

Comme vu précédemment, de nombreuses voies de synthèse d'énamides ont été décrites. Cependant, aucune n'a été effectuée sur des acides α -aminés. Plusieurs voies sont envisageables pour la préparation du synthon **277** (Schéma 85) à partir de la L-homosérine ou l'acide L-aspartique.

a. Utilisation de la L-homosérine

Dans un premier temps, nous avons souhaité exploiter la réaction décrite par Porco (Schéma 75, Voie 3),¹⁵⁸ à savoir le couplage entre un amide et un iodure vinylique (plus réactif que le bromure vinylique correspondant) qui serait issu de l'homosérine **280** (Schéma 85). Cette voie nous est en effet apparue attrayante de par l'accessibilité et la stabilité du composé **278** ainsi que par le recours à des conditions douces pour créer la liaison C-N.

L'homosérine¹⁷⁶ commerciale ainsi que les dérivés **282** issus de la réduction de la fonction β -ester de l'acide aspartique **283**¹⁷⁷ se sont révélés très utiles pour la synthèse d'aminoacides plus complexes (Schéma 84).

¹⁷⁶ (a) Kitagawa, M. *Biochem. (Tokyo)* **1936**, *24*, 107. (b) Kitagawa, M. *J. Biochem. (Tokyo)* **1937**, *25*, 23. (c) Ozinskas, A.; Rosenthal, G. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5047-5050. (d) Itaya, T.; Shimizu, S.; Nakagawa, S.; Morisue, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 1927-1930.

¹⁷⁷ (a) Baldwin, J.; Flinn, A. *Tetrahedron Lett.* 1987, *28*, 3605-3608. (b) Valerio, R.; Alewood, P.; Johns, R. *Synthesis* **1988**, 786-789. (c) Weitz, I.; Pellegrini, M.; Mierke, D.; Chorev, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2527-

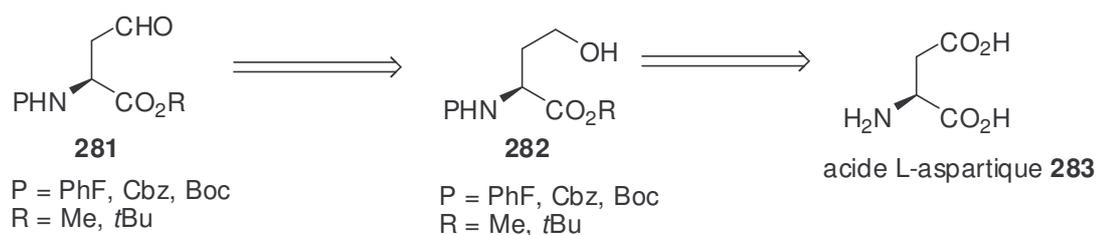


Schéma 84

D'autre part, l'oxydation de l'alcool **282**, diversement protégé, en aldéhyde **281**, a été plusieurs fois décrite dans la littérature.

Pour notre synthèse, il était nécessaire d'utiliser la L-homosérine, la configuration de l'énamide finale devant être (*S*). Une analyse rétrosynthétique est présentée sur le schéma **85**.

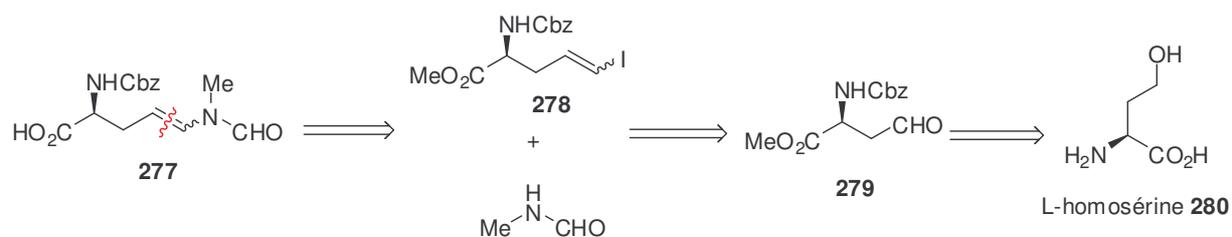


Schéma 85

Après protection des fonctions amine et acide, l'alcool primaire de la L-homosérine serait oxydé en aldéhyde puis soumis aux conditions de Takai pour fournir l'iodure vinylique **278**. Un couplage au cuivre entre **278** et le *N*-méthylformamide permettrait d'obtenir l'énamide **277**.

Synthèse de l'aldéhyde **279** à partir de la L-homosérine

L'intermédiaire comportant l'alcool primaire est connu pour facilement cycliser en γ -butyrolactone en présence d'acide. Cette lactone peut subir une transestérification en milieu basique et ainsi régénérer l'alcool primaire. Les premiers essais de protection des fonctions acide et amine ont confirmé la facilité de l'intermédiaire alcool primaire à cycliser en lactone. En effet, lorsque la L-homosérine est estérifiée en présence de SOCl_2 et de MeOH puis

2534. (d) Gosselin, F.; Lubell, W. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7463-7471. (e) Swarbrick, M.; Gosselin, F.; Lubell, W. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1993-2002. (f) Han, Y.; Chorev, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1972-1978.

protégée de façon classique par un carbamate Cbz, nous n'avons pu isoler que 5-10 % de l'alcool **285** alors que 25-35 % de lactone **286** sont recueillis (Schéma 86). Procéder à la protection de la fonction amine avant celle de l'acide a favorisé la tendance à la cyclisation puisque le produit majoritairement isolé fut la lactone.

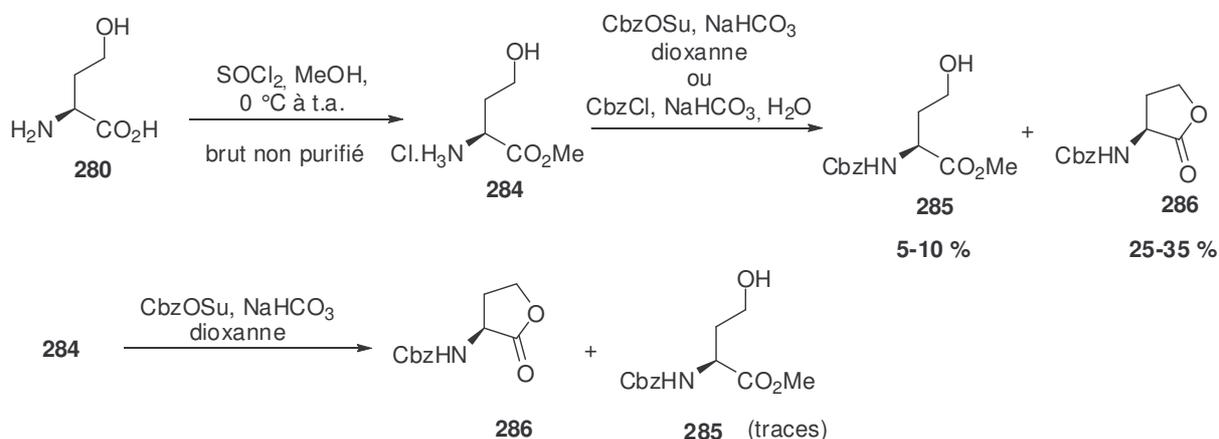


Schéma 86

Encouragés par les travaux de Rosenthal,^{176c} nous avons choisi de synthétiser l'alcool **285** *via* l'intermédiaire lactone. Après protection de l'amine par un groupement Cbz, le brut réactionnel est chauffé au reflux de l'eau en présence d'acide citrique pour conduire à la lactone **286** (Schéma 87). Celle-ci est saponifiée avec de l'hydroxyde de sodium dans de l'éthanol absolu et le sel de sodium résultant est estérifié à l'aide d'un halogénure d'alkyle dans du DMF pour fournir les composés de type **288**.

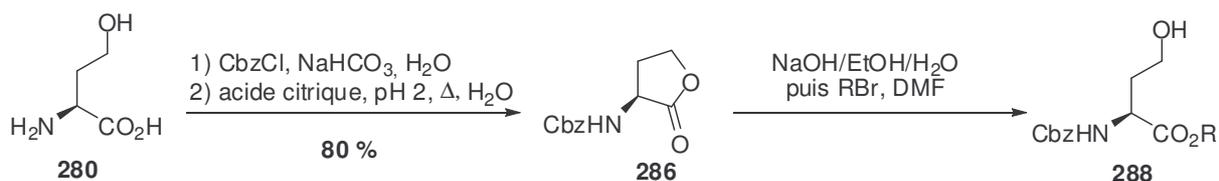


Schéma 87

L'application de ce protocole à notre substrat **284** a permis d'obtenir le méthylester **285** avec un rendement sur les 2 étapes de 71 % (Schéma 88). En revanche, le rendement du benzylester **287** est beaucoup plus faible. Alors qu'aucune trace de lactone n'est visible dans le brut réactionnel issu de l'étape 2, on récupère 37 % de **286** après colonne sur silice. Cette

tendance à la cyclisation de dérivés alcools de type **287** sur colonne de silice a déjà été décrite dans la littérature.^{177a}

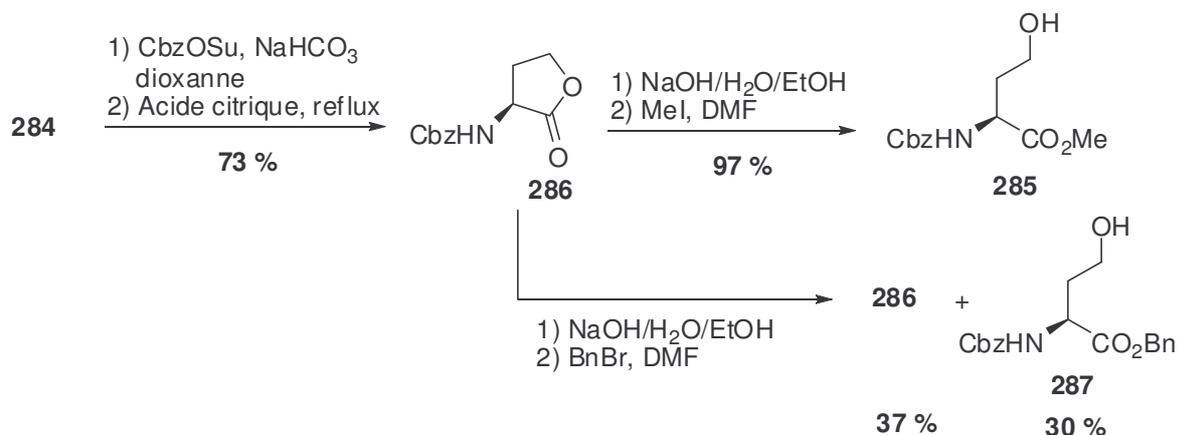


Schéma 88

Une fois la procédure trouvée pour synthétiser l'alcool **285** avec de bons rendements, nous avons procédé à son oxydation en aldéhyde. Plusieurs conditions ont été décrites sur des intermédiaires similaires. Comme nous pouvions l'anticiper, les conditions oxydantes acides avec du chlorochromate de pyridinium en présence de gel de silice n'ont fourni que le produit cyclisé **286** (Schéma 89).^{177c}

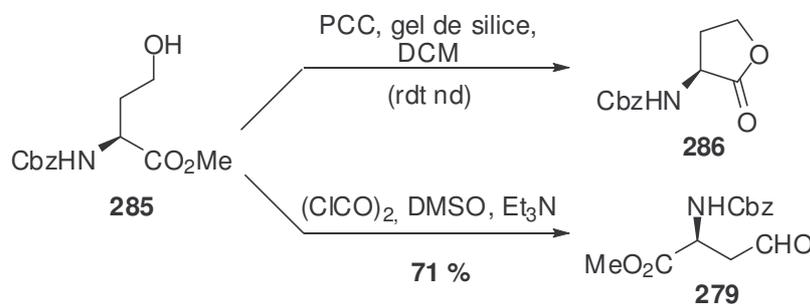


Schéma 89

L'utilisation des conditions basiques de Swern ont permis d'isoler l'aldéhyde **279** avec un rendement de 71 % (Schéma 89). Stocké dans des conditions standards, à - 20 °C sous argon, celui-ci est stable (au minimum un mois).

La réaction de Takai

La réaction de Takai permet de générer, de façon stéréosélective et dans des conditions douces, des (*E*)-iodures vinyliques à partir d'un aldéhyde et de iodoforme en présence de

chlorure de chrome (II) (Schéma 90).¹⁷⁸ Les auteurs proposent deux espèces réactives possibles issues du iodoforme et de CrCl_2 . L'une est le dihalocarbénoïde de chrome **II** (Voie A) et l'autre est le carbodianeion géminale **III** (Voie B). Celui-ci serait responsable de l'isomérisation (*E*) majoritairement observée.

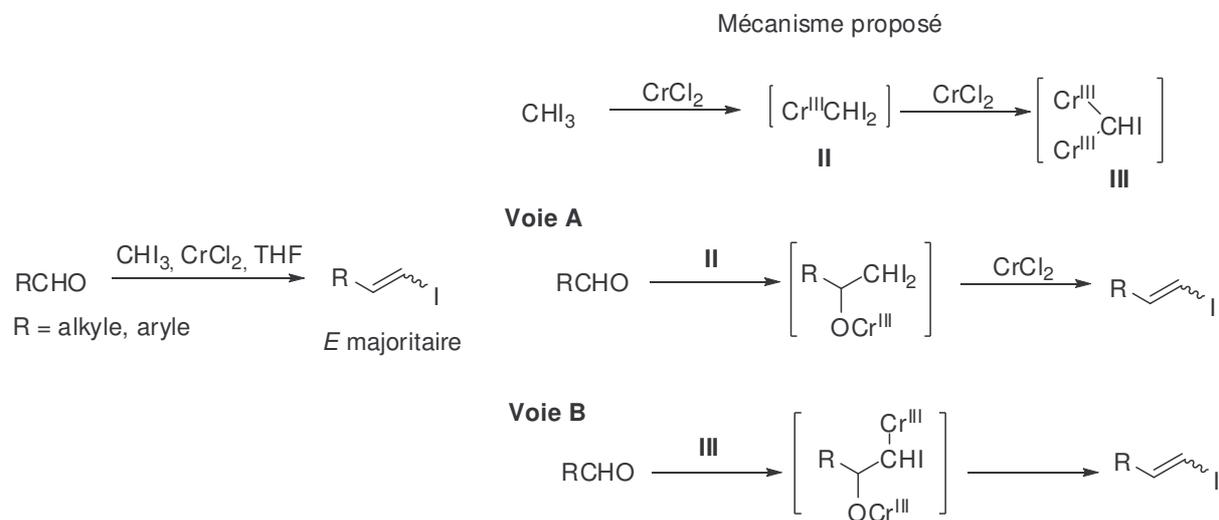


Schéma 90

Lorsque le composé **279** a été mis à réagir dans les conditions de Takai, une très faible conversion est observée au bout de 4 h, temps moyen préconisé par l'auteur. Après une nuit, de nombreux sous-produits sont formés et seulement 19 % de l'iodure vinylique **278** ont pu être isolés (Schéma 91).

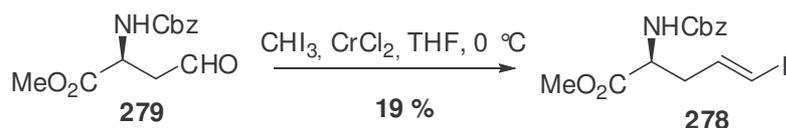
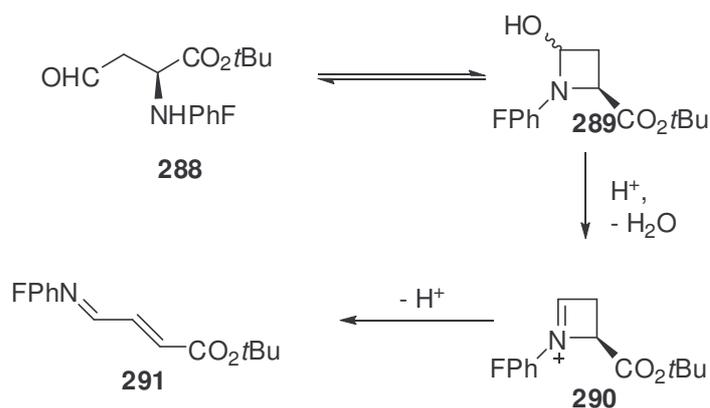


Schéma 91

Plusieurs équipes ont rapporté la faible stabilité des aldéhydes de type **281** (Schéma 84) en solution dans du chloroforme.^{177e} L'équipe de Lubell s'est intéressée de plus près au mécanisme de dégradation. Lorsque l'amine **288** est protégée par un groupement 9-phénylfluorén-9-yl (PhF), la présence dans le solvant de l'acide HCl provoquerait la perte d'une molécule d'eau par l'aminal **289**, issu de la cyclisation de l'amine sur l'alcool, pour fournir un ion iminium **290**. La perte d'un proton conduirait finalement à l'azadiène **291** (Schéma 92).

¹⁷⁸ Takai, K.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7408-7410.



Nous émettons cependant des réserves vis-à-vis de ce mécanisme par rapport au substrat **279**. En effet, lorsque l'amine est protégée par un groupement carbamate et *a fortiori* par un Cbz, celle-ci est peu encline à cycliser sous forme d'hémiaméral.

Ne pouvant exploiter facilement la formation d'énamides par la réaction de Porco, nous avons alors choisi de synthétiser les synthons de type **241** et **245** par l'oléfination de Wittig en nous appuyant sur les travaux de Paterson (Schéma 75, Voie 8).

b. Utilisation de l'acide L-aspartique

Les énamides de type **241** et de type **245** ont été préparés en parallèle dans le but d'étudier simultanément les voies intra et intermoléculaires.

Synthèse d'acides comportant un énamide en β

Pour synthétiser l'aldéhyde **281**, précurseur de notre synthon **241**, nous avons choisi d'utiliser comme substrat de départ l'acide L-aspartique. Celui-ci évite en effet le passage par un alcool de type **282**, trop propice à la lactonisation comme vu ci-dessus (Schéma 86). Une rétrosynthèse est présentée sur le schéma 93.

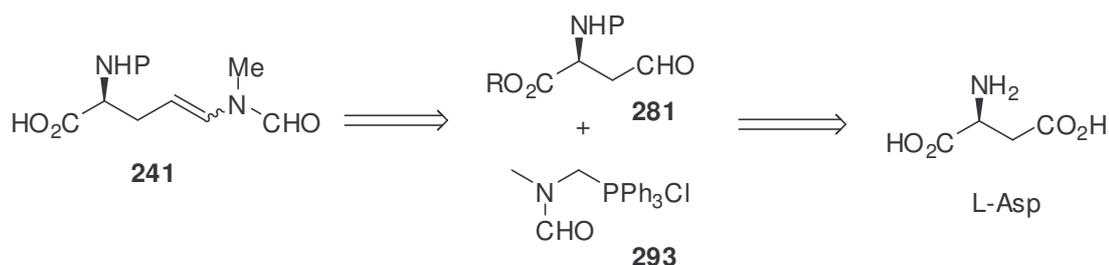


Schéma 93

Nous avons synthétisé dans un premier temps le sel de phosphonium **287** requis pour la réaction de Wittig et avons testé celui-ci avec des aldéhydes commerciaux (benzaldéhyde, heptanal...), afin de nous familiariser avec les conditions opératoires. La mise au point des conditions pour l'oléfination de Wittig a été réalisée par Cédric Couturier.

Après chlorométhylation du *N*-méthyl-formamide en présence de paraformaldéhyde et de chlorotriméthylsilane ou de chlorure de thionyle, le sel de phosphonium **293** a été généré en présence de triphénylphosphine avec un rendement de 84 % après recristallisation dans de l'éther.¹⁷⁹

En utilisant 2 équivalents de sel de phosphonium **293** et de base KHMDS, les énamides **294** et **295** ont été obtenus dans le toluène à -78°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 94).

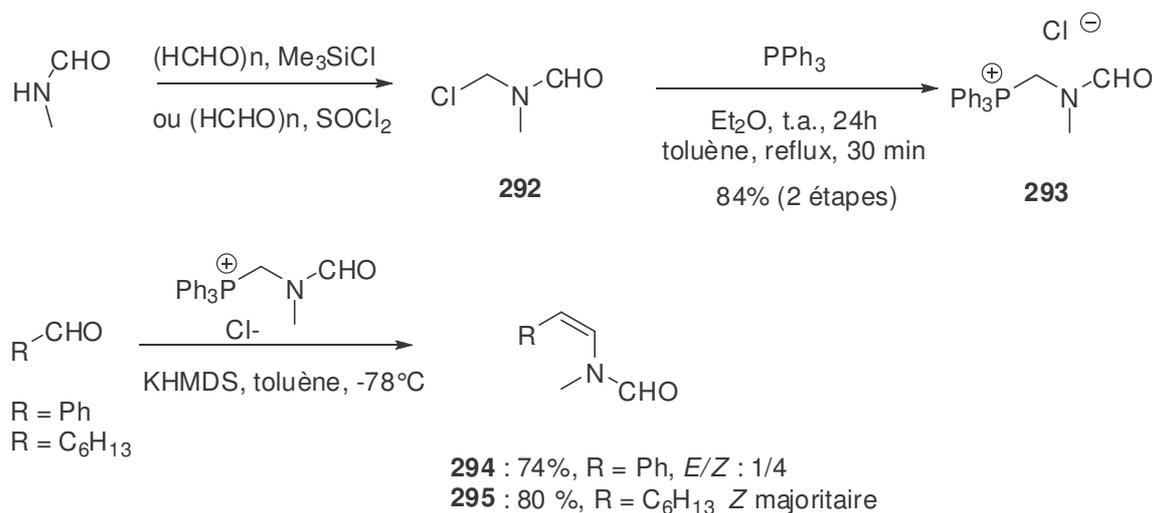


Schéma 94

¹⁷⁹ (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.

Nous avons ensuite procédé à la préparation des aldéhydes requis. Après protection de l'amine de l'acide L-aspartique par un groupement Cbz et formation de l'anhydride cyclique **297**, l'ouverture de celui-ci avec de l'éthanol a permis d'isoler les composés séparables **298** et **299** dans des proportions 4/1 en faveur du régioisomère souhaité.¹⁸⁰ Le composé **298** est ensuite transformé en aldéhyde **300** par réduction du chlorure d'acide en présence d'hydrure de tributylétain et de Pd(PPh₃)₄ avec un rendement de 90 % (Schéma 95).¹⁸¹

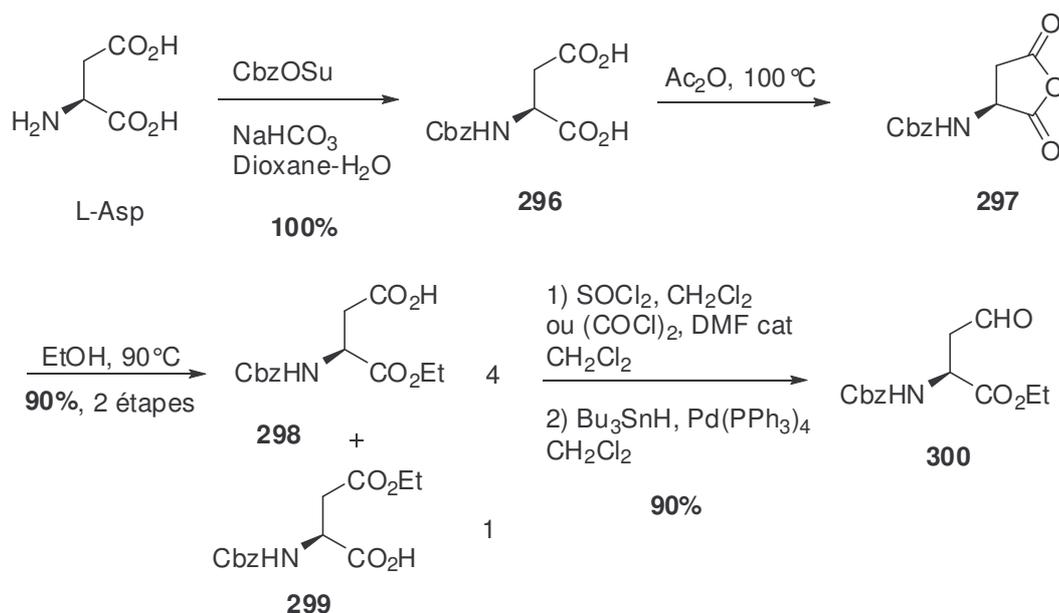


Schéma 95

La synthèse d'énamides à partir de cet aldéhyde a ensuite été entreprise (Schéma 96). Différents systèmes de bases 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 10). Les premiers essais (Entrées 1-5) n'ont pas permis de synthétiser l'énamide **301** ou seulement en très faible quantité. Finalement le produit **301** a été obtenu avec un rendement de 45 % (Entrée 6) en augmentant la quantité de sel **293** et de base KHMDS (4 équivalents chacun) dans le THF à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$.

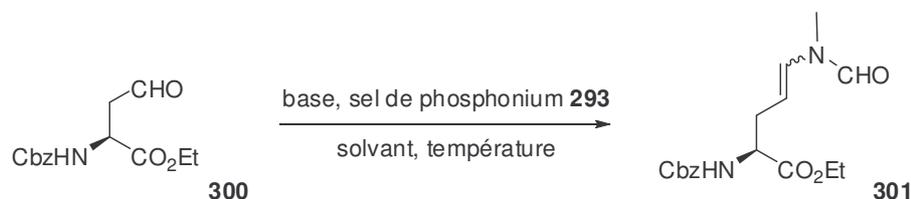


Schéma 96

¹⁸⁰ Futura, T.; Katayama, M.; Shibasaki, H.; Kasuya, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1992**, 1643-1648.

¹⁸¹ (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.

Tableau 10 : conditions réactionnelles pour la réaction de Wittig

Entrée	Base (éq)	Sel (éq)	Solvant	Température	Résultats
1	NaH (2 éq)	1,8 éq	THF	- 78 °C	Pas de réaction
2	Cs ₂ CO ₃ (2 éq)	1,8 éq	THF	- 78 °C et t.a.	Pas de réaction
3	BuLi (2 éq)	1,8 éq	THF	- 78 °C et t.a.	Pas de réaction
4	LiHMDS (2 éq)	2 éq	Toluène	- 78 °C	Faible rendement
5	KHMDS (2 éq)	2 éq	THF	- 78 °C	Faible rendement
6	KHMDS (4 éq)	4 éq	THF	- 78 °C	45 %

N'étant pas satisfaits de la régiosélectivité de l'ouverture de l'anhydre cyclique **297**, une autre méthode a été développée pour accéder aux aldéhydes **308/309/310** (Schéma 97), permettant d'éviter la perte de produit ainsi que l'utilisation de Pd(PPh₃)₄ et d'hydrure de tributylétain très toxique.

Le produit de départ reste l'acide L-aspartique. Après protection de l'amine par un groupement Cbz ou Boc puis des acides par un groupement méthyle, les composés **303** et **304** ont pu être obtenus avec des rendements de 76 et 86 % respectivement (Schéma 97).

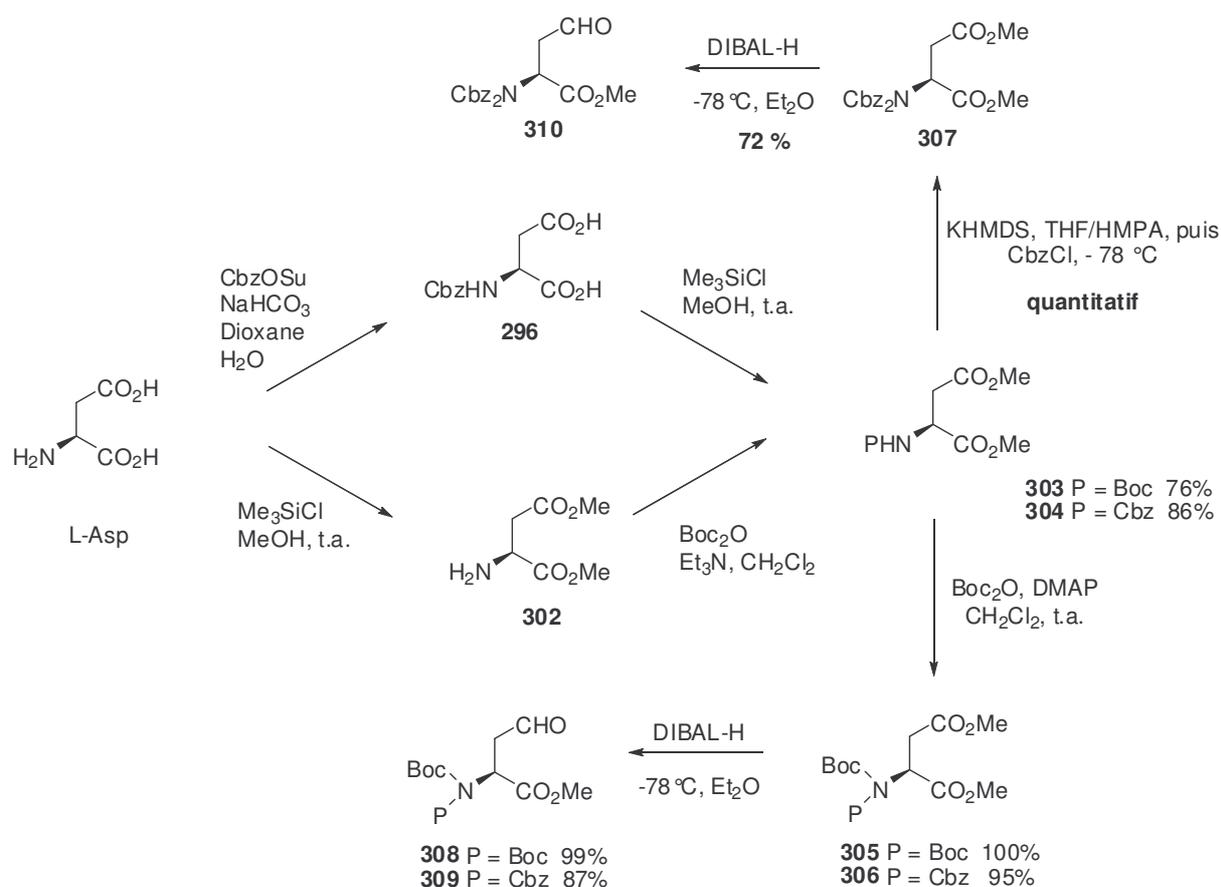


Schéma 97

Pour réaliser la réduction régiosélective de l'ester en β , il est nécessaire de diprotéger l'amine, afin d'empêcher la coordination du réducteur à celle-ci.¹⁸² La deuxième protection avec un groupement *tert*-butoxycarbonyle a été introduite avec d'excellents rendements, les composés **305** et **306** étant obtenus avec des rendements de 100 et 95 % respectivement.¹⁸³ L'amine du composé **304** a été protégée une seconde fois avec un Cbz dans des conditions plus dures. Le composé **307** a été obtenu après un traitement à -78 °C dans un mélange THF/HMPA en présence de chloroformiate de benzyle et du sel d'hexaméthylidisilylazane de potassium avec un rendement quantitatif. L'ester en β est réduit régiosélectivement en présence de DIBAL-H dans l'éther à -78 °C et conduit aux trois aldéhydes **308**, **309** et **310** avec des rendements de 99, 87 et 72 % respectivement (Schéma 97).

Les oléfinations de Wittig ont alors été réalisées avec les différents aldéhydes **308**, **309** et **310** pour conduire aux énamides **311**, **312** et **313** avec des rendements respectivement de 70 %, 69 % et 45 % (Schéma 98). Les conditions utilisées pour ces réactions font intervenir 5 équivalents de sel de phosphonium **293** 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 du THF à -78 °C. Après quelques heures à -78 °C, le milieu est traité par une solution aqueuse tamponnée à pH 7. Tous les énamides synthétisés sont obtenus majoritairement avec la forme *Z*.

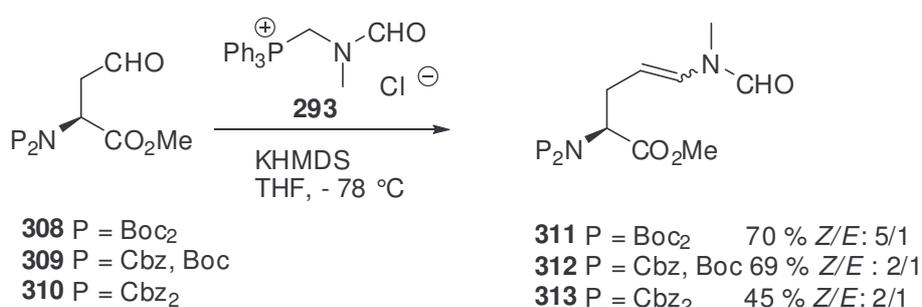


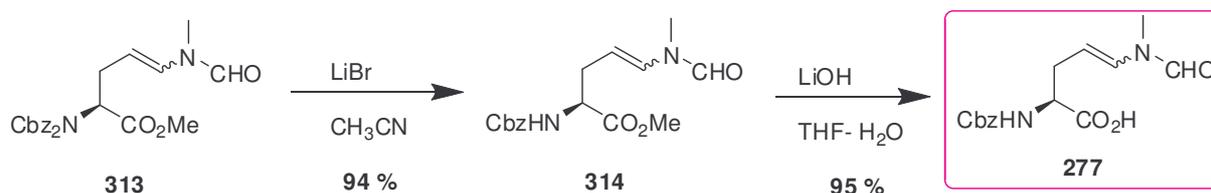
Schéma 98

Différents essais ont été effectués pour déprotéger sélectivement l'amine **312** d'une de ses fonctions carbamates (Boc ou Cbz) mais un mélange d'amines monoprotégées a été obtenu. La déprotection de l'énamide **313** en présence de bromure de lithium a cependant permis d'obtenir le composé **314** avec un rendement de 94 % (Schéma 99). Ensuite, la

¹⁸² Saito, S.; Ishikawa, T.; Kuroda, A.; Koga, K.; Moriwake, T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *48*, 4067-4086.

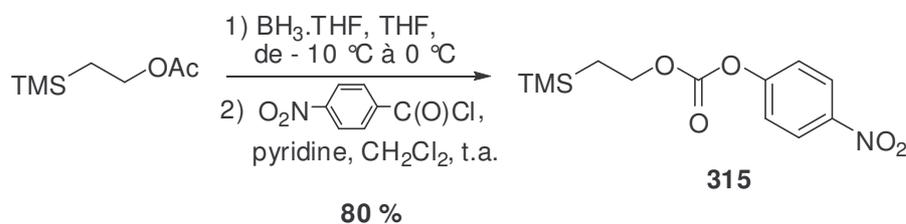
¹⁸³ (a) Kokotos, G.; Padron, J. M.; Martin, T.; Gibbons, W. A.; Martin, V. S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3741-3744
 (b) Padron, J. M.; Kokotos, G.; Martin, T.; Markidis, T.; Gibbons, W. A.; Martin, V. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3381-3394.

déprotection de l'acide a été effectuée en présence de lithine pour obtenir le produit **277** avec un rendement de 95 %.



Synthèse de β -hydroxylamines comportant un énamide en β

Afin d'explorer la stratégie intermoléculaire (Schéma 69, Voie B), il était nécessaire de synthétiser la β -hydroxylamine libre **322** (Schéma 101). La fonction énamide étant sensible en milieu acide et dans des conditions d'hydrogénolyse, nous ne pouvions pas utiliser les groupements protecteurs d'amine classiques que sont le Cbz et le Boc pour effectuer la synthèse du composé **322**. Nous avons alors choisi d'utiliser le groupement 2-(triméthylsilyl)éthoxycarbonate (Teoc).¹⁸⁴ Ce groupement a démontré son utilité pour la synthèse de peptides et d'acides aminés.¹⁸⁵ Celui-ci peut être déprotégé par un traitement aux ions fluorures (Bu₄NF, KF, CsF), libérant de l'éthylène et du dioxyde de carbone, produits volatils qui facilitent la purification de l'amine primaire résultante. Nous avons tout d'abord préparé le carbonate de 2-(triméthylsilyl)éthyl-4-nitrophényle **315** selon une procédure simple décrite par Rosowsky (Schéma 100).¹⁸⁵ Après réduction de l'acétate de 2-(triméthylsilyl)éthyle avec le complexe BH₃.THF, le 2-(triméthylsilyl)éthanol résultant a été couplé avec du chloroformate de 4-nitrophényle en présence de pyridine. Le composé **315** a été obtenu avec un rendement global de 80 %.



¹⁸⁴ (a) Carpino, L.; Ringsdorf, H.; Fell, E.; Hettrich, G. *Chem. Soc. Chem. Comm.* **1978**, 358. (b) Meyers, A.; Roland, D.; Comins, D.; Henning, R.; Fleming, M.; Shimizu, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4732.

¹⁸⁵ Rosowsky, A.; Wright, J. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1539.

L'acide L-aspartique a été diestérifié avec du chlorure de triméthysilyle dans du méthanol puis l'amine a été protégée avec un groupement Teoc en présence de DMAP et de triéthylamine avec un rendement de 90 % sur les 2 étapes (Schéma 101). La réduction régiosélective de l'ester en α de **316** dans les conditions réductrices employées précédemment, à savoir du NaBH₄ dans du méthanol, a fourni l'alcool **317** avec un rendement de 72 %.¹⁸⁶ La régiosélectivité provient de la coordination de l'atome de bore à l'atome d'azote, qui peut ensuite chélater le carbonyle de l'ester en α , entraînant une augmentation de la polarisation de la liaison C-O. Ceci se traduit par un transfert préférentiel de l'hydrure sur cette liaison.¹⁸² Dans ces conditions, la lactone **318** a également été générée avec un rendement de 10 %. Aucune des conditions réductrices testées afin d'éliminer toute trace de lactone (BH₃.THF, LiBH₄, BH₃.SMe₂, LiAlH₄ à différentes températures) n'a permis de réduire l'ester en α . L'alcool **317** a ensuite été protégé par un groupement *tert*-butylsilyle pour donner le composé **319** avec un rendement de 97 % puis l'ester en β a été réduit en aldéhyde **320** avec du DIBAL-H avec un rendement de 74 %. Celui-ci réagit avec le sel de phosphonium dans les conditions précédemment mises au point pour donner l'énamide **321** avec un excellent rendement de 92 % sous forme d'un mélange des isomères inséparables *Z/E* dans un rapport 85/15. La déprotection du groupement Teoc en présence de fluorure de césium permet d'obtenir de façon quantitative le β -hydroxylamine libre **322**.

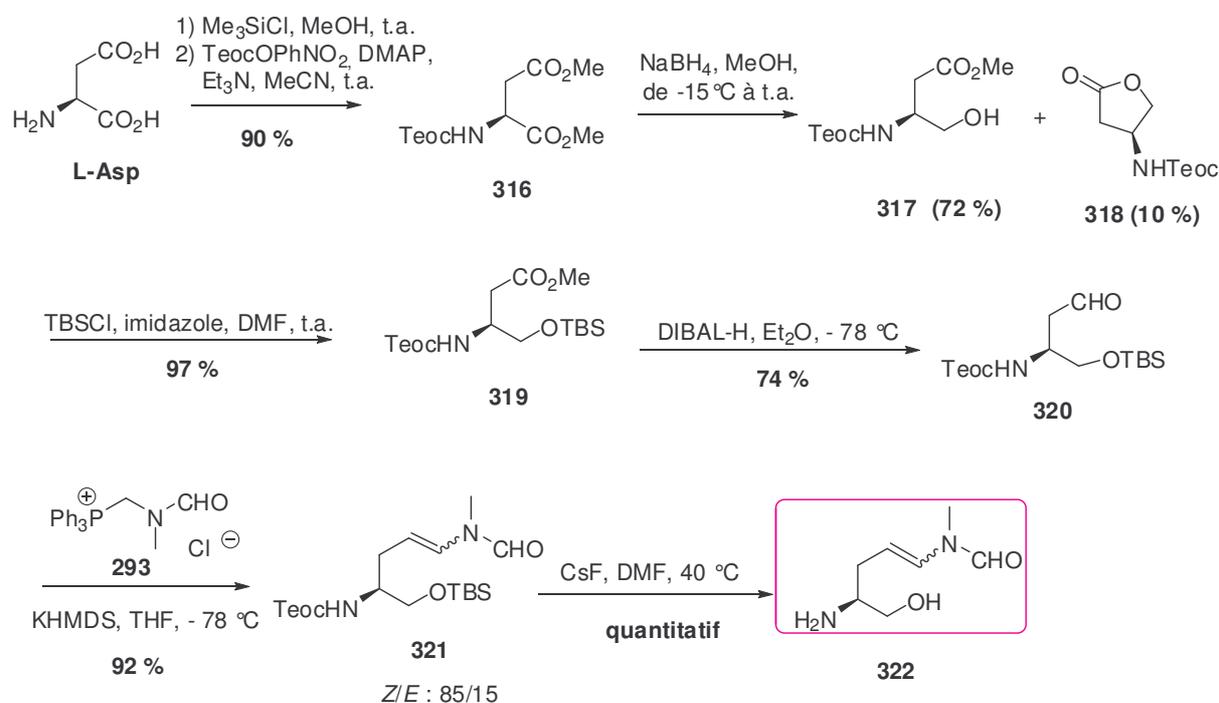


Schéma 101

¹⁸⁶ Yoda, H.; Nakagami, Y.; Takabe, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 169-172.

III-C. Exploitation de ces énamides pour la synthèse totale de la quinocarcine 1

La synthèse des intermédiaires tétrahydroisoquinoléines **187**, **268** et **269** nécessitant un temps non négligeable, nous avons souhaité, dans un premier temps, mettre au point une méthodologie de synthèse de pyrrolidines 2,3,5-substituées à partir des énamides préparés et d'aldéhydes commerciaux. Il existe de nombreuses méthodes pour synthétiser le motif pyrrolidine par des réactions inter- ou intramoléculaires.¹⁸⁷ Cependant, la synthèse de pyrrolidines par addition d'un énamide sur une imine ou un *N*-acyliminium n'a jamais été rapportée dans la littérature à notre connaissance.

III-C-1. Passage par l'intermédiaire d'une imine

L'équipe de Panek a récemment publié la synthèse de tétrahydropyridines **323** par une réaction de crotylation intramoléculaire sur des imines générées *in situ* catalysée par un acide de Lewis (Schéma 102).¹⁸⁸

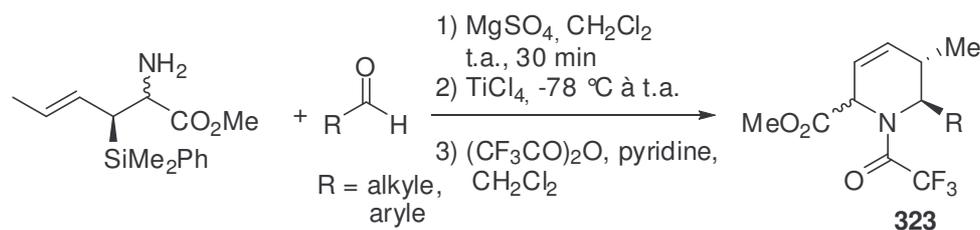
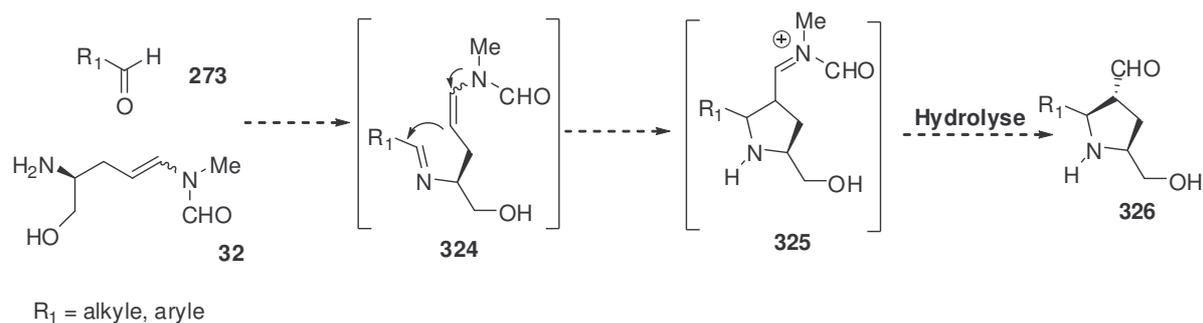


Schéma 102

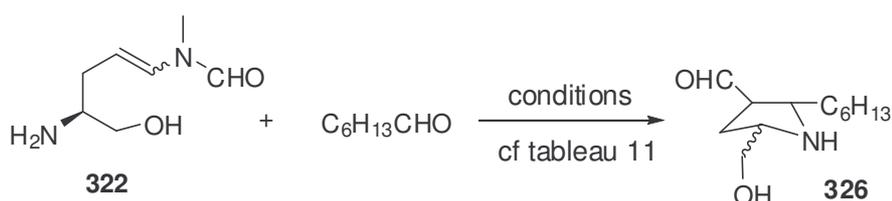
Nous inspirant de ces travaux, l'imine **324** pourra être générée dans un premier temps dans du CH_2Cl_2 en présence du sulfate de magnésium desséchant. Le milieu réactionnel sera ensuite filtré puis concentré. Le brut sera alors mis en réaction avec un acide de Lewis afin d'activer l'énamide et procéder à l'étape-clé de cyclisation. La génération d'imines étant plus facile que celle d'ions *N*-acyliminiums, nous avons débuté les essais de cyclisation avec l'énamine **322**, portant une amine et un alcool primaires (Schéma 103).

¹⁸⁷ (a) Yus, M.; Soler, T.; Foubelo, F. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6207-6208. (b) Mitchinson, A.; Nadin, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 2862-2892. (c) Pichon, M.; Figadère, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 927-964.

¹⁸⁸ (a) Huang, H.; Spande, T.; Panek, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 626-627. (b) Huang, H.; Panek, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9836-9837.



Nous avons utilisé comme aldéhyde commercial de l'heptanal fraîchement distillé (Schéma 104). Les résultats des premiers essais sont répertoriés dans le tableau 11.



La formation de l'imine, rapide et très propre, a été vérifiée par RMN ¹H. L'utilisation de DMF comme co-solvant n'améliore pas la première étape. Nous avons constaté que l'imine pouvait être générée dans un temps comparable en absence de desséchant (Tableau 11, Entrée 4).

Tableau 11 : Conditions réactionnelles pour générer la pyrrolidine 326 avec l'heptanal

Entrée	Formation de l'imine	Cyclisation	Résultats
1	MgSO ₄ , CH ₂ Cl ₂ , t.a., 30 min	Yb(OTf) ₃ (30 % mol.), MeCN, t.a., 1 nuit	Dégradation
2	MgSO ₄ , CH ₂ Cl ₂ , t.a., 30 min	TiCl ₄ , CH ₂ Cl ₂ , - 78 °C - t.a., 1 nuit	Dégradation
3	MgSO ₄ , CH ₂ Cl ₂ /DMF (4/1), t.a., 40 min	TiCl ₄ , CH ₂ Cl ₂ , - 78 °C - t.a., 1 nuit	Dégradation
4	CH ₂ Cl ₂ /DMF (4/1), t.a., 40 min	TiCl ₄ , CH ₂ Cl ₂ , - 78 °C - t.a., 1 nuit	Formation de l'imine (RMN ¹ H) puis dégradation
5	MgSO ₄ , CH ₂ Cl ₂ , t.a., 30 min	Cu(OTf) ₂ , <i>N,N</i> -diméthyléthylène diamine, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C puis t.a.	Dégradation

Ni le triflate d'ytterbium ni le tétrachlorure de titane n'ont permis d'isoler la pyrrolidine 326, même à l'état de trace (Tableau 11, Entrées 1-4). Dans tous les cas, une forte

dégradation a été observée. Les conditions décrites par Kobayashi en présence de triflate de cuivre et d'une diamine (ici la *N,N*-diméthyléthylène diamine) ont également entraîné une dégradation de l'imine intermédiaire (Tableau 11, Entrée 5).^{145a,189}

A ce stade, il nous est impossible de savoir si la dégradation est liée à la non réactivité de l'énamide qui est alors détériorée par l'acide de Lewis ou à l'alcool libre présent sur le composé **326** qui serait préjudiciable à la réaction (comme une réaction intermoléculaire sur un des deux sites électrophiles de la molécule). Nous avons alors envisagé de protéger celui-ci. Encore une fois, la présence de l'amine primaire limite fortement le choix du groupement protecteur. Les conditions classiques de protection par un *tert*-butyldiméthylsilyle en présence d'imidazole n'ont permis d'isoler que 17 % de l'énamide désiré. Malgré les variations de pH effectuées, nous avons dû faire face à des problèmes d'extraction de l'amine. De plus, nous avons constaté une dégradation importante lors du traitement.

III-C-2. Passage par l'intermédiaire d'une oxazolidine

Le but de l'étude étant de vérifier le plus rapidement possible la possibilité de générer des pyrrolidines à partir d'énamides fonctionnalisés, rechercher des conditions de protection sélective de l'alcool primaire compatibles avec la fonction énamide auraient été coûteuses en temps.

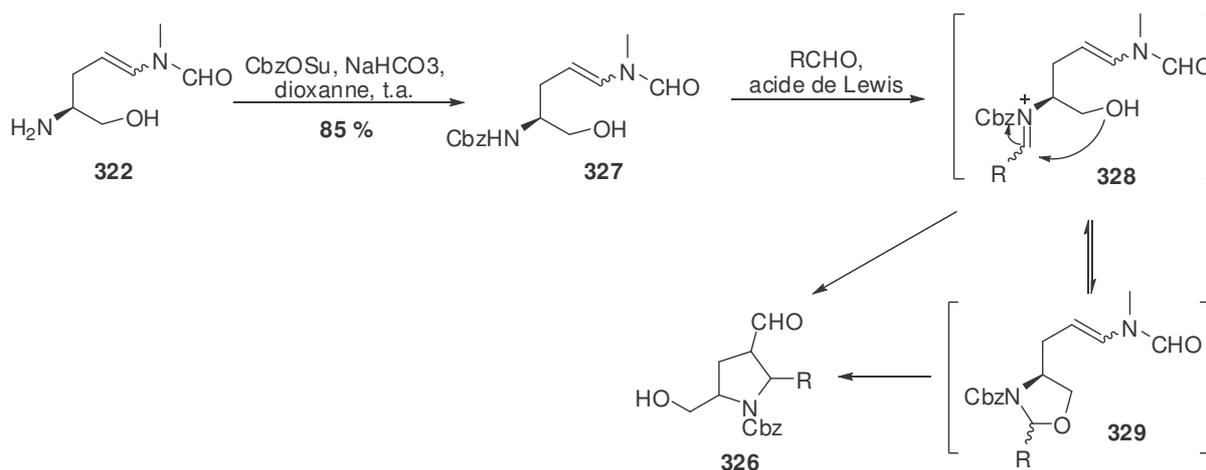


Schéma 105

¹⁸⁹ Nakamura, Y.; Matsubara, R.; Kiyohara, H.; Kobayashi, S. *Org.Lett.* **2003**, *5*, 2481-2484.

Nous avons alors envisagé d'utiliser l'énamide **327** (Schéma 105), obtenu en protégeant l'amine du composé **322** avec un groupement Cbz dans les conditions de Schotten-Baumann avec un rendement de 85 %. Celui-ci générerait avec un aldéhyde un ion *N*-acyliminium **328** qui serait piégé sous forme d'oxazolidine **329**. En plus de permettre la protection l'alcool primaire *in situ*, l'oxazolidine intermédiaire stabiliserait la forme iminium **328**, évitant qu'une dégradation ne survienne avant l'attaque de l'énamide (Schéma 105).

Pour les essais suivants, nous avons utilisé des aldéhydes aromatiques, plus prompts à former des ions *N*-acyliminiums que les aldéhydes aliphatiques (Tableau 12). Le benzaldéhyde s'est révélé totalement inerte vis-à-vis de l'amine secondaire de **327** dans les conditions envisagées. Ainsi, l'utilisation en quantité catalytique de para-toluène sulfonate de pyridinium, à température ambiante n'a pas donné de réaction. Un chauffage a entraîné une dégradation du produit de départ (Tableau 12, Entrées 1-3). L'acide de Lewis BF₃.Et₂O n'a pas donné de résultats plus satisfaisants (Tableau 12, Entrées 4- 6).

Tableau 12 : Conditions de formation de la pyrrolidine **326** avec le benzaldéhyde

Entrée	Acide Brønsted/Lewis	Solvant	Température et Temps	Résultats
1	PPTS (0,2 éq)	Toluène	t.a., 1 h	Pas de réaction
2	PPTS (0,2 éq)	Toluène	40 °C, 5 h	Pas de réaction et lente dégradation
3	PPTS (0,2 éq)	Toluène	90 °C, 1 h	Dégradation rapide
4	BF ₃ .Et ₂ O (0,5 éq)	CH ₂ Cl ₂	-78 °C, 1 h	Pas de réaction
5	BF ₃ .Et ₂ O (2 éq)	MeCN	- 40 °C, 3 h	Pas de réaction
6	BF ₃ .Et ₂ O (2 éq)	MeCN	- 20 °C, 3 h	Lente dégradation

Après plusieurs essais, l'utilisation du para-nitrobenzaldéhyde, plus réactif que le benzaldéhyde, nous a permis d'isoler l'oxazolidine **329** (R = NO₂-Ph) avec un rendement de 42% en présence de triflate de triméthylsilyle (Tableau 13, Entrée 5).

Tableau 13 : Conditions de formation de la pyrrolidine **326** avec le para-nitrobenzaldéhyde

Entrée	Acide Brønsted/Lewis	Solvant	Température et Temps	Résultats
1	BF ₃ .Et ₂ O (2 éq)	MeCN	- 40 °C, 3 h	Pas de réaction et lente dégradation
2	BF ₃ .Et ₂ O (2 éq)	MeCN	- 20 °C, 3 h	Pas de réaction et lente dégradation
3	BF ₃ .Et ₂ O (2 éq)	MeCN	0 °C	Trace de 329 + dégradation
4	TMSOTf	MeCN	0 °C, 30 min	Dégradation totale
5	TMSOTf	MeCN	- 40 °C, 2 h	42 % de 329
6	TiCl ₄	MeCN	- 40 °C, 3 h	Pas de réaction
7	TiCl ₄	MeCN	- 20 °C, 3 h	Dégradation

L'ajout de tamis moléculaire et l'augmentation du temps de réaction n'ont pas eu d'effet sur le rendement. L'équilibre entre la forme oxazolidine et le couple aldéhyde/amine libres a semblé en effet difficile à déplacer. Dans ces conditions, nous constatons que l'énamide n'a pas été activé.

Une fois oxazolidine en main, nous avons étudié l'étape de cyclisation par activation de l'énamide par d'autres acides de Lewis. Les résultats sont présentés dans le tableau 14.

Aucune des conditions testées n'a permis d'isoler de trace de produit cyclisé. Certains acides de Lewis ont entraîné la régénération de l'aldéhyde et de l'amine de départ (Tableau 14, Entrées 1, 2 et 5). Une publication récente rapporte l'activation de la fonction énamide vis à vis d'un alcyne par activation avec du chlorure de platine ou du triflate d'argent.¹⁹⁰ Ces acides de Lewis se sont révélés totalement inactifs sur notre substrat (Tableau 14, Entrées 3 et 4).

Tableau 14 : essais de cyclisation de l'énamide sur l'oxazolidine 329

Entrée	Acide Brønsted/Lewis	Solvant	Température et Temps	Résultats
1	TMSOTf (1 éq)	MeCN	- 30 °C, 30 min	Dégradation et régénération partielle de l'aldéhyde
2	BF ₃ .Et ₂ O (1 éq)	MeCN	- 15 °C	Régénération partielle de l'aldéhyde
3	PtCl ₂ (10 % mol)	Toluène	t.a. - 60 °C	Pas de réaction
4	AgOTf (10 % mol)	THF	t.a. - 60 °C	Pas de réaction
5	AlCl ₃ (1 éq)	ACN	0 °C, 3 h	Dégradation et régénération partielle de l'aldéhyde

Afin de simplifier l'étude de la réaction de cyclisation, nous avons synthétisé un énamide qui ne comportait pas de fonction alcool. Ainsi, le composé **332** a été synthétisé à partir de l'acide (D,L)-3-amino-3-phényl propionique (Schéma 106). L'estérification de l'acide de ce dernier suivie de la protection de l'amine avec un groupement Teoc a conduit au composé **330** avec un rendement de 62 %. L'aldéhyde issu de la réduction de l'ester méthylique avec du DIBAL-H a réagi avec le sel de phosphonium **293** et a fourni l'énamide **331** avec un rendement de 70 % sur les 2 étapes. L'amine est finalement déprotégée de façon quantitative comme vu précédemment pour obtenir l'amine libre **332** sous forme d'un mélange inséparable des isomères *Z* et *E* dans un rapport 4 : 1.

¹⁹⁰ Harrison, T.; Dake, G. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 5023-5026.

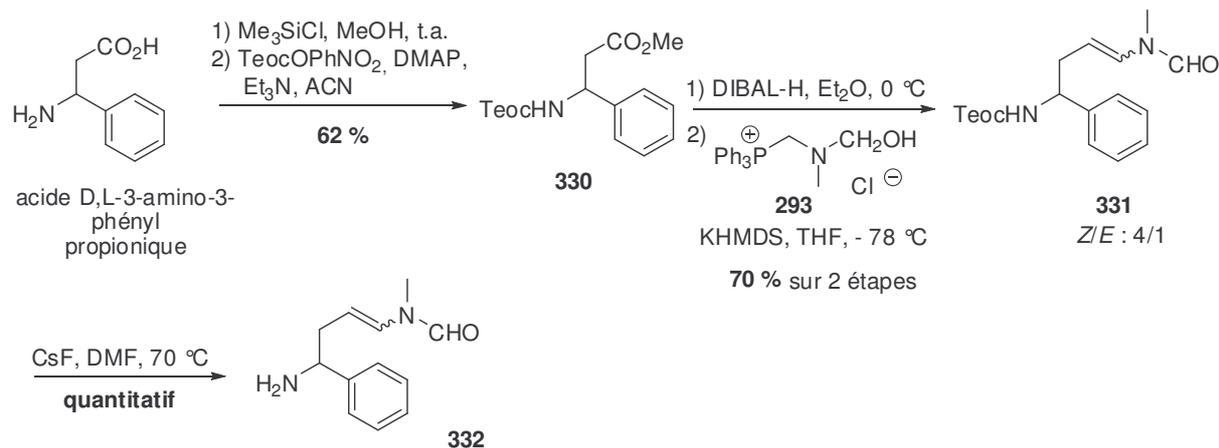


Schéma 106

De nouveaux essais de cyclisation ont été effectués avec l'énamide **332** et du benzaldéhyde. L'imine, générée dans un premier temps en utilisant les conditions de Panek, a été mise en réaction avec différents acides de Lewis (Schéma 107). Les résultats sont résumés dans le tableau 15.

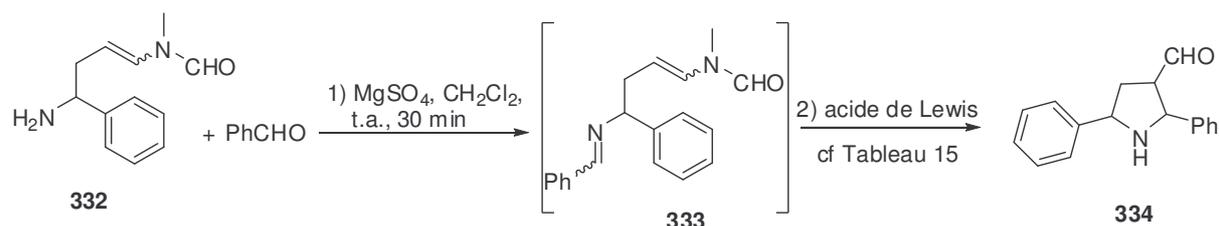


Schéma 107

En présence de tétrachlorure de titane ou de triflate d'ytterbium (de $-20\text{ }^\circ\text{C}$ jusqu'à $0\text{ }^\circ\text{C}$), l'imine est restée intacte (Tableau 15, Entrées 1-3). Lorsque la réaction a été conduite à température ambiante en présence de triflate d'ytterbium ou de triflate de scandium, un nouveau produit visible en UV s'est formé à l'état de trace. Dans aucun des 2 cas, le spectre RMN ^1H de celui-ci n'a pas pu être interprété (Tableau 15, Entrées 4 et 6). La forte polarité de ce produit ne permet cependant pas d'envisager qu'il puisse s'agir de la pyrrolidine attendue. Ici encore, les conditions décrites par Kobayashi n'ont entraîné qu'une dégradation de l'imine (Tableau 15, Entrée 5). Le chlorure d'indium, utilisé avec succès par Funk pour activer un ènecarbamate vis-à-vis d'un oxonium, n'a pas donné de réaction (Tableau 15, Entrée 7).¹⁴⁶

Tableau 15 : essais de cyclisation de l'énamide sur l'imine 333

Entrée	Acide Brønsted/Lewis	Solvant	Température et Temps	Résultats
1	TiCl ₄ (2 éq)	CH ₂ Cl ₂	- 78 °C puis t.a., 1 nuit	Pas de réaction
2	Yb(OTf) ₃ (30 % mol.)	MeCN	- 20 °C, 5 h	Pas de réaction
3	Yb(OTf) ₃ (30 % mol.), TM 3 Å	MeCN	0 °C (5 h)	Pas de réaction
4	Yb(OTf) ₃ (30 % mol.)	MeCN	0 °C puis t.a., 1 nuit	Nouveau produit (trace), RMN ¹ H non interprétable
5	Cu(OTf) ₂ (10 % mol.), syndiméthyléthylène diamine	CH ₂ Cl ₂	0 °C, 5 h	Dégradation
6	Sc(OTf) ₃ (10 % mol.), TM 3 Å	CH ₂ Cl ₂	0 °C puis t.a	Idem Entrée 4
7	InCl ₃ (50 % mol.)	CH ₂ Cl ₂	t.a., 3 h	Pas de réaction

L'amide tertiaire portant la fonction énamide pourrait être responsable de la non-réactivité de celle-ci, comme le suggère Kobayashi.^{145a} Il propose en effet, pour les additions diastéréosélectives d'énamides/èncarbamates sur des aldéhydes, un mécanisme concerté de type aza-ène passant par un état de transition acyclique où la liaison hydrogène entre l'azote de l'énamide et l'oxygène de l'aldéhyde jouerait un rôle déterminant et accélérerait de façon considérable la vitesse de la réaction *via* un transfert d'hydrogène intramoléculaire (Schéma 108). La non réactivité de l'énamide 335 observée par Kobayashi ne contredit pas cette proposition.

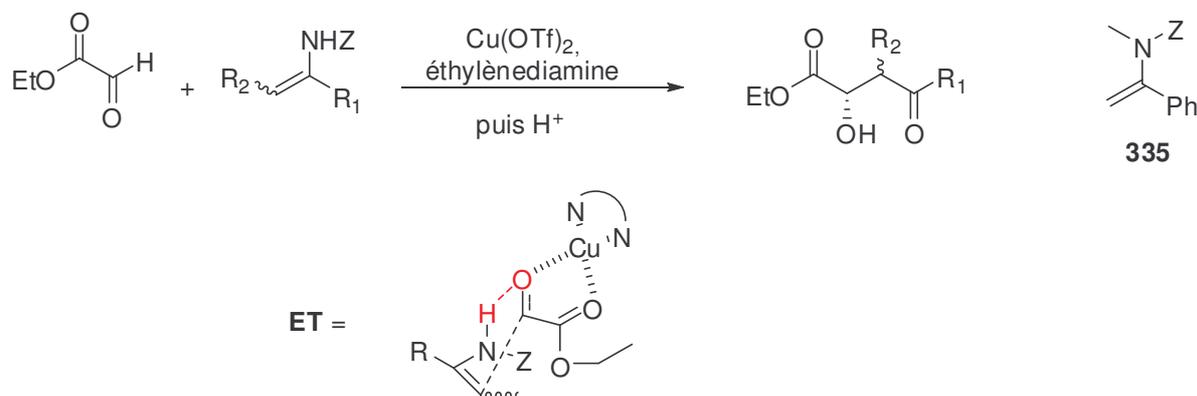


Schéma 108

La nécessité de cette liaison est néanmoins remise en question par les travaux de Funk qui utilise dans tous ses exemples un énamide possédant un amide tertiaire (Figure 21).

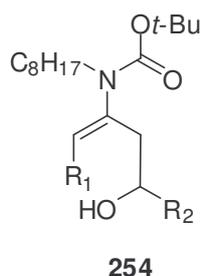


Figure 21

Bien qu'aucune des conditions testées n'ait permis de former le motif pyrrolidine désiré, il nous est apparu intéressant d'explorer plus avant la réactivité de la fonction énamide dans un cadre dépassant la synthèse totale de la quinocarcine **1**. Ainsi, nous avons voulu étudier la possibilité d'accéder à des composés hétérocycliques tels que des pipéridines, des pipéridinones, et des tétrahydroquinoléines diversement substituées à partir des énamides précédemment synthétisés.

IV. Exploration de la réactivité des énamides : méthodologie de synthèse de composés hétérocycliques

IV-A. Présentation du projet de recherche

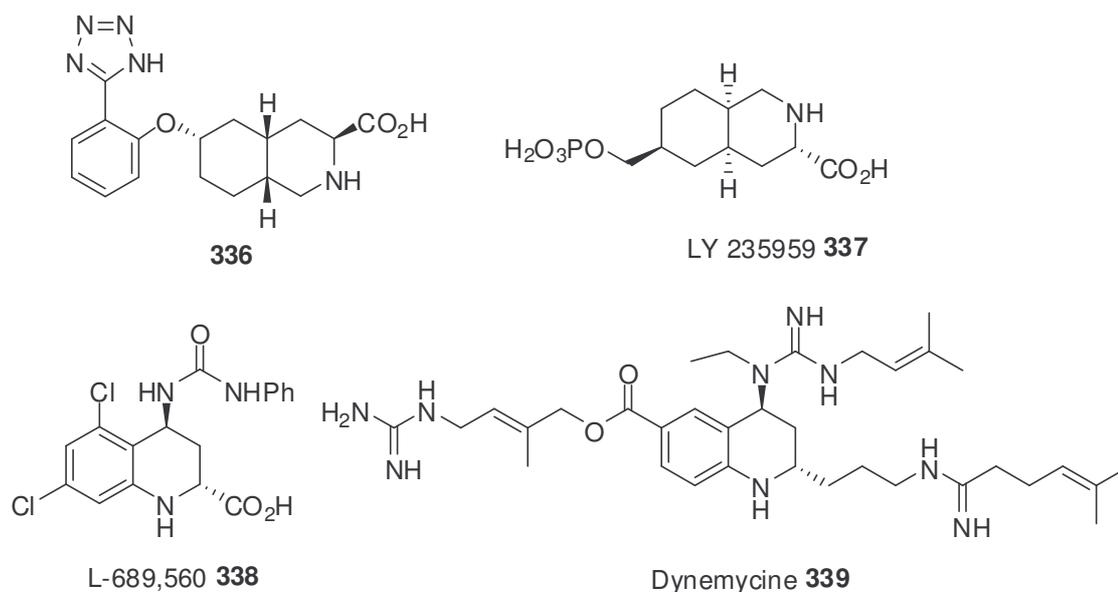
Les motifs pipéridines, pipéridinones ainsi que tétrahydroquinoléines sont extrêmement utilisés en chimie organique. Ils sont en effet présents dans de nombreux alcaloïdes possédant des activités biologiques très variées. L'extraction de nouveaux produits naturels contenant l'un de ces motifs ainsi que leurs préparations continuent de faire l'objet de nombreuses recherches. Le motif pipéridine est inclus dans la structure de nombreux acides α -aminés, comme le composé **336** antagoniste du récepteur GluR5 KA¹⁹¹ ou le composé LY 235959 **337**, antagoniste du récepteur NMDA (Figure 22).¹⁹² Le motif tétrahydroquinoléine 2,3-substitué se retrouve dans de nombreux composés comme le L-689,560 **338**, puissant antagoniste des récepteurs NMDA identifié par les laboratoires Merck¹⁹³, ou la dymycine **339**,¹⁹⁴ antibiotique antitumoral.

¹⁹¹ Dominguez, S. et al. *J. Med. Chem.* **2005**, *13*, 4200.

¹⁹² Hattori, K.; Grossman, R. *J. Org. Chem.* **2003**, *4*, 1409.

¹⁹³ Takamura, M.; Funabashi, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6801.

¹⁹⁴ Katritsky, A.; Rachwal, S.; Rachwal, B. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 15031.



De nombreuses voies de synthèse ont été développées pour accéder aux structures pipéridine, pipéridinone et tétrahydroquinoléine. Les décrire dans ce manuscrit serait hors contexte. Nous préciserons seulement qu'elles nécessitent souvent plusieurs étapes. L'utilisation des énamides précédemment synthétisés pourrait donner accès en une ou deux étapes à des pipéridines, des pipéridinones et à des tétrahydroquinoléines hautement fonctionnalisées (Schéma 109).

Ainsi, le couplage entre l'énamide **340** et un composé de type **341** (halogénure si $X = H$, H et chlorure d'acyle si $X = O$) conduirait à l'amine β,γ -insaturée **342**. L'addition-1,4 de Michael de l'énamide sur le système α,β -insaturé générerait, après hydrolyse et selon la nature de X , des dérivés pipéridinones 3,4,6-substitués de type **343** ou des dérivés pipéridines 3,4,6-substitués de type **344** (Schéma 109, Voie 1).

Des composés de type **346** pourraient être rapidement accessibles à partir d'un aldéhyde et d'un alcyne vrai selon une réaction de type Mannich. L'activation de la fonction énamide vis-à-vis de l'alcyne en présence d'un métal de transition conduirait, après hydrolyse, à des dérivés pipéridines 2,3,4,6-substitués **347** (Schéma 109, Voie 2).

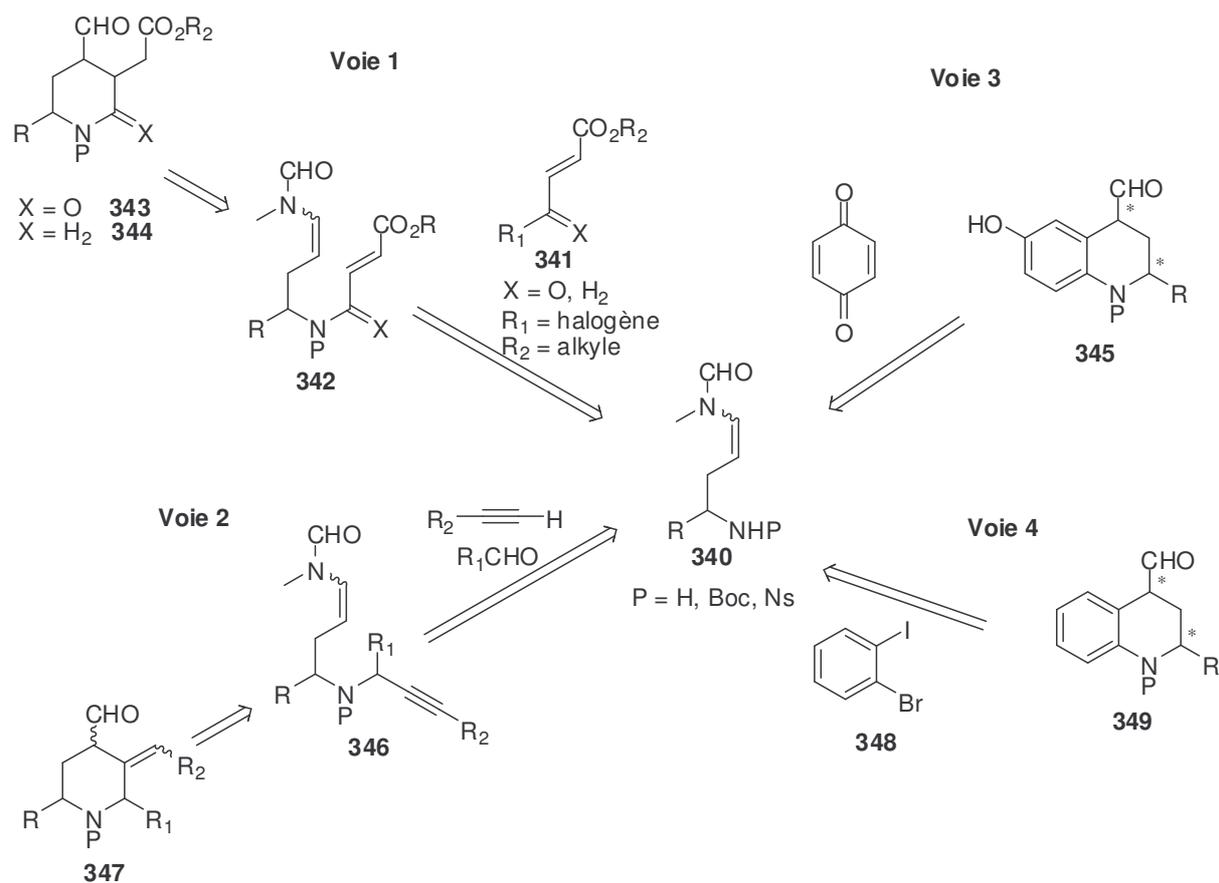


Schéma 109

L'utilisation de la 1,4-benzoquinone pourrait permettre la synthèse de tétrahydroquinoléines 2,4-substituées **345** (Schéma 109, Voie 3) *via* la formation d'une imine suivie d'une addition-1,4 de Michael de l'énamide sur le système α,β -insaturé. Les tétrahydroquinoléines 2,4-substituées de type **349** pourraient également être accessibles par une réaction tandem de deux couplages croisés entre un aryle 1,2-dihalogéné **348** et l'énamide **340** (Schéma 109, Voie 4).

Pour mettre au point les réactions clé de cyclisation, nous avons utilisé l'énamide simple **332** précédemment synthétisé dont l'amine est protégée ou libre. Afin de simplifier l'étude, les réactions ont été réalisées de façon racémique.

IV-B. Résultats et discussions

IV-B-1. Etude de la synthèse de pipéridinones 3,4,6-substituées **343** et de pipéridines 3,4,6-substituées **344** (Voie 1)

a. Couplage entre énamides et espèces insaturées

Par réaliser nos essais, nous avons utilisé l'énamide **332** précédemment synthétisé et préparé rapidement l'énamide portant le groupement protecteur Boc **351** à partir de l'acide (D,L)-3-amino-3-phényl propionique (Schéma 110).

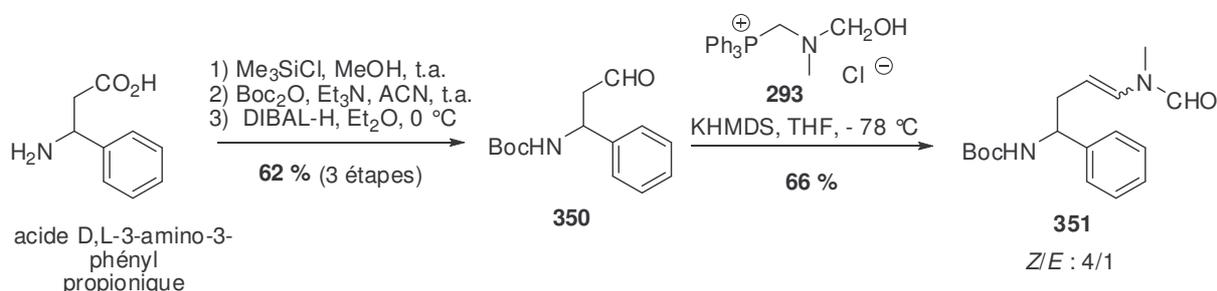


Schéma 110

L'estérification de l'acide (D,L)-3-amino-3-phényl propionique suivie de la protection de l'amine avec un groupement Boc et de la réduction de l'ester en aldéhyde avec du DIBAL-H a conduit au composé **350** avec un rendement de 62 % sur les 3 étapes. Cet aldéhyde a réagi avec le sel de phosphonium **293** et a fourni l'énamide **351** avec un rendement de 66 % sous forme d'un mélange inséparable des isomères *Z* et *E* dans un rapport 4 : 1.

Nous avons ensuite procédé au couplage entre les énamides préparés et des dérivés insaturés appropriés commerciaux ou facilement accessibles.

Ainsi, le chlorure d'acyle **353** a été synthétisé à partir de l'acide fumarique monoéthylester **352** en présence de chlorure d'oxalyle dans du dichlorométhane avec un rendement de 70 % (Schéma 111).

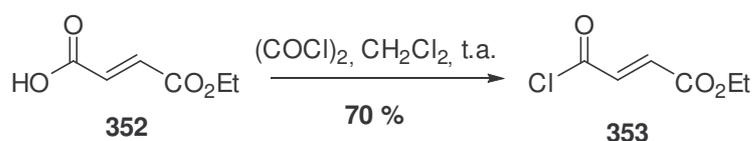


Schéma 111

L'amine secondaire de **351** s'est avérée extrêmement peu réactive vis-à-vis du chlorure d'acyle **353**. Aucune des conditions de couplage testées ($\text{Et}_3\text{N}/\text{DMAP}$, $\text{HMPA}/\text{LiHMDS}$, KHMDS , NaH , $n\text{BuLi}$) n'a permis d'isoler l'amide **354** (Schéma 112). Seule la pyrrolidine **355**, obtenue de façon quantitative en présence de triéthylamine et de DMAP, a pu être caractérisée.

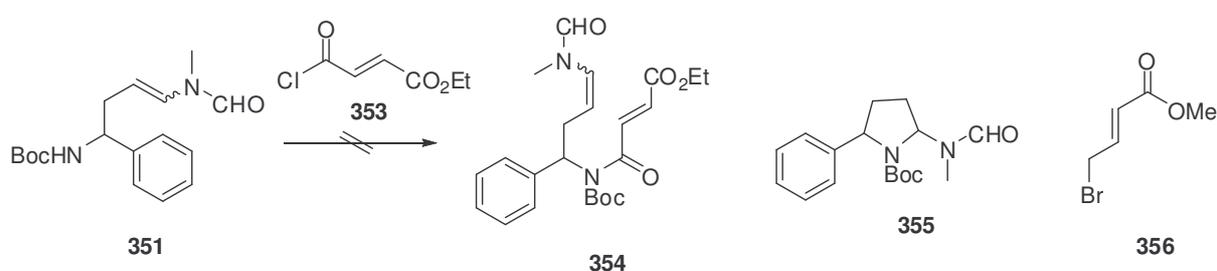


Schéma 112

De la même façon, le composé bromé commercial **356** n'a pas réagi avec l'amine **351** dans des conditions basiques.

Le carbamate rendant l'amine du composé **351** inactive, nous avons effectué les essais de couplage avec l'énamide **332** (Schéma 113).

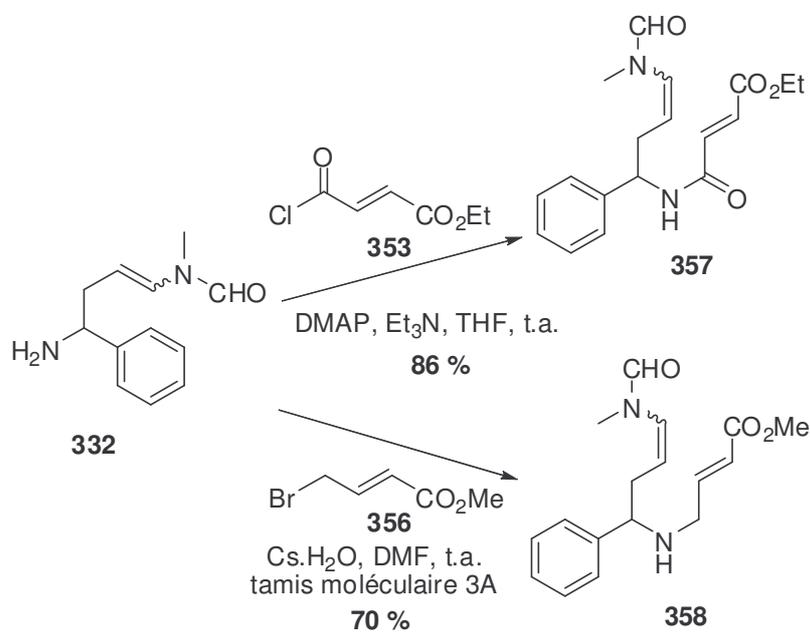


Schéma 113

Ainsi, le couplage entre l'énamide **332** et le chlorure d'acyle **353** a-t-il donné en présence de DMAP et de triéthylamine dans le THF l'amide **357** avec un rendement de 86 %. L'amine **358** a été obtenue en utilisant le dérivé bromé **356** en présence d'hydroxyde de césium monohydraté et de tamis moléculaire 3Å dans du DMF avec un rendement de 70%.¹⁹⁵

b. Essais de cyclisation

A partir du composé **357**, une procédure en seul pot peut être mise en place (Schéma 114). L'addition-1,4 de Michael de l'énamide sur l'énone conduirait à une espèce *N*-acyliminium qui serait piégée par l'oxygène de l'ester pour fournir, après hydrolyse, les composés bicycliques **359** ou **360**. Il est à noter que l'hydrolyse acide de l'hémiacétal **359** conduit à l'hémiacétal **360**.

Plusieurs conditions d'activation de la fonction énamide du composé **357** ont été testées afin de réaliser la réaction d'addition-1,4 de Michael (Schéma 114).

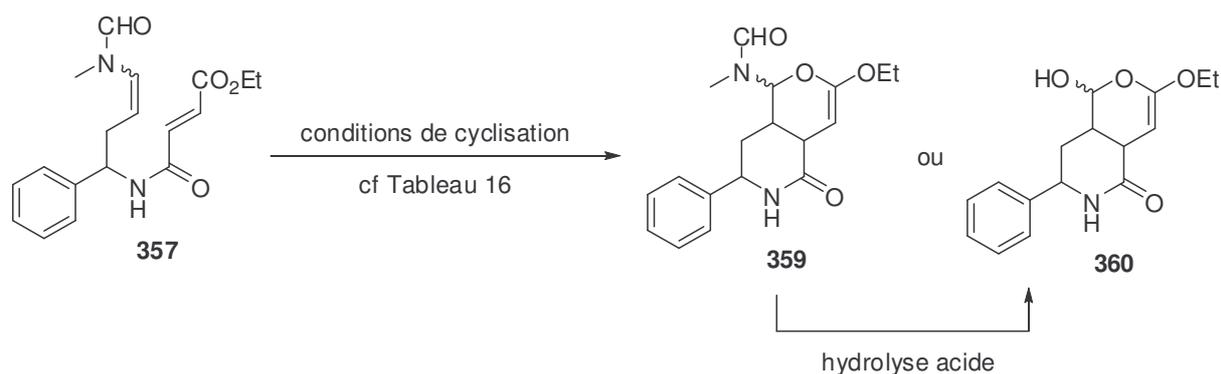


Schéma 114

Les acides de Lewis TiCl_4 , $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, et AgOTf ¹⁹⁶ n'ont pas permis d'activer l'énamide vis-à-vis l'ester α,β -insaturé (Tableau 16, entrées 1,2 et 4). L'utilisation de chlorure de platine a entraîné une dégradation rapide de l'énamide **357** (Tableau 16, entrée 3).¹⁹⁶ En revanche, l'activation thermique dans le toluène réalisée dans un micro-onde a laissé le substrat inchangé (Tableau 16, entrée 5). Les conditions développées par Kobayashi¹⁴⁵ se sont une fois de plus montrées inefficaces sur notre substrat (Tableau 16, entrée 6). Lorsque nous avons utilisé le chlorure de cérium monohydraté dans de l'acétonitrile à reflux, nous avons pu isolé après 4 heures l'hémiacétal **360** de façon très propre avec un rendement de 40 %

¹⁹⁵ Jung, . *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1893-1896.

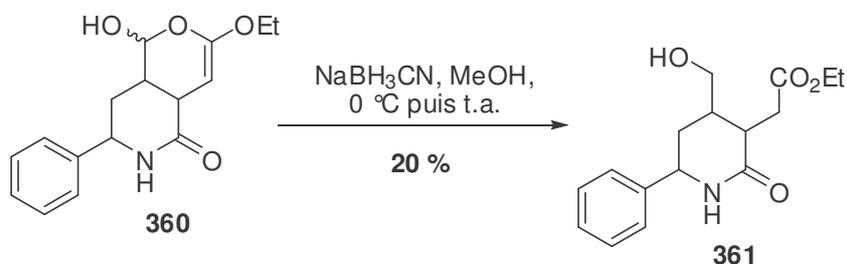
¹⁹⁶ Harrison, T.; Dake, G. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 5023-5026.

(Tableau 16, entrée 7).¹⁹⁷ L'utilisation du micro-onde n'a pas amélioré la réaction. Outre les rendements aléatoires observés, la formation de **360** s'est accompagnée de celle de nombreux sous-produits (Tableau 16, entrée 8). De façon inverse, l'utilisation de triflate de scandium a permis de former préférentiellement l'hémiaminal **359**. Celui-ci a été isolé avec un rendement de 37 % alors que l'hémiacétal **360** a été isolé avec un rendement plus faible de 18 % (Tableau 16, entrée 9). Là encore, outre le fait d'être non-reproductible, l'utilisation du micro-onde n'a pas permis d'améliorer la réaction (Tableau 16, entrée 10). Alors que l'analyse de spectrométrie de masse (HMRS) est correcte pour les deux composés **359** et **360**, l'interprétation des spectres RMN ¹H s'est avérée délicate.

Tableau 16 : conditions de cyclisation du composé **357**

Entrée	Conditions	Résultats
1	TiCl ₄ , CH ₂ Cl ₂ , - 78 °C	Pas de réaction
2	Yb(OTf) ₃ , MeCN, 70 °C	Très peu de conversion après 4 j
3	PtCl ₂ , CH ₂ Cl ₂ , 40 °C	Dégradation
4	AgOTf, CH ₂ Cl ₂ , 40 °C	Pas de réaction
5	Toluène, M.O., 160 °C, 40 min	Pas de réaction
6	Cu(OTf) ₂ , N,N-diméthyléthylènediamine, t.a.	Pas de réaction
7	CeCl ₃ .7H ₂ O, NaI, MeCN, reflux	360 (40 %)
8	CeCl ₃ .7H ₂ O, NaI, MeCN, M.O.	360 formé mais non reproductible
9	Sc(OTf) ₃ , MeCN, 70 °C	359 (37-52 %) + 360 (15-18 %)
10	Sc(OTf) ₃ , MeCN, M.O.	359 formé mais non reproductible

Afin de lever toute ambiguïté sur les structures, nous avons souhaité réduire l'hémiacétal **360** afin de simplifier les spectres RMN ¹H. Alors qu'une forte dégradation est observée en présence de borohydrure de sodium, la réduction avec du cyanoborohydrure de sodium permet d'isoler proprement un produit dont le spectre ¹H reste complexe mais dont la masse correspond à l'alcool attendu **361** (Schéma 115). Une optimisation de cette réaction de réduction est actuellement en cours d'étude au laboratoire afin d'isoler suffisamment d'alcool pour permettre l'attribution totale de chacun des signaux du spectre RMN ¹H.

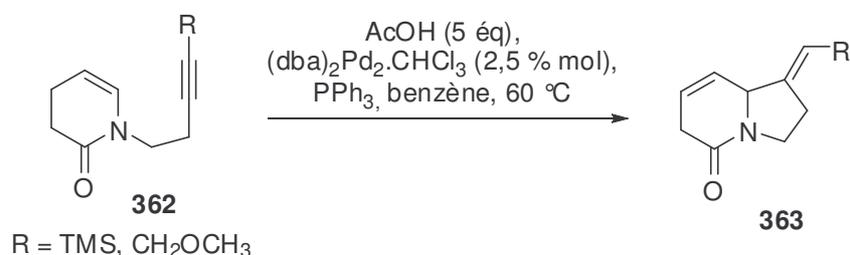


¹⁹⁷ Marcantoni, J. *Org. Chem.* **2001**, *66*, 4430-4432.

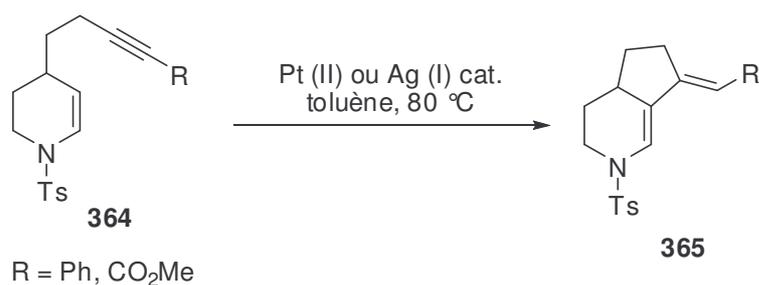
Les essais de réduction ou d'hydrolyse de l'hémiacétal **359** (NaBH_4 , NaBH_3CN , TFA,...) n'ont pas permis d'isoler pour l'instant l'aldéhyde ou l'alcool correspondant, une forte dégradation ou une absence de réactivité ayant été observées.

IV-B-2. Etude de la synthèse de piperidines 2,3,4,6-substituées **347** (Voie 2)

L'utilisation de métaux de transition permet de générer à partir d'alcynes des espèces électro-déficientes qui peuvent alors subir l'attaque de divers nucléophiles.¹⁹⁸ Ainsi, Trost a rapporté par exemple la formation d'indolizidines **363** par addition intramoléculaire d'énamides cycliques **362** sur des alcynes activés en présence d'une quantité catalytique du palladium (0) et de triphénylphosphine (Schéma 116).¹⁹⁹



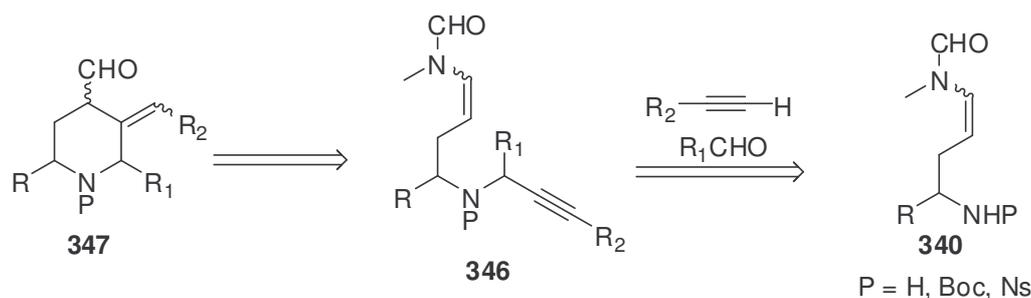
Comme mentionné plus haut, l'équipe de Dake a montré qu'il était possible de préparer des composés 2-azahydrindanes **365** fonctionnalisés par cycloisomérisation intramoléculaire d'énamides tosylés **364** sur des alcynes électro-déficients (Schéma 117).¹⁹⁰



L'exploitation d'une telle réactivité pourrait permettre d'avoir accès à des composés piperidines 2,3,4,6-substitués **347** à partir de dérivés de type **346** (Schéma 118).

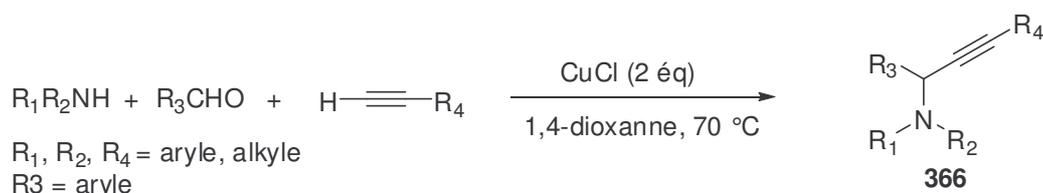
¹⁹⁸ Mamane, V.; Gress, T.; Krause, H.; Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8654-8655.

¹⁹⁹ Trost, B.; Pedregal, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7292.



La synthèse des dérivés de type **346** pourrait être effectuée par une réaction à trois composants entre un aldéhyde aromatique, un alcyne vrai et une amine (**Schéma 118**).

L'équipe de Dax a démontré que les alcynes terminaux pouvaient se comporter comme des partenaires comportant un « hydrogène actif » pour la réaction de Mannich en présence de 2 équivalents de sel de cuivre I et conduire à des amines propargyliques **366** (**Schéma 119**).²⁰⁰



Les travaux ultérieurs ont montré que la réaction de Mannich utilisant des alcynes vrais peut être réalisée non seulement en un seul pot mais également en présence d'une quantité catalytique d'un sel de cuivre²⁰¹ (CuI, CuBr, CuOTf) ou d'un sel d'argent.²⁰² L'utilisation d'aldéhydes aliphatiques non énolisables donne de bons rendements. D'autre part, il est possible d'effectuer cette réaction dans l'eau de façon énantiosélective.²⁰³ Cette réaction n'a cependant jamais été réalisée avec une amine portant un carbamate.

Lorsque nous avons testé les conditions décrites par l'équipe de Tu avec l'énamide **332**, le formaldéhyde et l'alcyne **367**, dans l'eau en présence d'une quantité catalytique de iodure de cuivre au micro-onde, aucune réaction n'a été observée (**Schéma 120, Eq 1**).²⁰⁴

²⁰⁰ Cook, S.; Dax, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 797-802.

²⁰¹ (a) Youngman, M.; Dax, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6347-6350. (b) McNally, J.; Yougmann, M.; Dax, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 967-970. (c) Li, C-J.; Wei, C. *Chem. Comm.* **2002**, 288-289. (d) Gommermann, N.; Koradin, C.; Polborn, K.; Knochel, P. *Ang. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5763.

²⁰² Wei, C.; Li, Z.; Li, C-J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4473-4475.

²⁰³ Wei, C.; Li, C-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5638-5639.

²⁰⁴ Shi, L.; Tu, Y-Q.; Wang, M.; Zhang, F-M.; Fan, C-A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1001-1003

Il n'a pas non plus été possible d'accéder au composé **370** par simple substitution nucléophile sur le bromure propargylique (Schéma 120, Eq 2).²⁰⁵

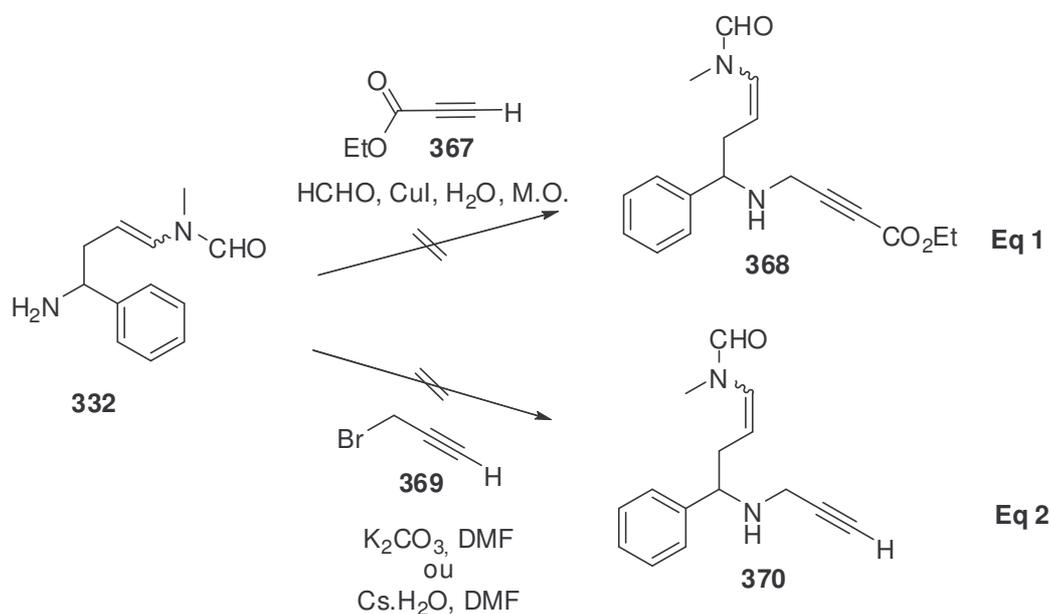


Schéma 120

Face aux difficultés rencontrées pour préparer les produits intermédiaires **346**, nous n'avons pas souhaité poursuivre plus avant l'étude de cette méthodologie de synthèse.

IV-C-2. Formation des tétrahydroquinoléines 2,4-substituées **345** et **349**

a. A partir de la 1,4-benzoquinone (Voie 3)

La 1,4-benzoquinone diversement substituée a été largement utilisée pour effectuer la synthèse d'indoles par la réaction de Nenitzescu.²⁰⁶

Dans le cadre de la synthèse des mytomycines, antibiotiques antitumoraux, l'équipe de Murphy a pu synthétiser avec des rendements moyens des dérivés indoloquinones **373** par une réaction d'annulation mettant en jeu une bromoquinone **371** et une énamine **372** (Schéma 121).²⁰⁷

²⁰⁵ *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 26, 7942.

²⁰⁶ (a) Alle, G. *Org. React.* **1973**, *20*, 337-454. (b) Godleski, S.; Heacock, D. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4822-4824.

²⁰⁷ Murphy, W.; O'Sullivan, P. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 531-534.

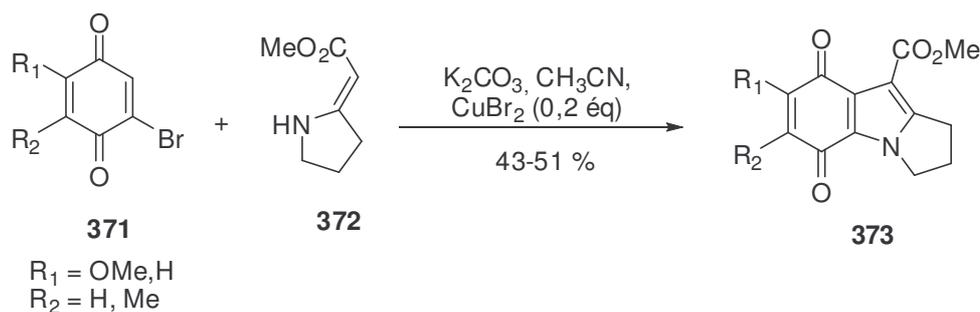


Schéma 121

Plus récemment, l'équipe de Kobayashi a rapporté la préparation en seul pot de dérivés 1*H*-2-benzopyran-5,8-diones **377** dans du DMF à température ambiante (Schéma 122).²⁰⁸ L'énamine **375** réalise une addition-1,4 de Michael sur la quinone **374**. L'espèce *N*-acyliminium résultante est piégée *in situ* par l'alcool libre pour conduire au composé **376**. Celui-ci s'oxyde facilement au contact de l'air en présence de silice pour fournir le dérivé 1*H*-2-benzopyran-5,8-dione **377**.

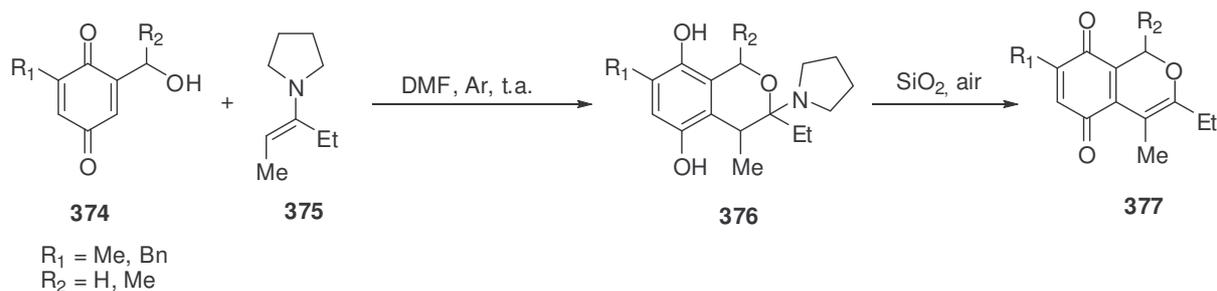
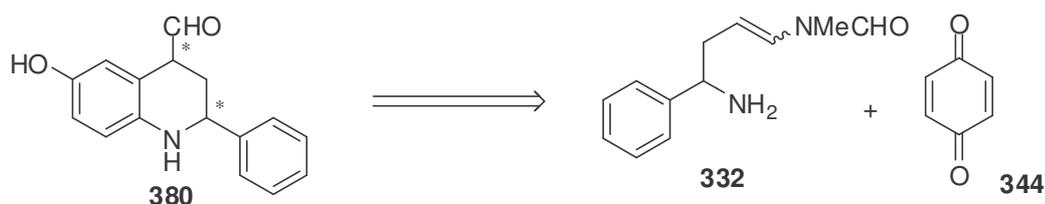


Schéma 122

La structure tétrahydroquinoléine 1,2-substituée de type **380** serait ainsi accessible à partir de l'énamide **332** et de la 1,4-benzoquinone commerciale, comme présenté sur le schéma 123.²⁰⁹ Après formation de l'imine entre l'amine **332** et un de carbonyles de la 1,4-benzoquinone, l'énamide pourrait réaliser une addition-1,4 de Michael sur l'énone pour donner l'iminium **378** qui, après réaromatisation et hydrolyse, fournirait la tétrahydroquinoléine **380**.

²⁰⁸ (a) Kobayashi, K.; Nomura, K.; Ogata, T.; Tanmatsu, M.; Morikawa, O.; Konishi, H. *Synthesis*, **2003**, 673-676. (b) Tanaka, K.; Takanohashi, A.; Morikawa, O.; Konishi, H.; Kobayashi, K. *Heterocycles*, **2001**, 55, 1561-1567.

²⁰⁹ (a) Tokutake, S.; Kasai, K.; Tomikura, T.; Yamaji, N.; Kato, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, 38, 3466. (b) Mure, M.; Klinman, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 8707.



Mécanisme proposé:

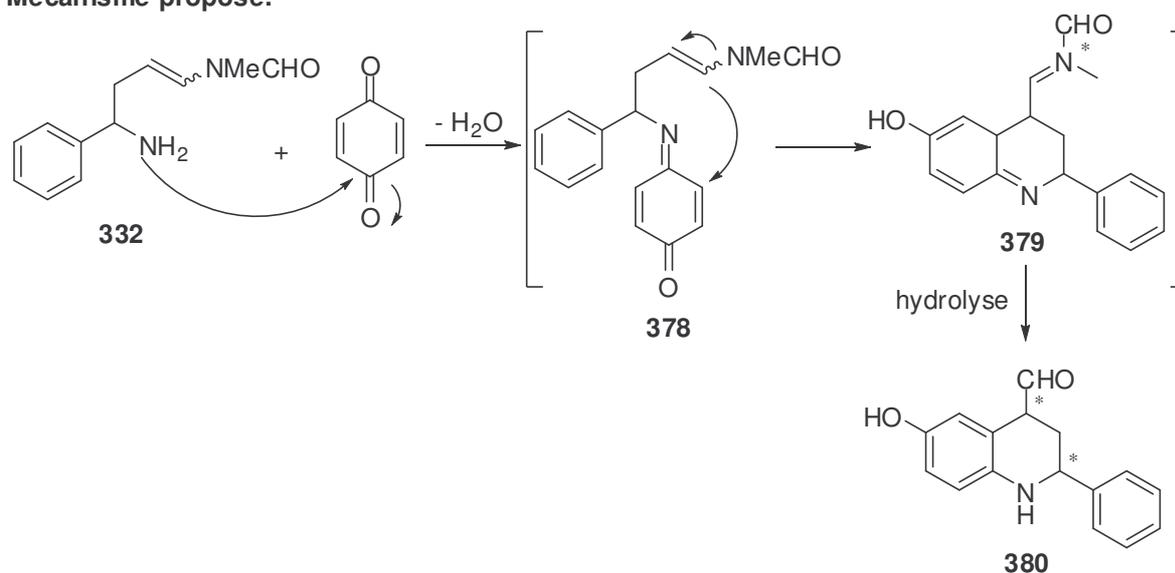


Schéma 123

Différentes conditions d'activation, résumées dans le tableau 17, ont été testées. Les conditions décrites par Panek pour générer l'imine suivie d'une activation avec du triflate d'ytterbium ont conduit à une forte dégradation (Tableau 17, entrée 1).¹⁸⁸ L'utilisation de TFA en présence de tamis moléculaire dans du dioxane a permis certes de générer l'imine mais en trop faible quantité (Tableau 17, entrée 2).²⁰⁹ Aucune réaction n'a été observée en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ou de triflate de scandium (Tableau 17, entrées 3 et 4). Lorsque du chlorure de titane a été utilisé, l'imine **379** a été générée mais cet acide de Lewis n'a pas permis l'activation de l'énamide.

L'équipe de Boruah a rapporté l'utilisation d'énamines comme donneurs de Michael en présence d'alumine (Schéma 124).²¹⁰ L'accepteur de Michael **381** comportant en β un groupement aryle subit, en présence d'alumine, l'addition de l'énamine **382** pour conduire aux composés de type **383**.

²¹⁰ Sharma, U.; Bora, U.; Boruah, R.; Sandhu, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 143-145.

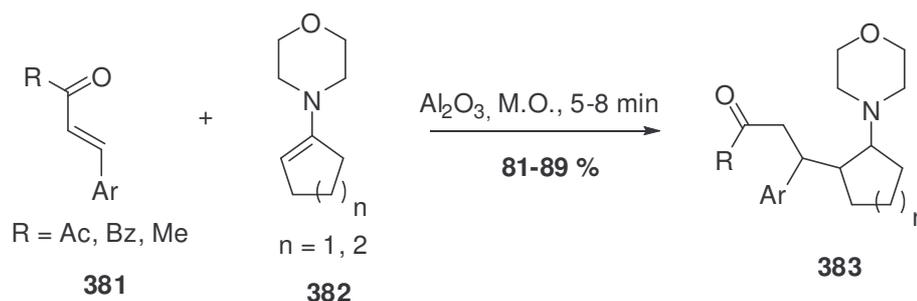


Schéma 124

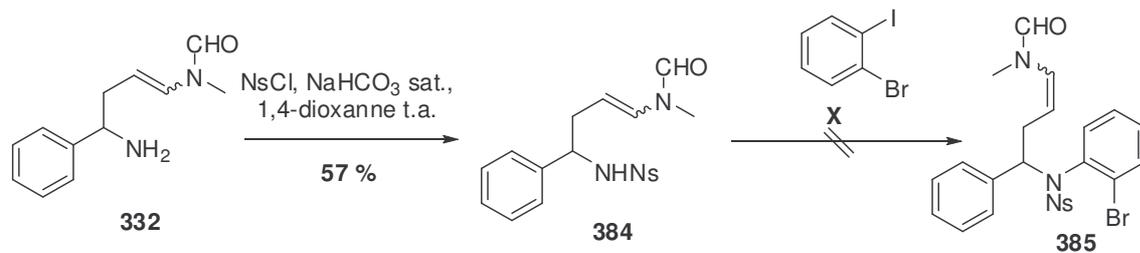
L'application de ces conditions à notre substrat a seulement permis de générer l'imine **378**, l'énamide étant resté inerte (Tableau 17, entrée 6).

Tableau 17 : Formation de l'imine **378** et essai de cyclisation

Entrée	Conditions	Résultats
1	1) MgSO_4 , CH_2Cl_2 , t.a. 2) $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, MeCN , t.a.	Dégradation importante
2	TFA, tamis moléculaire 3Å, 1,4-dioxanne, t.a.	378 en faible quantité
3	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$, 1,4-dioxanne, t.a.	Pas de réaction
4	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, 1,4-dioxanne	Pas de réaction
5	TiCl_4 , Et_3N , CH_2Cl_2 , de 0 °C à t.a.	378
6	Al_2O_3 , 1,4-dioxanne, M.O.	378

b. A partir d'un composé aryle dihalogéné (Voie 4)

La réaction de double couplage croisé entre un composé aryle dihalogéné et l'énamide **332** pourrait également conduire à des tétrahydroquinoléines 2,4-substituées. La fonction amine de l'énamide **332** a été protégée par un groupement nosyl, communément utilisé pour protéger des amines impliquées dans des réactions de couplage croisé, en présence de chlorure de nosylate dans les conditions de Shotten-Baumann avec un rendement de 57 %. Malgré nos efforts, il n'a pas été possible d'isoler le composé **385** issu d'une *N*-arylation. Une forte dégradation a été observée dans toutes les conditions testées (Schéma 125).



- a) Pd(dba)₂, CsCO₃, (R)-BINAP, toluène, 120 °C
b) Pd(dba)₂, NaOtBu, (R)-BINAP, éther couronne 18-6, t.a.
c) CuI, K₂CO₃, NMP, M.O.

Schéma 125

Par manque de temps, nous n'avons pas poursuivi l'étude du couplage croisé entre l'énamide **332** et le 1-bromo-2-iodobenzène.

Conclusion du chapitre III

Aucun des acides de Lewis n'a permis l'activation de la fonction énamide présente sur les synthons **316**, **321** et **327**.

L'imine formée avec le composé **316** et du benzaldéhyde est soit dégradée soit inerte dans les conditions testées. Le passage par une oxazolidine dans le but de piéger l'alcool primaire et de stabiliser l'ion *N*-acyliminium n'a pas permis de détecter de pyrrolidine, même à l'état de trace. L'utilisation du composé **327** en vue de simplifier l'analyse de la réaction de cyclisation n'a pas non plus donné de résultats satisfaisants.

Nous avons cependant souhaité exploiter la réactivité des énamides préparés pour synthétiser des composés hétérocycliques tels que des pipéridines, des pipéridinones, et des tétrahydroquinoléines diversement substituées *via* notamment la réaction d'addition-1,4 de Michael. Bien que nous ayons, ici encore, rencontré des problèmes d'activation de la fonction énamide, il a été possible de générer des composés pipéridinones possédant une fonction hémiacétal ou hémiaminal. L'utilisation de triflate de scandium et de chlorure de cérium ont donnée étonnamment des résultats différents, le premier favorisant la formation de l'espèce hémiaminal et le second, celle de l'hémiacétal. Des essais de réduction et d'hydrolyse de ces structures sont actuellement en cours.

Nous envisageons de poursuivre nos travaux de recherche sur les énamides et pour ce faire, nous souhaitons synthétiser des énamides secondaires (le groupement méthyle étant substitué par un hydrogène) afin d'étudier leur réactivité pour la formation d'hétérocycles de type pyrrolidine, pipéridine et tétrahydroquinoléine. Ceux-ci pourraient en effet être plus réactifs que les énamides tertiaires précédemment préparés.

Alors que nous ne parvenions pas à synthétiser le motif pyrrolidine par cyclisation d'un énamide activé sur une imine, les équipes de Myers et de Magnus ont publié respectivement fin 2005 une synthèse asymétrique de la quinocarcine **1** et une synthèse racémique de la lémonomycine **3**, utilisant des intermédiaires clés très proches de ceux que nous avons précédemment synthétisés. Nous appuyant sur ces résultats, nous avons réenvisagé l'approche intramoléculaire développée dans le premier chapitre en exploitant un nucléophile comportant un éther d'énol silylé à la place du motif malonate.

CHAPITRE IV

TROISIEME STRATEGIE : UTILISATION D'UN
ETHER D'ENOL SILYLE

CHAPITRE IV : TROISIEME STRATEGIE : UTILISATION D'UN ETHER D'ENOL SILYLE

I. Présentation du projet de synthèse

Alors que nous avons choisi d'explorer l'utilisation des énamides pour la mise en place du motif diazabicyclo[3.2.1.]octane *via* une réaction de type Mannich (car peu décrite dans la littérature), les équipes de Myers et Magnus ont publié respectivement les synthèses de la (-)-quinocarcine **1** (cf. Chapitre I, Schéma 12) et de la (±)-lémonomycine **3** (cf. Chapitre I, Schéma 20) faisant intervenir des intermédiaires très proches de ceux que nous avons synthétisés.^{20,37b}

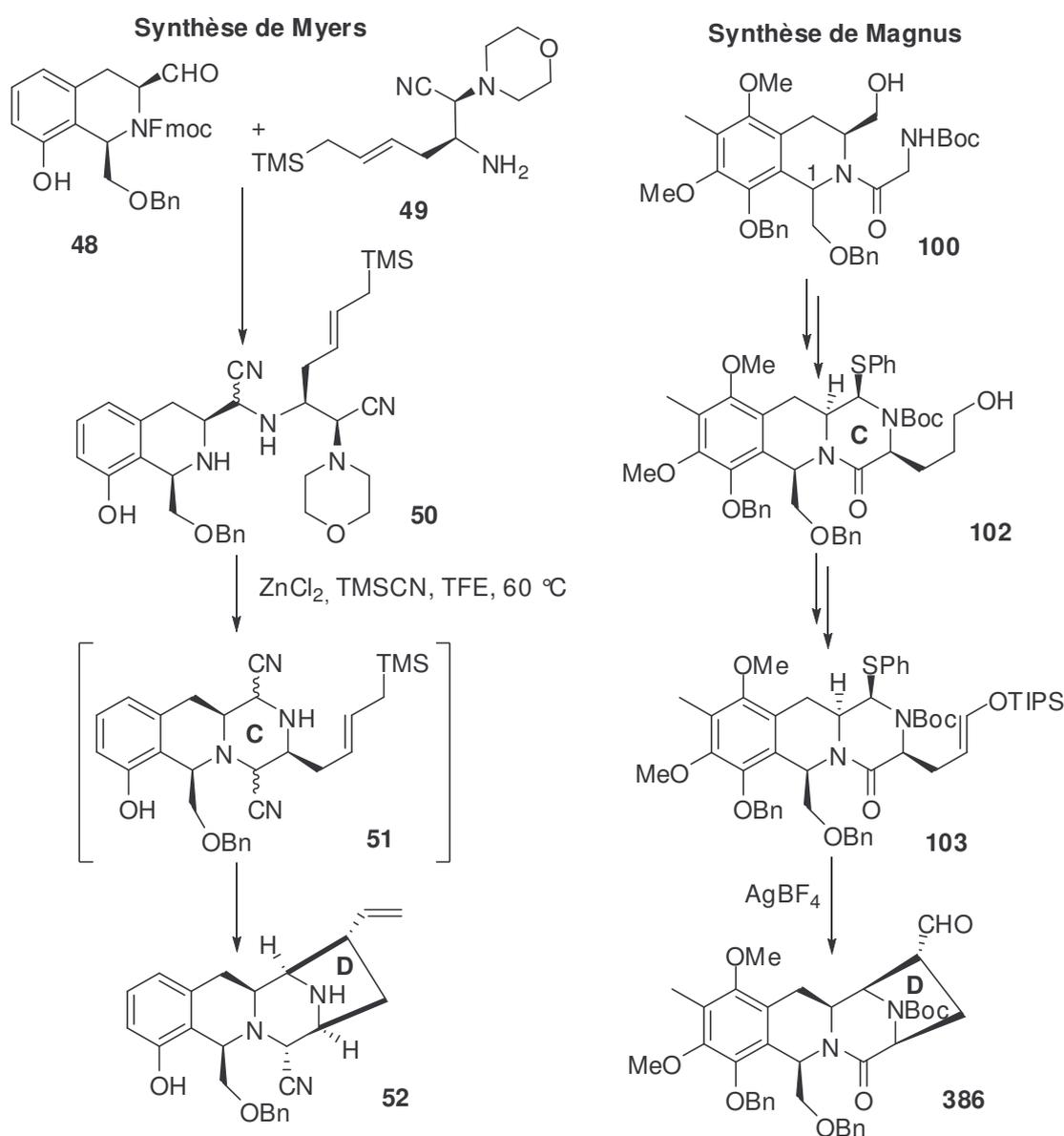


Schéma 126

Dans les deux approches, le cycle **C** est construit sur un motif tétrahydroisoquinoléine préalablement synthétisé (Schéma 126, composés **50** et **100**). Dans la stratégie de Meyers, l'addition d'un allylsilane sur un *N*-acyliminium conduit au cycle **D** (Schéma 126, composé **52**). Dans la stratégie de Magnus, le cycle **D** est mis en place grâce à une réaction intramoléculaire de Mannich en présence d'un acide de Lewis (Schéma 126, composé **386**), comme nous avons planifié de le construire dans notre première stratégie (cf Schéma 21, Chapitre II).

Une des méthodes importantes de synthèse de composés β -aminocarbonylés est l'addition d'éthers d'énol silylés sur des espèces *N*-acyliminiums générées *in situ* en présence d'un acide de Lewis, le plus souvent à basse température.²¹¹ Ces dernières années, plusieurs groupes ont développé l'activation de la fonction éther d'énol silylé en présence d'une quantité catalytique d'acide de Lewis, rendant ainsi l'utilisation de celle-ci très performante.

Ayant en main le motif tétrahydroisoquinoléine **187** synthétisé précédemment de façon totalement énantiosélective, il nous a paru judicieux de synthétiser un acide aminé similaire aux émanides décrits au chapitre III en remplaçant le motif énamide par le motif éther d'énol silylé. Une rétrosynthèse est présentée sur le schéma 127. Après réduction de l'amide de Weinreb présent sur le composé **388**, l'attaque par l'éther d'énol silylé activé sur le *N*-acylaminium correspondant qui serait généré *in situ* fournirait le composé tétracyclique **387**. Le produit **388** serait issu de l'amide **389** par des aménagements fonctionnels relatifs à la nature du groupement X, qui peut être un alcool silylé, un aldéhyde masqué ou un éther d'énol triisopropylsilylé. Le composé **389** serait lui-même issu du couplage entre l'amine **187** et un acide aminé sous la forme de **390**, **391**, **392** ou **393** (Schéma 127).

Par cette stratégie, nous pourrions pallier les deux principales faiblesses de l'approche étudiée par Magnus qui sont un manque de convergence, le motif nucléophile étant introduit en plusieurs étapes après la construction du cycle **C**, et la non-éantiosélectivité de la synthèse.

²¹¹ Arend, M ; Westermann, B. ; Risch, N. *Ang. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1044-1070

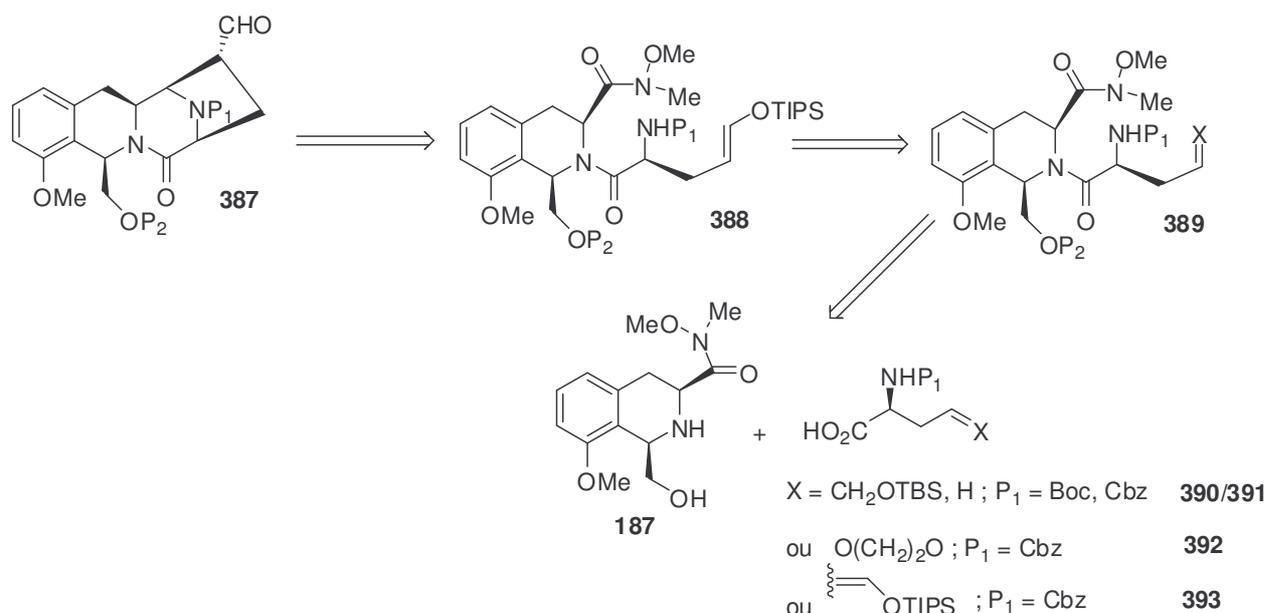


Schéma 127

II. Les éthers d'énols silylés dans la réaction de Mannich

Depuis leur première utilisation par Stork en 1968 pour piéger des énolates générés *in situ*,²¹² les éthers d'énol silylés n'ont cessé de démontrer leur utilité en synthèse organique. En 1973, Mukaiyama a rapporté l'aldolisation dirigée d'aldéhydes et d'éthers d'énol triméthylsilylés de cétones dans des conditions très douces, en présence d'une quantité stoechiométrique de tétrachlorure de titane.²¹³ En 1976, Danishefsky fit part de la première réaction de Mannich réalisée avec l'éther d'énol silylé de la cyclohexanone **394** sur le sel d'Eschenmoser pour synthétiser la 2-((diméthylamino)méthyl)cyclohexanone **395** (Schéma 128)²¹⁴ devant de quelques mois la publication des travaux du groupe de Holy sur cette même réaction.²¹⁵

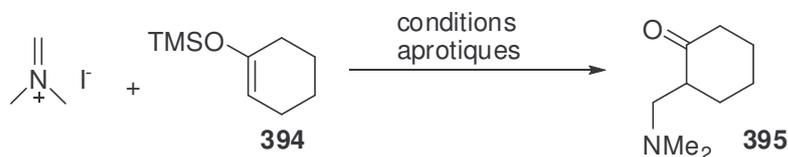


Schéma 128

²¹² Stork, G.; Hudrlik, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4462-4464.

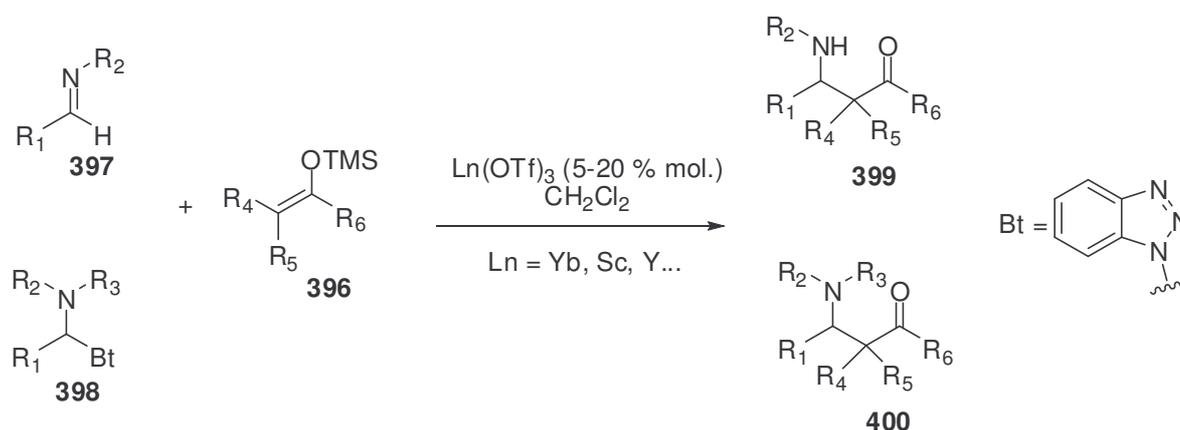
²¹³ (a) Mukaiyama, T.; Narasaka, K.; Banno, K. *Tetrahedron* **1973**, 1011. (b) Mukaiyama, T.; Narasaka, K.; Banno, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503. (c) Mukaiyama, T. *Ang. Chem. Int. Ed.* **1977**, *16*, 817. (d) Mukaiyama, T. *Org. React.* **1982**, *28*, 203.

²¹⁴ (a) Danishefsky, S.; Kitahara, T.; McKee, R.; Schuda, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6715. (b) Pour une revue sur la réaction de Mannich avec des éthers d'énol silylés voir : Arend, M.; Westermann, B.; Risch, N. *Ang. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1044-1070.

²¹⁵ Holy, N.; Wang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 944.

L'année suivante, l'équipe de Ojima rapporta, toujours en présence d'une quantité stoechiométrique de tétrachlorure de titane, l'addition d'énolates silylés sur des imines pour générer des β -lactames.²¹⁶ Ces travaux ont initié une série d'études portant sur la synthèse de composés β -aminocarbonylés par addition d'éthers d'énol silylés à des carbamates générés *in situ* en présence d'acide de Lewis comme le tétrachlorure de titane, le iodure de triméthylsilane ou le triflate de triméthylsilane.²¹⁷

En 1995, le groupe de Kobayashi a permis une avancée notable. En effet, il a démontré que l'utilisation en quantité catalytique de triflates de lanthanide permet l'addition d'éthers d'énol silylés **396** sur des imines **397** ou des iminiums générés *in situ* à partir de *N*-(α -aminoalkyl)benzotriazoles **398** afin de synthétiser des composés β -aminocarbonylés **399** ou **400** avec de bons à très bons rendements (Schéma 129).²¹⁸ Cette réaction peut également être réalisée en seul pot à partir d'un aldéhyde, d'une amine et d'un éther d'énol silylé.²¹⁹



Outre la faible toxicité, la stabilité en présence d'eau et le facile recyclage²²⁰ des triflates de lanthanide, leur caractère azaphile confère à ces catalyseurs la capacité remarquable d'activer sélectivement une aldimine en présence d'un aldéhyde, beaucoup plus réactif en absence d'acide de Lewis (Schéma 130).²²¹

²¹⁶ Ojima, I.; Inaba, S.; Yoshida, K. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *41*, 3643.

²¹⁷ (a) Danishefsky, S.; Guingant, A.; Prisybilla, M. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2033. (b) Hosomi, A.; Iijima, S.; Skurai, H. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 547-550. (c) Shono, T.; Matsumura, Y.; Uchida, K.; Tsubata, K.; Makino, A. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 300-304.

²¹⁸ (a) Kobayashi, S.; Araki, M.; Ishitani, H.; Nagayama, S.; Hachiya, I. *Synlett.* **1995**, 233-234. (b) Kobayashi, S.; Ishitani, H. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1995**, 1379. (c) Kobayashi, S.; Ishitani, H.; Komiyama, S.; Oniciu, D. C.; Katritzky, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3731-3734.

²¹⁹ Kobayashi, S.; Araki, M.; Yasuda, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *32*, 5773.

²²⁰ Kobayashi, S. *Synlett.* **1994**, 689.

²²¹ Kobayashi, S.; Nagayama, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10049-10053.

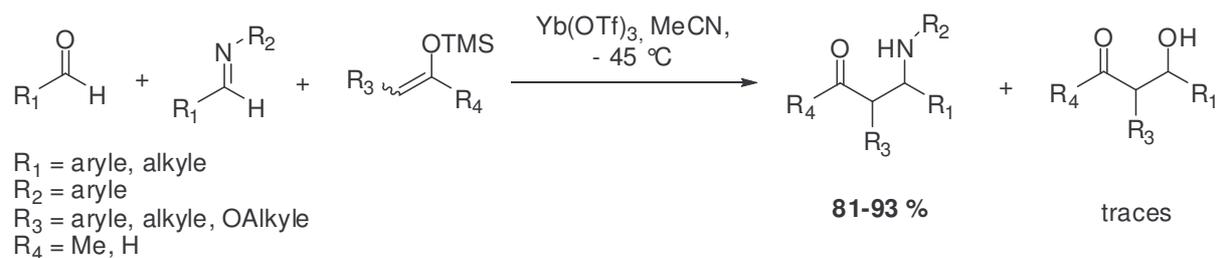


Schéma 130

Depuis quelques années, de nombreuses équipes s'intéressent au développement de la réaction de Mannich dans des conditions catalytiques asymétriques. Ainsi par exemple, le groupe de Sodeaka a mis au point l'addition énantiosélective d'éthers d'énol silylés sur des imines en présence d'une quantité catalytique d'un complexe chiral de palladium (II) [Pd-(*R*)-BINAP)(H₂O)₂]²⁺(BF₄)₂.²²² L'équipe de Lectka a rapporté l'alkylation énantiosélective d' α -iminoesters par des éthers d'énol silylés en présence d'un complexe "phosphine chirale-métal de transition" (Ag, Pd, Cu, Ni).²²³

Récemment, Kobayashi a développé la synthèse énantiosélective d' α -aminoacides en présence d'un complexe chiral de cuivre (II)-diamine à partir α -iminoesters.²²⁴

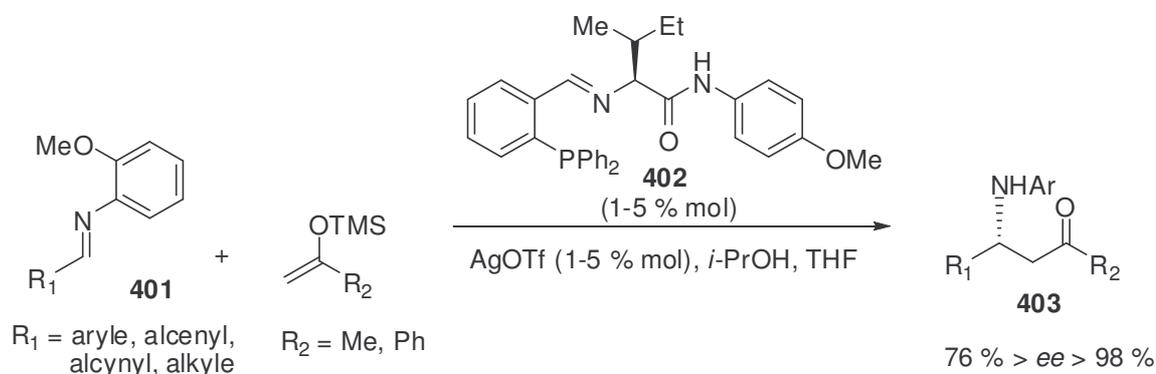


Schéma 131

Hoveyda a mis au point la synthèse énantiosélective de β -aminocétone **403** à partir d'imines β -insaturées ou saturées **401** en présence d'une quantité catalytique d'une phosphine

²²² Hagiwara, E.; Fujii, A.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2474.

²²³ Ferraris, D.; Young, B.; Cox, C.; Dudding, T.; Drury, W.; Ryzhkov, L.; Taggi, A.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 67.

²²⁴ (a) Nakamura, Y.; Matsubara, R.; Kiyohara, H.; Kobayashi, S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2481-2484. (b) Kobayashi, S.; Matsubara, R.; Nakamura, Y.; Kitagawa, H.; Sugiura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2507.

chirale **402** et d'un sel d'argent (Schéma 131).²²⁵ Cette méthodologie a été étendue l'année dernière à la synthèse de β -alcynyl- β -aminoesters à partir d'alcynylimines.²²⁶

III. Résultats et discussions

III-A. Première stratégie : introduction du motif éther d'énol silylé après le couplage peptidique

Dans une première approche, nous avons choisi d'installer le motif éther d'énol silylé après le couplage peptidique entre **187** et l'acide aminé (Schéma 127 ; composés **390**, **391** ou **392**), n'étant pas certains que celui-ci serait stable d'une part dans les conditions réactionnelles utilisées pour préparer l'acide aminé (Schéma 127 ; composés **390**, **391** ou **392**) et d'autre part lors des aménagements fonctionnels du composé **389** conduisant au composé **388** (Schéma 127). En effet, dans la synthèse totale de Magnus, celui-ci est mis en place juste avant son utilisation pour effectuer la cyclisation de type Mannich.

III-A-1. Synthèse des éthers d'énol silylés **390**, **391** et **392**

a. Synthèse du synthon **390**

L'acide aminé **390** est obtenu en 8 étapes à partir de l'acide L-glutamique commercial (Schéma 132). Celui-ci est diestérifié dans du méthanol en présence d'un excès de chlorure de triméthylsilyle. Comme vu dans le chapitre III, il est nécessaire de diprotéger l'amine afin de réduire sélectivement l'ester en γ dans l'étape suivante.¹⁸³ L'amine est donc diprotégée par un groupement Boc en utilisant pour la première protection la base triéthylamine et pour la seconde protection la base DMAP. Le composé **404** est ainsi obtenu avec un rendement global de 76 % sur les trois étapes. Le méthylester en γ est réduit en alcool de façon classique en deux étapes *via* l'aldéhyde correspondant en utilisant d'abord du DIBAL-H à basse température puis du borohydrure de sodium à 0 °C. L'amine du composé **405** obtenu est ensuite monodéprotégée dans de l'acétonitrile à l'aide de chlorure de cérium heptahydraté et l'alcool primaire est protégé par un groupement *tert*-butyldiméthylsilyle. Au terme de ces

²²⁵ (a) Josephsohn, N.; Snapper, M.; Hoveyda, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4018-4019. (b) Josephsohn, N.; Snapper, M.; Hoveyda, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3734-3735.

²²⁶ Josephsohn, N.; Carswell, E.; Snapper, M.; Hoveyda, A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2711-2713.

dernières 4 étapes, le composé **406** est obtenu avec un rendement global de 63%, où seule la dernière étape a nécessité une purification. Enfin, la saponification de **406** en présence de lithine fournit l'acide aminé **390** de façon quantitative.

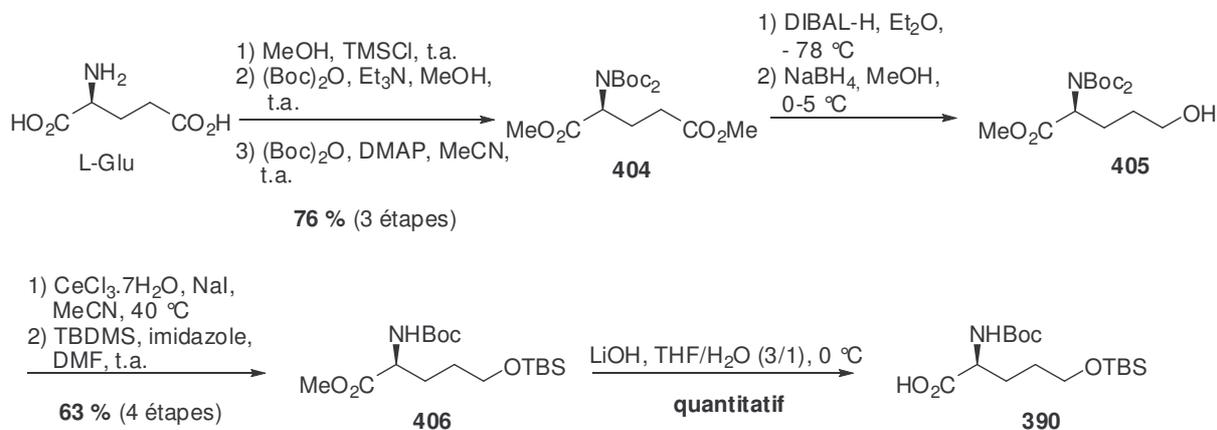


Schéma 132

b. Synthèse du synthon **391**

D'une façon similaire, l'acide aminé **391** a été synthétisé à partir de l'acide L-glutamique (Schéma 133).

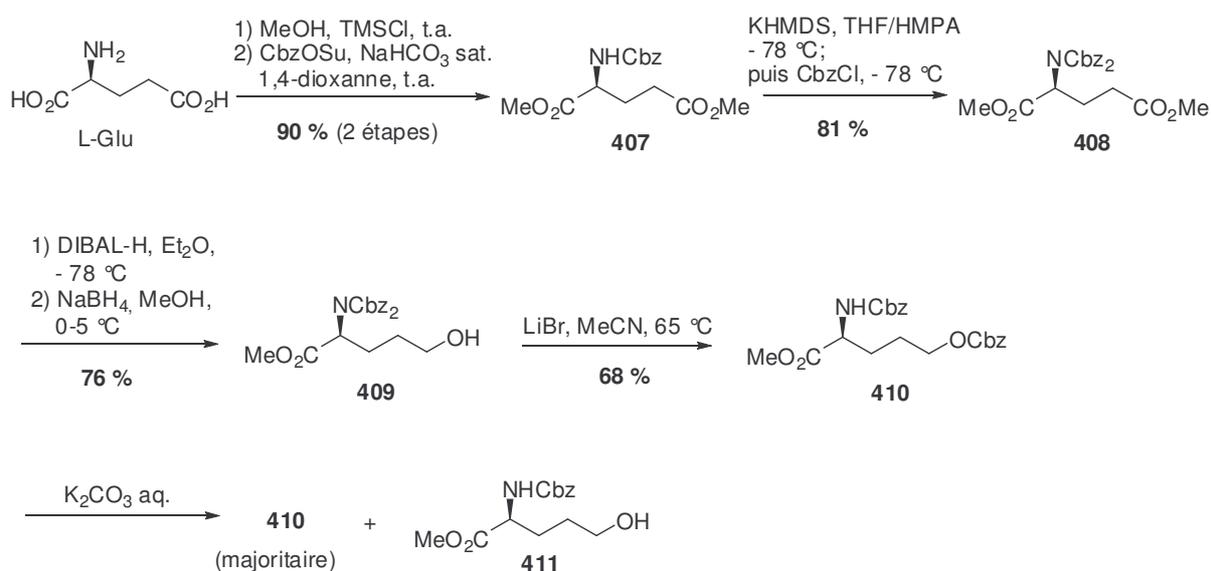


Schéma 133

Après diestérification de celui-ci, l'amine est protégée sous forme de carbamate avec le groupement Cbz. La seconde protection de l'amine avec le même groupement Cbz nécessite l'utilisation de conditions plus dures.²²⁷ A l'amidure préalablement généré en présence de la base hexaméthylidisilylazane de potassium à basse température, est ajouté le chloroformate de benzyle. Le composé **408** est recueilli avec un rendement de 81%. Comme vu précédemment, le méthylester en γ est réduit en alcool *via* l'aldéhyde correspondant. La *N*-monodéprotection du composé **409** résultant en présence de bromure de lithium ne fournit pas l'amine secondaire désirée **411** mais le carbonate **410**. Les essais de saponification de celui-ci avec un excès de carbonate de potassium n'ont pas permis d'accéder au composé **411** avec un rendement satisfaisant.

La protection préalable de l'alcool **409** par un groupement *tert*-butyldiméthylsilyle suivie de la monodéprotection de l'amine fournit le composé **412** souhaité avec un excellent rendement de 99 % sur les 2 étapes (Schéma 134). La saponification du méthylester avec de la lithine conduit à l'acide aminé **391**.

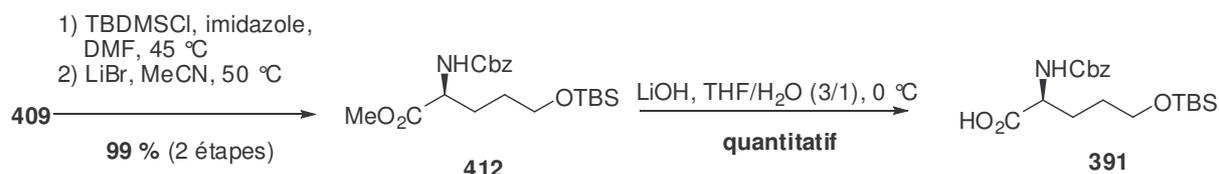


Schéma 134

c. Synthèse du synthon **392**

La présence de l'aldéhyde masqué sur l'acide **392** devrait nous permettre de nous affranchir de la protection délicate de l'alcool primaire de la tétrahydroisoquinoléine **187**.

A partir de l'intermédiaire **409**, il a été possible de synthétiser l'aldéhyde masqué **392** (Schéma 135). L'oxydation de l'alcool primaire par une méthode développée par Frigerio²²⁸ en présence du réactif IBX suivie de la protection de l'aldéhyde résultant avec de l'éthylène glycol fournit l'acétal **413** avec un rendement sur les 2 étapes de 69 %. Les deux dernières étapes sont similaires à celles utilisées pour la préparation de **391**. Après monodéprotection de

²²⁷ Hernandez, J.; Martin V. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3590-3592.

²²⁸ (a) Hartman, C.; Meyer, V. *Chem. Ber.* **1893**, *26*, 1727. (b) Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S.; Palmisano, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7272-7276. (c) Frigerio, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537-4538.

l'amine et saponification de l'ester méthylique, l'acétal **392** est obtenu avec un rendement de 58 % sur les 2 étapes.

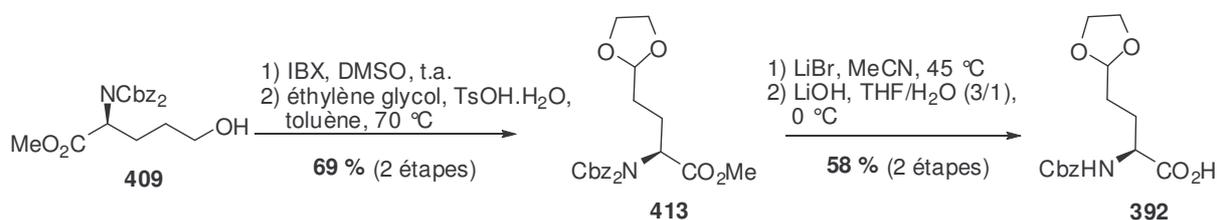


Schéma 135

Les acides aminés **390**, **391** et **392** ont été synthétisés d'une manière énantio pure à partir de l'acide L-glutamique avec des rendements globaux respectifs de 48, 55 et 22 %.

III-A-2. Couplage peptidique

Les acides aminés **390**, **391** et **392** en main, nous avons procédé au couplage peptidique avec la tétrahydroisoquinoléine **187**.

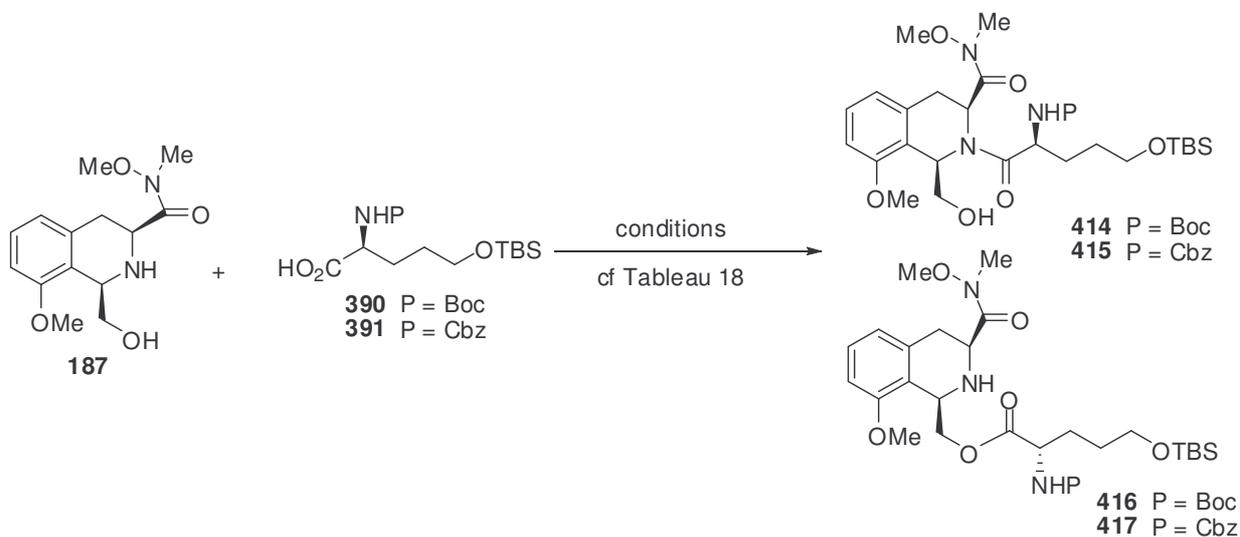


Schéma 136

La présence de l'alcool primaire libre sur la tétrahydroisoquinoléine **187** peut entraîner une compétition entre la *N*- et la *O*-acylation et provoquer la formation des produits **416** et **417** non désirés. Différentes conditions de couplage ont d'abord été testées avec les acides **390** et **391** (Schéma 136). Celles-ci sont résumées dans le tableau 18.

La première tentative de couplage avec l'agent classique EDCI a entraîné une dégradation de l'acide **390** (Tableau 18, Entrée 1).

En 2004, l'équipe de Vogel a rapporté le couplage peptidique entre la *N*-Boc-L-phénylalanine et une amine secondaire peu nucléophile **418** portant un alcool primaire libre et d'encombrement très similaire à notre substrat **187** (Schéma 137).²²⁹

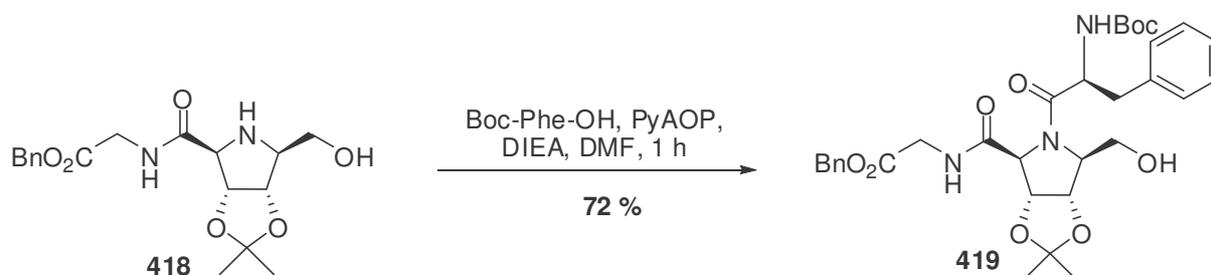


Schéma 137

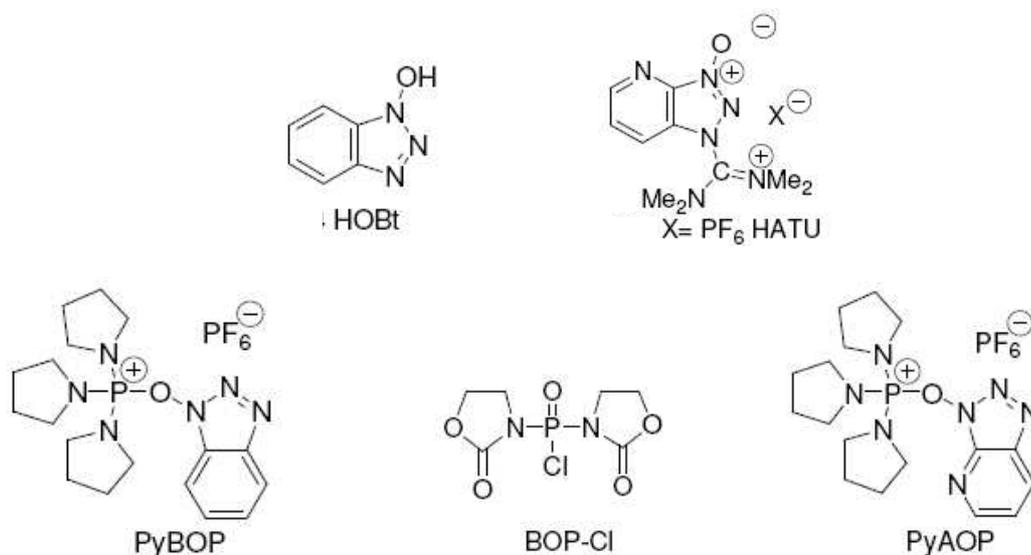


Figure 23 : agents de couplage

Alors que l'agent de couplage PyBOP (hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yl-*N*-oxo-tris(pyrrolidino)phosphonium) ne fournit le composé **419** qu'à l'état de trace, l'utilisation de l'agent de couplage BOPCl (chlorure de bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphodiamide),²³⁰ plus puissant, ne donne l'amide qu'avec un faible rendement de 25 % (Figure 23). En revanche, l'utilisation du (7-azabenzotriazol-1-

²²⁹ Moreno-Vargas, A.; Robina, I.; Petricci, E.; Vogel, P. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4487-4491.

²³⁰ Pour une revue l'utilisation de BOPCl pour les couplages difficiles voir : Halab, L.; Lubell, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2474.

xyloxy)tripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate (PyAOP)²³¹ permet de recueillir l'amide **419** avec un rendement de 72 % sans trace de produit *O*-acylé (Schéma 137).

Lorsque ces conditions ont été appliquées au substrat **187**, à température ambiante, l'amide désiré **414** a été obtenu avec un rendement de 77 %. Cette réaction s'est cependant avérée délicate par la suite car non reproductible, les rendements pouvant aller de 46 % à 78 % (Tableau 18, Entrée 2). Nous avons constaté la formation en faible quantité du produit **416** issu de la *O*-acylation. Un chauffage à 45 °C a permis de former le composé **414** mais a entraîné la désilylation de l'alcool, rendant alors impossible la distinction entre les 2 alcools primaires lors de l'étape ultérieure d'oxydation en aldéhyde (Tableau 18, Entrée 3).

Tableau 18 : conditions de couplage peptidique avec les acides 390 et 391

Entrée	Acide aminé	Conditions	Résultats
1	Boc	EDCI, HOBt, CH ₂ Cl ₂ , t.a.	Dégradation
2	Boc	PyAOP, DIEA, DMF, t.a.	414 (46-78 %) + 416 (rdt nd)
3	Boc	PyAOP, DIEA, DMF, 45 °C	Désilylation
4		1) TMSIm, DMF, t.a. 2) PyAOP, DIEA, DMF, t.a.	trace de 414 + 416 majoritaire (rdt nd)
5	Cbz	PyAOP, DIEA, DMF, t.a.	415 (42 %) + 417 (17 %)
6	Cbz	PyAOP, DIEA, DMF, 0 °C	415 (42 %) + 417 (5 %)

L'équipe de Ohfuné a rapporté, lors d'une étude portant sur la synthèse de peptides cycliques antifongiques, des conditions de couplage peptidique d' α -aminoacides libres au cours desquelles l'amine et l'acide sont protégés *in situ* par un groupement triméthylsilyle. Alors que l'acide sous forme de carboxylate est rendu inactif, l'amidure silylé réalise le couplage peptidique avec le partenaire acide désiré. Un simple lavage acide après la réaction permet de régénérer l'acide.²³² Nous inspirant des travaux de Ohfuné, nous avons alors essayé de protéger l'alcool primaire et l'amine *in situ* par un groupement triméthylsilyle. Après l'addition de triméthylsilylimidazole au composé **187**, l'acide ainsi que l'agent de couplage PyAOP ont été ajoutés au milieu réactionnel. Nous avons observé la réaction inverse à celle escomptée puisque le produit **415** issu de la *O*-acylation a été obtenu de façon très majoritaire (Tableau 18, Entrée 4).

²³¹ Albericio, F.; Bofill, J.-M.; El-faham, A.; Kates, S. J. *Org. Chem.* **1998**, *63*, 9678.

²³² Kurokawa, N.; Ohfuné, Y. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6195-6222.

Le couplage de l'acide **391** en présence de PyAOP a fourni l'amide souhaité mais avec un rendement plus faible qu'avec l'acide **390** (42 %) (Tableau 18, Entrée 5). Abaisser la température à 0 °C permet certes de réduire la *O*-acylation mais pas d'augmenter la *N*-acylation (Tableau 18, Entrée 6) puisque le composé **415** est isolé avec le même rendement de 42 % obtenu à température ambiante.

Différentes conditions de couplage ont été également testées entre l'acide **392** et la tétrahydroisochinoléine **187** (Schéma 138). L'utilisation des agents de couplage PyAOP et HATU n'ont pas permis d'isoler de trace de l'amide **420**, une forte dégradation de l'acétal étant observée (Tableau 19, Entrées 1 et 2). La protection *in situ* de l'alcool de **187** par un triméthylsilyle suivie de l'addition de l'acide et de l'HATU s'est aussi soldée par une dégradation de l'acide (Tableau 19, Entrée 3). Le couplage avec l'EDCI ne dégrade pas l'acétal mais le produit de *O*-acylation est formé majoritairement (Tableau 19, Entrée 4).

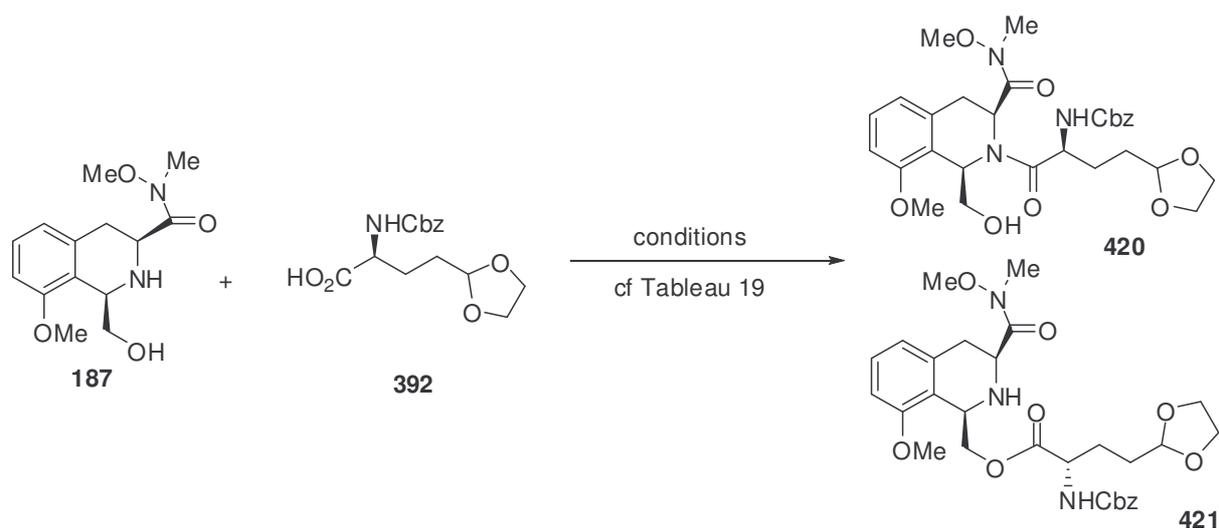


Schéma 138

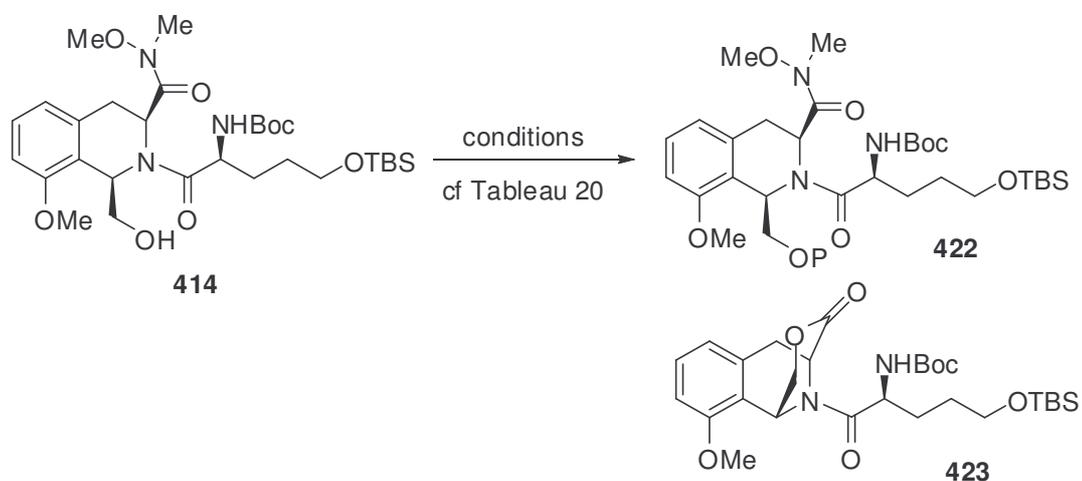
Tableau 19 : conditions de couplage peptidique avec l'acide 392

Entrée	Conditions	Résultats
1	PyAOP, DIEA, DMF, t.a.	Dégradation
2	HATU, DIEA, DMF, 0 °C	Dégradation
3	1) TMSIm, DMF, t.a. 2) HATU, DIEA, DMF, 0 °C	Dégradation
4	EDCI, HOBt, CH ₂ Cl ₂ , t.a.	trace de 420 + 421 majoritaire (rdt nd)

Une fois l'amide **414** synthétisé, l'étape clé suivante consistait en la mise en place de l'éther d'énol triisopropylsilylé. Il était donc nécessaire de réaliser des aménagements

fonctionnels sur l'amide **414**, à savoir la protection impérative de l'alcool primaire, la déprotection du groupement *tert*-butyldiméthylsilyle et l'oxydation en aldéhyde de l'alcool résultant.

Une fois de plus, la protection de l'alcool primaire s'est avérée problématique. Plusieurs essais de protection de l'alcool, résumés dans le tableau 20 ont alors été réalisés (Schéma 139). Les essais de protection avec un groupement benzyle dans des conditions basiques ou avec un groupement 4-méthoxybenzyle²³³ dans des conditions acides ont entraîné la cyclisation partielle de **414** sous forme de lactone **423** (Tableau 20, Entrées 1 et 5). Une forte dégradation a été observée avec le chlorure de méthoxyméthyle en présence d'hydrure de sodium dans un mélange éther/DMF tandis que la désilylation de l'alcool est provoquée par l'utilisation du chlorure de méthoxyméthyle en présence de la base de Hünig dans du dichlorométhane (Tableau 20, Entrées 2 et 3). Lors de l'essai d'acylation de l'alcool en présence de DMAP et de pyridine, une forte dégradation a également été observée (Tableau 20, Entrée 4). Aucune réaction n'a eu lieu lorsque nous avons essayé de protéger l'alcool avec un groupement Allyl en présence de KHMDS (Tableau 20, Entrée 6).



L'impossibilité de protéger l'alcool primaire de l'amide **414** à ce stade ainsi que des conditions du couplage peptidiques peu satisfaisantes nous ont obligé à revoir notre approche de synthèse.

Tableau 20 : conditions de protection de l'alcool **414**

²³³ Yonemitsu, O.; Nakajima, N.; Horita, K. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4143.

Entrée	Conditions	Résultats
1	BnBr, NaH, nBu ₄ NI, DMF, t.a.	414 + 423
2	MOMCl, NaH, Et ₂ O/DMF (4/1), 0 °C	Dégradation + désilylation
3	MOMCl, DIEA, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C puis t.a.	Désilylation
4	Ac ₂ O, DMAP, pyridine, CH ₂ Cl ₂ , t.a.	Dégradation
5	4-méthoxybenzyl 2,2,2-trichloroacétimidate, TfOH, Et ₂ O, t.a.	414 + 423
6	AllylBr, KHMDS, - 50 °C puis t.a.	Pas de réaction

III-B. La synthèse de l'aldéhyde 424 et son exploitation pour la synthèse de la quinocarcine 1

Nous avons alors envisagé de créer la liaison C-N par une réaction de type Strecker entre la tétrahydroisoquinoléine **187** et l'aldéhyde **424** facilement accessible à partir de l'intermédiaire **412** précédemment synthétisé (Schéma 134).^{41a} L'amine secondaire de **187** fournirait en présence de l'aldéhyde **424** une imine qui serait piégée *in situ* par l'alcool primaire de **187** pour former une oxazolidine **425/426** (Schéma 140).

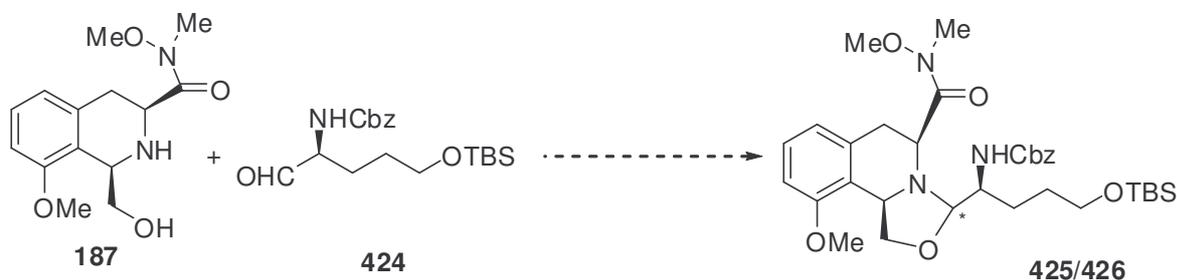


Schéma 140

L'aldéhyde **369** a été obtenu en une étape par réduction de l'ester du composé **412** en présence de 1,7 équivalents de DIBAL-H dans de l'éther à - 78 °C (Schéma 141). La conversion n'est pas totale et l'ester de départ est récupéré à hauteur de 20 %, tandis que le rendement en aldéhyde est de 66 %. Augmenter le nombre d'équivalents d'hydrure entraîne la formation de l'alcool en quantité non négligeable. Ainsi, le rendement corrigé de la réduction est de 83 %.

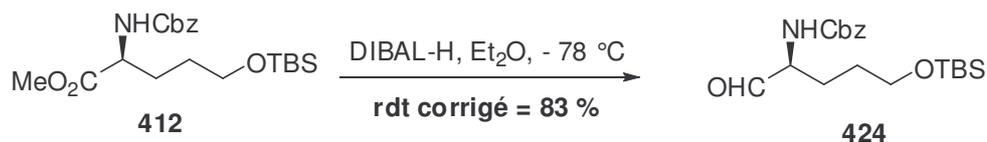


Schéma 141

Plusieurs conditions pour générer l'oxazolidine **425/426** ont été testées (Schéma 142). Celles-ci sont regroupées dans le tableau 21.

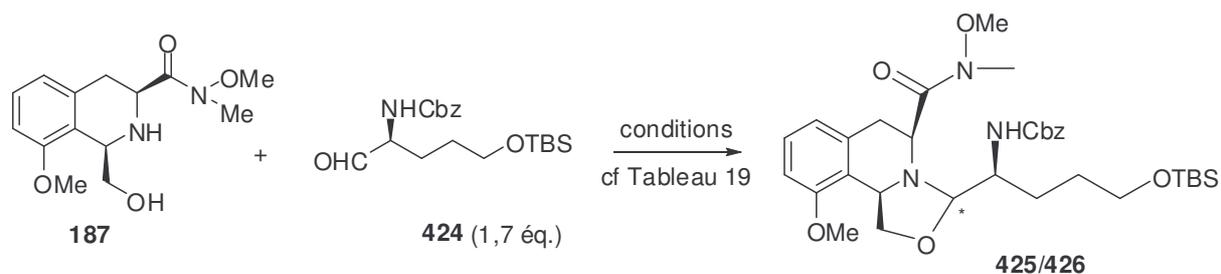


Schéma 142

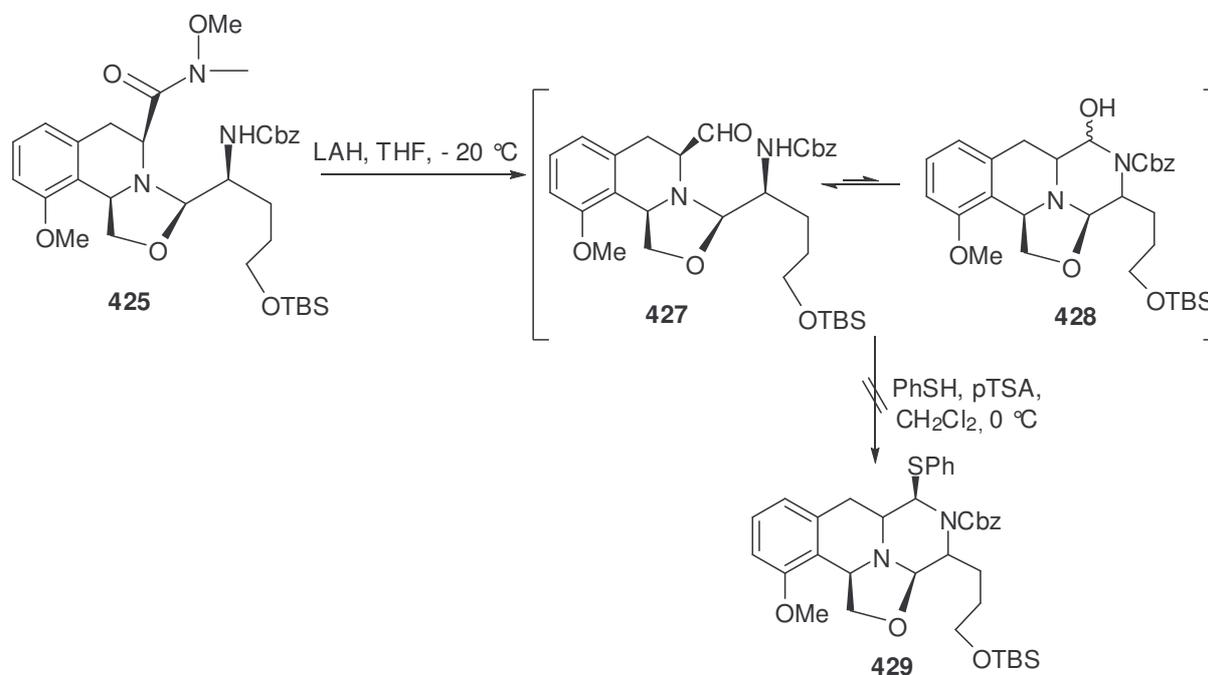
Lorsque le composé **187** a été mis en réaction dans du toluène en présence d'un excès d'aldéhyde **424** (1,7 éq.) et de tamis moléculaire 3Å à une température de 40 °C, l'oxazolidine a été isolée après 24 h avec un rendement de 22 % sous forme d'un mélange de diastéréoisomères **425/426** séparables de rapport 66/44 (détermination par analyse spectroscopique RMN ^1H) alors que 38 % de **187** ont été récupérés (Tableau 21, Entrée 1). L'utilisation d'acide triflique en quantité catalytique à 70 °C en absence de tamis moléculaire entraîne une dégradation rapide (Tableau 21, Entrée 2).²³⁴ Bien que la conversion soit restée faible, l'utilisation de tamis moléculaire 3Å ainsi qu'un chauffage moins fort ont permis d'isoler les composés **425/426** avec un rendement de 44 % (Tableau 21, Entrée 3). Alors qu'en absence de tamis moléculaire, l'utilisation de para-toluènesulfonyle de piridinium en quantité catalytique ne fournit les produits **425/426** qu'avec une très faible conversion, la présence de tamis moléculaire permet de générer l'oxazolidine avec un rendement de 55 %. Augmenter la quantité de tamis moléculaire de 500 % massique à 700 % massique permet d'augmenter le rendement jusqu'à 84% (Tableau 21, Entrées 5 et 6). L'oxazolidine est alors obtenue sous forme d'un mélange de diastéréoisomères séparables **425/426** dans un rapport 57/43. L'utilisation d'un montage Dean-Stark s'est avérée infructueuse, l'aldéhyde s'étant en effet révélé instable au delà de 65 °C (Tableau 21, Entrées 7 et 8).

²³⁴ Kudyba, I.; Raczko, J.; Urbanczyk-Lipkowska, Z.; Jurczak, J. *Tetrahedron* **2004**, *22*, 4807.

Tableau 21 : conditions de formation des oxazolidines 425/426

Entrée	Solvant/Acide	TM 3Å	Température	Résultats
1	Toluène/-	500 % massique	40 °C	187 (38 %) + 425/426 (22 %) (66/44)
2	Toluène/TsOH cat.	-	70 °C	Dégradation
3	Toluène/TsOH cat.	500 % massique	40 °C	187 + 425/426 (44 %)
4	Toluène/PPTS cat.	-	40 °C	Très faible conversion
5	Toluène/PPTS cat.	500 % massique	40 °C	187 + 425/426 (55 %)
6	Toluène/PPTS cat.	700 % massique	55 °C	425/426 (84 %)
7	Toluène/PPTS cat. (Dean-Stark)	-	110 °C	Dégradation
8	Benzène/PPTS cat. (Dean-Stark)	-	75 °C	Dégradation

L'étape suivante consistait en la réduction de l'amide de Weinreb et, à l'instar de la synthèse effectuée par Magnus (cf. Chapitre I, Schéma 20),^{37a} au piégeage de l'aldéhyde résultant par du thiosulfure. Des travaux antérieurs réalisés par l'équipe de Magnus sur des éthers d'énol trialkylsilylés ont montré la stabilité de ces composés dans des conditions réductrices en présence d'hydrure de lithium aluminium (LAH) à 0 °C.²³⁵ D'autre part, l'équipe de Pavia a constaté la stabilité du motif oxazolidine en présence de ce même réducteur à température ambiante.²³⁶ L'ajout de LAH à 0 °C au composé **425** dissous dans du THF a entraîné la dégradation totale du substrat et la coupure de la liaison C-N.



²³⁵ Magnus, P.; Lacour, J.; Tobler H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12629-12630.

²³⁶ Sélambarom, J.; Monge, S.; Carré, F.; Roque, J-P.; Pavia, A. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9559-9566.

En revanche, lorsque la réduction de l'amide de Weinreb a été réalisée dans les mêmes conditions à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, l'aldéhyde **427** a été obtenu de façon très propre. L'analyse spectroscopique RMN- ^1H a montré que l'aldéhyde **427** était en équilibre avec l'hémiacétal **428** correspondant (Schéma 143). Le brut a alors été engagé sans purification dans l'étape suivante en vue de former le thioacétal **429** beaucoup plus stable. Malheureusement, les conditions employées par Magnus pour générer le thioacétal **102** (Schéma 126), à savoir du thiophénol en présence d'une quantité catalytique d'acide para-toluène sulfonique à $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, ont entraîné une complète dégradation de l'oxazolidine **427** (Schéma 143).

Nous avons alors testé une série de conditions afin de piéger l'aldéhyde **427** sous forme d'aminonitrile **430** à l'aide de cyanure de triméthylsilyle dans des conditions plus douces. Celles-ci sont résumées dans le tableau 22 (Schéma 144).

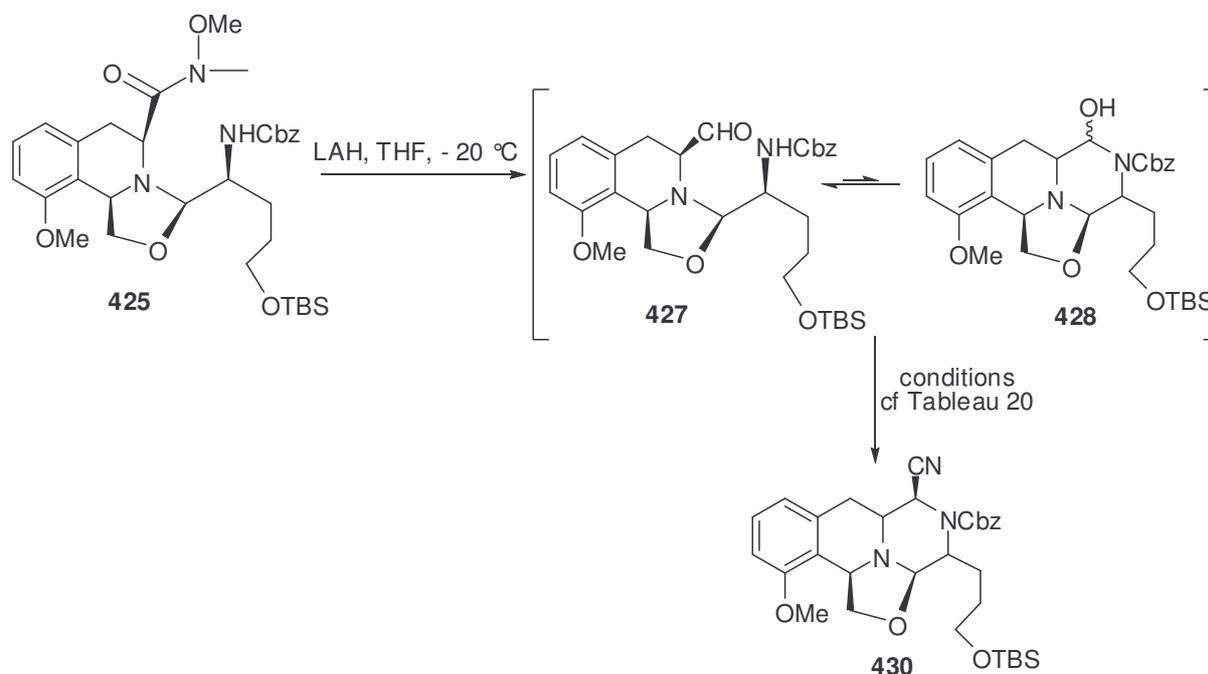


Schéma 144

Tableau 22 : formation de l'aminonitrile **430**

Entrée	Conditions	Résultats
1	TMSCN, ZnCl ₂ , CH ₂ Cl ₂ , t.a.	Pas de réaction
2	TMSCN, BF ₃ .Et ₂ O (2 éq.), CH ₂ Cl ₂ , $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$	428 (17 %)
3	TMSCN, BF ₃ .Et ₂ O (2,3 éq.), CH ₂ Cl ₂ , $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$	Forte dégradation

Alors que le chlorure de zinc ne donne pas de réaction (Tableau 22, Entrée 1), l'utilisation de BF₃.Et₂O à $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ déplace l'équilibre aldéhyde/hémiacétal en faveur de

l'hémiacétal **428** qui a pu être isolé avec le faible rendement de 17% (Tableau 22, Entrée 2). Le passage de $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ à $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ entraîne une complète dégradation des intermédiaires **427** et **428** (Tableau 22, Entrée 4). Dans aucun des cas, il a été possible d'isoler l'aminonitrile **430**, même à l'état de trace.

Puisque un intermédiaire sous forme hémiacétal (**428**) ou aminonitrile (**430**) est difficile d'accès, nous avons renoncé à son isolement et nous avons décidé de mettre en place le motif éther d'énol silylé sur l'oxazolidine **425** avant de procéder à la réduction de l'amide de Weinreb (Schéma 145).

Après réduction de l'amide de Weinreb du composé **434** dans les conditions employées précédemment, l'activation de l'éther d'énol silylé par un acide de Lewis approprié devrait permettre la cyclisation de celui-ci sur l'aldéhyde du composé **432** en équilibre avec son hémiacétal **433** et fournir le composé tétracyclique **431** (Schéma 145).

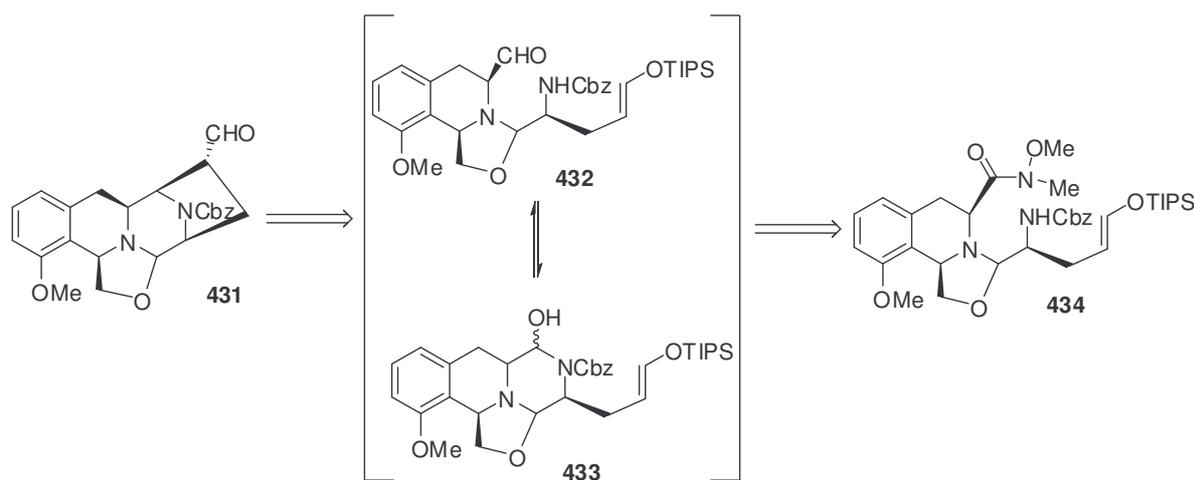


Schéma 145

Le groupement silylé de l'amide **425** a été déprotégé en présence de fluorure de tétrabutylammonium dans du THF et l'alcool **435** a été obtenu avec un rendement quantitatif (Schéma 146). Aucune des conditions oxydantes testées (IBX, DMSO ; oxydation de Swern, perrhuténate de tétraisopropylammonium, NMO²³⁷) n'a permis d'isoler l'aldéhyde **436**, l'oxazolidine s'étant montrée très instable.

²³⁷ Paquette, L.; Hong, F-T. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6905.

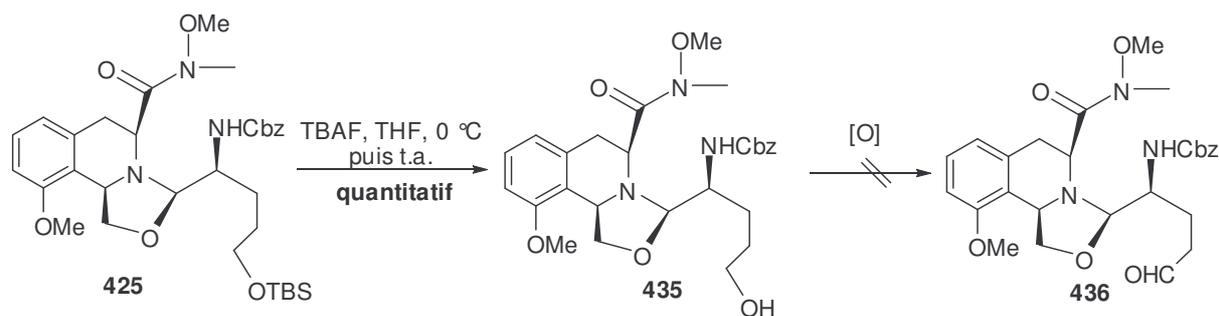


Schéma 146

Il est donc apparu indispensable d'une part, d'ouvrir l'oxazolidine sous forme d'un aminonitrile beaucoup plus stable et d'autre part, de mettre en place le motif éther d'énol silylé sur l'aldéhyde avant de procéder à la réaction de type Strecker.

III-C. La synthèse de l'aldéhyde portant le motif éther d'énol silylé et son exploitation pour la synthèse de la quinocarcine 1

III-C-1. Synthèse des aldéhydes portant le motif éther d'énol silylé

La synthèse de l'aldéhyde a été réalisée à partir de l'intermédiaire **408** précédemment préparé (Schéma 133). La stéréoisomérie de la double liaison, comme pour les énamides, n'a pas d'importance dans la réaction intramoléculaire de Mannich.

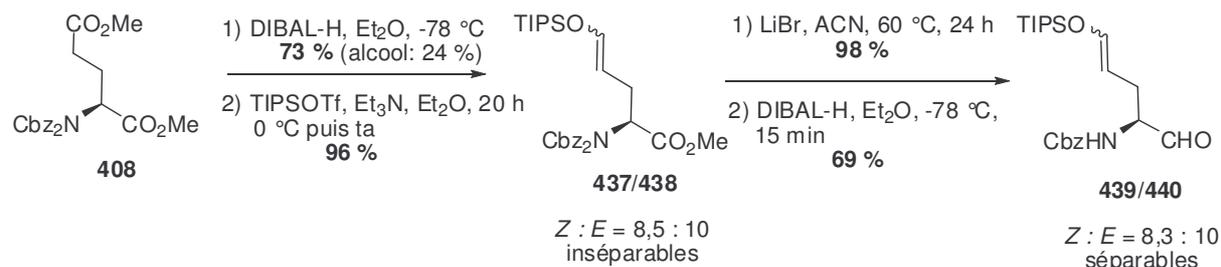


Schéma 147

L'ester en γ de l'intermédiaire **408** a été réduit en aldéhyde en présence de DIBAL-H à basse température avec un rendement de 73 % (Schéma 147). Celui-ci a ensuite été transformé en éther d'énol silylé à l'aide de triflate de triisopropylsilyle dans les conditions décrites par Magnus.^{37a} Alors que ce dernier n'isole que l'éther d'énol silylé d'isomérie *E*, nous avons obtenu un mélange des isomères *Z/E* inséparables avec un rendement de 96 % dans un rapport

8,5/10. Des conditions utilisant du disopropylamide de lithium dans un mélange HMPA/THF permettent de générer sélectivement l'isomère *Z*.²³⁸ Cependant, ayant synthétisé suffisamment de produit **437/438** pour poursuivre la synthèse des composés **439/440**, nous n'avons envisagé de mettre en œuvre ces conditions que pour une éventuelle optimisation future de la synthèse. Ce mélange a été soumis à la monodéprotection d'un des carbamates avec du bromure de lithium avec un excellent rendement puis l'ester en α a été réduit à l'aide de DIBAL-H pour fournir l'aldéhyde avec un rendement de 69 % sous forme d'un mélange des isomères séparables **439/440** respectivement *Z* et *E* dans un rapport 8,3/10.

III-C-2. Synthèse de l'oxazolidine

Lorsque le composé **187** a été mis en réaction dans du toluène en présence d'un excès d'aldéhyde **440** (1,7 éq.), de PPTS en quantité catalytique et de tamis moléculaire 3Å à une température de 60 °C, l'oxazolidine sous forme d'un mélange de diastéréoisomères séparables **441/442** a été isolée avec des rendements allant de 42 à 55 % (Schéma 148). Une faible solubilité de l'amine alcool **187** pouvant expliquer en partie ces rendements moyens, du dichlorométhane a été utilisé comme cosolvant à hauteur de 20 %. L'oxazolidine a pu alors être isolée avec un rendement satisfaisant de 77 % sous forme d'un mélange de diastéréoisomères séparables **441/442** dans un rapport 25/75 (Schéma 148).

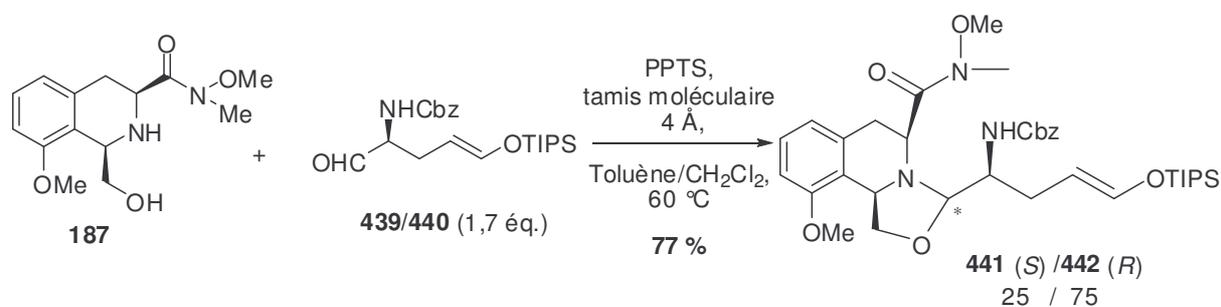


Schéma 148

L'oxazolidine des composés **441/442** s'étant révélée instable et donc difficile à manipuler, celle-ci a été ouverte en présence de BF₃.Et₂O et de cyanure de triméthylsilylé à – 30 °C pour fournir l'aminonitrile **443** avec un rendement de 62 % (Schéma 149). Le diastéréoisomère **444** a été formé à l'état de trace. L'amide de Weinreb a été réduit de façon

²³⁸ (a) Endres, D.; Ward, D.; Adam, J.; Raabe, G. *Ang. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 981-984. (b) Xie, L.; Isenberger, K.; Held G.; Dahl, L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7516-7519. (c) Xie, L.; Vanlandeghem, K.; Isenberger, K.; Bernier, C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 641-643.

très propre en présence d'hydruure de lithium aluminium comme vu précédemment et l'aldéhyde résultant est piégé sous forme de lactol **447/448**. Différents acides de Lewis/Brønsted ont été testés afin de réaliser la réaction de Mannich à partir de ce composé. Ces résultats sont regroupés dans le tableau 23.

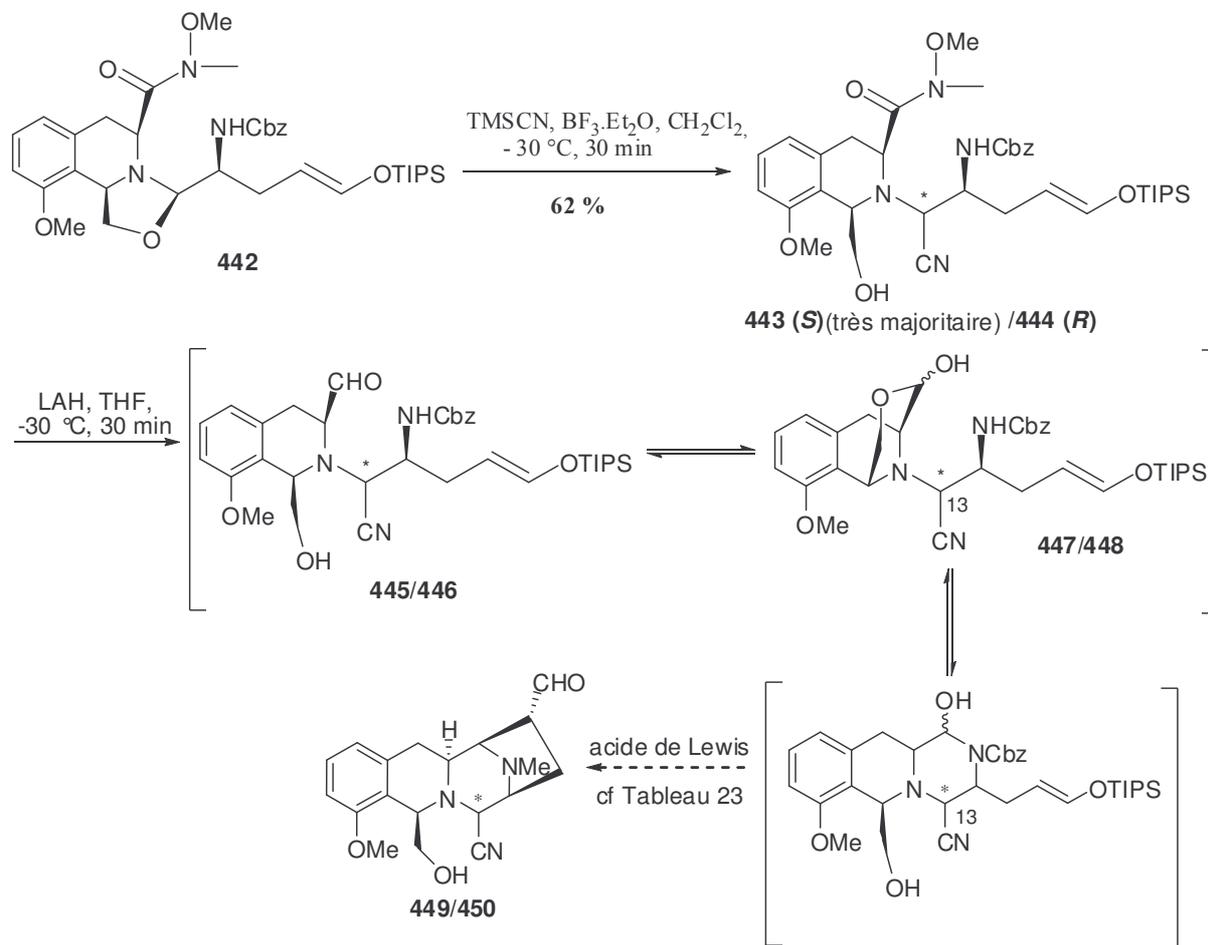


Schéma 149

Aucun des acides testés (TIPSOTf ,²³⁹ $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, acide méthanesulfonique, chlorure d'indium) n'a permis d'activer l'éther d'énol silylé (Tableau 23, Entrées 1-2 et 4-5). Le lactol intermédiaire a montré une remarquable stabilité. Les conditions utilisées par Myers pour générer *in situ* le *N*-acyliminium à partir de l'aminonitrile **51** et activer l'allylsilane (Schéma 150) n'ont pas non plus donné de résultat satisfaisant (Tableau 23, Entrée 3). Ni le triflate d'indium précaunisé par Kobayashi ni le triflate d'hafnium n'ont conduit au produit cyclisé (Tableau 23, Entrées 6 et 7).

²³⁹ Douglas, C.; Hiebert, S.; Overman, L. *Org. Lett.* **2005**, 7, 933.

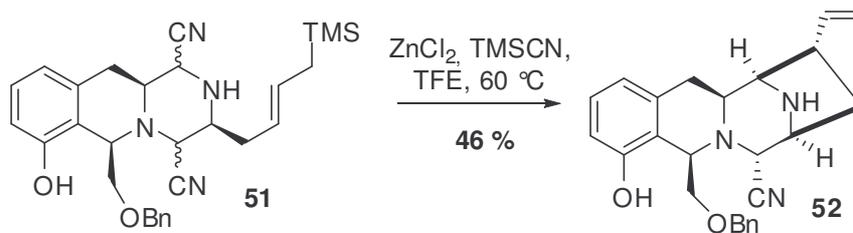


Schéma 150

Tableau 23 : essais de réaction de Mannich sur les intermédiaires 447/448

Entrée	Acide (Lewis/Brønsted)	Conditions	Résultats
1	TIPSOTf	CH ₂ Cl ₂ , - 30 °C	Pas de réaction
2	CH ₃ SO ₃ H	TM 3Å, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C	Pas de réaction
3	ZnCl ₂	TMSCN, TFE, 50 °C	Dégradation
4	BF ₃ .Et ₂ O	TM 3Å, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C puis t.a.	Faible dégradation
5	InCl ₃	TM 3Å, MeCN, 0 °C puis t.a.	Pas de réaction
6	In(OTf) ₃	TMSCN, TM 3Å, CH ₂ Cl ₂ , - 30 °C à - 10 °C	Pas de réaction et début de dégradation
7	Hf(OTf) ₄	TMSCN, TM 3Å, CH ₂ Cl ₂ , - 30 °C à - 10 °C	Pas de réaction et début de dégradation

Les choix de l'acide de Lewis et du solvant étant déterminants et difficiles à anticiper, seule une étude poussée utilisant une grande variété d'acides de Lewis nous permettra de déterminer les conditions possibles pour, simultanément, générer l'espèce *N*-acyliminium et activer l'éther d'énol silylé afin de réaliser l'étape clé de cyclisation.

Deux problèmes intrinsèquement liés à la difficulté de protéger l'alcool primaire du composé **187** (Schéma 148) se posent cependant :

- l'aldéhyde **445/446** issu de la réduction de l'amide de Weinreb et piégé sous forme de lactol semble être relativement stable. La génération du *N*-acyliminium correspondant pourrait alors nécessiter l'emploi de conditions dures, non compatibles avec l'éther d'énol silylé

- il semble délicat de différencier l'hémiacétal et l'aminonitrile, portés par les synthons **447/448** après réduction, afin de générer régiosélectivement le *N*-acyliminium issu de l'hémiacétal.²⁴⁰ La génération du *N*-acyliminium issu de l'aminonitrile pourrait entraîner des réactions secondaires gênantes pour le bon déroulement de la cyclisation intramoléculaire.

²⁴⁰ Husson, H-P.; Royer, J. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, 28, 383-394.

L'utilisation systématique au cours des essais de cyanure de triméthylsilyle pourrait permettre de pallier ce problème en forçant la régénération de l'aminonitrile en C-13.

Ainsi, parallèlement à la recherche des conditions permettant de réaliser la réaction de Mannich sur les intermédiaires **447/448**, nous avons souhaité développer une synthèse de la quinocarcine **1** dans laquelle l'alcool primaire serait protégé dès le départ.

III-D. Approche plus convergente pour la synthèse de la quinocarcine **1**

Au cours de nos travaux, de nouvelles conditions permettant de synthétiser des tétrahydroisoquinoléines 1,3-*cis*-substituées par une réaction de Pictet-Spengler intermoléculaire ont été mises au point au laboratoire (Schéma 151). A partir du composé **451** comportant les fonctions phénol et amine libres, le composé **452** est généré en présence du 2-(benzyloxy)acétaldéhyde et d'acide acétique en quantité catalytique avec un total contrôle de la stéréoisomérisation du centre C-1, dirigée par le centre C-3.

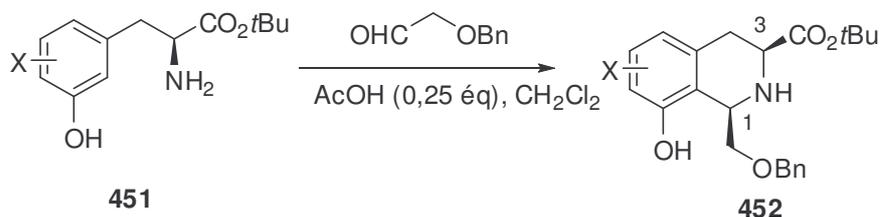


Schéma 151

L'application de ces conditions à notre substrat nous permettrait d'introduire la fonction alcool protégée dès le départ, tout en conservant une excellente énantiosélectivité. Forts des connaissances acquises au cours de nos recherches, nous avons envisagé une rétrosynthèse plus convergente que les précédentes. Celle-ci est présentée sur le schéma 152.

Le composé **453** serait issu de l'hémiacétal (ou hémiaminal) **454** par une réaction intramoléculaire de type Mannich. Le produit **454** serait lui-même issu de la réduction de l'ester méthylique du composé **455**, obtenu par un couplage peptidique entre la tétrahydroisoquinoléine **457** et l'acide **456**. La tétrahydroisoquinoléine **457** serait préparée dans les conditions décrites ci-dessus à partir de l'acide aminé **458** et du 2-(benzyloxy)acétaldéhyde. Le synthon **458** serait issu d'une alkylation énantiosélective

catalysée par transfert de phase de la base de Schiff **459** sur le dérivé bromé **460**, provenant du 3-hydroxybenzaldéhyde commercial.

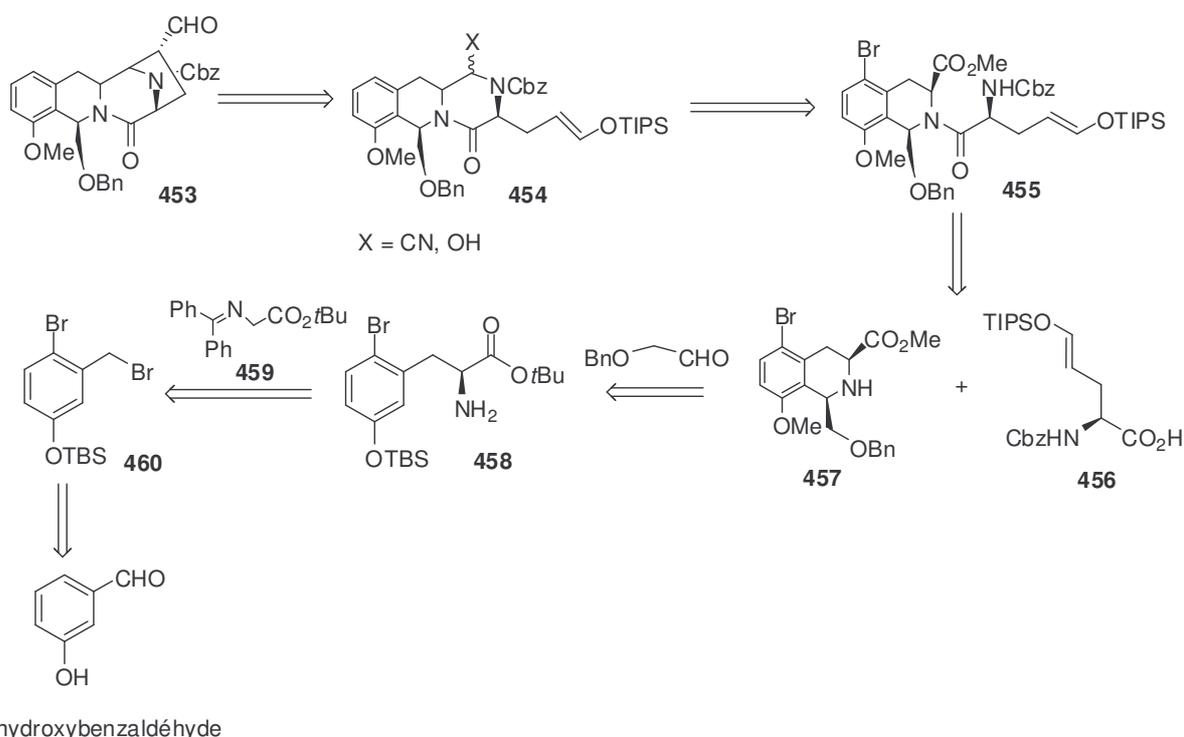


Schéma 152

L'acide **456** a été facilement synthétisé à partir de l'intermédiaire éther d'énol silylé **437/438** (Schéma 147). Après une monodéprotection d'un des carbamates du mélange **437/438**, la saponification de l'ester méthylique a permis d'isoler l'acide correspondant sous forme d'un mélange de 2 diastérisomères inséparables **456/461** avec un rendement de 69 % sur les deux étapes (Schéma 153).



Schéma 153

La synthèse de la tétrahydroisoquinoléine **457** ainsi que l'étude de la réaction de couplage peptidique permettant d'accéder à l'intermédiaire **455** sont actuellement cours d'optimisation au laboratoire.

Conclusion du chapitre IV

Nous avons pu synthétiser un intermédiaire clé **443/444** prometteur pour la synthèse totale de la quinocarcine **1**. Les difficultés de chimiosélectivité rencontrées lors du couplage peptidique entre l'amine **187** et les acides **390/391** ont été résolues par le passage par un intermédiaire oxazolidine qui piègeait ainsi l'alcool primaire libre *in situ*. Cependant, la trop grande instabilité de l'oxazolidine nous a conduit à procéder à son ouverture sous forme d'aminonitrile, nous faisant ainsi perdre le bénéfice de la protection de la fonction alcool. Des tests pour mettre au point des conditions qui permettraient simultanément de générer l'espèce *N*-acyliminium et d'activer l'éther d'énol silylé des composés lactols **447/448** sont actuellement en cours au laboratoire.

Fort des résultats obtenus jusqu'alors, il s'est avéré très souhaitable de protéger l'alcool primaire présent sur la tétrahydroisoquinoléine **187**. Ainsi, parallèlement à ces essais, nous avons envisagé une synthèse plus convergente de la quinocarcine **1**, basée sur les étapes clé précédemment mises en jeu mais permettant d'éviter tous les écueils rencontrés jusqu'à présent (protection de l'alcool primaire dès le départ, mise en place du motif éther d'énol silylé avant le couplage peptidique, différenciation entre hémiacétal et aminonitrile). Cette stratégie est également en cours d'étude au laboratoire.

CONCLUSION GENERALE

Dans le but d'effectuer la synthèse totale de la quinocarcine **1**, plusieurs stratégies ont été envisagées pour construire la structure tétracyclique commune aux membres de la famille de **1**. Ces stratégies se sont appuyées sur une cyclisation de type Mannich, mettant en jeu une espèce *N*-acyliminium ainsi que différents types de nucléophiles, à savoir un malonate, un énamide et un éther d'énol silylé.

La première stratégie dans laquelle nous avons envisagée d'utiliser un malonate comme nucléophile n'a pas été menée à terme sur notre substrat. En effet, des travaux effectués au laboratoire en parallèle de nos recherches ont démontré qu'il n'était pas possible de construire le motif tétracyclique correspondant à la future lémonomycine **3** avec le motif malonate. Cependant, la synthèse énantiosélective de tétrahydroisoquinoléines fonctionnalisées a pu être effectuée de façon efficace en utilisant les réactions clé d'alkylation énantiosélective et de Pictet-Spengler. D'autre part, une voie de synthèse asymétrique de l'acide γ -carboxy-L-glutamique (L-Gla) a été mise au point au laboratoire.

La deuxième stratégie que nous avons étudiée fait intervenir des nucléophiles de type énamide. Nous avons rencontré, là encore, des problèmes de réactivité. Malgré nos efforts, il n'a pas été possible d'activer sans dégradation la fonction énamide pour générer le motif pyrrolidine souhaité par addition sur un *N*-acyliminium. Néanmoins, une méthodologie de synthèse utilisant une oléfination de Wittig a été développée pour préparer des acides α -aminés comportant le motif énamide en β . L'accessibilité rapide à des hétérocycles hautement fonctionnalisés par cyclisation intramoléculaire d'énamides sur des systèmes insaturés n'a pas pu être démontrée avec les énamides tertiaires préparés. Ceux-ci se sont en effet révélés très peu réactifs. Nous envisageons alors de poursuivre l'étude de cette méthodologie en employant pour la suite des énamides secondaires.

La troisième stratégie utilise un éther d'énol silylé comme partenaire nucléophile pour réaliser la réaction de Mannich. Un intermédiaire clé tricyclique comportant le motif éther d'énol silylé a pu être synthétisé. Des essais sont actuellement en cours enfin de réaliser l'étape déterminante de cyclisation. Les écueils rencontrés lors de l'étude de cette stratégie nous ont permis de reconsidérer notre analyse rétrosynthétique et d'envisager une approche similaire mais plus convergente pour la synthèse de la quinocarcine **1**. Cette stratégie est également en cours d'étude au laboratoire.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ (a) Kluepfel, D.; Baker, H. A.; Piattoni, G.; Sehgal, S. N.; Sidorowicz, A.; Sing K.; Vezina, C. *J. Antibiot.* **1975**, *28*, 497. (b) Sygusch, J.; Brisse, F.; Hanessian, S. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 4021. (c) erratum: Sygusch, J.; Brisse, F.; Hanessian, S. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 170. (d) Hanessian, S.; Kluepfel, D. *Acta Crystallogr.* **1976**, *B32*, 1139.
- ² Scott, J. D.; Williams, R. M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1669.
- ³ (a) Tomita, F.; Takahashi, K.; Shimizu, K. *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 463. (b) Takahashi, K.; Tomita, F. *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 468.
- ⁴ (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.
- ⁵ (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.
- ⁶ Chen, J.; Chen, X.; Bois-Choussy, M.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 87-89.
- ⁷ (a) Tomita, F.; Takahashi, K.; Shimizu, K. *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 463. (b) Takahashi, K.; Tomita, F. *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 468.
- ⁸ Hirayama, N.; Shirahata, K. *J. chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1983**, 1705.
- ⁹ Hill, C. G.; Wunz, T. P.; Remers, W. A. *J. Computer-Aided Mol. Design* **1988**, *2*, 91.
- ¹⁰ Garner, P.; Ho, W. B.; Shin, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2767-2768.
- ¹¹ (a) Saito, H.; Kobayashi, S.; Uosaki, Y.; Sato, A.; Fujimoto, K.; Miyoshi, K.; Ashizawa, T.; Morimoto, M.; Hirata, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 1278. (b) Saito, H.; Sato, A.; Ashizawa, T.; Morimoto, M.; Hirata, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 1278. (c) Saito, H.; Hirata, T.; Kasai, M.; Fujimoto, K.; Ashizawa, T.; Morimoto, M.; Sato, A. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1959.
- ¹² (a) Katoh, T.; Kirihara, M.; Yoshino, T.; Tamura, O.; Ikeuchi, F.; Nakatani, K.; Matsuda, F.; Yamada, K.; Gomi, K.; Ashizawa, T.; Terashima, S. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6259. (b) Katoh, T.; Terashima, S. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 703.
- ¹³ Tomita, F.; Takahashi, K.; Tamaoki, T. *J. Antibiot.* **1984**, *37*, 1268.
- ¹⁴ Williams, R. M.; Glinka, T.; Flanagan, M. E.; Gallegos, R.; Coffman, H.; Pei, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 733.
- ¹⁵ (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) Koepfer, O.; Laschat, S.; Baro, A.; Fischer, P.; Miehlisch, B.; Hotfilder, M.; leViseur, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3611-3622.
- ¹⁶ Fukuyama, T.; Nunes, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5196-5198.
- ¹⁷ (a) Garner, P.; Ho, W. B.; Grandhee, S. K.; Youngs, W. J.; Kennedy, V. O. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5893-5903. (b) Garner, P.; Ho, W. B.; Shin, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2767-2768. (c) Garner, P.; Ho, W. B.; Shin, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10742-10753.
- ¹⁸ Flitsch, W.; Langer, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 391.
- ¹⁹ (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.
- ²⁰ Kwon, S.; Myers, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16796-16797.
- ²¹ Myers, A. G.; Kung, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 10828-10829.
- ²² Myers, A. G.; Schnider, P.; Kwon, S.; Kung, D. W. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3322.
- ²³ Myers, A. G.; Kung, D. W.; Zhong, B.; Movassaghi, M.; Kwon, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 8401-8402.
- ²⁴ Danishevsky, S. J.; Harrison, P. J.; Webb, R. R., II; O'Neil, B. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 1421
- ²⁵ Saito, H.; Hirata, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4065
- ²⁶ Lessen, T. A.; Demko, D. M.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2105-2108.
- ²⁷ Flanagan, M. E.; Williams, R. M. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6791.
- ²⁸ Whaley, H. A.; Patterson, E., L.; Dann, M.; Shay, A. J.; Porter, J. N. *Antimicrob. Agents and Chemother.* **1964**, 8, 83-86.
- ²⁹ He, H.; Shen, B.; Carter, G. T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2067-2071.
- ³⁰ Ashley, E. R.; Cruz, E. G.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 15000-15001.
- ³¹ (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.
- ³² 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.
- ³³ (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.
- ³⁴ Rikimaru, K.; Mori, K.; Kan, T.; Fukuyama, T. *Chem. Commun.* **2005**, 394-396.
- ³⁵ (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.
- ³⁶ Mori, K.; Rikimaru, T.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3095-3097.
- ³⁷ (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.
- ³⁸ Roesch, K. R.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 86-94.
- ³⁹ (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.
- ⁴⁰ (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.
- ⁴¹ (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. (e) Chen, J.; Chen, X.; Bois-Choussy, M.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 87-89.
- ⁴² Chen, C.; Heid, R.; Zheng, S.; Guo, J.; Zhou, B.; Furuuchi, T.; Danishevsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 4596-4598.
- ⁴³ (a) Allway, P. A.; Sutherland, J. K.; Joule, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4781. (b) Peters, D. A.; Beddoes, R. L.; Joule, J. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1993**, 1217.
- ⁴⁴ Ojima, I. in *Catalytic asymmetric synthesis* Wiley: New York, 2000, Vol. 2, p 727 et références citées.
- ⁴⁵ (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.
- ⁴⁶ (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.
- ⁴⁷ O'Donnell, M. J.; Bennett, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 2353-2355.
- ⁴⁸ (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.
- ⁴⁹ (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.

- ⁵⁰ (a) Jew, S.; Yoo, M.; Jeong, B.; Park, H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4245. (b) Park, H.; Jeong, B.; Yoo, M.; Lee, J.; Park, B.; Kim, M.; Jew, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3497. (c) Yoo, M.; Jeong, B.; Lee, J.; Park, H.; Jew, S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1129.
- ⁵¹ O'Donnell, M. J.; Wu, S.; Huffman, J. C. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 4507-4518.
- ⁵² Lepine, R.; Carbonelle, A. C.; Zhu, J. *Synlett* **2003**, 1455-1458.
- ⁵³ (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.
- ⁵⁴ Kita, T.; Georgieva, A.; Hashimoto, Y.; Nakata, T.; Nagasawa, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2832-2834.
- ⁵⁵ (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.
- ⁵⁶ (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.
- ⁵⁷ Seco, J. M.; Quinoa, E.; Riguera, R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17-117.
- ⁵⁸ (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.
- ⁵⁹ (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.
- ⁶⁰ Kirschbaum, S.; Waldmann, H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4936-4946.
- ⁶¹ Saito, S.; Tanaka, K.; Nakatani, K.; Matsuda, F.; Terashima, S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7423-7426.
- ⁶² Craig, D.; Daniels, K.; MacKenzie, A. R. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 7803-7816.
- ⁶³ Takano, S.; Iida, H.; Ogasawara, K. *Heterocycles* **1993**, *35*, 47-52.
- ⁶⁴ Ponzo, V. L.; Kaufman, T. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 3131-3133.
- ⁶⁵ Pictet, A.; Spengler, T. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1911**, *44*, 2030-2036.
- ⁶⁶ Pour des revues sur la réaction de Pictet-Spengler voir : (a) E. D. Cox, J. M. Cook, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1797-1842. (b) Hino, T.; Nakagawa, M. *Heterocycles*, 1998, *49*, 499-530. (c) Czerwinski, K.; Cook, J. in *Advances in Heterocyclic Natural Product Synthesis* JAI Press Inc., 1996; Vol. 3, p 217-277.
- ⁶⁷ (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.; Yamauchi, R.; Hiruma, K.; 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.
- ⁶⁸ (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.
- ⁶⁹ (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.
- ⁷⁰ Mehta, A.; Jaouhari, R.; Benson, J.; Douglas, K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5441.
- ⁷¹ (a) Todd, M.; Ndubaku, C.; Bartlett, P. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3985-3988. (b) Saito, N.; Tachi, M.; Seki, R.; Kamayachi, H.; Kubo, A. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 1549-1557.
- ⁷² Vermann, J.; Bon, R.; Hue, B.; Girones, D.; Rutjes, F.; van Maarseveen, J.; Hiemstra, H. *J. Org. Lett.* **2003**, *68*, 4486-4494.
- ⁷³ Carreno, C.; Ruano, J.; Sanz, G.; Toledo, M.; Urbano, A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5328-5331.
- ⁷⁴ Gonzalez-Zamora, A.; Fayol, A.; Chiaroni, A.; Zhu, J. *Chem. Comm.* **2001**, 1084-1085.
- ⁷⁵ Myers, A.; Plowright, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5114-5115.
- ⁷⁶ Kobayashi, S.; Nagayama, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10049-10053.
- ⁷⁷ Srinivasan, N.; Ganesan, A. *Chem. Comm.* **2003**, 916-917.
- ⁷⁸ Plate, R.; van Hout, R.; Behm, H.; Ottenheijm, H. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 555.
- ⁷⁹ (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.

- ⁸⁰ Higashiyama, K.; Nakahata, K.; Takahashi, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 351-353.
- ⁸¹ Clezy, P.; Duncan, M.; Smythe, G. *Aust. J. Chem.* **1988**, *41*, 483-491
- ⁸² (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.
- ⁸³ Stenflo, J.; Fernlund, P.; Egan, W.; Roepstorff, P. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1974**, *71*, 2730-2733.
- ⁸⁴ (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.; Vandenberg, D. J.; Koehler, K. A.; Hiskey, R. G. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1812-1816.
- ⁸⁵ Märki, W.; Oppliger, M.; Thanei, P.; Schwyzer, R. *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 798-806.
- ⁸⁶ Boggs, N. T.; Goldsmith, B.; Gawley, R. E.; Koehler, K. A.; Hiskey, R. G. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2262-2269.
- ⁸⁷ Cerovsky, V.; Jost, K. *Collect. Czech. Chem. Commun.*; **1984**, *49*, 2562-2565.
- ⁸⁸ (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.
- ⁸⁹ Danishefsky, S.; Berman, E.; Clizbe, L. A.; Hirama, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4385-4386.
- ⁹⁰ Tanaka, K.-I.; Yoshifuji, S.; Nitta, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 3879-3884.
- ⁹¹ Effenberger, F.; Müller, W.; Keller, R.; Wild, W.; Ziegler, T. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3064-3067.
- ⁹² Schuerman, M. A.; Keverline, K. I.; Hiskey, R. G. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 825-828.
- ⁹³ Weinstein, B.; Watrin, K. G.; Jeff Loie, H.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3634-3635.
- ⁹⁴ Dugave, C.; Menez, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6067-6070.
- ⁹⁵ Dugave, C.; Menez, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1453-1465.
- ⁹⁶ (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.
- ⁹⁷ Couturier, C.; Blanchet, J.; Schlama, T.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2183-2186.
- ⁹⁸ (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.
- ⁹⁹ Liang, X.; Andersch, J.; Bols, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **2001**, 2136-2157.
- ¹⁰⁰ (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.
- ¹⁰¹ Dondoni, A.; Perrone, D. *Synthesis*, **1997**, 527-529.
- ¹⁰² (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) Avenozza, 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.
- ¹⁰³ (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.
- ¹⁰⁴ Grigg, R.; Landsdell, M. I.; Thornton-Pett, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2025-2044.
- ¹⁰⁵ Larchevêque, M.; Tamagnan, G.; Petit, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 31-33.
- ¹⁰⁶ Ma, D.; Wu, Q. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9089-9093.
- ¹⁰⁷ (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.
- ¹⁰⁸ List, B.; Castello, C. *Synlett* **2001**, 1687-1689.
- ¹⁰⁹ (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.
- ¹¹⁰ (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.
- ¹¹¹ Chen, B. C. *Heterocycles* **1991**, *32*, 529-597.
- ¹¹² (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.
- ¹¹³ Hedge, J. A.; Kruse, C. W.; Snyder, H. R. *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 3166-3170.
- ¹¹⁴ Schreiber, S. L.; Kelly, S. E.; Porco, Jr, J. A.; Sammakia, T.; Suh, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 6210-6218.
- ¹¹⁵ Couturier, C.; Liron, M.; Schlama, T.; Zhu, J. *Synlett* **2005**, 851-853.
- ¹¹⁶ (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.; Matsumura, Y.; Tsubata K. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 1172-1176.
- ¹¹⁷ Allin, S. M.; Thomas, C. I.; Allard, J. E.; Duncton, M.; Elsegood, M. R. J.; Edgar, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2335-2337.
- ¹¹⁸ (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.
- ¹¹⁹ Kraus, G. A.; Neuenschwander, K. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 3841-3844.
- ¹²⁰ (a) Kinderman, S. S.; de Gelder, R.; van Maarseveen, J. H.; Schoemaker, H. E.; Hiemstra, H.; Rutjes, F. P. J. *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.
- ¹²¹ 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.
- ¹²² Meza-León, R. L.; Crich, D.; Bernès, S.; Quintero, L. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3976-3978.
- ¹²³ Husson, H.-P.; Royer, J. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, 28, 383-394.
- ¹²⁴ (a) Okita, M.; Wakamatsu, T.; Ban, Y. *Heterocycles.* **1983**, 20, 401-404. (b) Cushman, M.; Dekow, F.; W. *Tetrahedron* **1978**, 34, 1435-1439.
- ¹²⁵ Malmberg, M.; Nyberg, K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 167-168.
- ¹²⁶ Carpino, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 4397-4398.
- ¹²⁷ (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.
- ¹²⁸ (a) Shono, T.; Matsumura, Y.; Uchida, K.; Tsubata, K.; Makino, A. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 300-304. (b) Suresh, S.; Periasamy, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6291.
- ¹²⁹ Hiemstra, H.; Klaver, W. J.; Speckamp, W. N. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 1151-1153.
- ¹³⁰ Couturier, C.; Schlama, T.; Zhu, J. *Synlett.* **2006**, 11, 1691-1694.
- ¹³¹ (a) Ripoll, J.; Lebrun, H.; Thuillier, A. *Tetrahedron* **1980**, 36, 2497. (b) Tomoda, S.; Matsumoto, Y.; Takeuchi, Y.; Nomura, Y. *Chem. Letters* **1986**, 1193-1196.
- ¹³² (a) Hayashi, Y.; Otake, 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. (g) Notz, W.; Tanaka, F.; Barbas, C. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 580-591.
- ¹³³ (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.
- ¹³⁴ (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.
- ¹³⁵ 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.
- ¹³⁶ (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.
- ¹³⁷ Wang, X.; Porco, J. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8215-8221 et references citées.
- ¹³⁸ Lorenz, D. H. *Encycl. Polym. Sci. Technol.* **1971**, 14, 239-251.
- ¹³⁹ (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.
- ¹⁴⁰ Roff, G. J.; Lloyd, R. C.; Turner, N. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4098-4099.

- ¹⁴¹ Willians, C. E.; Mulder, C. A.; de Vries, J. G.; de Vries, H. M. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *69*, 494-497.
- ¹⁴² Kinderman, S.; Maarseveen, J.; Shoemaker, H.; Hiemstra, H.; Rutjes, F. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2045.
- ¹⁴³ (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.
- ¹⁴⁴ (a) Ninomiya, I.; Naito, T. *Heterocycles*, **1981**, *15*, 1433-1462. (b) Bach, T.; Schröder, J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1265-1273.
- ¹⁴⁵ (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.
- ¹⁴⁶ Cossey, K.; Funk, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12216-12217.
- ¹⁴⁷ (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.
- ¹⁴⁸ 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.
- ¹⁴⁹ Stefanuti, I.; Smith, S. A.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3735-3738.
- ¹⁵⁰ Dias, L.; Oliveira, L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3951-3954.
- ¹⁵¹ Yet, L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 4283-4306.
- ¹⁵² Nakamura, R.; Tanino, K.; Miyashita, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3583-3586 et references citées.
- ¹⁵³ Han, Y. N.; Kim, G.-Y.; Han, H. K.; Han, B. H. *Arch. Pharmacol. Res.* **1993**, *16*, 289.
- ¹⁵⁴ Toske, S. G.; Jensen, P. R.; Kaufman, C. A.; Fenical, W. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13459-13466.
- ¹⁵⁵ 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.
- ¹⁵⁶ Palomo, C.; Aizpura, J. M.; Legido, M.; Picard, J. P.; Dunogues, J.; Constantieux, T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3903-3906.
- ¹⁵⁷ (a) Lenz, G. R. *Synthesis* **1978**, 489-518. (b) Oppolzer, W.; Bieber, L.; Francotte, E. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *47*, 4537-4540. (c) Stille, J. K.; Becker, Y. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2139-2145. (d) Meuzelaar, G. J.; Van Vliet, M. C. A.; Neeleman, E.; Maat, L.; Sheldon, R. A. *Liebigs Ann.* **1997**, 1159-1163. (e) Murai, T.; Kasai, Y.; Ishihara, H.; Kato, S. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5542-5545. (f) cf. 144b (g) Schulz, R. C.; Hartmann, H. *Monatsh. Chem.* **1961**, *92*, 303. (h) Breederveld, H. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1960**, *79*, 401. (i) Meth-Cohn, O.; Westwood, K. T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 1173-1182. (j) Burk, M. J.; Casy, G.; Johnson, N. B. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6084-6085.
- ¹⁵⁸ (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.
- ¹⁵⁹ (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. (e) Klapars, A.; Campos, K.; Chen, C.; Volante, R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1185-1188. (f) Dehli, J.; Legros, J.; Bolm, C. *Chem. Comm.* **2005**, 973-986.
- ¹⁶⁰ (a) Gooßen, L.; Rauhaus, J.; Deng, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4042-4045. (b) Kondo, T.; Tanaka, A.; Kotachi, S.; Watanabe, Y. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1995**, 413-414.
- ¹⁶¹ (a) Fürstner, A.; Brehm, C.; Cancho-Grande, Y. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3955-3957. (b) Tomoda, S.; Matsumoto, Y.; Takeuchi, Y.; Nomura, Y. *Chemistry Letters* **1986**, 1193-1196.
- ¹⁶² (a) Kuramochi, K.; Watanabe, H.; Kitahara, T. *Synlett* **2000**, 397-399. (b) Snider, B. B.; Song, F. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 407-408.
- ¹⁶³ Lin, S.; Yang, Z.-Q.; Kwok, B.; Koldobskiy, M.; Crews, C.; Danishevsky, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6347-6355.
- ¹⁶⁴ (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. (c) Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaudeon, P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *9*, 1479-1482.
- ¹⁶⁵ (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.
- ¹⁶⁶ Nahm, S.; Weinreb, S. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815-3818.
- ¹⁶⁷ (a) Pour une revue sur l'utilisation des N-méthoxy-N-méthylamides, voir : Sibi, M. P. *Org. Prep. Proced. Int.* **1993**, *25*, 15-40. (b) White, J.; Tunoori, A.; Georg, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11195-11196.
- ¹⁶⁸ Huang, P.-Q.; Zheng, X.; Deng, X.-M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 9039-9041.
- ¹⁶⁹ Gras, J.-L.; Chang, Y.-K. *Synthesis*, **1985**, 74.

- ¹⁷⁰ Corey, E.; Venkateswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190.
- ¹⁷¹ Hattori, K.; Sajiki, H.; Hirota, K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5711-5714.
- ¹⁷² Sajiki, H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3465-3468.
- ¹⁷³ Appelbe, R.; Casey, M.; Dunne, A.; Pascarella, E. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7641-7644.
- ¹⁷⁴ Venishi, J.; Kawahama, R.; Yonemitsu, O. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8965-8975.
- ¹⁷⁵ Four, P.; Guibe, F. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4439-4445.
- ¹⁷⁶ (a) Kitagawa, M. *Biochem. (Tokyo)* **1936**, *24*, 107. (b) Kitagawa, M. *J. Biochem. (Tokyo)* **1937**, *25*, 23. (c) Ozinskas, A.; Rosenthal, G. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5047-5050. (d) Itaya, T.; Shimizu, S.; Nakagawa, S.; Morisue, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 1927-1930.
- ¹⁷⁷ (a) Baldwin, J.; Flinn, A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3605-3608. (b) Valerio, R.; Alewood, P.; Johns, R. *Synthesis* **1988**, 786-789. (c) Weitz, I.; Pellegrini, M.; Mierke, D.; Chorev, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2527-2534. (d) Gosselin, F.; Lubell, W. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7463-7471. (e) Swarbrick, M.; Gosselin, F.; Lubell, W. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1993-2002. (f) Han, Y.; Chorev, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1972-1978.
- ¹⁷⁸ Takai, K.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7408-7410.
- ¹⁷⁹ (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.
- ¹⁸⁰ Futura, T.; Katayama, M.; Shibasaki, H.; Kasuya, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1992**, 1643-1648.
- ¹⁸¹ (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.
- ¹⁸² Saito, S.; Ishikawa, T.; Kuroda, A.; Koga, K.; Moriwake, T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *48*, 4067-4086.
- ¹⁸³ (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.
- ¹⁸⁴ (a) Carpino, L.; Ringsdorf, H.; Fell, E.; Hettrich, G. *Chem. Soc. Chem. Comm.* **1978**, 358. (b) Meyers, A.; Roland, D.; Comins, D.; Henning, R.; Fleming, M.; Shimizu, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4732.
- ¹⁸⁵ Rosowsky, A.; Wright, J. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1539.
- ¹⁸⁶ Yoda, H.; Nakagami, Y.; Takabe, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 169-172.
- ¹⁸⁷ (a) Yus, M.; Soler, T.; Foubelo, F. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6207-6208. (b) Mitchinson, A.; Nadin, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2000**, 2862-2892. (c) Pichon, M.; Figadère, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 927-964.
- ¹⁸⁸ (a) Huang, H.; Spande, T.; Panek, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 626-627. (b) Huang, H.; Panek, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9836-9837.
- ¹⁸⁹ Nakamura, Y.; Matsubara, R.; Kiyohara, H.; Kobayashi, S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2481-2484.
- ¹⁹⁰ Harrison, T.; Dake, G. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 5023-5026.
- ¹⁹¹ Dominguez, S. et al. *J. Med. Chem.* **2005**, *13*, 4200.
- ¹⁹² Hattori, K.; Grossman, R. *J. Org. Chem.* **2003**, *4*, 1409.
- ¹⁹³ Takamura, M.; Funabashi, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6801.
- ¹⁹⁴ Katritsky, A.; Rachwal, S.; Rachwal, B. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 15031.
- ¹⁹⁵ Jung, . *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1893-1896.
- ¹⁹⁶ Harrison, T.; Dake, G. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 5023-5026.
- ¹⁹⁷ Marcantoni, J. *Org. Chem.* **2001**, *66*, 4430-4432.
- ¹⁹⁸ Mamane, V.; Gress, T.; Krause, H.; Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8654-8655.
- ¹⁹⁹ Trost, B.; Pedregal, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7292.
- ²⁰⁰ Cook, S.; Dax, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 797-802.
- ²⁰¹ (a) Youngman, M.; Dax, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6347-6350. (b) McNally, J.; Yougmann, M.; Dax, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 967-970. (c) Li, C-J.; Wei, C. *Chem. Comm.* **2002**, 288-289. (d) Gommermann, N.; Koradin, C.; Polborn, K.; Knochel, P. *Ang. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5763.
- ²⁰² Wei, C.; Li, Z.; Li, C-J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4473-4475.
- ²⁰³ Wei, C.; Li, C-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5638-5639.
- ²⁰⁴ Shi, L.; Tu, Y-Q.; Wang, M.; Zhang, F-M.; Fan, C-A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1001-1003.
- ²⁰⁵ *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 26, 7942.
- ²⁰⁶ (a) Alle, G. *Org. React.* **1973**, *20*, 337-454. (b) Godleski, S.; Heacock, D. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4822-4824.
- ²⁰⁷ Murphy, W.; O'Sullivan, P. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 531-534.
- ²⁰⁸ (a) Kobayashi, K.; Nomura, K.; Ogata, T.; Tanmatsu, M.; Morikawa, O.; Konishi, H. *Synthesis*, **2003**, 673-676. (b) Tanaka, K.; Takanohashi, A.; Morikawa, O.; Konishi, H.; Kobayashi, K. *Heterocycles*, **2001**, *55*, 1561-1567.
- ²⁰⁹ Tokutake, S.; Kasai, K.; Tomikura, T.; Yamaji, N.; Kato, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 3466-3470.
- ²¹⁰ (a) Sharma, U.; Bora, U.; Boruah, R.; Sandhu, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 143-145. (b) Mure, M.; Klinman, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8707.

- ²¹¹ Arend, M.; Westermann, B.; Risch, N. *Ang. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1044-1070
- ²¹² Stork, G.; Hudrlik, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4462-4464.
- ²¹³ (a) Mukaiyama, T.; Narasaka, K.; Banno, K. *Tetrahedron* **1973**, 1011. (b) Mukaiyama, T.; Narasaka, K.; Banno, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503. (c) Mukaiyama, T. *Ang. Chem. Int. Ed.* **1977**, *16*, 817. (d) Mukaiyama, T. *Org. React.* **1982**, *28*, 203.
- ²¹⁴ (a) Danishefsky, S.; Kitahara, T.; McKee, R.; Schuda, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6715. (b) Pour une revue sur la reaction de Mannich avec des éthers d'énol silylés voir : Arend, M.; Westermann, B.; Risch, N. *Ang. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1044-1070.
- ²¹⁵ Holy, N.; Wang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 944.
- ²¹⁶ Ojima, I.; Inaba, S.; Yoshida, K. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *41*, 3643.
- ²¹⁷ (a) Danishefsky, S.; Guingant, A.; Prisybilla, M. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2033. (b) Hosomi, A.; Iijima, S.; Skurai, H. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 547-550. (c) Shono, T.; Matsumura, Y.; Uchida, K.; Tsubata, K.; Makino, A. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 300-304.
- ²¹⁸ (a) Kobayashi, S.; Araki, M.; Ishitani, H.; Nagayama, S.; Hachiya, I. *Synlett.* **1995**, 233-234. (b) Kobayashi, S.; Ishitani, H. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1995**, 1379. (c) Kobayashi, S.; Araki, M.; Yasuda, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *32*, 5773. (d) Kobayashi, S.; Ishitani, H.; Komiyama, S.; Oniciu, D. C.; Katritzky, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3731-3734.
- ²¹⁹ Kobayashi, S.; Araki, M.; Yasuda, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *32*, 5773.
- ²²⁰ Kobayashi, S. *Synlett.* **1994**, 689.
- ²²¹ Kobayashi, S.; Nagayama, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10049-10053.
- ²²² Hagiwara, E.; Fujii, A.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2474.
- ²²³ Ferraris, D.; Young, B.; Cox, C.; Dudding, T.; Drury, W.; Ryzhkov, L.; Taggi, A.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 67.
- ²²⁴ (a) Nakamura, Y.; Matsubara, R.; Kiyohara, H.; Kobayashi, S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2481-2484. (b) Kobayashi, S.; Matsubara, R.; Nakamura, Y.; Kitagawa, H.; Sugiura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2507.
- ²²⁵ (a) Josephsohn, N.; Snapper, M.; Hoveyda, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4018-4019. (b) Josephsohn, N.; Snapper, M.; Hoveyda, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3734-3735.
- ²²⁶ Josephsohn, N.; Carswell, E.; Snapper, M.; Hoveyda, A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2711-2713.
- ²²⁷ Hernandez, J.; Martin V. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3590-3592.
- ²²⁸ (a) Hartman, C.; Meyer, V. *Chem. Ber.* **1893**, *26*, 1727. (b) Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S.; Palmisano, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7272-7276. (c) Frigerio, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537-4538.
- ²²⁹ Moreno-Vargas, A.; Robina, I.; Petricci, E.; Vogel, P. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4487-4491.
- ²³⁰ Pour une revue l'utilisation de BOPCl pour les couplages difficiles voir : Halab, L.; Lubell, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2474.
- ²³¹ Albericio, F.; Bofill, J.-M.; El-faham, A.; Kates, S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9678.
- ²³² Kurokawa, N.; Ohfune, Y. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6195-6222.
- ²³³ Yonemitsu, O.; Nakajima, N.; Horita, K. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4143.
- ²³⁴ Kudyba, I.; Raczko, J.; Urbanczyk-Lipkowska, Z.; Jurczak, J. *Tetrahedron* **2004**, *22*, 4807.
- ²³⁵ Magnus, P.; Lacour, J.; Tobler, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12629-12630.
- ²³⁶ Sélambarom, J.; Monge, S.; Carré, F.; Roque, J.-P.; Pavia, A. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9559-9566.
- ²³⁷ Paquette, L.; Hong, F.-T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6905.
- ²³⁸ (a) Endres, D.; Ward, D.; Adam, J.; Raabe, G. *Ang. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 981-984. (b) Xie, L.; Isenberger, K.; Held, G.; Dahl, L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7516-7519. (c) Xie, L.; Vanlandeghem, K.; Isenberger, K.; Bernier, C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 641-643.
- ²³⁹ Douglas, C.; Hiebert, S.; Overman, L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 933.
- ²⁴⁰ Husson, H.-P.; Royer, J. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 383-394.

PARTIE EXPERIMENTALE

GENERALITES

Liste des abréviations utilisées :

$[\alpha]_D^{20}$: Pouvoir rotatoire à 20°C
δ	: Déplacement chimique
Δ	: Chauffage à reflux
Bn	: Benzyle
Boc	: <i>tert</i> -Butyloxycarbonyle
BOP-Cl	: Chlorure de bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinyle
Cbz	: Benzyloxycarbonyle
CCM	: Chromatographie sur couche mince
CDI	: 1,1'-Carbonyl diimidazole
CSA	: Acide camphorsulfonique
DBU	: 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
1,2-DCE	: 1,2-Dichloroéthane
DCM	: Dichlorométhane
DIEA	: Diisopropyléthylamine
DMAP	: 4-Diméthylaminopyridine
DMF	: Diméthylformamide
DMSO	: Diméthylsulfoxyde
d.r.	: Rapport diastéréoisomérique
EDC, EDCI	: Chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide
E ⁺	: Electrophile
ES ⁺	: Electrospray positif
HATU	: <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tétraméthyluronium hexafluorophosphate
HPLC	: Chromatographie liquide haute pression
HOBt	: 1-hydroxybenzotriazole
HRMS	: Spectrométrie de masse haute résolution
Hz	: Hertz
IBX	: Acide 2-iodoxybenzoïque
IE	: Impact électronique
Im.	: Imidazole
IR	: Infrarouge
<i>J</i>	: Constante de couplage
MCR	: Réaction multi-composants
MS	: Spectrométrie de masse
NOE	: Nuclear Overhauser Effect, spectre RMN à deux dimensions
Nu ⁻	: Nucléophile
p.	: Page
R _f	: Rapport frontal
RMN	: Spectrométrie par résonance magnétique nucléaire
Su	: Succinimide
t.a.	: Température ambiante
TBDMS ou TBS	: <i>tert</i> -Butyldiméthylsilyle
TBDPS	: <i>tert</i> -Butyldiphénylsilyle

TEA	: Triéthylamine
Tf	: Triflate
TFA	: Acide trifluoroacétique
THF	: Tétrahydrofurane
TMEDA	: Tétraméthyléthylènediamine
TMS	: Triméthylsilyle
Troc	: Trichloroéthyl carbamate

Purification des solvants :

Les solvants utilisés sont purifiés et séchés sous atmosphère d'argon par :

- distillation sur hydrure de calcium finement broyé : dichlorométhane, toluène, DMF, DMSO, acétonitrile.
- distillation sur sodium / benzophénone : tétrahydrofurane, diéthyléther.
- distillation sur tournures de magnésium activés par une petite quantité d'iode : méthanol.
- distillation sur potasse : triéthylamine, pyridine.

Réactifs et expérimentations :

Toutes les réactions sont conduites sous atmosphère d'argon séché au CaCl_2 .

La verrerie est préalablement séchée à l'étuve et/ou à la flamme puis refroidie sous un flux d'argon.

Les seringues en verre sont stockées à l'étuve et refroidies sous un flux d'argon avant leur utilisation. Les micro-seringues sont séchées sous vide et stockées dans un dessinateur.

Les concentrations et évaporations sous vide sont réalisées avec un évaporateur rotatif Büchi.

Un appareil cryostat Kinetics FC100D01 est utilisé pour toutes les expériences conduites sous 0°C durant plus de 4 heures.

Purifications des produits :

Les chromatographies flash sur colonne de silice sont réalisées sur SDS silicagel 60 (35-70 μm), et les chromatographies sur couche mince (préparatives ou non) sur des plaques de SDS silicagel 60 (60F254).

Spectroscopie RMN :

Les spectres RMN ^1H sont enregistrés à 250, 300, 400 et/ou 500 MHz sur des spectromètres Bruker AC-250, AC-300, AC-400 et AC-500. Les spectres RMN ^{13}C sont enregistrés à 62,5, 75, 100 et/ou 125 MHz sur ces mêmes appareils. Les déplacements chimiques δ des spectres RMN ^1H et RMN ^{13}C sont donnés en ppm relatifs au signal des protons résiduels des solvants CDCl_3 ($\delta = 7,26$; 77,16), $\text{DMSO-}d_6$ ($\delta = 2,50$; 39,52), CD_3CN ($\delta = 1,94$; 1,32), CD_3OD ($\delta = 3,31$; 49,00). Les constantes de couplage des spectres RMN ^1H sont données en Hertz, et se réfèrent aux multiplicités apparentes.

Spectroscopie IR :

Les spectres infrarouge sont enregistrés sur un spectromètre Perkin Elmer Spectrum BX, en réalisant un film avec un solvant entre deux parois d'une cuve en chlorure de sodium, ou à sec sur pointe de diamant.

Spectroscopie de masse :

Les spectres de masse sont enregistrés :

- en impact électronique (IE) sur un spectromètre AEI MS-50
- en électrospray (ES) sur un spectromètre Thermoquest Navigator LC-MS
- en haute résolution (ES⁺) sur un spectromètre LCT Micromass

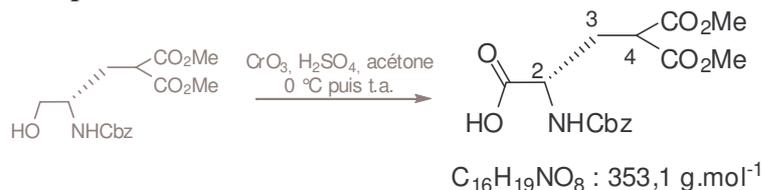
Les pics de masse sont exprimés en unité de masse par charge élémentaire m/z.

Autres analyses :

Les pouvoirs rotatoires ($[\alpha]_D^{20}$) sont mesurés à température ambiante sur un polarimètre Jasco P-1010 en utilisant la raie du sodium à 589 nm.

Les analyses élémentaires ont été réalisées au service de microanalyse de l'ICSN sur des analyseurs CHN 2400 Perkin-Elmer (carbone, hydrogène, azote).

Les points de fusion sont réalisés sur un appareil Büchi Melting Point B-540.

Composé 114**Mode opératoire :**

A une solution de CrO_3 (1,38 g ; 13,8 mmol) à 0 °C dans H_2SO_4 (6 mL ; 3,5 M) est ajouté le composé **212** (2,34 g ; 6,9 mmol) dissous dans l'acétone (25 mL). Après agitation à 0°C pendant 1 heure puis à température ambiante pendant 2 heures, quelques gouttes d'isopropanol sont ajoutées. Après addition d'une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 jusqu'à obtention de pH 6, le mélange est extrait avec de l'AcOEt. Les phases organiques sont séchées puis concentrées pour donner l'acide **114** avec un rendement de 95 % (2,32 g).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune

$[\alpha]_D = -0,2$ (CHCl_3 , c 1,6)

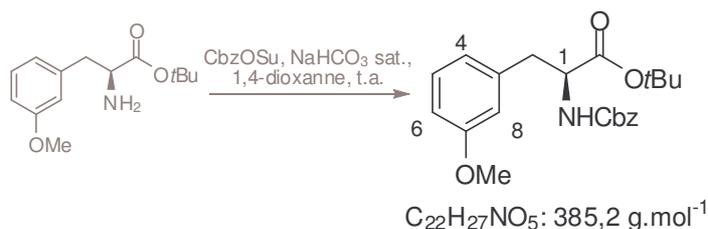
Données spectrales :

IR (cm^{-1}) 3425 ; 3016 ; 2956 ; 1732 ; 1509 ; 1438 ; 1236 ; 1199 ; 1061

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,35 (m, 5H, H_{Ar}) ; 5,39 (bs, 1H, NH) ; 5,11 (s, 2H, $\text{CH}_2(\text{Cbz})$) ; 4,50 (m, 1H, H_2) ; 3,74 (s, 3H, CO_2Me) ; 3,70 (s, 3H, CO_2Me) ; 3,59 (m, 1H, H_4) ; 2,60 (m, 1H, H_3) ; 2,27 (m, 1H, H_3)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) δ 175,1 ; 169,5 ; 169,1 ; 156,3 ; 136,1 ; 28,8 ; 128,6 ; 128,5 ; 128,3 ; 128,2 ; 67,4 ; 52,9 ; 52,2 ; 48,4 ; 31,2

HRMS (ESI) m/z calc pour $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_8\text{Na}$: 376,1008. Trouvée : 376,0993

Composé 115**Mode opératoire :**

Le composé **131** (1,43 g, 5,70 mmol) est dissous dans du 1,4-dioxane (23 mL). Sont ensuite ajoutés, sous agitation, une solution aqueuse saturée en $NaHCO_3$ (4,9 mL) et le *N*-(benzyloxycarbonyloxy)succinimide (1,71 g ; 6,84 mmol). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 4h30. La phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3×45 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (3×45 mL), séchée sur Na_2SO_4 , filtrée puis concentrée. Après purification par chromatographie sur silice (Heptane/AcOEt : 9/1), l'acide aminé **115** est recueilli avec un rendement quantitatif (1,19 g).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile incolore

$[\alpha]_D = 42.0$ ($CHCl_3$, c 0.7)

CCM : Heptane/AcOEt : 2/1, $R_f = 0,73$

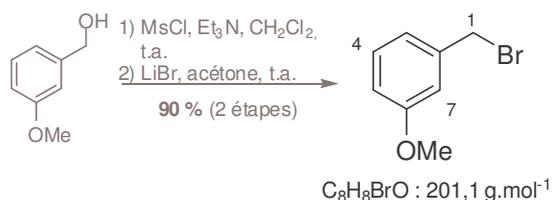
Données spectrales :

IR (cm^{-1}) 3341 ; 2976 ; 1720 ; 1492 ; 1261 ; 1220 ; 1154

RMN ¹H ($CDCl_3$, 250 MHz) δ 7,43-7,36 (m, 5H, H_{ar}) ; 7,24 (t, 1H, H_5 , $J = 7,8$ Hz) ; 6,84 (dd, 1H, H_6 , $J = 8,6$; 2,6 Hz) ; 6,79 (d, 1H, H_4 , $J = 7,8$ Hz) ; 6,76 (d, 1H, H_8) ; 5,29 (d, 1H, NH, $J = 7,8$ Hz) ; 5,11 (s, 2H, CH_2Ph) ; 4,59 (dd, 1H, H_1 , $J = 14,0$; 6,1 Hz) ; 3,82 (s, 3H, OCH_3) ; 3,12 (d, 2H, H_2 , $J = 5.9$ Hz) ; 1,47 (s, 9H, *t*Bu)

RMN ¹³C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 170,9 ; 159,9 ; 155,9 ; 137,9 ; 136,8 ; 129,7 ; 128,8 ; 128,4 ; 122,2 ; 115,5 ; 112,8 ; 82,6 ; 67,1 ; 60,0 ; 55,5 ; 38,8 ; 27,0

HRMS (ES⁺) m/z calc pour $C_{22}H_{27}NO_5Na$: 408.1787. Trouvée : 408.1787

Composé 116**Mode opératoire :**

Le 3-méthoxybenzylalcool **118** (2,97 g ; 21,5 mmol) est dissous dans du dichlorométhane (60 mL). A 0 °C, sont ajoutés, sous agitation, le chlorure de mésylate (2,16 mL ; 27,9 mmol) et la triéthylamine (4,53 mL ; 32,2 mmol). Le milieu réactionnel revient peu à peu à température ambiante et est agité pendant 2 h. Sont alors ajoutés, à température ambiante et à intervalles réguliers de 2 heures, 3×1,1 mL de chlorure de mésylate (0,66 mmol). Après évaporation du dichlorométhane, le milieu réactionnel est repris dans de l'acétone (60 mL). Le ballon est plongé dans un bain de glace et du bromure de lithium (18,7 g ; 215,0 mmol) est ajouté à la suspension sous agitation. Après une nuit, le bromure de lithium en excès est filtré et le milieu réactionnel est concentré. Le brut est repris dans de l'acétate d'éthyle et de l'eau est ajoutée. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3×50 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (3×50 mL), séchée sur Na₂SO₄, filtrée puis concentrée. Après purification par chromatographie sur silice (Heptane/AcOEt : de 9/1 à 4/1), le bromure de benzyle **116** est recueilli avec un rendement de 90 % (3,91 g).

Caractéristiques physico-chimiques :

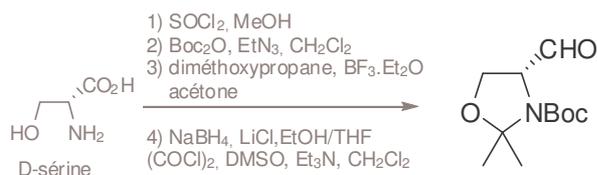
Aspect : huile incolore

CCM : Heptane/AcOEt : 4/1, R_f = 0,3**Données spectrales :**

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,26 (t, 1H, H₄, J = 7,8 Hz) ; 6,98 (d, 1H, H₃, J = 7,3 Hz) ; 6,93 (d, 1H, H₇, J = 1,0 Hz) ; 6,84 (dd, 1H, H₅, J = 7,8 ; 1,0 Hz) ; 4,47 (s, 2H, H₁) ; 3,82 (s, 3H, OCH₃)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 159,8 ; 139,2 ; 129,9 ; 121,3 ; 114,5 ; 114,2 ; 55,3 ; 33,5

Masse (IE) m/z 202 ; 200 (M)⁺ ; 121 (M-Br)⁺ ; 91 (M-Br-OCH₃)⁺ ; 77 (M-CH₂Br-OCH₃)⁺

Composé 117 : aldéhyde de Garner**Mode opératoire :**

A une solution de D-sérine (15 g ; 0,15 mol) en solution dans du MeOH anhydre (180 mL) est ajouté de SOCl₂ (10,4 mL ; 0,15 mol). 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 à nouveau évaporé sous vide. Le résidu blanc est trituré dans de l'éther pour éliminer les traces d'HCl. Le produit est dissous dans du CH₂Cl₂ anhydre (350 mL) puis de la Et₃N (60 mL ; 0,43 mol) et du Boc₂O (34,3 g ; 0,16 mol) sont ajoutés. La solution est agitée à température ambiante pendant 15 heures. La réaction est neutralisée avec une solution aqueuse de KHSO₄ de concentration 1N (100 mL). La phase organique est séparée, lavée successivement avec une solution aqueuse de NaHCO₃ à 5 %, une solution aqueuse d'acide citrique à 10% et une solution aqueuse saturée en NaCl. Les phases organiques combinées sont séchées sur Na₂SO₄ puis concentrées. Une huile jaune clair est alors recueillie (30.1 g).

Le produit brut est dissous dans l'acétone sec (500 mL). Sont ensuite ajoutés de diméthoxypropane (145 mL ; 0,117 mol) et du BF₃.OEt₂ (1 mL ; 7,8 mmol). La solution est agitée à température ambiante pendant 4 heures puis évaporée sous vide. Le mélange est repris dans du CH₂Cl₂, lavé successivement avec un mélange d'une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ et d'H₂O (400 mL ; 1/1) puis avec une solution aqueuse saturée en NaCl (2×400 mL). Les phases organiques combinées sont séchées sur Na₂SO₄ puis concentrées. Une huile jaune vif est recueillie avec un rendement quantitatif (35.9 g).

A une suspension de LiCl sec (11,7 g ; 0,27 mol) et de NaBH₄ (10,4 g ; 0,27 mol) dans de l'éthanol absolu (190 mL) à 0 °C est ajoutée 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 de l'AcOEt, lavé avec une solution aqueuse saturée en NaCl. Les phases organiques combinées sont séchées sur Na₂SO₄ puis concentrées. La purification du résidu par chromatographie flash sur silice (Heptane/AcOEt : de 9/1 à 1/1) permet d'isoler l'alcool sous forme d'une huile jaune très visqueuse avec un rendement de 90 % (28,6 g).

A une solution de (COCl)₂ (7,1 mL ; 82 mmol) dans du CH₂Cl₂ anhydre (100 mL) est ajouté à - 78 °C une solution de DMSO (12,2 mL ; 171 mmol) dans du CH₂Cl₂ (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) en solution dans du CH₂Cl₂ anhydre (40 mL). La solution est agitée à - 78 °C pendant 15 minutes puis est ajoutée à -78 °C de la Et₃N (29 mL ; 206 mmol). La solution est agitée pendant 1 heure en laissant remonter à température ambiante puis de l'eau est ajoutée (100 mL) au milieu réactionnel. La phase aqueuse est extraite avec du CH₂Cl₂. Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis concentrées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 5/1) l'aldéhyde de Garner **117** avec un rendement de 90 % (14,1 g).

Caractéristiques physico-chimiques :

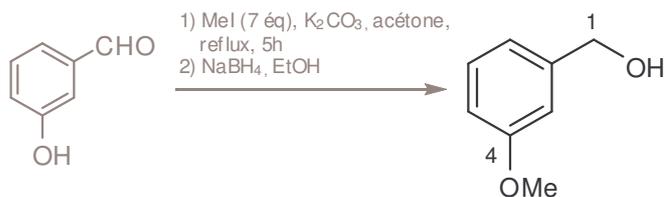
Aspect : huile jaune

$[\alpha]_D = -80,0$; (CHCl_3 , c 1,0); lit : $+83,8$ (CHCl_3 , c 1,0)

Données spectrales :

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9,34 (2s, 1H, CHO) ; 3,90 (m, 1H) ; 3,65 (m, 2H) ; 1,59 (m, 6H) ; 1,34 (bs, 9H)

RMN ^{13}C (MeOD, 75 MHz) δ 200,5 ; 156,0 ; 94,9 ; 80,9 ; 64,6 ; 63,8 ; 28,1 ; 25,6 ; 23,7

Composé 118**Mode opératoire :**

Dans un ballon bicol muni d'un réfrigérant et d'une garde à chlorure de calcium, le 3-hydroxybenzaldéhyde (7,0 g ; 57,4 mmol) est dissous dans de l'acétone. Le carbonate de potassium (15,9 g ; 114,8 mmol) est ensuite ajouté. Après quelques minutes, l'iodure de méthyle (7,2 mL ; 114,8 mmol) est ajouté goutte à goutte. Le milieu réactionnel est alors porté au reflux de l'acétone. Toutes les heures, deux équivalents supplémentaires de iodure de méthyle (3×2 équivalents sur 3 h) sont ajoutés. Après le refroidissement du milieu réactionnel, les sels sont filtrés et lavés avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 puis concentrée. Le brut réactionnel résultant, huile jaune, est dissous, sous argon, dans de l'éthanol sec (70 mL) et la température du milieu réactionnel est portée à 10 °C. Est ensuite ajouté le borohydrure de sodium (3,04 g ; 80,3 mmol). La température est alors maintenue autour de 10 °C pendant 30 minutes. L'excès de borohydrure de sodium est neutralisé avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 10 % et le pH est ajusté vers 5. L'éthanol est évaporé et la phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3×80 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (3×80 mL), séchée sur Na_2SO_4 , filtrée puis concentrée. Le brut résiduel est purifié sur colonne de silice (Heptane/AcOEt : de 9/1 à 6/4). Après concentration, l'alcool **118** est recueilli avec un rendement de 95 % (7,52 g).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune

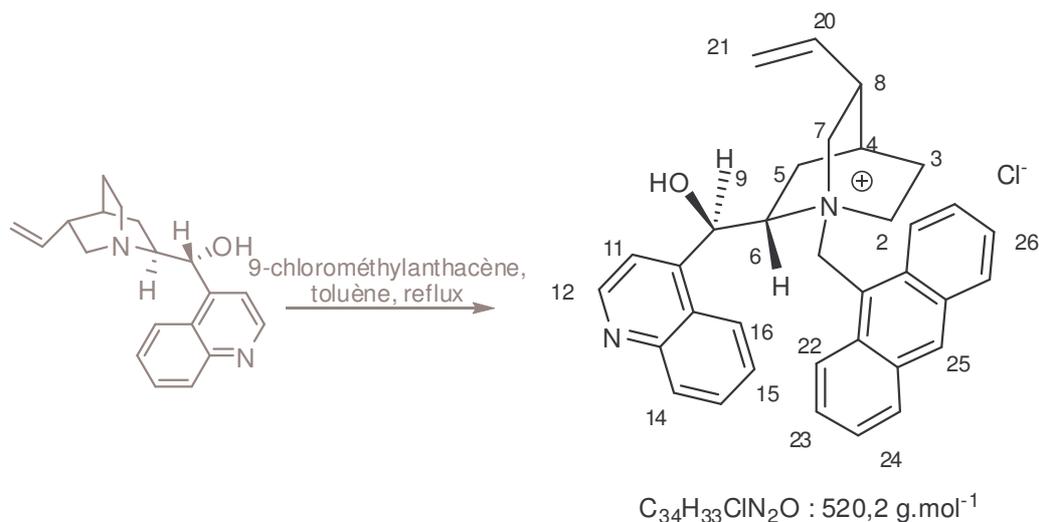
CCM : Heptane/AcOEt : 4/1, $R_f = 0,11$

Données spectrales :

RMN ^1H (MeOD, 300 MHz) δ 7,21 (t, 1H, H_6 , $J = 8,2$ Hz) ; 6,9 (d, 1H, H_7 , $J = 8,2$ Hz) ; 6,89 (d, 1H, H_3) ; 6,79 (d, 1H, H_5 , $J = 8,2$ Hz) ; 4,55 (s, 2H, H_1) ; 3,78 (s, 3H, OCH_3)

RMN ^{13}C (MeOD, 75 MHz) δ 161,3 ; 144,3 ; 130,4 ; 120,1 ; 113,8 ; 113,3 ; 65,1 ; 55,6

Composé 129

**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). La solution est agitée pendant 2 heures à reflux puis est refroidie à température ambiante, diluée dans Et₂O et filtrée. Les cristaux sont séchés pour donner le composé **129** avec un rendement de 97 % (6,70 g).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : solide jaune

$P_{\text{fusion}} = 168 \text{ } ^\circ\text{C}$

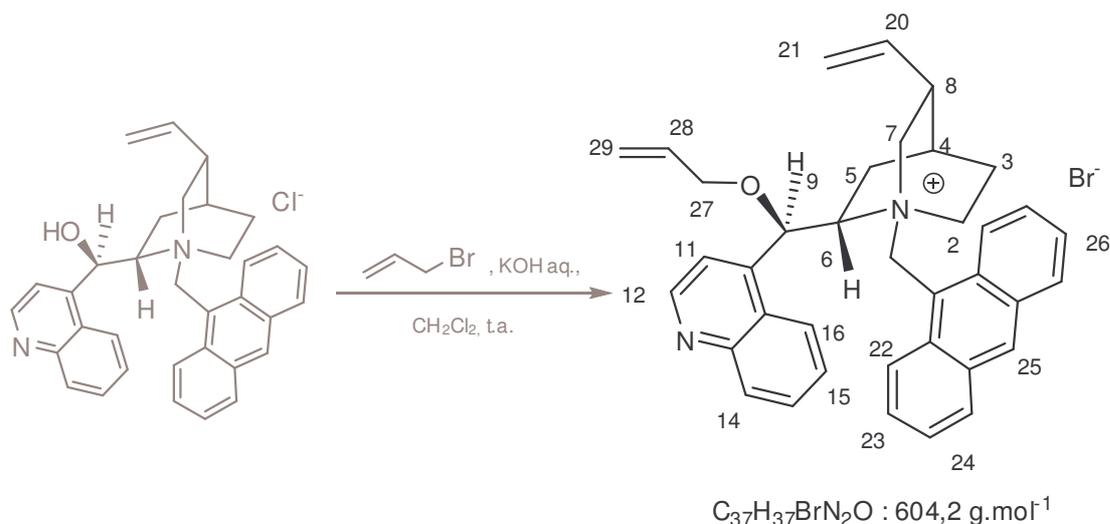
$[\alpha]_D = -368 \text{ (CHCl}_3, c 0,8)$

Données spectrales :

IR (cm⁻¹) 3500 ; 2500 ; 1625 ; 1589 ; 1571 ; 1509 ; 1478 ; 1462 ; 1451 ; 1422 ; 1265 ; 1062

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 9,06 (d, 1H, H₁₂, $J = 9,0$ Hz) ; 8,85 (m, 2H, H₁₄ + H₁₇) ; 8,71 (d, 1H, H₁₁, $J = 9,0$ Hz) ; 8,21 (d, 1H, H₂₄, $J = 5,2$ Hz) ; 8,02 (d, 1H, H₂₄, $J = 4,4$ Hz) ; 7,96 (s, 1H, H₂₆) ; 7,63 (d, 1H, H₁₆, $J = 8,2$ Hz) ; 7,60 (m, 1H, H₉) ; 7,56 (d, 1H, H₁₅, $J = 8,2$ Hz) ; 7,38 (m, 1H, H₁₀) ; 7,24 (m, 4H, H₂₂ + H₂₃) ; 7,20 (m, 2H, H₂₅) ; 6,83 (d, 1H, H₁₀, $J = 13,5$ Hz) ; 6,67 (d, 1H, OH, $J = 13,6$ Hz) ; 5,42 (m, 1H, H₂₀) ; 5,25 (dd, $J = 1,0, 17,0$ Hz, 1H, H₂₁, $J = 1,0 ; 17,0$ Hz) ; 4,89 (dd, 1H, H₂₁, $J = 1,3 ; 10,5$ Hz) ; 4,71 (m, 2H, H₇) ; 4,07 (bd, 1H, H₆, $J = 12,9$ Hz) ; 2,56 (dd, 1H, H₂, $J = 10,7 ; 12,8$ Hz) ; 2,40 (t, 1H, H₂, $J = 11,1$ Hz) ; 2,12 (bs, 1H, H₈) ; 1,80 (m, 2H, H₃) ; 1,68 (bs, 1H, H₄) ; 1,09 (m, 1H, H₅) ; 0,99 (m, 1H, H₅)

Masse (FAB⁺) m/z calc pour C₃₄H₃₃N₂O : 485. Trouvée : 485

Composé 130**Mode opératoire :**

A une solution de chlorure de N-9-anthracénylméthylcinchonidium **129** (4,94 ; 9,50 mmol) dans du CH_2Cl_2 (40 mL) sont ajoutés du bromure d'allyle (2,5 mL ; 28,9 mmol) et une solution aqueuse de KOH à 50 % (5 éq). La solution est agitée pendant 4 heures à température ambiante, diluée avec de l'eau, extraite avec du CH_2Cl_2 . Les phases organiques sont séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et évaporées. Le composé **130** est recueilli après recristallisation ($Et_2O/MeOH$) avec un rendement de 97 % (5,6 g).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : cristaux orange

$P_{\text{fusion}} = 195 \text{ }^\circ\text{C}$

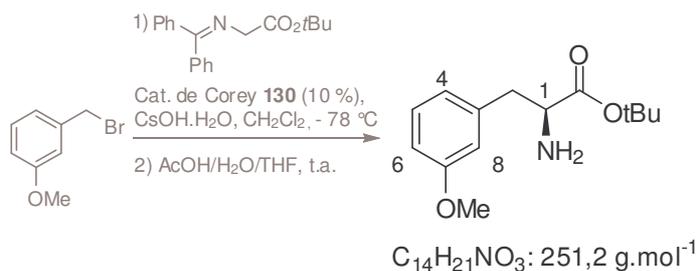
$[\alpha]_D = -320$ ($CHCl_3$, c 0,45)

Données spectrales :

IR (cm^{-1}) 3504 ; 3082 ; 2950 ; 2884 ; 1646 ; 1641 ; 1625 ; 1588 ; 1509 ; 1450 ; 1067 ; 996

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 9,02 (d, 1H, H_{12} , $J = 4,6$ Hz) ; 8,89 (s, 1H, H_{14}) ; 8,76 (d, 1H, H_{17} , $J = 9,0$ Hz) ; 8,57 (m, 1H, H_{11}) ; 8,44 (d, 1H, H_{16} , $J = 9,0$ Hz) ; 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, 1H, H_{21} , $J = 13,9$ Hz) ; 5,64-5,60 (m, 2H, $H_{29} + H_{21}$) ; 5,54 (dd, 1H, H_{29} , $J = 1,2 ; 10,5$ Hz) ; 5,00 (d, 1H, H_7 , $J = 13,5$ Hz) ; 4,96 (d, 1H, H_7 , $J = 6,9$ Hz) ; 4,56-4,39 (m, 4H, $H_{27} + H_{10}$) ; 3,78 (m, 1H, H_6) ; 3,24 (t, 1H, H_2 , $J = 12,2$ Hz) ; 2,90 (dd, 1H, H_2 , $J = 5,9 ; 10,8$ Hz) ; 2,48 (m, 2H, $H_4 + H_8$) ; 2,17 (m, 1H, H_3) ; 1,96 (d, 1H, H_3 , $J = 2,9$ Hz) ; 1,60 (m, 2H, H_5)

Masse (FAB $^+$) m/z calc pour $C_{37}H_{37}N_2O$: 525. Trouvée : 525

Composé 131**Mode opératoire :**

Dans un ballon à col long préalablement mis sous argon, sont introduits le *tert*-butyl 2-(diphénylméthylèneamino)acétate (3,23 g ; 11,0 mmol), l'hydroxyde de césium monohydraté (14,9 g ; 99,7 mmol) et le sel de (*S*)-cinchonidine **130** (0,52 g ; 1,0 mmol). A -78 °C, est ajouté, goutte à goutte, le 3-méthoxybromobenzyle **116** dissous dans du CH₂Cl₂ distillé (29 mL). Le milieu réactionnel jaune opaque est fortement agité à -78 °C pendant 24 heures. Ensuite, la température remonte peu à peu et lorsque celle-ci atteint environ -20 °C, de l'éther (20 mL) est ajouté au milieu réactionnel. Après addition d'eau, les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3×50 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (3×50 mL). Après concentration de la phase organique, le brut est repris dans un mélange H₂O/AcOEt/AcOH (90 mL : 1/1/1) et agité pendant 2 heures. L'acide acétique est neutralisé avec une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ et le pH est ajusté vers 7-8. La phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3×50 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (3×50 mL), séchée sur Na₂SO₄, filtrée puis concentrée. Après purification par chromatographie sur silice (Heptane/AcOEt : 9/1 ; 5/1 ; 1/1), l'amine **131** est recueillie avec un rendement de 80 % (2,0 g).

Caractéristiques physico-chimiques :

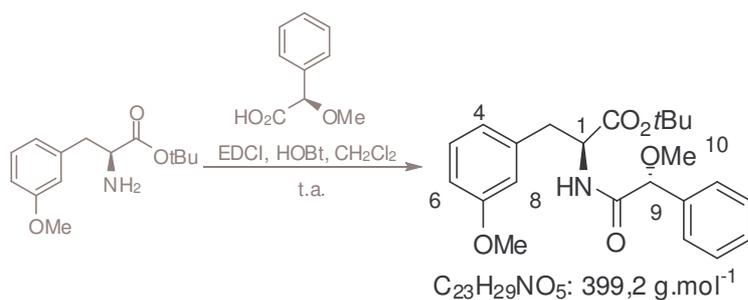
Aspect : huile jaune clair

[α]_D = 8,3 (CHCl₃, *c* 1,0)CCM : Heptane/AcOEt : 4/1, R_f(imine) = 0,3 ; R_f(amine) = 0,13**Données spectrales :****IR (cm⁻¹)** 3400 ; 3016 ; 2961 ; 1725 ; 1262 ; 1212 ; 1154

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,21 (t, 1H, H₅, *J* = 8,4 Hz) ; 6,79 (d, 1H, H₄, *J* = 8,4 Hz) ; 6,77 (d, 1H, H₆, *J* = 8,4 Hz) ; 6,75 (sl, 1H, H₈) ; 3,78 (s, 3H, OCH₃) ; 3,59 (dd, 1H, H₁, *J* = 7,9 ; 5,7 Hz) ; 3,0 (dd, 1H, H₂, *J* = 13,4 Hz ; 5,4 Hz) ; 2,80 (dd, 1H, H₂, *J* = 13,4 ; 7,7 Hz) ; 1,53 (sl, 2H, NH₂) ; 1,47 (s, 9H, *t*Bu)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 173,3 ; 158,6 ; 138,1 ; 128,4 ; 120,8 ; 114,0 ; 111,1 ; 80,2 ; 55,2 ; 54,2 ; 40,2 ; 27,0

HRMS (ES⁺) *m/z* calc pour C₁₄H₂₂NO₃ : 252,1600. Trouvée : 252,1592

Composé 132**Mode opératoire :**

A l'amoester **131** ($10,4 \times 10^{-3}$ g ; $41,4 \times 10^{-3}$ mmol) dissous dans du CH_2Cl_2 (1,0 mL) sont ajoutés successivement de l'EDCI ($12,0 \times 10^{-3}$ g ; $62,1 \times 10^{-3}$ mmol), de l'HOBt ($6,7 \times 10^{-3}$ g ; $49,7 \times 10^{-3}$ mmol) et de l'acide (*R*)-*O*-méthylmandélique ($7,9 \times 10^{-3}$ g ; $47,6 \times 10^{-3}$ mmol). Après 5 heures d'agitation à température ambiante, de l'eau (5 mL) et de l'acétate d'éthyle (5 mL) sont ajoutés au milieu réactionnel. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3×4 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (3×4 mL), séchée sur Na_2SO_4 , filtrée puis concentrée. Le brut résiduel est utilisé tel quel pour les analyses spectroscopique RMN ¹H.

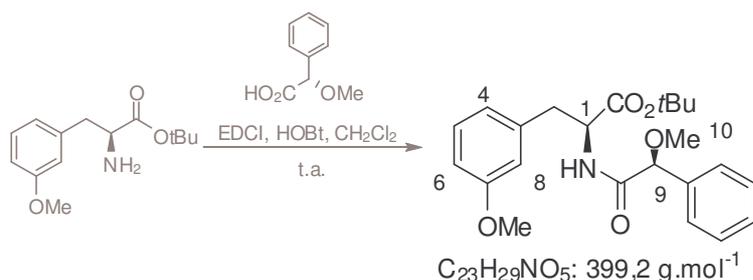
Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune clair
CCM : Heptane/AcOEt : 2/1, $R_f = 0,57$

Données spectrales :

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,41-7,17 (m, 6H, H_{ar} + H₅) ; 6,81-6,75 (m, 1H, H₄ + H₆ + H₈) ; 4,72 (m, 1H, H₁, $J = 14,3$; 6,1 Hz) ; 4,58 (s, 1H, H₉) ; 3,79 (s, 3H, OCH₃) ; 3,28 (s, 3H, H₁₀) ; 3,11 (d, 2H, H₂, $J = 6,2$ Hz) ; 1,37 (s, 9H, *t*Bu)

HRMS (ES⁺) m/z calc pour $C_{23}H_{29}NO_5Na$: 422,1943. Trouvée : 422,1943

Composé 133**Mode opératoire :**

A l'amoester **131** ($12,5 \times 10^{-3}$ g ; $49,8 \times 10^{-3}$ mmol) dissous dans du CH_2Cl_2 (1,0 mL) sont ajoutés successivement de l'EDCI ($14,3 \times 10^{-3}$ g ; $74,7 \times 10^{-3}$ mmol), de l'HOBt ($8,0 \times 10^{-3}$ g ; $59,7 \times 10^{-3}$ mmol) et de l'acide (*S*)-*O*-méthylmandélique ($9,5 \times 10^{-3}$ g ; $57,2 \times 10^{-3}$ mmol). Après 1 nuit d'agitation à température ambiante, de l'eau (5 mL) et de l'acétate d'éthyle (5 mL) sont ajoutés au milieu réactionnel. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3×4 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (3×4 mL), séchée sur Na_2SO_4 , filtrée puis concentrée. Le brut réactionnel est utilisé tel quel pour les analyses spectroscopiques RMN ¹H.

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune clair

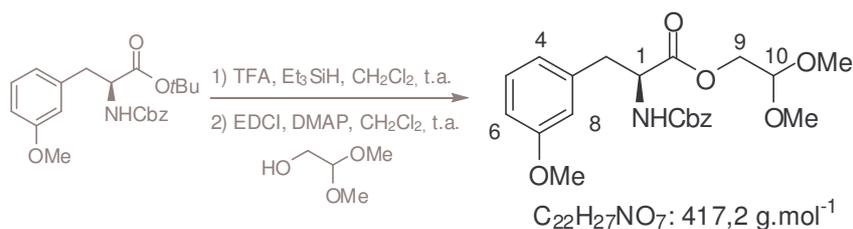
CCM : Heptane/AcOEt : 1/1, $R_f = 0,56$

Données spectrales :

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,29-7,12 (m, 5H, H_{ar}) ; 7,06 (t, 1H, H₅, $J = 7,9$ Hz) ; 6,70 (dd, 1H, H₆, $J = 8,0$; 2,0 Hz) ; 6,57 (sl, 1H, H₈) ; 6,54 (d, 1H, H₄, $J = 8,0$ Hz) ; 4,72 (m, 1H, H₁) ; 4,54 (s, 1H, H₉) ; 3,65 (s, 3H, OCH₃) ; 3,29 (s, 3H, H₁₀) ; 2,97 (dd, 2H, H₂, $J = 6,03$; 2,46 Hz) ; 1,37 (s, 9H, *t*Bu)

HRMS (ES⁺) m/z calc pour $C_{23}H_{29}NO_5Na$: 422,1943. Trouvée : 422,1943

Composé 169

**Mode opératoire :**

Le composé **115** (2,19 g ; 5,68 mmol) est dissous dans du dichlorométhane anhydre (11,7 mL). Sous agitation et à température ambiante, de l'acide trifluoroacétique (12,6 mL ; 170,4 mmol) et du triéthylsilane (2,30 mL ; 14,2 mmol) sont ajoutés au milieu réactionnel. Après une nuit d'agitation, le milieu réactionnel est concentré, séché à la pompe à palette et repris dans un mélange H₂O/AcOEt. La phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3×50 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (3×50 mL) et séchée sur sulfate de sodium. Après filtration et concentration, le brut est repris dans du dichlorométhane anhydre (32 mL). Successivement, de l'EDCI (1,63 g ; 8,52 mmol), de la DMAP (0,28 g ; 2,27 mmol) et du glycolaldéhyde diméthylacétate (0,86 ; 8,52 mmol) sont ajoutés au milieu réactionnel. Après une nuit d'agitation à température ambiante, de l'eau (70 mL) est ajoutée au milieu réactionnel et la phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3×50 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (3× 50 mL), séchée sur Na₂SO₄, filtrée puis concentrée. Après purification du résidu par chromatographie sur silice (Heptane/AcOEt : de 9/1 à 8/2), l'acétal **169** est recueilli avec un rendement de 88 % (2,08g).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile incolore très visqueuse
 $[\alpha]_D = 22.7$ (CHCl₃, *c* 1.0)
 CCM : Heptane/AcOEt : 2/1, R_f = 0,23

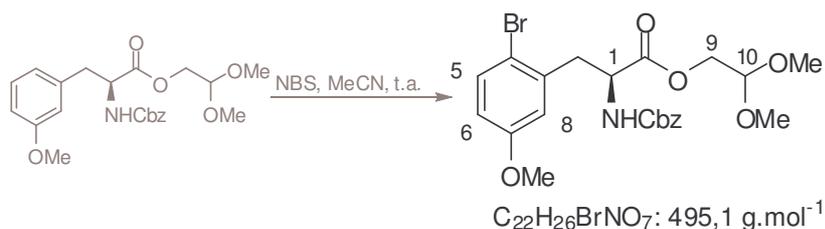
Données spectrales :

IR (cm⁻¹) 3432 ; 3027 ; 2961 ; 1720 ; 1508 ; 1263 ; 1195

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) δ 7,34 (m, 5H, H_{ar}) ; 7,19 (t, 1H, H₅, *J* = 8,4 Hz) ; 6,79 (dd, 1H, H₆, *J* = 8,3 Hz ; 2,3 Hz) ; 6,76 (d, 1H, H₄, *J* = 7,6 Hz) ; 6,28 (sl, 1H, H₈) ; 5,19 (d, 1H, NH, *J* = 8,1 Hz) ; 5,10 (s, 2H, CH₂Ph) ; 4,68 (dd, 1H, H₁, *J* = 13,9 ; 5,9 Hz) ; 4,53 (t, 1H, H₁₀, *J* = 5,4 Hz) ; 4,15 (dd, 2H, H₉, *J* = 4,8 ; 3,5 Hz) ; 3,78 (s, 3H, OCH₃) ; 3,38 (s, 3H, C₁₀OCH₃) ; 3,37 (s, 3H, C₁₀OCH₃) ; 3,11 (t, 2H, H₂, *J* = 4,9 Hz)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 171,2 ; 159,7 ; 155,6 ; 137,0 ; 136,2 ; 129,6 ; 128,5 ; 128,2 ; 128,1 ; 121,6 ; 115,0 ; 112,6 ; 101,0 ; 67,0 ; 63,7 ; 55,1 ; 54,6 ; 54,1 ; 53,9 ; 53,4 ; 38,1

HRMS (ES⁺) *m/z* calc pour C₂₂H₂₇NO₇Na : 440,1641. Trouvée : 440,1651

Composé 175**Mode opératoire :**

A l'acétal **169** (3,16 g ; 7,56 mmol) dissous dans de l'acétonitrile anhydre (48 mL) est ajouté à température ambiante de la *N*-bromosuccinimide (1,66 g ; 9,82 mmol). Après 1 heure d'agitation à température ambiante, l'acétonitrile est évaporé. Le brut est repris dans un mélange H₂O/CH₂Cl₂ (200 mL/200 mL). Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec du CH₂Cl₂ (3×200 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (3×200 mL), séchée sur Na₂SO₄, filtrée puis concentrée. Le brut du composé **175** sous forme d'huile est engagé sans purification supplémentaire dans la réaction suivante (3,76 g).

Caractéristiques physico-chimiques :

$[\alpha]_D = 1,0$ (CHCl₃, *c* 1,0)
CCM : Heptane/AcOEt : 3/2, R_f = 0,36

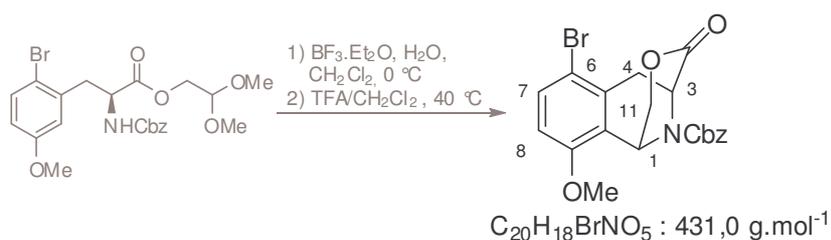
Données spectrales :

IR (cm⁻¹) 3336 ; 2935 ; 1746 ; 1718 ; 1520 ; 1474 ; 1246 ; 1210 ; 1072

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz) δ 7,41 (d, 1H, H₅, *J* = 8,8 Hz) ; 7,32 (m, 5H, H_{ar}) ; 6,76 (d, 1H, H₈, *J* = 2,4 Hz) ; 6,67 (dd, 1H, H₆, *J* = 8,7 ; 2,4 Hz) ; 5,31 (d, 1H, NH, *J* = 8,2 Hz) ; 5,06 (s, 2H, CH₂Ph) ; 4,74 (m, 1H, H₁) ; 4,50 (t, 1H, H₁₀, *J* = 5,1 Hz) ; 4,15 (d, 2H, H₉, *J* = 4,7 Hz) ; 3,72 (s, 3H, OCH₃) ; 3,37 (s, 3H, C₁₀OCH₃) ; 3,36 (s, 3H, C₁₀OCH₃) ; 3,31 (dd, 1H, H₂, *J* = 13,9 ; 5,9 Hz) ; 3,11 (dd 2H, H₂, *J* = 13,9 ; 8,1 Hz)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 177,3 ; 171,2 ; 159,0 ; 155,6 ; 136,6 ; 136,3 ; 133,5 ; 129,0-128,2 ; 116,6 ; 115,4 ; 114,8 ; 101,0 ; 67,0 ; 64,0 ; 55,5 ; 54,2 ; 29,6

HRMS (ES⁺) m/z calc pour C₂₂H₂₆⁸¹BrNO₇Na : 520,6770. Trouvée : 520,1072

Composé 176**Mode opératoire :**

A l'acétal **175** (2,47 g ; 5,0 mmol) dissous dans du CH₂Cl₂ (180 mL) sont ajoutés lentement à 0 °C du BF₃.Et₂O (6,32 mL ; 50,0 mmol) et de l'eau (0,90 mL ; 50,0 mmol). Après 30 minutes d'agitation à 0 °C, l'excès de BF₃.Et₂O est neutralisé avec une solution aqueuse saturée en NaHCO₃. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec du CH₂Cl₂ (3×180 mL). La phase organique résultante est lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (3×150 mL), séchée sur Na₂SO₄, filtrée puis concentrée. Le brut est repris dans du CH₂Cl₂ anhydre (160 mL). Du TFA (40 mL) est ajouté au milieu réactionnel qui est chauffé à 40 °C pendant une nuit. Après évaporation du DCM et du TFA, le brut est repris dans un mélange EtOAc/H₂O (180 mL/180mL). Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3×180 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium (3×150 mL), séchée sur Na₂SO₄, filtrée puis concentrée. La purification du résidu par chromatographie sur silice (Heptane/AcOEt : de 4/1 à 3/1) permet d'isoler le composé **176** avec un rendement de 72 % (1,55 g).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : mousse jaune

P_{fusion} = 51-53 °C[α]_D = - 6,4 (CHCl₃, c 0,95)CCM : Heptane/AcOEt : 1/1, R_f = 0,7**Microanalyses :**

Calculé (%): C : 55,57 H : 4,20 N : 3,24

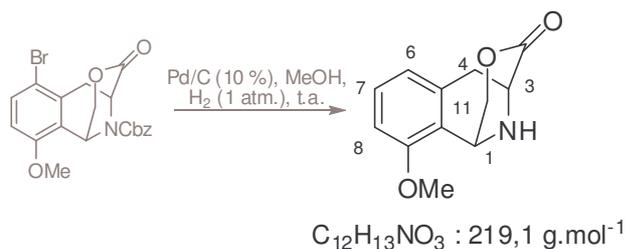
Trouvé (%): C : 54,43 H : 4,44 N : 2,87

Données spectrales :**IR (cm⁻¹)** 3019 ; 2972 ; 1744 ; 1708 ; 1578 ; 1463 ; 1438 ; 1300 ; 1261 ; 1048

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (présence de rotamères) 7,48 (d, 1H, H₇, J = 8,8 Hz) ; 7,36 (m, 5H, H_{ar}) ; 6,70 (d, 1H, H₈, J = 8,8 Hz) ; 5,56 (s, 0,6H, H₁) ; 5,55 (s, 0,4H, H₁) ; 5,21 (m, 1H, H₃) ; 5,18 (sl, 2H, CH₂Ph) ; 4,72 (m, 1H, H₁₁) ; 4,45 (m, 1H, H₁₁) ; 3,85 (s, 3H, OCH₃) ; 3,14 (m, 2H, H₄)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ (présence de rotamères) 167,9 ; 153,2 ; 135,5 ; 132,5 ; 128,7-128,2 ; 115,5 ; 110,2 ; 73,8 ; 68,5 ; 55,9 ; 52,9 ; 44,7 ; 34,1

HRMS (ES+) m/z calc pour $C_{20}H_{18}^{79}BrNO_5Na$: 454,0265. Trouvée : 454,0280

Composé 178**Mode opératoire :**

La tétrahydroisoquinoléine **176** ($51,1 \times 10^{-3} \text{ g}$; $0,12 \text{ mmol}$) est dissoute sous argon dans du MeOH anhydre ($0,85 \text{ mL}$). Du palladium sur charbon ($5 \times 10^{-3} \text{ g}$) et de l'acide acétique ($0,14 \text{ mL}$) sont ajoutés au milieu réactionnel qui est agité à température ambiante sous pression atmosphérique de dihydrogène pendant 7 heures. La solution est filtrée sur célite et concentrée. La purification du brut résiduel par chromatographie flash ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: de 99/1 à 94/6) permet de recueillir le composé **178** avec un rendement de 83 % ($22,7 \times 10^{-3} \text{ g}$).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : mousse jaune clair

$P_{\text{fusion}} = 75\text{-}78 \text{ }^\circ\text{C}$

$[\alpha]_D = -125,2$ (CHCl_3 , c 0,8)

CCM : DCM/MeOH : 95/5, $R_f = 0,23$

Microanalyses :

Calculé (%) : C : 55,57 H : 4,20 N : 3,24

Trouvé (%) : C : 53,76 H : 4,06 N : 2,63

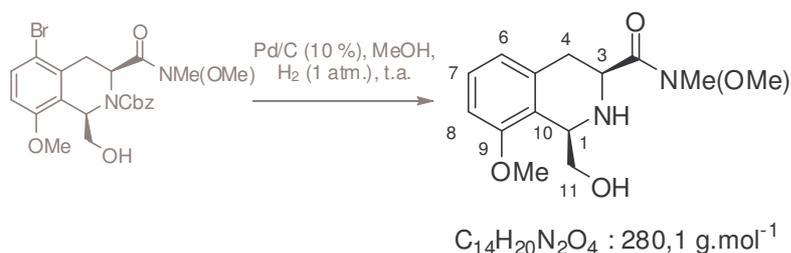
Données spectrales :

IR (cm^{-1}) 2973 ; 1735 ; 1590 ; 1472 ; 1263 ; 1098 ; 743

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,21 (t, 1H, H_7 , $J = \text{Hz}$) ; 6,77 (d, 2H, $H_6 + H_8$, $J = \text{Hz}$) ; 4,85 (dd, 1H, H_{11} , $J = 10,9$; 3,5 Hz) ; 4,67 (d, 1H, H_1 , $J = 3,4 \text{ Hz}$) ; 4,49 (d, 1H, H_{11} , $J = 10,8 \text{ Hz}$) ; 4,33 (d, 1H, H_3 , $J = 6,2 \text{ Hz}$) ; 3,85 (s, 3H, OCH_3) ; 3,36 (dd, 1H, H_4 , $J = 17,3$; 6,1 Hz) ; 3,08 (d, 1H, H_4 , $J = 17,3 \text{ Hz}$)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ 156,3 ; 129,3 ; 129,2 ; 121,1 ; 109,2 ; 108,5 ; 73,1 ; 55,5 ; 51,8 ; 44,4 ; 32,4

Masse (ESI) m/z : (M + H) calculée : 220,1. Trouvée: 220,1

Composé 187**Mode opératoire :**

L'alcool **265** (0,96 g ; 1,94 mmol) est dissous sous argon dans du MeOH anhydre (20,4 mL). Du palladium sur charbon (96×10^{-3} g) est ajouté au milieu réactionnel qui est agité à température ambiante sous pression atmosphérique de dihydrogène pendant 1 heure. La solution est filtrée sur célite et concentrée. La purification du brut résiduel par chromatographie flash ($CH_2Cl_2/MeOH$: de 95/5 à 9/1) permet de recueillir le composé **187** avec un rendement de 94 % (0,51 g).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : mousse jaune clair

$P_{\text{fusion}} = 96-98 \text{ }^\circ\text{C}$

$[\alpha]_D = -91,8$ ($CHCl_3$, c 1,0)

CCM : DCM/MeOH : 95/5, $R_f = 0,53$

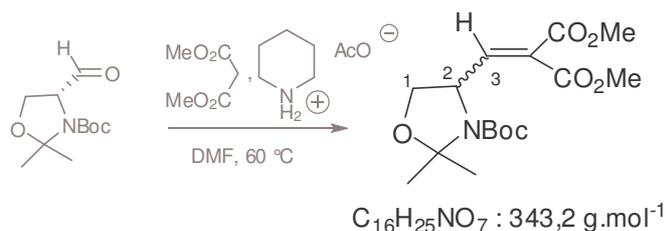
Données spectrales :

IR (cm^{-1}) 3312 ; 2940 ; 1664 ; 1591 ; 1473 ; 1436 ; 1268 ; 1078, 754

RMN 1H ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7,26 (t, 1H, H_7 , $J = 7,9$ Hz) ; 6,82 (d, 1H, H_8 , $J = 8,3$ Hz) ; 6,79 (d, 1H, H_6 , $J = 7,6$ Hz) ; 5,27 (dd, 1H, H_1 , $J = 7,0$; 3,9 Hz) ; 4,45 (t, 1H, H_3 , $J = 7,8$ Hz) ; 4,30 (dd, 1H, H_{11} , $J = 12,1$; 3,9 Hz) ; 3,88 (dd, 1H, H_{11}) ; 3,88 (s, 3H, PhOMe) ; 3,86 (s, 3H, NOME) ; 3,34 (s, 3H, NMe) ; 3,14 (d, 2H, H_4)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 168,1 ; 156,5 ; 134,1 ; 129,3 ; 120,7 ; 118,5 ; 109,8 ; 62,6 ; 61,6 ; 55,7 ; 54,1 ; 53,5 ; 32,5 ; 29,8

HRMS (ES⁺) m/z calc pour $C_{14}H_{20}N_2O_4Na$: 303,1321. Trouvée : 303,1328

Composé 206**Mode opératoire :**

A une solution du produit **117** (6,23 g ; 27.2 mmol) dans du DMF sec (50 mL) est ajoutée une quantité catalytique de piperidinium acetate en solution dans du DMF à une concentration de 0,1 mol/L (5.4 mL) et du dimethylmalonate (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 de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques combinées sont séchées sur Na_2SO_4 puis évaporées pour donner après purification par chromatographie flash (Heptane/AcOEt : 8/1) le composé **206** avec un rendement quantitatif (9.34 g).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : Aspect : huile jaune
 $[\alpha]_D = -0,2$ ($CHCl_3$, c 0,6)

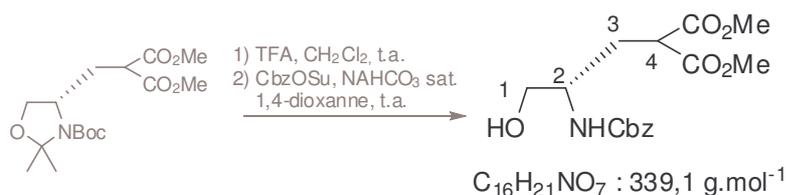
Données spectrales :

IR (cm^{-1}) 3034 ; 2984 ; 2956 ; 1733 ; 1700 ; 1381

RMN 1H ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 6,00 (d, 1H, H_3 , $J = 2,0$ Hz) ; 4,57 (d, 1H, H_2 , $J = 2,0$ Hz) ; 4,20 (dd, 1H, H_1 , $J = 7,0$; 9,5 Hz) ; 3,65 (m, 1H, H_1) ; 3,81 (s, 3H) ; 3,74 (s, 3H) ; 1,56 (s, 6H) ; 1,53 (s, 9H)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 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

HRMS (ES⁺) m/z calc pour $C_{16}H_{25}NO_7Na$: 366, 1529. Trouvée : 366,1539

Composé 212**Mode opératoire :**

A une solution de **221** (0,313 g ; 0,9 mmol) dissous dans du CH₂Cl₂ (6 mL) est ajouté de l'acide trifluoroacétique (2 mL). La solution est agitée à température ambiante pendant 4 heures. La solution est ensuite concentrée sous pression réduite et le mélange est repris dans du dioxanne (3 mL). Une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (3 mL) ainsi que du CbzOSu (0,271 g ; 1,1 mmol) sont ajoutés au milieu réactionnel. La solution est agitée à température ambiante pendant 6 heures. Après addition d'eau (10 mL), le mélange est extrait avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques combinées sont séchées sur Na₂SO₄, puis concentrées pour donner après purification par chromatographie flash (Heptane/AcOEt : 1/1) le composé **212** avec un rendement de 58 % (0,18 g).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune

[α]_D = - 0,6 (CHCl₃, c 1,0)

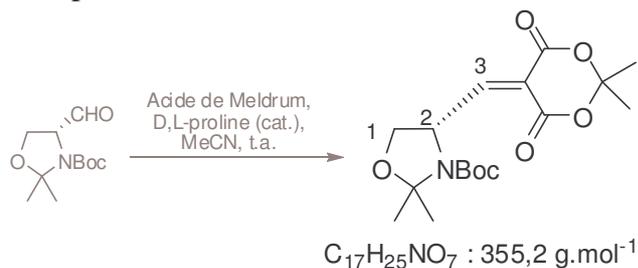
Données spectrales :

IR (cm⁻¹) 3432 ; 3026 ; 2956 ; 1731 ; 1510 ; 1438 ; 1232 ; 1201

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,35 (m, 5H, H_{Ar}) ; 5,09 (s, 2H, CH₂(Cbz)) ; 5,02 (d, 1H, NH, J = 6,3 Hz) ; 3,79 (m, 1H, H₂) ; 3,75 (s, 3H, CO₂Me), 3,69 (s, 3H, CO₂Me) ; 3,68 (m, 1H, H₁) ; 3,63 (dd, 1H, H₁, J = 5,0 ; 5,2 Hz) ; 3,49 (m ; 1H, H₄) ; 2,20 (m, 1H, H₁) ; 2,20 (m, 1H, H₃)

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) δ 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

HRMS (ESI) m/z calc pour C₁₆H₂₁NO₇Na : 362,1216. Trouvée : 362,1204

Composé 217**Mode opératoire :**

Le composé **117** (0,45 g ; 1,9 mmol) et une quantité catalytique de D,L-proline (0,05 éq) sont mis en solution dans de MeCN (10 mL). De l'acide de Meldrum (0,311 g ; 2,2 mmol) est ajouté au milieu réactionnel. Après 15 heures d'agitation à température ambiante, le solvant est évaporé sous pression réduite. La purification du résidu par chromatographie flash (Heptane/AcOEt : 6/1) permet d'isoler le composé **217** avec un rendement de 86 % (0,6 g).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune

$[\alpha]_D = 21,0$ (CHCl₃, *c* 0,8)

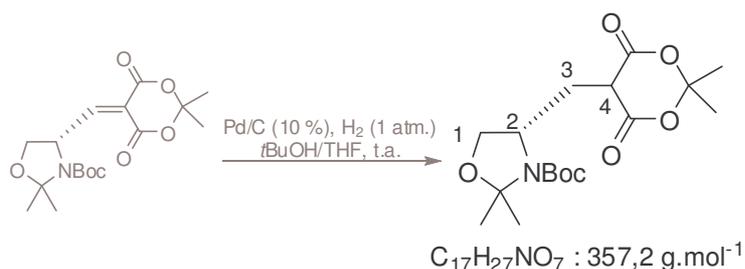
Données spectrales :

IR (cm⁻¹) 2983 ; 1737 ; 1705 ; 1366 ; 1281 ; 1204 ; 1099

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (présence de rotamères) 7,87 et 7,71 (2d, 1H, *J* = 8,2 ; 7,7 Hz) ; 5,40 (dt, 1H, H₃, *J* = 7,5 ; 3,5 Hz) ; 4,35 (dd, 1H, H₂, *J* = 16,9 ; 9,4 Hz) ; 3,82 (dd, 2H, H₁, *J* = 9,5 ; 3,5 Hz) ; 1,78 et 1,73 (2s, 6H, Me) ; 1,69 et 1,60 (2s, 3H, Me) ; 1,55 et 1,45 (2s, 3H, Me) ; 1,38 (s, 9H, *t*Bu)

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) δ (présence de rotamères) 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

HRMS (ES⁺) *m/z* calc pour C₁₇H₂₅NO₇Na : 366,1529. Trouvée : 366,1539

Composé 220**Mode opératoire :**

A une solution de l'oléfine **217** (0,6 g ; 1,7 mmol) dissoute dans un mélange de *t*BuOH et de THF (10 mL : 1/1) est ajouté du palladium sur charbon (0,90 mg). La suspension est agitée sous pression atmosphérique de dihydrogène pendant 24 heures. Après filtration sur célite, la solution est concentrée et le produit **220** est isolé avec un rendement quantitatif (0,6 g).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune

$[\alpha]_D = + 11,6$ ($CHCl_3$, c 1,2)

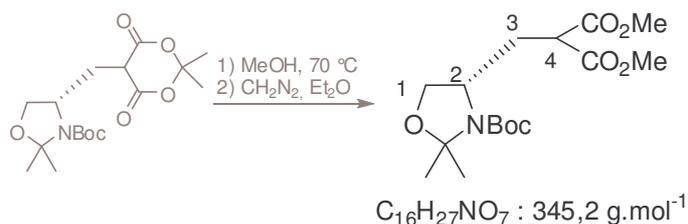
Données spectrales :

IR (cm^{-1}) 2978 ; 1782 ; 1747 ; 1678 ; 1394 ; 1366 ; 1282 ; 1205 ; 1106 ; 1057 ; 961

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 4,39 (bs, 2H, H_2) ; 4,04 (dd, 1H, H_1 , $J = 9,1 ; 5,7$ Hz) ; 3,78 (d, 1H, H_1 , $J = 8,4$ Hz) ; 2,59 (m, 1H, H_4) ; 2,22 (m, 1H, H_3) ; 1,83 (s, 3H, Me) ; 1,78 (s, 3H, Me) ; 1,64 (1s, 3H, Me) ; 1,49 (s, 3H, Me) ; 1,47 (s, 9H, *t*Bu)

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

HRMS (ES⁺) m/z calc pour $C_{17}H_{27}NO_7Na$: 380,1685. Trouvée : 380,1714

Composé 221**Mode opératoire :**

Le composé **220** (0,6 ; 1,7 mmol) est dissous dans du méthanol (5 mL) et la solution est agitée à 70 °C pendant 15 heures. La solution est concentrée et reprise dans de 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 flash (Heptane/AcOEt : 6/1) le composé **221** avec un rendement de 61 % (0,356 g).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune

$[\alpha]_D = +22,9$ (CHCl₃, *c* 2,1)

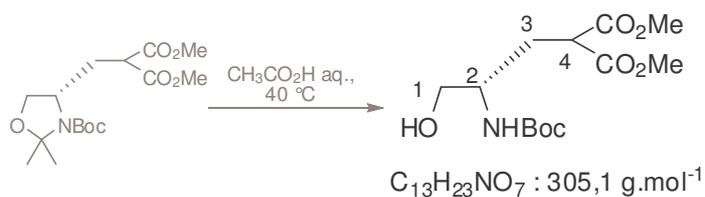
Données spectrales :

IR (cm⁻¹) 3011 ; 2983 ; 1733 ; 1692 ; 1393 ; 1368 ; 1248 ; 1170

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 4,11 (m, 1H, H₂) ; 3,96 (m, 2H, H₁) ; 3,77 (s, 3H, CO₂Me) ; 3,76 (s, 3H, CO₂Me) ; 3,50 (m, 1H, H₄) ; 2,27 (m, 1H, H₃) ; 2,24 (m, 1H, H₃) ; 1,52 (s, 6H, Me) ; 1,50 (s, 9H, *t*Bu)

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) δ 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

HRMS (ES⁺) *m/z* calc pour C₁₆H₂₇NO₇Na : 368,1685. Trouvée : 368,1701

Composé 222**Mode opératoire :**

Le composé **221** ($32,0 \times 10^{-3} \text{ g}$; $90,0 \times 10^{-3} \text{ mmol}$) est traité avec une solution aqueuse d'acide acétique à 70 % (2 mL) à 40 °C pendant 5 heures. La solution est concentrée sous pression réduite et l'huile est reprise dans du CH_2Cl_2 (5 mL) et lavée avec une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 . Les phases organiques combinées sont séchées sur Na_2SO_4 et concentrées sous pression réduite pour fournir le produit **222** avec un rendement de 78 % ($22 \times 10^{-3} \text{ g}$).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune

$[\alpha]_{\text{D}} = +0,7$ (CHCl_3 , c 0,9)

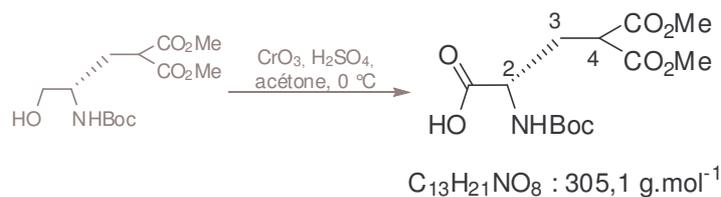
Données spectrales :

IR (cm^{-1}) 3400 ; 3010 ; 1715 ; 1741 ; 1505 ; 1430 ; 1363

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 4,76 (d, 1H, NH, $J = 8,6 \text{ Hz}$) ; 3,74 (s, 3H, CO_2Me) ; 3,73 (s, 3H, CO_2Me) ; 3,67 (m, 1H, H_2) ; 3,59 (m, 1H, H_1) ; 3,54 (dd, 1H, H_1 , $J = 7,6 ; 6,3 \text{ Hz}$) ; 3,48 (m, 1H, H_4) ; 2,39 (bs, 1H, OH) ; 2,19 (m, 1H, H_3) ; 2,09 (m, 1H, H_3) ; 1,44 (s, 9H, $t\text{Bu}$)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) δ 170,1 ; 169,6 ; 79,7 ; 65,3 ; 52,8 ; 50,9 ; 48,8 ; 30,4 ; 28,3

Masse (ESI) m/z ($\text{M}+\text{Na}$) calculée : 328,1. Trouvée : 328,1

Composé 223**Mode opératoire :**

A une solution de CrO_3 ($92,0 \times 10^{-3} \text{ g}$; 0,92 mmol) à 0 °C dans une solution aqueuse de H_2SO_4 à une concentration de $3,5 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (1 mL) est ajouté le composé **222** (0,14 g ; 0,46 mmol) dissous dans de 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 aqueuse saturée en $NaHCO_3$ jusqu'à obtention de pH 6, le mélange est extrait avec de l'AcOEt. Les phases organiques combinées sont séchées sur Na_2SO_4 et concentrées sous pression réduite pour donner le composé **223** avec un rendement de 73 % (0,107 g).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune

$[\alpha]_D = + 2,2$ ($CHCl_3$, c 1,2)

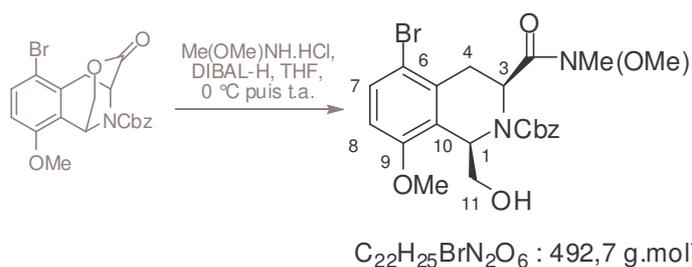
Données spectrales :

IR (cm^{-1}) 3432 ; 3026 ; 3015 ; 1733 ; 1503 ; 1437 ; 1368

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 6,20 (bs, 1H, H_{acide}) ; 5,09 (d, 1H, NH, $J = 7,3 \text{ Hz}$) ; 4,39 (m, 1H, H_2) ; 3,75 (s, 3H, CO_2Me) ; 3,74 (s, 3H, CO_2Me) ; 3,57 (t, 1H, H_4 , $J = 6,8 \text{ Hz}$) ; 2,54 (m, 1H, H_3) ; 2,25 (m, 1H, H_3) ; 1,43 (s, 9H, tBu)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 175,5 ; 169,0 ; 155,5 ; 80,4 ; 52,8 ; 51,7 ; 48,3 ; 31,1 ; 28,2

HRMS (ES⁺) m/z calc pour $C_{13}H_{21}NO_8Na$: 342,1165. Trouvée : 342,1174

Composé 265**Mode opératoire :**

De l'hydrochlorure de *N-O*-diméthylhydroxylamine (0,547 g ; 5,61 mmol) est mis en solution sous argon dans du THF anhydre (2,4 mL). A 0 °C, du DIBAL-H en solution dans du CH_2Cl_2 à une concentration de $1,0 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (5,45 mL ; 5,45 mmol) est ajouté au milieu réactionnel qui est ensuite agité à température ambiante pendant 2 heures. Le composé **176** (0,407 g ; 0,94 mmol) mis en solution dans du THF anhydre (3,5 mL) est alors ajouté au milieu réactionnel. Après 2 heures d'agitation à température ambiante, de l'eau (2,0 mL) ainsi qu'une solution aqueuse de $KHSO_4$ à une concentration de $1,0 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (5,6 mL) sont ajoutées à la solution. Après 15 minutes d'agitation, une solution aqueuse saturée en sels de Rochelle (20 mL) et de l'AcOEt (20 mL) sont ajoutés à leur tour. Après 1 heure de forte agitation, les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle ($3 \times 20 \text{ mL}$). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium ($3 \times 20 \text{ mL}$) et séchée sur sulfate de sodium. Après purification du résidu par chromatographie sur silice (Heptane/AcOEt : de 7/3 à 1/1), le composé **265** est recueilli avec un rendement de 94 % (0,437 g).

Caractéristiques physico-chimiques :

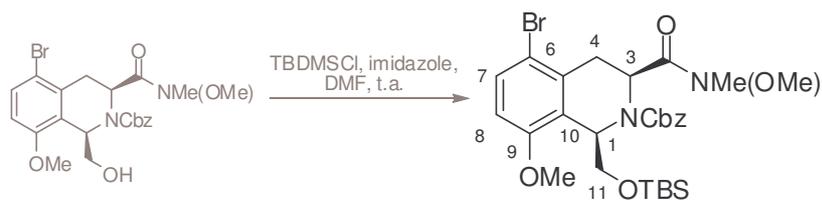
Aspect : solide blanc

 $P_{\text{fusion}} = 61-63 \text{ }^\circ\text{C}$ $[\alpha]_D = -43,6 \text{ (CHCl}_3, c \text{ 0,7)}$ CCM : Heptane/AcOEt : 2/1, $R_f = 0,16$ **Données spectrales :****IR (cm^{-1})** 3384 ; 2938 ; 1691 ; 1643 ; 1579 ; 1467 ; 1404 ; 1310 ; 1268 ; 1058 ; 1008

RMN ^1H ($CDCl_3$, 500 MHz) δ (présence de rotamères) 7,4 (d, 1H, H_6 , $J = 8,8 \text{ Hz}$) ; 7,36 (m, 5H, H_{ar}) ; 6,66 (d, 1H, H_7 , $J = 8,8 \text{ Hz}$) ; 5,90 (dd, 0,5H, H_1 , $J = 7,1 ; 4,73 \text{ Hz}$) ; 5,82 (dd, 0,5H, H_1 , $J = 7,6 ; 4,76 \text{ Hz}$) ; 5,21 (s, 1H, CH_2Ph) ; 5,20 (d, 0,5H, CH_2Ph) ; 4,99 (m, 0,5H, H_3) ; 4,98 (dd, 0,5H, CH_2Ph) ; 3,92 (s, 1,5H, $NOMe$) ; 3,86 (dd, 0,5H, H_{11} , $J = 12,0 ; 4,7 \text{ Hz}$) ; 3,82 (s, 3H, $PhOMe$) ; 3,72 (dd, 0,5H, H_4 , $J = 15,9 ; 7,5 \text{ Hz}$) ; 3,62 (dd, 0,3H, H_4 , $J = 14,8 ; 7,6 \text{ Hz}$) ; 3,53 (m, 1H, H_{11}) ; 3,52 (s, 1H, NMe) ; 3,25 (s, 1H, NMe) ; 3,12 (s, 1H, NMe) ; 2,84 (m, 1,2H, H_4)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) δ (présence de rotamères) 174,6 ; 156,4 ; 155,8 ; 154 ; 133,6 ; 132 ; 129,4-127,0 ; 127,0 ; 114,4 ; 114,0 ; 110,7 ; 68,7 ; 67,7 ; 64,1 ; 61,9 ; 61,0 ; 56,1 ; 56,0 ; 52,2 ; 52,0 ; 32,7 ; 32,5 ; 29,4

HRMS (ES+) m/z calc pour $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}^{79}\text{Br}$: 515,0794. Trouvée : 515,0758

Composé 268**Mode opératoire :**

Au composé **265** ($25,1 \times 10^{-3}$ g ; 51×10^{-3} mmol) dissous sous argon dans du DMF anhydre (0,43 mL) est ajouté à température ambiante de l'imidazole ($20,8 \times 10^{-3}$ g ; 0,31 mmol) et du TBDMSCl ($30,8 \times 10^{-3}$ g ; 0,20 mmol). Après 20 heures d'agitation, une solution aqueuse saturée en NH_4Cl (2 mL) est ajoutée au milieu réactionnel. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3×3 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (3×3 mL) et séchée sur sulfate de sodium. Après purification du résidu par chromatographie flash sur silice (Heptane/AcOEt : 3/2), le composé **268** est recueilli avec un rendement de 83 % ($25,1 \times 10^{-3}$ g).

Caractéristiques physico-chimiques :

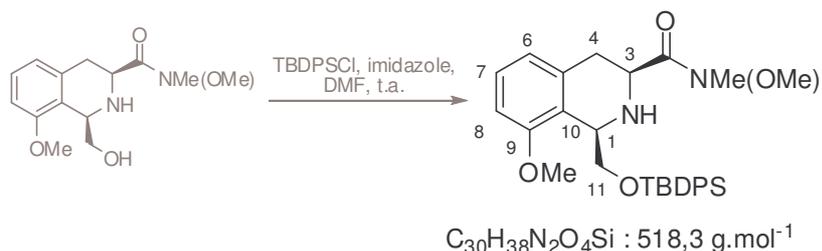
Aspect : huile légèrement jaune
 $[\alpha]_{\text{D}} = -14,4$ (CHCl_3 , c 0,85)
 CCM : Heptane/AcOEt : 1/1, $R_f = 0,58$

Données spectrales :

IR (cm^{-1}) 2928 ; 1703 ; 1679 ; 1470 ; 1406 ; 118 ; 837

RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ (présence de rotamères) 7,43 (d, 1H, 0,45H₆, $J = 8,8$ Hz) ; 7,41 (d, 1H, 0,55H₆, $J = 8,8$ Hz) ; 7,38-7,28 (m, 5H, H_{ar}) ; 6,66 (d, 1H, 0,55H₇, $J = 8,8$ Hz) ; 6,65 (d, 1H, 0,45H₇, $J = 8,8$ Hz) ; 5,84 (dd, 0,55H, H₁, $J = 8,0$; 5,1 Hz) ; 5,76 (dd, 0,45H, H₁, $J = 8,6$; 5,4 Hz) ; 5,19 (s, 0,9H, CH₂Ph) ; 5,13 (d, 0,55H, CH₂Ph, $J = 11,6$ Hz) ; 4,96 (d, 0,55H, CH₂Ph, $J = 11,6$ Hz) ; 4,71 (dd, 0,45H, H₃, $J = 12,0$; 5,8 Hz) ; 4,55 (dd, 0,55H, H₃, $J = 12,0$; 5,8 Hz) ; 4,06 (dd, 0,55H, H₁₁, $J = 10,3$; 5,1 Hz) ; 4,02 (dd, 0,55H, H₁₁, $J = 10,4$; 5,5 Hz) ; 3,87 (m, 0,90H, H₁₁) ; 3,84 (s, 1,6H, NOME) ; 3,79 (s, 1,66H, PhOMe) ; 3,78 (s, 1,33H, PhOMe) ; 3,48 (s, 1,38H, NOME) ; 3,29 (s, 1,67H, NMe) ; 3,05 (s, 1,38H, NMe) ; 3,58 (m, 0,45H, H₄) ; 3,50 (m, 0,45H, H₄) ; 2,86 (m, 1,05H, H₄) ; 0,77 (s, 5,0H, Si t Bu) ; 0,75 (s, 4,0H, Si t Bu) ; - 0,08 ; - 0,09 ; - 0,16 ; - 0,17 (4s, 6H, SiMe₂)

HRMS (ES⁺) m/z calc pour $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_6\text{SiNa}^{79}\text{Br}$: 629,1658. Trouvée : 629,1685

Composé 271**Mode opératoire :**

Au composé **187** ($20,7 \times 10^{-3} \text{ g}$; $74 \times 10^{-3} \text{ mmol}$) dissous sous argon dans du DMF anhydre (0,6 mL) est ajouté à température ambiante de l'imidazole ($30,0 \times 10^{-3} \text{ g}$; 0,44 mmol) et du TBDPSCl (76,5 μL ; 0,29 mmol). Après 20 heures d'agitation, une solution aqueuse saturée en NH_4Cl (2,5 mL) est ajoutée au milieu réactionnel. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle ($3 \times 3 \text{ mL}$). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium ($3 \times 3 \text{ mL}$) et séchée sur sulfate de sodium. Après purification du résidu par chromatographie flash sur silice (Heptane/AcOEt : 3/2), le composé **271** est recueilli avec un rendement de 69 % ($26,4 \times 10^{-3} \text{ g}$).

Caractéristiques physico-chimiques :

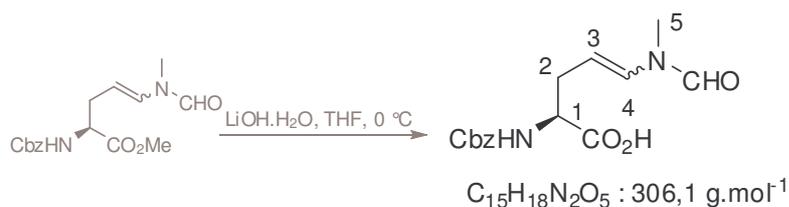
Aspect : huile incolore

CCM : Heptane/AcOEt : 1/1, $R_f = 0,12$

Données spectrales :

RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,62 (d, 2H, H_{SiPh} , $J = 7,8 \text{ Hz}$) ; 7,40-7,22 (m, 8H, H_{SiPh}) ; 7,17 (t, 1H, H_6 , $J = 7,9 \text{ Hz}$) ; 6,76 (d, 1H, H_7 , $J = 7,6 \text{ Hz}$) ; 6,68 (d, 1H, H_5 , $J = 8,0 \text{ Hz}$) ; 4,43 (m, 1H, H_{10}) ; 4,25 (dd, 1H, H_{11} , $J = 9,9$; 3,0 Hz) ; 4,01 (dd, 1H, H_{11} , $J = 9,9$; 3,0 Hz) ; 3,95 (m, 1H, H_2) ; 3,72 (s, 3H, PhOMe) ; 3,54 (s, 3H, NOMe) ; 3,28 (s, 3H, NMe) ; 2,88 (m, 2H, H_3) ; 0,92 (s, 6H, SiMe_2)

Masse (ESI) m/z (M+Na) calculée : 541,2. Trouvée : 541,2

Composé 277**Mode opératoire :**

A une solution du **314** (0,118 ; 0,37 mmol) dans un mélange THF/H₂O (1,5 mL ; 3/1) est ajoutée de la lithine (0,125 g) à 0 °C. La solution est agitée à 0 °C pendant 1 heure puis sont ajoutées successivement une solution aqueuse saturée en HCl de concentration 3N jusqu'à pH 1 puis une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ jusqu'à pH 7-8. La phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées à sec pour fournir le composé **277** avec un rendement de 95 % (0,107 g).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune

$[\alpha]_D = -3,3$ (CHCl₃, *c* 0,7)

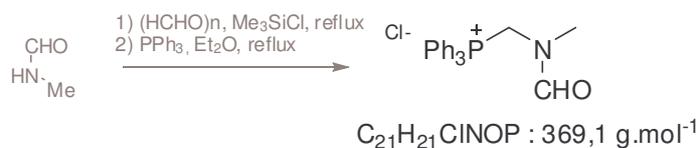
Données spectrales :

IR (cm⁻¹) 3030 ; 2929 ; 1715 ; 1672 ; 1398 ; 1348 ; 1216 ; 1068

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (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)

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) δ (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

HRMS (ES⁺) *m/z* calc pour C₁₅H₁₈N₂O₅Na : 329.1113. Trouvée : 329.1093

Composé 293**Mode opératoire :**

A une solution de *N*-méthylformamide (2 g ; 34 mmol) dans du Me_3SiCl (50 mL) est ajouté du paraformaldéhyde (57,5 mmol ; 1,73 g). La solution est agitée à reflux pendant 5 heures puis est évaporée à sec. Le produit est dissous dans du toluène (50 mL) et de la PPh_3 (34 mmol ; 8,87 g) est ajoutée. Le mélange est agité à reflux pendant 2 heures puis est évaporé à sec pour donner après trituration dans l'éther et filtration, le composé **293** avec un rendement de 87 % (10,8 g).

Caractéristiques physico-chimiques :

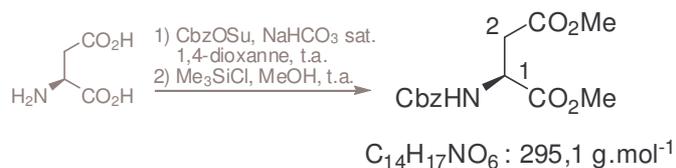
Aspect : solide jaune

$P_{\text{fusion}} = 224\text{-}226 \text{ }^\circ\text{C}$ (lit : $223\text{-}226 \text{ }^\circ\text{C}$)

Données spectrales :

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 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 calc pour $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NOP}$: 348.1. Trouvée : 348.1

Composé 304**Mode opératoire :**

A une solution d'acide L-aspartique (4 g ; 30 mmol) dans du dioxanne (100 mL) sont ajoutés une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (100 mL) ainsi que du CbzOSu (9,0g ; 36 mmol). La solution est agitée à température ambiante pendant 48 heures puis acidifiée avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à une concentration 3N jusqu'à pH 3. La phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt. Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis concentrées. Le produit brut est dissous dans du méthanol distillé (100 mL) et du Me₃SiCl (17 mL ; 130,2 mmol) est ajouté. La solution est agitée à 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) le composé **304** avec un rendement de 86 % (7,61 g).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune

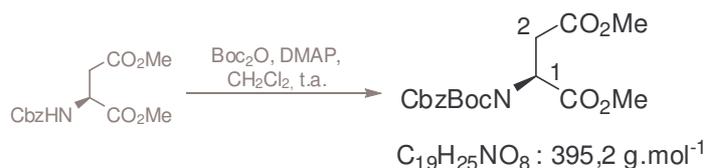
$[\alpha]_D = + 18,3$ (CHCl₃, c 2,6)

Données spectrales :

IR (cm⁻¹) 3434, 3022, 2956, 1731, 1509, 1439, 1371, 1341, 1235, 1199, 1042, 909.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,40-7,31 (m, 5H, HAr) ; 5,79 (d, 1H, NH, J = 8,0 Hz) ; 5,13 (s, 2H, CH₂O) ; 4,65 (ddd, 1H, H₁, J = 4,4 ; 4,5 ; 8,0 Hz) ; 3,77 (s, 3H, COOMe) ; 3,69 (s, 3H, COOMe) ; 3,06 (dd, 1H, H₂, J = 4,4 ; 17,2 Hz) ; 2,86 (dd, 1H, H₂, J = 4,5 ; 17,2 Hz)

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) δ 171,4 ; 171,2 ; 156,0 ; 136,2 ; 128,6 ; 128,3 ; 128,2 ; 61,2 ; 52,9 ; 52,2 ; 50,4 ; 36,6

Composé 306**Mode opératoire :**

Le composé **304** (0,75 g ; 2,5 mmol) est dissous dans du CH_3CN (15 mL) puis est ajouté de la DMAP (77 mg ; 0,63 mmol) et du Boc_2O (0,832 g ; 3,8 mmol). La solution est agitée à température ambiante pendant 24 heures puis est diluée dans l'eau et la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl, séchées sur Na_2SO_4 , filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 4/1) le composé **306** avec un rendement de 82 % (0,95 g).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune

$[\alpha]_D = -45,5$ (CHCl_3 , c 3,0)

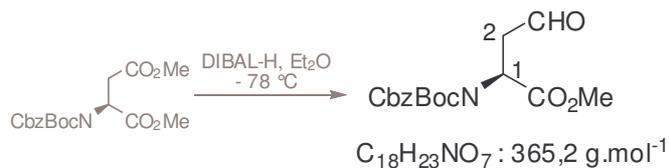
Données spectrales :

IR (cm^{-1}) 3551 ; 3032 ; 2983 ; 2955 ; 1794 ; 1744 ; 1438 ; 1371 ; 1348 ; 1265 ; 1150 ; 1111

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,42-7,30 (m, 5H, HAr) ; 5,52 (bt, 1H, H_1 $J = 6,8$ Hz) ; 5,26 et 5,25 (2s, 2H, Cbz) ; 3,67 (s, 3H, COOMe) ; 3,66 (s, 3H, COOMe) ; 3,26 (dd, 1H, H_2 , $J = 6,9$; 16,5 Hz) ; 2,77 (dd, 1H, H_2 , $J = 6,8$; 16,6 Hz) ; 1,46 (s, 9H, *t*Bu)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) δ 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

Masse (ESI) m/z : (M+Na) calculée : 418,1. Trouvée : 418,0

Composé 309**Mode opératoire :**

A une solution de **306** (0,2 g ; 0,5 mmol) dans de l'Et₂O distillé (4 mL) est ajouté à -78 °C du Dibal-H en solution dans du toluène à une concentration de 1,6 mol.L⁻¹ (1,12 mmol, 0,07 mL). La solution est agitée -78 °C pendant 30 minutes puis neutralisée avec de l'eau (0,1 mL), 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) le composé **309** avec un rendement de 87 % (0,16 g).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune

$[\alpha]_D = -31,9$ (CHCl₃, *c* 2,0)

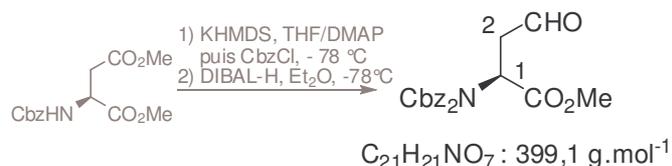
Données spectrales :

IR (cm⁻¹) 3032 ; 3022 ; 2982 ; 1793 ; 1745 ; 1456 ; 1438 ; 1371 ; 1349 ; 1232 ; 1153 ; 1111

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 9,78 (s, 1H, CHO) ; 7,42-7,36 (m, 5H, HAr) ; 5,62 (bt, 1H, H₁, J = 6,5 Hz) ; 5,25 (2s, 2H, Cbz) ; 3,68 (s, 3H, COOMe) ; 3,45 (dd, 1H, H₂, J = 6,9 ; 17,6 Hz) ; 2,85 (dd, 1H, H₂, J = 5,9 ; 17,9 Hz) ; 1,47 (s, 9H, tBu)

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) δ 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

Masse (ESI) m/z : (M+Na+MeOH) calculée : 420.1. Trouvée : 420.1

Composé 310**Mode opératoire :**

A une solution de **304** (2,038 g ; 6,9 mmol) dans un mélange THF/HMPA (80 mL ; 5/1) est ajoutée à -78 °C une solution de KHMDs dans du toluène à une concentration de 0,5 mol.L⁻¹ (9 mL ; 8,0 mmol). Après 15 minutes du CbzCl est ajouté au milieu réactionnel (37 mL ; 9,7 mmol). La solution est agitée à -78 °C pendant 30 minutes puis est neutralisée par une solution saturée en NH₄Cl. La phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée en NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 5/1) le composé diprotégé avec un rendement quantitatif (2,97 g). Le produit est dissous dans Et₂O distillé (60 mL) puis est ajouté à -78 °C du Dibal-H en solution dans du toluène à une concentration de 1,6 mol.L⁻¹ (24 mmol ; 15 mL). La solution est agitée -78 °C pendant 30 minutes puis neutralisée avec de l'eau (1 mL), 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) le composé **310** avec un rendement de 72 % (2 g).

Caractéristiques physico-chimiques :

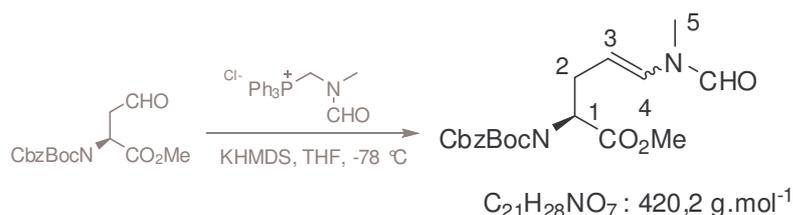
Aspect : huile jaune
 $[\alpha]_D = -22,9$ (CHCl₃, *c* 5,50)

Données spectrales :

IR (cm⁻¹) 3034 ; 2956 ; 1798 ; 1745 ; 1384 ; 1341 ; 1235 ; 1200 ; 1108

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 9,75 (s, 1H, CHO) ; 7,35 (m, 10H, HAr) ; 5,69 (t, 1H, H₁, J = 6,4 Hz) ; 5,27 (s, 2H, Cbz) ; 5,26 (s, 2H, Cbz) ; 3,58 (s, 3H, COOMe) ; 3,46 (dd, 1H, H₂, J = 6,7 ; 17,5 Hz) ; 2,99 (dd, 1H, H₂, J = 6,1 ; 18,2 Hz)

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) δ 198,6 ; 170,1 ; 153,1 ; 135,3 ; 129,3 ; 129,2 ; 129,0 ; 68,8 ; 54,0 ; 53,2 ; 45,2

Composé 312**Mode opératoire :**

A une solution du sel de phosphonium **293** (0,162 g, 0,55 éq) dans du toluène distillé (0,5 mL) est ajouté à $-78 \text{ }^{\circ}\text{C}$ du KHMDS dans du toluène à une concentration de $0,5 \text{ mol.L}^{-1}$ (0,87 mL ; 0,44 mmol). La solution est agitée $-78 \text{ }^{\circ}\text{C}$ pendant 30 minutes puis est ajoutée une solution de **309** (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 en NH_4Cl . La réaction est diluée avec de l'eau et la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée en 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) le composé **312** avec un rendement de 69 % (0,032 g).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune

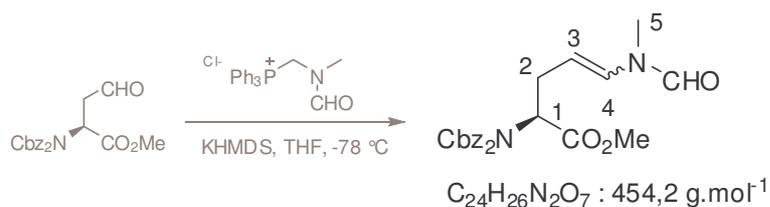
$[\alpha]_D = -4,1$ (CHCl_3 , c 0,7)

Données spectrales :

IR (cm^{-1}) 3424 ; 3012 ; 1744 ; 1658 ; 1371 ; 1215 ; 1150 ; 1112

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (mélange de rotamères et isomères) 8,15 ; 8,10 (2s, 1H, CHO) ; 7,39-7,36 (m, 5H, HAR) ; 6,36 (d, 0,5H, H_4 , $J = 13,4 \text{ Hz}$) ; 5,93 (d, 0,5H, H_4 , $J = 8,7 \text{ Hz}$) ; 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)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) δ (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

Composé 313**Mode opératoire :**

A une solution du sel de phosphonium **293** (2,2 g ; 6 mmol) dans du toluène distillé (8 mL) est ajouté à -78 °C du KHMDS dans du toluène à une concentration de 0,5 mol.L⁻¹ (12 mL ; 6 mmol). La solution est agitée à -78 °C pendant 30 minutes puis est ajoutée une solution de **310** (0,6 g ; 1,5 mmol) dans du toluène distillé (8 mL). La solution est agitée à -78 °C pendant 4 heures puis neutralisée avec une solution saturée en NH₄Cl. La réaction est diluée avec de l'eau et la phase aqueuse est extraite avec AcOEt. Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis évaporées à sec pour fournir après purification par chromatographie flash sur gel de silice (Hept/AcOEt : 2/1) le composé **313** avec un rendement de 45 % (0,307 g).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune

$[\alpha]_D = -12,6$ (CHCl₃, *c* 1,5)

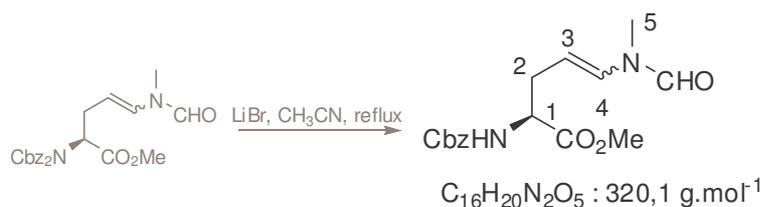
Données spectrales :

IR (cm⁻¹) 3034 ; 1745 ; 1659 ; 1388 ; 1341 ; 1225 ; 1079

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (mélange de rotamères et isomères) 8,08 ; 8,03 (2s, 1H, CHO) ; 7,36 (m, 10H, HAr) ; 6,20 (d, 0,4H, H₄, J = 14,2 Hz) ; 5,90 (d, 0,6H, H₄, J = 8,7 Hz) ; 5,26 (bs, 4H, CH₂O) ; 5,07 (m, 1 ; 6H, H₁ + H₃) ; 4,90 (m, 0,4H, H₃) ; 3,62 et 3,57 (2s, 3H, COOMe) ; 2,77 et 2,91 (m, 4H, H₅ + H₂)

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) δ (mélange de rotamères et isomères) 169,9 et 169,6 ; 162,9 et 162,0 ; 153,1 et 153,0 ; 134,7 ; 131,1 ; 128,6 ; 128,5 ; 128,4 ; 128,3 ; 117,1 ; 69,3 et 69,2 ; 58,7 ; 31,2 et 30,6 ; 27,2

Masse (ESI) m/z : (M+Na) calculée : 477,1638. Trouvée : 477,1612

Composé 314**Mode opératoire :**

A une solution de **313** (0,26 g ; 0,57 mmol) dans du CH_3CN distillé (8 mL) est ajouté du LiBr (0,148 g ; 1,7mmol). 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) le composé **314** avec un rendement de 94 % (0,17 g).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune

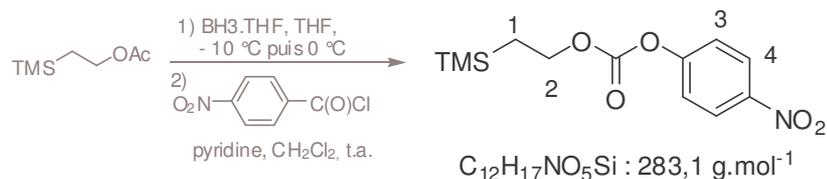
$[\alpha]_D = -26,2$ ($CHCl_3$, c 1,6)

Données spectrales :

IR (cm^{-1}) 3431 ; 3019 ; 1956 ; 1720 ; 1656 ; 1508 ; 1350 ; 1232 ; 1078

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (mélange de rotamères et isomères) 8,24 ; 8,13 ; 8,05 ; 8,02 (4s, 1H, CHO) ; 7,37 (m, 5H, HAr) ; 6,50 (d, 0.4H, H_4 , $J = 14,0$ Hz) ; 6,07 (d, 0.6H, H_4 , $J = 8,7$ Hz) ; 5,43 (d, 1H, NH, $J = 7,7$ Hz) ; 5,13 (bs, 3H, $CH_2O + H_3$) ; 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)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (mélange de rotamères et isomères) 171,7 ; 162,6 ; 162,1 ; 169,6 ; 155,7 ; 136,0 ; 131,7 ; 130,4 ; 128,6 ; 128,5 ; 128,3 ; 128,1 ; 118,2 ; 115,6 ; 67,2 ; 66,9 ; 53,5 ; 53,4 ; 52,6 ; 52,5 ; 31,4 ; 30,0 ; 27,5

Composé 315**Mode opératoire :**

A de l'éthyltriméthylsilylacétate (10,8 g ; 67,4 mmol) dissous dans du THF anhydre (10 mL) sous argon est ajouté goutte à goutte à -10 °C sur 40 minutes le complexe $\text{BF}_3 \cdot \text{THF}$ en solution dans du THF à une concentration de 1 mol.L^{-1} (79 mL). Lorsque l'addition est terminée, le milieu réactionnel revient peu à peu à température ambiante et est agité pendant 2 jours. Le contenu du ballon est alors versé sous argon dans du méthanol distillé (200 mL) et est agité à température ambiante pendant 2 jours. Le milieu réactionnel est alors partiellement concentré sous vide (température de bain $< 27\text{ °C}$) jusqu'à l'obtention d'un volume d'environ 100 mL. Une purification par distillation du milieu réactionnel résiduel sous pression atmosphérique à 100 °C permet de recueillir l'alcool avec un rendement de 88 % (9,73 g).

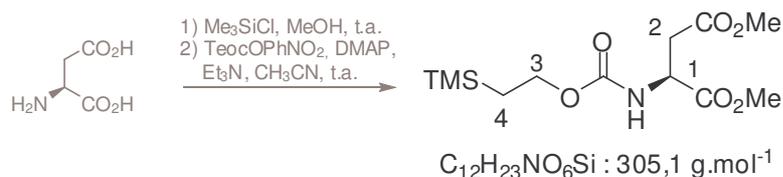
A du chloroformate de 4-nitrophényle (11,95 g ; 59,29 mmol) dissous dans du CH_2Cl_2 anhydre (88 mL) sous argon est ajouté à température ambiante sur 30 minutes l'alcool en solution dans du CH_2Cl_2 anhydre (8 mL) et le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 20 heures. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse de HCl à une concentration de $0,5 \text{ mol.L}^{-1}$, séchée sur Na_2SO_4 puis concentrée. Le résidu est repris dans de l'hexane (250 mL), trituré, filtré puis concentré. La purification par précipitation du résidu solide dans de l'eau (230 mL) contenant quelques gouttes d'acide formique permet de recueillir le composé **315** avec un rendement de 90 % (15,1 g).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : solide blanc pâteux

Données spectrales :

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,30 (d, 1H, H_4 , $J = 9,1 \text{ Hz}$) ; 7,39 (d, 2H, H_3 , $J = 9,1 \text{ Hz}$) ; 4,41 (dd, 2H, H_2 , $J = 10,7 ; 6,7 \text{ Hz}$) ; 1,18 (dd, 2H, H_1 , $J = 8,9 ; 8,5 \text{ Hz}$) ; 0,11 (s, 9H, SiMe_3)

Composé 316**Mode opératoire :**

L'acide L-aspartique (0.8 g, 3 mmol) est dissous dans du méthanol distillé (10 mL) et du Me_3SiCl (1,7 mL ; 13,2 mmol) est ajouté. La solution est agitée à 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) le composé diestérifié avec un rendement de 86 % (0,761 g).

Le brut résiduel obtenu est dissous sous argon dans de l'acétonitrile anhydre (10,5 mL). Sous agitation sont ajoutées la DMAP (0,76 g ; 6,23 mmol), la triéthylamine (3,45 mL ; 24,8 mmol) ainsi que le 4-nitrophényl(triméthylsilyl)éthanolcarbonate (1,93 g ; 6,82 mmol). Le milieu réactionnel est agité 1 nuit à température ambiante. Après addition d'eau distillée (13,7 mL), le pH est ajusté autour de 3-4 avec une solution aqueuse de $KHSO_4$ de concentration 1N. La phase aqueuse est extraite à l'AcOEt (4×14 mL). La phase organique résultante est lavée avec une solution aqueuse saturée en NaCl (3×14 mL), séchée sur Na_2SO_4 , filtrée puis concentrée. La purification du brut résiduel par chromatographie flash (Heptane/AcOEt : de 98/2 à 9/1) permet d'isoler le composé **316** avec un rendement de 97 % (1,60 g).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : solide blanc pâteux

$[\alpha]_D = -14,9$ ($CHCl_3$, c 1,1)

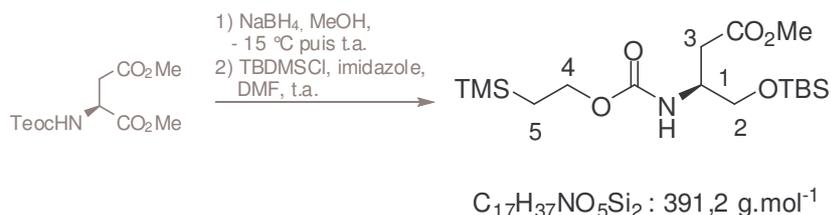
Données spectrales :

IR (cm^{-1}) 3436 ; 2957 ; 1731 ; 1595 ; 1502 ; 1340 ; 862

RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 5,70 (d, 1H, NH, $J = 8,2$ Hz) ; 4,60, dd, 1H, H_1 , $J = 8,2$; 4,2 Hz) ; 4,15 (t, 2H, H_3 , $J = 8,7$ Hz) ; 3,74 (s, 3H, COOMe) ; 3,67 (s, 3H, COOMe) ; 3,00 (dd, 1H, H_2 , $J = 17,1$; 4,7 Hz) ; 2,83 (dd, 1H, H_2 , $J = 17,1$; 4,6 Hz) ; 0,97 (t, 2H, H_4 , $J = 8,0$ Hz) ; 0,01 (s, 9H, $SiMe_3$)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 171,3 ; 162,8 ; 64,0 ; 52,9 ; 52,1 ; 50,3 ; 36,4 ; 17,6 ; - 1,6

HRMS (ES⁺) m/z calc pour $C_{12}H_{23}NO_6SiNa$: 328,1201. Trouvée : 328,1192

Composé 319**Mode opératoire :**

Le composé **316** (4,15 g ; 13,6 mmol) est dissous sous argon dans du méthanol anhydre (35 mL). A - 20 °C sous agitation, du borohydrure de sodium (2,83 g ; 74,9 mmol) est ajouté chaque heure par fractions respectives de 2,2 ; 2,2 et 1,5 équivalents. Après addition d'eau distillée (20 mL) au milieu réactionnel, le borohydrure de sodium en excès est neutralisé avec de l'acide acétique pur et le pH est ajusté autour de 4-5. La phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (4×30 mL). La phase organique est ensuite lavée avec une solution aqueuse saturée en NaCl, séchée sur Na₂SO₄, filtrée puis concentrée. L'huile résiduelle est reprise sous argon dans du DMF anhydre (20 mL). De l'imidazole (1,39 g ; 20,4 mmol) ainsi que du chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (2,67 g ; 17,7 mmol) sont ajoutés au milieu réactionnel qui est agité à température ambiante pendant une nuit. Après addition d'eau distillée (80 mL) au milieu réactionnel, la phase aqueuse est extraite à l'AcOEt (4×30 mL). La phase organique résultante est lavée avec une solution aqueuse saturée en NaCl, séchée sur Na₂SO₄, filtrée puis concentrée. La purification du brut résiduel par chromatographie flash (Heptane : AcOEt / de 9 : 1 à 8 : 2) permet d'isoler le composé **319** avec un rendement de 72 % (3,83 g).

Caractéristiques physico-chimiques :

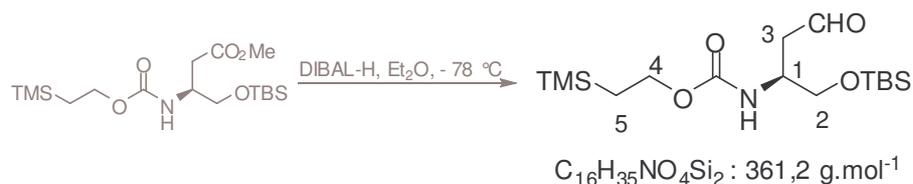
Aspect : huile incolore

CCM : Heptane/AcOEt : 4/1 : R_f = 0,56**Données spectrales :**

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 5,18 (d, 1H, NH, *J* = 7,9 Hz) ; 4,10 (t, 2H, H₄, *J* = 8,4 Hz) ; 4,02 (m, 1H, H₃) ; 3,63 (s, 3H, CO₂Me) ; 3,62 (q, 2H, H₂, *J* = 11,8 ; 5,4 Hz) ; 2,56 (d, 2H, H₃, *J* = 5,4 Hz) ; 0,97 (t, 2H, H₅, *J* = 8,4 Hz) ; 0,84 (s, 9H, Si*t*Bu) ; - 0,01 (s, 15H, SiMe₂, SiMe₃)

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) δ 172,3 ; 156,4 ; 64,3 ; 63,3 ; 51,9 ; 49,5 ; 35,8 ; 26,1 ; 18,6 ; 18,0-1,16 ; - 5,25

HRMS (ES⁺) m/z calc pour C₁₇H₃₇NO₅NaSi₂ : 414,2108. Trouvée : 414,2096

Composé 320**Mode opératoire :**

Le composé **319** (2,00 g ; 5,11 mmol) est dissous sous argon dans de l'éther anhydre (45 mL). A - 78 °C, du DIBAL-H en solution dans du toluène à une concentration de 1.6 mol.L⁻¹ (6.48 mL, 10.38 mmol) est ajouté goutte à goutte sous agitation. Le milieu réactionnel est agité à cette température pendant 5h30. Vers - 20 °C, une solution aqueuse saturée en sel de Rochelle (45 mL) est ajoutée au milieu réactionnel et une forte agitation est maintenue pendant 1 heure. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite à l'AcOEt (4×40 mL). Les phases organiques réunies sont ensuite lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl, séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis concentrées. La purification du brut résiduel par chromatographie flash (Heptane/AcOEt : de 95/5 à 9/1) permet d'isoler le composé **320** avec un rendement de 74 % (1,37 g).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile peu visqueuse légèrement jaune

CCM : Heptane/AcOEt : 4/1 : R_f = 0,35

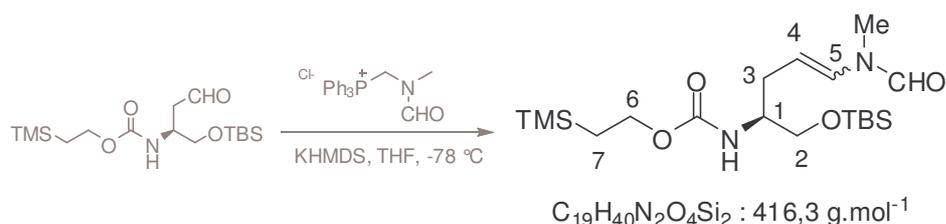
[α]_D = - 6.4 (CHCl₃, c 0,81)

Données spectrales :

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 9,77 (t, 1H, CHO, *J* = 1,9 Hz) ; 5,04 (d, 1H, NH, *J* = 6,9 Hz) ; 4,14 (t, 2H, H₄, *J* = 8,5 Hz) ; 4,05 (m, 1H, H₁) ; 3,67 (m, 2H, H₂) ; 2,68 (dd, 2H, H₃, *J* = 4,8 ; 1,8 Hz) ; 0,97 (t, 2H, H₅, *J* = 8,5 Hz) ; 0,88 (s, 9H, Si*t*Bu) ; 0,04 (s, 6H, SiMe₂) ; 0,03 (s, 9H, SiMe₃)

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) δ 201,2 ; 156,6 ; 64,9 ; 63,7 ; 48,6 ; 46,1 ; 26,3 ; 18,7 ; 18,2 ; - 1,0 ; - 5,1

HRMS (ES⁺) m/z calc pour C₁₆H₃₅NO₄NaSi₂ : 384,2003. Trouvée : 384,2002

Composé 321**Mode opératoire :**

A une solution de sel de phosphonium **293** (7,4 g ; 20,1 mmol) dans du toluène anhydre (20 mL) est ajouté, à - 78 °C sous argon, de l'hexamethyldisilylazane de potassium à une concentration de 0,5 M dans du toluène (40,2 mL ; 20,1 mmol). Après 30 minutes d'agitation à - 78 °C, le milieu réactionnel est agité 1 heure à température ambiante. A - 78 °C, le composé **320** (1,45 g ; 4,01 mmol) en solution dans du toluène anhydre (20 mL) est ajouté au milieu réactionnel. Après 4 heures à - 78 °C, la température remonte peu à peu. Vers - 20 °C, de l'eau distillée (10 mL) est ajoutée au milieu réactionnel ainsi qu'une solution tamponnée à pH 7 (15 mL). Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite à l'AcOEt (4×30 mL). Les phases organiques réunies sont ensuite lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl (3×30 mL), séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis concentrées. La purification du brut résiduel par chromatographie flash (Heptane/AcOEt : de 8/2 à 7/3) permet d'isoler le composé **321** sous forme d'un mélange des isomères inséparables *cis/trans* dans un rapport 84/16 avec un rendement de 75 % (1,25 g).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile visqueuse légèrement jaune

CCM : Heptane/AcOEt : 7/3 : R_f = 0,79

[α]_D = 13,5 (CHCl₃, c 1.3)

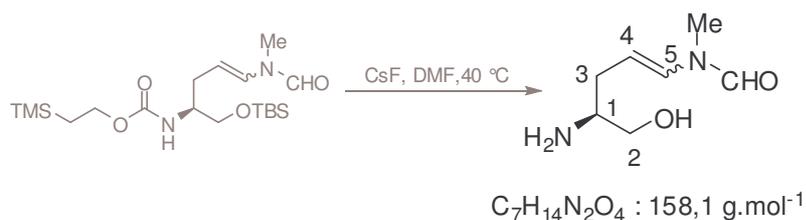
Données spectrales :

IR (cm⁻¹) 3442 ; 3015 ; 2956 ; 1705 ; 1656 ; 1507 ; 1253 ; 1212 ; 1073 ; 838

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (mélange des isomère *cis/trans*) 8,26/8,15/8,02 (3s, 1H, CHO) ; 6,49 (d, 0.16H, H₅ *trans*, J = 13,9 Hz) ; 6,02 (d, 0.84H, H₅ *cis*, J = 8,7 Hz) ; 5,20 (m, 0.1H, H₄ *cis*, J = 15,7 ; 7,5 Hz) ; 5,08 (m, 0.16H, H₄ *trans*) ; 4,8 (d, 1H, NH) ; 4,15 (t, 2H, H₆, J = 8,5 Hz) ; 3,71 (m, 1H, H₁) ; 3,61 (fd, 2H, H₂, J = 3,2 Hz) ; 3,03/3,00 (2s, 3H, NMe) ; 2,49-2,29 (m, 2H, H₃) ; 0,98 (t, 2H, H₇, J = 8,7 Hz) ; 0,89 (s, 9H, Si_tBu) ; 0,05/0,03 (s, 6H, SiMe₂)

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) δ 163,1 ; 156,6 ; 129,4 ; 119,2 ; 64,4 ; 63,1 ; 52,4 ; 31,7 ; 29,5 ; 26,1 ; 18,5 ; - 1,2 ; - 5,2

HRMS (ES⁺) m/z calc pour C₁₉H₄₀N₂O₄NaSi₂Na : 439,2434. Trouvée : 439,2433

Composé 322**Mode opératoire :**

Au composé **321** (0,15 g ; 0,36 mmol) dissous sous argon dans du DMF anhydre (6 mL) est ajouté du fluorure de césium (0,28 g ; 1,82 mmol). Après 4 heures de chauffage à 70 °C, le milieu réactionnel est filtré sur célite puis concentré. L'aminoalcool **322** est recueilli sous forme d'un mélange des isomères inséparables *cis/trans* dans un rapport 85/15 avec un rendement quantitatif (0,058 g).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile

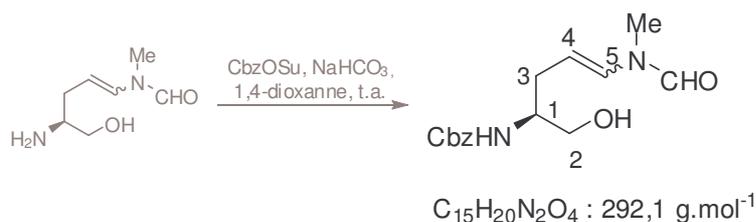
$[\alpha]_D = 2,7$ (CHCl₃, *c* 0,95)

Données spectrales :

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (mélange des isomères *cis/trans*) 8,28/8,16 (2s, 1H, CHO) ; 6,55 (d, 0.15H, H₅ *trans*, *J* = 13,9 Hz) ; 6,04 (dt, 0.85H, H₅ *cis*, *J* = 8,6 ; 1,5 Hz) ; 5,25 (m, 0.1H, H₄ *cis*, *J* = 15,9 ; 7,5 Hz) ; 5,08 (m, 0.15H, H₄ *trans*) ; 3,58 (dd, 1H, H₂, *J* = 10,6 ; 4,0 Hz) ; 3,35 (dd, 1H, H₂, *J* = 10,6 ; 6,9 Hz) ; 3,02 (s, 3H, NMe) ; 2,92 (m, 1H, H₁) ; 2,57 (sl, 3H, OH + NH₂) ; 2,27 (m, 1H, H₃) ; 2,19 (m, 1H, H₃)

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) δ 163,4 ; 129,8 ; 120,4 ; 66,8 ; 53,3 ; 32,1 ; 32,0

HRMS (ES⁺) *m/z* calc pour C₇H₁₅N₂O₂ : 159,1134. Trouvée : 159,1141

Composé 327**Mode opératoire :**

Le composé **322** (0,90 g, 5,70 mmol) est dissous dans du 1,4-dioxanne (23 mL). Sont ensuite ajoutés, sous agitation, une solution aqueuse saturée en $NaHCO_3$ (4,9 mL) et le *N*-(benzyloxycarbonyloxy)succinimide (1,71 g ; 6,84 mmol). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 4h30. La phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (3×45 mL). La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (3×45 mL), séchée sur Na_2SO_4 , filtrée puis concentrée. Après purification par chromatographie sur silice (Heptane/AcOEt : 9/1), l'aminoalcool **327** est recueilli avec un rendement de 95 % (1,42 g).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile

$[\alpha]_D = 26,0$ ($CHCl_3$, c 0,92)

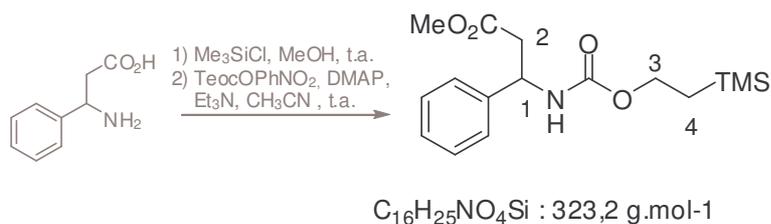
Données spectrales :

IR (cm^{-1}) 3316 ; 2930 ; 1695 ; 1652 ; 1530 ; 1220 ; 1056

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (mélange des isomères *cis/trans* et présence de rotamères) 8,24/8,13/8,00 (3s, 1H, NCHO) ; 7,38-7,30 (m, 5H, H_{Ar}) ; 7,15 (d, 0,08H, H_5 *trans*, $J = 14,0$ Hz) ; 6,50 (d, 0,13H, H_5 *trans*, $J = 13,6$ Hz) ; 6,00 (d, 0,48H, H_5 *cis*, $J = 8,5$ Hz) ; 5,81 (d, 0,032H, H_5 *cis*, $J = 8,5$ Hz) ; 5,37 (dd, 0,48H, H_4 *cis*, $J = 15,6 ; 7,7$ Hz) ; 5,21 (dd, 0,32H, H_4 *cis*, $J = 14,7 ; 7,3$ Hz) ; 5,10 (s, 2H, CH_2Ph) ; 5,01 (m, 0,21H, H_4 *trans*) ; 3,69 (m, 2H, $H_1 + H_2$) ; 3,07/2,99 (2s, 1H, NMe) ; 2,44-2,31 (m, 2H, H_3)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 300 MHz) δ (présence de rotamères) 169,0 ; 163,3 ; 162,5 ; 162,2 ; 136,6 ; 131,1-126,3 ; 119,7 ; 73,1 ; 67,2 ; 66,9 ; 64,8 ; 53,1 ; 52,8 ; 36,7 ; 31,8 ; 29,7 ; 29,3 ; 25,8

HRMS (ES⁺) m/z calc pour $C_{15}H_{20}N_2O_4Na$: 315,1321. Trouvée : 315,1343

Composé 330**Mode opératoire :**

L'acide D,L-3-amino-3-phénylpropionique (1,08 g ; 6,55 mmol) est mis en suspension sous argon dans du méthanol anhydre (22 mL). Du chlorure de triméthylsilyle (3,64 mL ; 28,8 mmol) est ajouté goutte à goutte à température ambiante sous agitation. Le milieu réactionnel devient limpide et incolore. Après une nuit, le milieu réactionnel est concentré et les traces de solvant éliminées à la pompe à palette. Le brut réactionnel est repris dans de l'acétonitrile anhydre (23 mL) sous argon. De la DMAP (0,80 g ; 6,55 mmol), de la triéthylamine anhydre (3,65 mL ; 26,22 mmol) et du carbonate 4-nitrophényl(triméthylsilyl)éthanol (2,04 g ; 7,21 mmol) sont successivement ajoutés au milieu réactionnel à température ambiante. Après 24 heures, de l'eau (15 mL) est ajoutée au milieu réactionnel et le pH est ajusté vers 4 avec une solution aqueuse de KHSO₄ de concentration 1M. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite à l'AcOEt (4×15 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse de NaOH de concentration 1M (4×30 mL) afin d'éliminer le 4-paranitrophénol. La phase organique résultante est ensuite lavée avec une solution aqueuse saturée en NaCl (3×20 mL), séchée sur Na₂SO₄, filtrée puis concentrée. La purification du brut résiduel par chromatographie flash (Heptane/AcOEt : de 1/0 à 95/5) permet d'obtenir le composé **330** avec un rendement de 62 % (1,31 g).

Caractéristiques physico-chimiques :

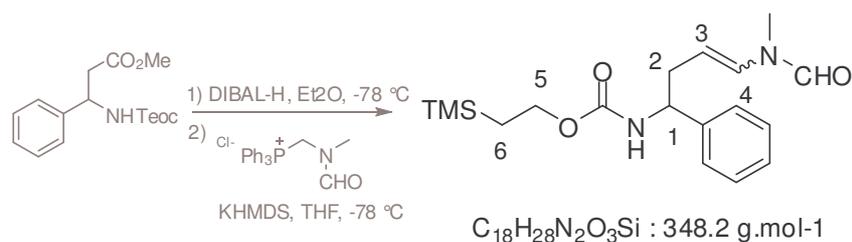
Aspect : solide blanc

P_{fusion} = 52-55 °CCCM : Heptane/AcOEt : 7/3 : R_f = 0,38**Données spectrales :****IR (cm⁻¹)** 3322 ; 2956 ; 2346 ; 2335 ; 1723 ; 1700 ; 1524 ; 1245 ; 1057 ; 858 ; 840

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,36-7,26 (m, 5H, H_{Ar}) ; 5,6 (ls, 1H, NH) ; 5,14 (dd, 1H, H₁, J = 13,9 Hz ; 6,4 Hz) ; 4,14 (dd, 2H, CH₂OC(O), J = 9,3 Hz ; 7,1 Hz) ; 3,62 (s, 3H, OMe) ; 2,86 (t, 2H, H₂, J = 6,4 Hz) ; 0,96 (dd, 2H, CH₂TMS, J = 9,5 Hz ; 7,9 Hz) ; 0,02 (s, 9H, SiMe₃)

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) δ 172,8 ; 157,5 ; 142,5 ; 130,2-127,6 ; 64,8 ; 53,3 ; 53,0 ; 42,0 ; 19,2 ; 0,02

HRMS (ES⁺) m/z calc pour C₁₆H₂₅NO₄SiNa : 346,1451. Trouvée : 346,1441

Composé 331**Mode opératoire :**

A une solution de sel de phosphonium **293** (2,72 g ; 7,43 mmol) dans du toluène anhydre (7,4 mL) est ajouté, à - 78 °C sous argon, de l'hexamethyldisilylazane de potassium à une concentration de 0,5 M dans du toluène (14,8 mL ; 7,43 mmol). Après 30 minutes d'agitation à - 78 °C, le milieu réactionnel est agité 1 heure à température ambiante. A - 78 °C, le composé **330** (0,54 g ; 1,86 mmol) en solution dans du toluène anhydre (7,4 mL) est ajouté au milieu réactionnel. Après 4 heures à - 78 °C, la température remonte peu à peu. Vers - 20 °C, de l'eau distillée (6 mL) est ajoutée au milieu réactionnel ainsi qu'une solution tamponnée à pH 7 (5 mL). Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite à l'AcOEt (4×10 mL). Les phases organiques réunies sont ensuite lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl (3×10 mL), séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis concentrées. La purification du brut résiduel par chromatographie flash (Heptane : AcOEt / de 9 : 1 à 8 : 2) permet d'isoler le composé **331** sous forme de mélange des isomères inséparables *cis/trans* (respectivement 4 : 1) avec un rendement de 90 % (0,58 g).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile incolore

CCM : Heptane : AcOEt / 2 : 1 : R_f(*cis*) = 0.35 ; R_f(*trans*) = 0.36

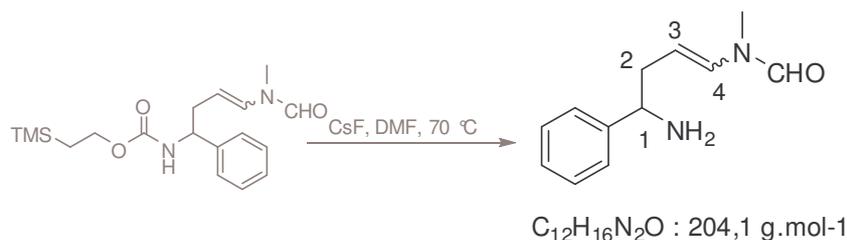
Données spectrales :

IR (cm⁻¹) 3312 ; 2952 ; 1682 ; 1655 ; 1529 ; 1248 ; 1075 ; 856 ; 836

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (mélange *cis/trans* + rotamères) 8,25 (s, 0.2H, NCHO) ; 8,07 (s, 0.8H, NCHO) ; 7,40-7,25 (m, 5H, H_{Ar}) ; 6,5 (d, 0.2H, H₄ *trans*, J = 13,9 Hz) ; 5,98 (d, 0.5H, H₄ *cis*, J = 8,7 Hz) ; 5,13 (dd, 0.6H, H₃ *cis*, J = 15,7 Hz ; 7,3Hz) ; 4,96 (dd, 1H, H₁, J = 15,5 Hz ; 7,7Hz) ; 4,92 (m, 1H, H₃ *trans*) ; 4,77 (d, 1H, NH, J = 6,8 Hz) ; 4,15 (dd, 2H, CH₂OC(O), J = 15,6 Hz ; 6,4 Hz) ; 3,07-3,00-2,96-2,95 (s, 3H, NMe) ; 2,67 (m, 1H, H₂) ; 2,57 (m, 1H, H₂) ; 0,97 (dd, 2H, CH₂TMS, J = 9,7 Hz ; 7,5 Hz) ; 0,04 (s, 9H, SiMe₃)

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) δ (mélange *cis/trans* + rotamères) 162,8/162,2/161,9 ; 156,2 ; 141,3 ; 131,1 ; 129,7-126,3 ; 118,9 ; 63,5/63,0 ; 55,1 ; 34,0 ; 31,5 ; 19,2 ; -0,04

HRMS (ES⁺) m/z calc pour C₁₈H₂₈N₂O₃SiNa : 371.1767. Trouvée : 371.1736

Composé 332**Mode opératoire :**

A l'énamide **331** (2,36 g ; 6,77 mmol) dissous sous argon dans du DMF anhydre (33 mL) est ajouté du fluorure de césium (5,14 g ; 33,9 mmol). Après avoir chauffé le milieu réactionnel à 70 °C sous agitation pendant 72 heures, celui-ci est filtré sur célite, lavé avec de l'acétonitrile anhydre et le filtrat est concentré. Après purification du brut résiduel par chromatographie flash sur alumine (CH_2Cl_2 : MeOH / de 95 : 5 à 85 : 15) le composé **332**, est obtenu sous forme de mélange inséparable des isomères *cis* : *trans* (respectivement 4 : 1) avec un rendement de 90 % (0,58 g).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune

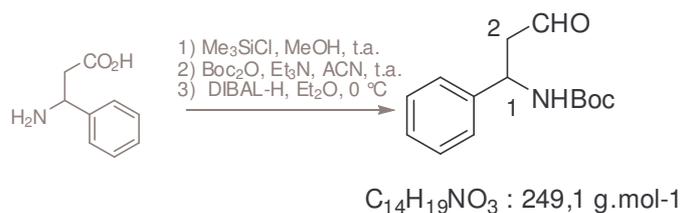
CCM : CH_2Cl_2 : MeOH / 9 : 1 : $R_f = 0,19$

Données spectrales :

RMN 1H (CDCl₃, 500 MHz) δ (mélange *cis/trans*) 8,24 (s, 0,23H, NCHO) ; 8,07 (s, 0,76H, NCHO) ; 7,36-7,30 (m, 5H, H_{Ar}) ; 6,5 (d, 0,25H, H₄ *trans*, J = 13,9 Hz) ; 6,0 (dt, 0,75H, H₄ *cis*, J = 8,7 Hz ; 1,5 Hz) ; 5,18 (dd, 0,75H, H₃ *cis*, J = 15,7 Hz ; 7,5Hz) ; 5,0 (m, 0,25H, H₄ *trans*) ; 4,0 (t, 1H, H₁, J = 6,8 Hz) ; 3,00 (s, 2,4H, NMe *cis*) ; 2,92 (s, 0,7H, NMe) ; 2,67 (tt, 2H, H₂, J = 7,2 Hz ; 1,7 Hz) ; 2,28 (ls, 2H, NH₂)

RMN ^{13}C (CDCl₃, 300 MHz) δ 162,9/162,3 ; 145,2 ; 132,1 ; 128,6-127,2 ; 109,4/107,4 ; 56,2 ; 37,0 ; 31,5

HRMS (ES⁺) m/z calc pour C₁₂H₁₇N₂O : 205,1341. Trouvée : 205,1367

Composé 350**Mode opératoire :**

A de l'acide 3-amino-3-phényl propionique (5g ; 30,3 mmol) en suspension dans du méthanol anhydre (101 mL) est ajouté, à 0 °C sous agitation, du chlorure de triméthylsilane (16,8 mL ; 113,2 mmol). La température du milieu réactionnel revient ensuite peu à peu à température ambiante. Après une nuit d'agitation, le milieu réactionnel est concentré puis séché sous vide. Le brut résiduel est repris sous argon dans du CH₂Cl₂ anhydre (106 mL). De la triéthylamine (6,38 mL ; 45,5 mmol) ainsi que le *ditert*-butyl dicarbonate (7,93 g ; 36,4 mmol) sont ajoutés à cette solution. Après une nuit à température ambiante, de l'eau distillée (60mL) est ajoutée au milieu réactionnel qui est ensuite neutralisé avec une solution aqueuse d'hydrogénosulfate de potassium 1M. Le pH est ajusté vers 5. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite au CH₂Cl₂ (4×100 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée en NaCl (3×70 mL), séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis concentrées. Le brut est engagé dans la réaction suivante sans purification supplémentaire.

Au brut de l'aminoester (6,36 g ; 22,8 mmol) dissous dans de l'éther anhydre est ajouté, à - 78 °C sous argon, du DIBAL-H de concentration 1,0 M dans du CH₂Cl₂ (68,3 mL ; 68,3 mmol). Après 15 minutes à - 78 °C, une solution aqueuse saturée de sels de Rochelle (150 ml) est ajoutée au milieu réactionnel et la température remonte peu à peu. Après une heure de forte agitation, les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (4×90 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée en NaCl (3×70 mL), séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis concentrées. La purification du brut résiduel par chromatographie flash (Heptane : AcOEt / 4 : 1) permet d'obtenir l'aldéhyde **350** avec un rendement de 62 % sur les 3 étapes (3,52 g).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : une huile incolore

CCM : Heptane : AcOEt / 2 : 1 : R_f = 0,53

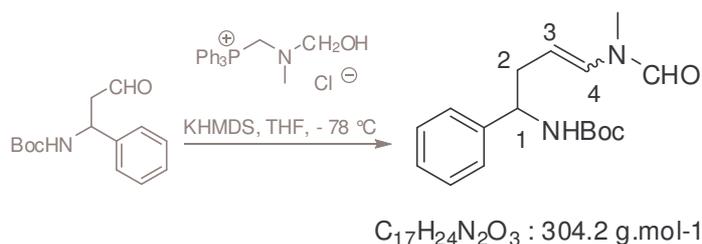
Données spectrales :

IR (cm⁻¹) 3383 ; 2979 ; 2826 ; 1720 ; 1678 ; 1510 ; 1166 ; 1050 ; 756 ; 700

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 9,77 (s, 1H, CHO) ; 7,40-7,3 (m, 5H, H_{Ar}) ; 5,21 (m, 1H, H₁) ; 5,11 (ls, 1H, NH) ; 2,97 (t, 2H, H₂, J = 6,4 Hz) ; 1,58-1,44 (ls, 9H, *t*Bu)

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) δ 200,2 ; 155,0 ; 128,9 ; 127,8 ; 126,3 ; 80,1 ; 50,1 ; 49,9 ; 28,3

HRMS (ES⁺) m/z calc pour C₁₄H₁₉NO₃Na : 272,1263. Trouvée : 272,1253

Composé 351**Mode opératoire :**

A une suspension de sel de phosphonium **293** (26,05 g ; 70,6 mmol) dans du toluène anhydre (70 mL) est ajouté, lentement sous agitation à - 78 °C, du KHMDS à une concentration de 0,5 M dans du toluène (141 mL ; 70,6 mmol). Après 30 minutes à -78 °C, la température du milieu réactionnel remonte peu à peu jusqu'à la température de la pièce. L'agitation est maintenue à température ambiante pendant 1 heure. Le milieu réactionnel se colore progressivement en orange vif. A - 78 °C est ensuite ajouté l'aldéhyde **350** (3,518 g ; 14,12 mmol) dissous dans du toluène anhydre (70 mL). Le milieu réactionnel est agité à cette température pendant 3 heures. La température remonte alors peu à peu et vers - 20 °C est ajoutée de l'eau distillée (40 mL) au milieu réactionnel. La solution est neutralisée avec une solution tamponnée à pH 7. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (4×70 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée en NaCl (3×60 mL), séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis concentrées. Après purification du brut résiduel par chromatographie flash (Heptane : AcOEt / de 9 : 1 à 7,5 : 2,5) le composé **351** est obtenu sous forme de mélange des isomères *cis* : *trans* avec un rendement de 66 % (respectivement 2 : 1) (2.81 g).

Caractéristiques physico-chimiques :

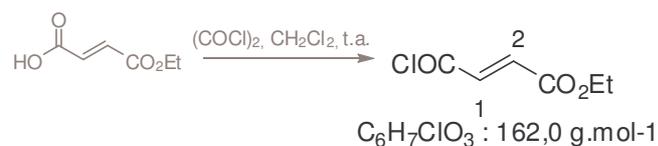
Aspect : huile visqueuse jaune clair

CCM : Heptane : AcOEt / 1 : 1 : R_f(*cis*) = 0.18 ; R_f(*trans*) = 0.19

Données spectrales :

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (mélange des isomères *cis/trans*) 8,26-8,05 (s, 0,2H, NCHO) ; 8,07 (s, 0,8H, NCHO) ; 7,40-7,25 (m, 5H, H_{Ar}) ; 6,5 (d, 0,2H, H₄ *trans*, J = 14,0 Hz) ; 5,97 (d, 0.8H, H₄ *cis*, J = 8,9 Hz) ; 5,17 (dd, 0,6H, H₃ *cis*, J = 15,9 Hz ; 7,4Hz) ; 4,93 (m, 0,2H, H₃ *trans*) ; 4,85 (m, 1H, H₁) ; 4,74 (m, 1H, NH) ; 3,08-3,00-2,96-2,93 (4s, 3H, NMe) ; 2,65 (m, 1H, H₂) ; 2,55 (m, 1H, H₂) ; 1,43 (s, 9H, *t*Bu)

HRMS (ES⁺) m/z calc pour C₁₇H₂₄N₂O₃Na : 327,1685. Trouvée : 327,1648

Composé 353**Mode opératoire :**

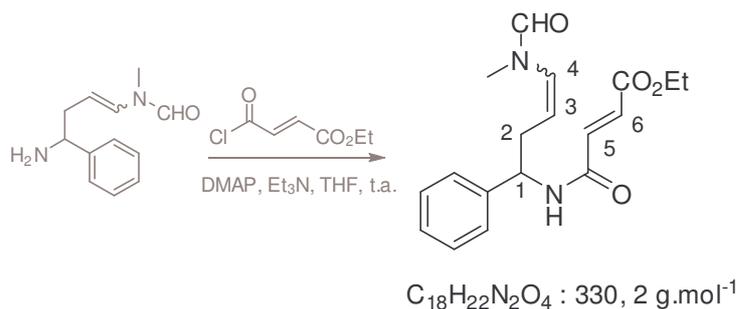
A une solution d'acide fumarique monoéthylester (5 g ; 34,7 mmol) dissous dans du CH_2Cl_2 anhydre (38 mL) est ajouté à température ambiante du chlorure d'oxalyle (7,6 mL ; 86,8 mmol) ainsi qu'une goutte de DMF. Après une nuit d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est concentré et le résidu huileux est purifié par distillation sous pression réduite (température bain = 115 °C). Le chlorure d'acyle **353** est obtenu avec un rendement de 70 % (3,91 g).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile incolore

Données spectrales :

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 6,98 (2d, 2H, $\text{H}_1 + \text{H}_2$ $J = 15,5$ Hz) ; 4,30 (dd, 2H, CH_2 ; $J = 14,3$; 7,2 Hz) ; 1,35 (t, 3H, CH_3 , $J = 7,1$ Hz)

Composé 357**Mode opératoire :**

A l'amine **332** (0,064 g ; 0,31 mmol) en suspension dans de l'eau (3,3 mL) contenant du K_2CO_3 (0,2 g) est lentement ajouté à température ambiante le chlorure d'acyle (0,066 g ; 0,40 mmol) en solution dans du THF (2,2 mL). Après 3 heures d'agitation à température ambiante, de l'eau (3 mL) est ajoutée au milieu réactionnel. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite à du CH_2Cl_2 (4×3 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée en NaCl (3×3 mL), séchées sur Na_2SO_4 , filtrées puis concentrées. Après purification du brut résiduel par chromatographie flash sur alumine ($CH_2Cl_2 : MeOH / 1 : 1$), le composé **357** est obtenu sous forme de mélange des isomères *Z* : *E* avec un rendement de 86 % (respectivement 22: 78) (0,089 g).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile

CCM : $CH_2Cl_2 : MeOH / 95 : 5$; $R_f = 0,7$

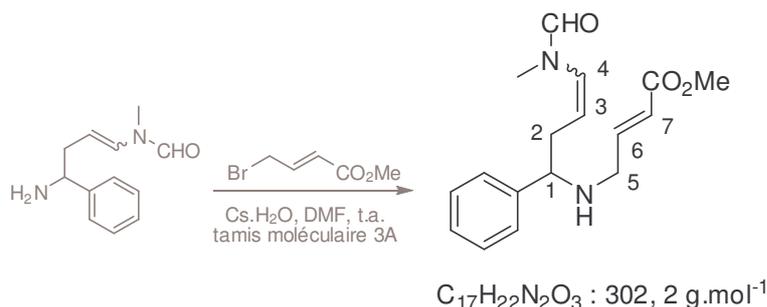
Données spectrales :

RMN 1H (CDCl₃, 500 MHz) δ (mélange *cis/trans*) 8,66 (d, 1H, NH) ; 8,15/8,05/8,0 (3s, 1H, NCHO) ; 7,30-7,22 (m, 5H, H_{Ar}) ; 6,99 (d, 1H, H_6 , $J = 15,5$ Hz) ; 6,44 (d, 0,22H, H_4 *trans*, $J = 13,9$ Hz) ; 5,95 (d, 0,32H, H_4 *cis*, $J = 8,6$ Hz) ; 5,70 (d, 0,46H, H_4 *cis*, $J = 8,6$ Hz) ; 5,45 (m, 0,51H, H_1) ; 5,13 (m, 0,8H, H_3 *cis*) ; 5,05 (m, 0,50H, H_1) ; 4,90 (m, 0,2H, H_3 *trans*) ; 4,22 (m, 2H, CH₂) ; 3,07/2,92 (s, 3H, NMe) ; 2,77 (m, 0,64H, H_2 *cis*) ; 2,65 (m, 0,88H, H_2 *cis*) ; 2,51 (m, 0,48H, H_2 *trans*) ; 1,29 (m, 3H, CH₃)

RMN ^{13}C (CDCl₃, 300 MHz) δ 165,8 ; 163,0 ; 142,0 ; 136,4 ; 132,0-126,0 ; 119,2 ; 106,0 ; 61,0 ; 54,1 ; 36,6 ; 31,4 ; 14,1

HRMS (ES⁺) m/z calc pour $C_{18}H_{22}N_2O_4Na$: 353,1477. Trouvée : 354,1498

Composé 358

**Mode opératoire :**

A du DMF anhydre (0,64 mL) mis sous argon contenant du tamis moléculaire 3Å (0,038 g) est ajouté de l'hydroxyde de césium monohydraté (0,019 g ; 0,13 mmol) et la suspension résultante est agitée à température ambiante pendant 10 minutes. Est alors ajoutée l'amine **332** (0,027 g ; 0,13 mmol) dissoute dans du DMF anhydre (0,25 mL). Après 30 minutes d'agitation, du 4-méthylbromocrotonate (21,2 μL ; 0,15 mmol) est ajouté à la suspension qui est agitée à température ambiante pendant 24 heures. Après addition d'eau (2 mL) et séparation des phases, la phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (4 \times 3 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée en NaCl (3 \times 3 mL), séchées sur Na_2SO_4 , filtrées puis concentrées. Après purification du brut résiduel par chromatographie flash (Heptane : AcOEt / 1 : 1), le composé **358** est obtenu sous forme de mélange des isomères *Z* : *E* avec un rendement de 70 % (respectivement 33: 67) (0,027 g).

Caractéristiques physico-chimiques :

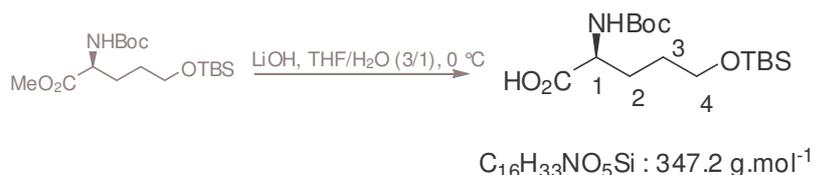
Aspect : huile jaune

CCM : CH_2Cl_2 : MeOH/ 95 : 5 : $R_f = 0,8$ Données spectrales :IR (cm^{-1}) 3300 ; 2929 ; 1720 ; 1677 ; 1656 ; 1436 ; 1119

RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ (mélange *cis/trans*) 8,25 (s, 0,35H, NCHO *trans*) ; 8,04 (s, 0,65H, NCHO *cis*) ; 7,35-7,30 (m, 5H, H_{Ar}) ; 6,96 (ddd, 1H, H_6 , $J = 15,7 ; 4,6$ Hz) ; 6,48 (d, 0,33H, H_4 *trans*, $J = 13,9$ Hz) ; 5,98 (d, 1H, H_7 , $J = 13,8$ Hz) ; 5,96 (d, 0,67H, H_4 *cis*, $J = 13,8$ Hz) ; 5,18 (dd, 0,67H, H_3 *cis*, $J = 16,2 ; 8,1$ Hz) ; 4,98 (m, 0,33H, H_3 *trans*) ; 3,75 (s, 3H, CO_2Me) ; 3,70 (t, 1H, H_1 , $J = 6,1$ Hz) ; 3,25 (ddd, 2H, H_5 , $J = 15,3 ; 5,0$ Hz) ; 3,06/3,01/2,92 (3s, 3H, NMe) ; 2,50 (m, 2H, H_2) ; 1,68 (ls, 1H, NH)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) δ 162,8/162,2 ; 146,0 ; 133,3 ; 132,3-127,2 ; 119,8 ; 62,7/62,4 ; 51,7 ; 47,9 ; 35,6 ; 31,5

HRMS (ES+) m/z calc pour $C_{17}H_{22}N_2O_3\text{Na}$: 325,1528. Trouvée : 325,1506

Composé 390**Mode opératoire :**

L'ainoester **406** (1,3 g ; 3,60 mmol) est mis en solution dans un mélange THF/H₂O (60 mL/20 mL). De l'hydroxyde de lithium monohydraté (0,61 g ; 14,4 mmol) est ajouté à 0 °C. Après 2 heures à 0 °C, une portion supplémentaire d'hydroxyde de lithium monohydraté ($7,6 \times 10^{-2}$ g ; 1,8 mmol) est ajoutée et le milieu réactionnel revient progressivement à température ambiante. Celui-ci est agité 2 heures supplémentaires. De l'eau est ensuite ajoutée (30 mL) et le pH est ajusté vers 4-5 avec une solution d'acide chlorhydrique à 10 %. Après ajout d'AcOEt (40 mL) et séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3×40 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl (3×30 mL), séchées sur Na₂SO₄ et filtrées. Après concentration, le composé **390** est obtenu avec un rendement quantitatif (1,26 g).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : une huile incolore un peu visqueuse
 $[\alpha]_D = 6,1$ (CHCl₃, *c* 1,1)

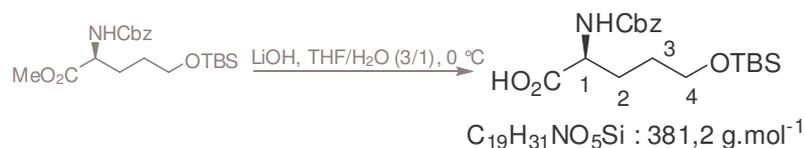
Données spectrales :

IR (cm⁻¹) 2928 ; 1714 ; 1367 ; 1255 ; 1167 ; 1100 ; 835 ; 774 ; 668

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 5,31 (d, 1H, NH, *J* = 7,0 Hz) ; 4,29 (m, 1H, H₁) ; 3,64 (t, 2H, H₄, *J* = 5,9 Hz) ; 1,90 (m, 1H, H₂) ; 1,78 (m, 1H, H₂) ; 1,61 (m, 2H, H₃) ; 1,43 (s, 9H, *t*-Bu (BOC)) ; 0,88 (s, 9H, *t*-BuSi) ; 0,05 (s, 6H, Me₂Si)

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) δ 176,3 ; 155,5 ; 80,1 ; 62,6 ; 60,4 ; 28,9 ; 28,3 ; 26,0 ; 25,6 ; 18,3 ; -5,3

HRMS (ES⁺) *m/z* calc pour C₁₆H₃₃NO₅NaSi : 370,2026. Trouvée : 370,2011

Composé 391**Mode opératoire :**

L'ainoester **412** (1,3 g ; 3,6 mmol) est mis en solution dans un mélange THF/H₂O (60 mL/20 mL). De l'hydroxyde de lithium monohydraté (0,61 g ; 14,4 mmol) est ajouté à 0 °C. Après 2 heures à 0 °C, une portion supplémentaire d'hydroxyde de lithium monohydraté ($76,0 \times 10^{-3}$ g ; 1,8 mmol) est ajoutée et le milieu réactionnel revient progressivement à température ambiante. Celui-ci est agité 2 heures supplémentaires. Après addition d'eau (30 mL), le pH est ajusté vers 4-5 avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 10 %. Après ajout d'AcOEt (40 mL) et séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3×40 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl (3×30 mL), séchées sur Na₂SO₄ et filtrées. Après concentration, le composé **391** est obtenu avec un rendement de 65 % (0,81 g).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile incolore un peu visqueuse
 $[\alpha]_D = 4,8$ (CHCl₃, *c* 1,1)

Micronalyses :

Calculé (%) :	C : 59,81	H : 8,19	N : 3,67
Trouvé (%) :	C : 60,18	H : 8,21	N : 2,58

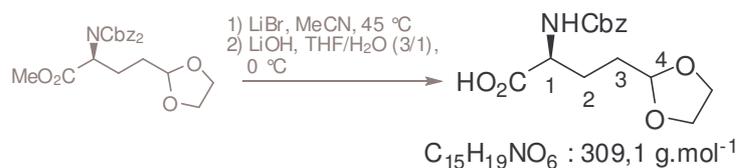
Données spectrales :

IR (cm⁻¹) 2953 ; 2857 ; 1720 ; 1524 ; 1254 ; 1217 ; 1099 ; 835 ; 696

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,34 (m, 5H, H_{ar}) ; 5,60 (d, 1H, NH, *J* = 7,7 Hz) ; 5,11 (s, 2H, CH₂(Cbz)) ; 4,40 (m, 1H, H₁) ; 3,67 (t, 2H, H₄, *J* = 5,7 Hz) ; 1,92 (m, 1H, H₂) ; 1,86 (m, 2H, H₂) ; 1,63 (m, 1H, H₃) ; 0,88 (s, 9H, *t*-BuSi) ; 0,57 (s, 6H, Me₂Si)

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) δ 176,4 ; 156,3 ; 136,4 ; 128,7-128,3 ; 67,2 ; 62,8 ; 53,7 ; 29,3 ; 28,2 ; 26,1 ; 18,5 ; - 5,3

HRMS (ES⁺) *m/z* calc pour C₁₉H₃₁NO₅NaSi : 404,1869. Trouvée : 404,1869

Composé 392**Mode opératoire :**

A l'acétal **413** (0,16 g ; 0,36 mmol) dissous dans de l'acétonitrile anhydre (5 mL) est ajouté, à température ambiante, du bromure de lithium ($94,0 \times 10^{-3}$ g ; 1,08 mmol). Le milieu réactionnel est chauffé à 70 °C pendant 2 heures. Après filtration sur célite, lavage à l'acétonitrile et concentration de la phase organique, la purification du brut résiduel par chromatographie flash (Heptane/AcOEt : 3/2) permet d'isoler le composé monoprotégé sous forme d'une pâte blanche avec un rendement quantitatif (0,114 g).

L'ester (0,38 g ; 1,16 mmol) est dissous dans un mélange THF/H₂O (20 mL/6,6 mL). De l'hydroxyde de lithium monohydraté (0,20 g ; 4,65 mmol) est ajouté à 0 °C. Après 45 minutes à 0 °C, de l'eau est ajoutée (15 mL) et le pH est ajusté vers 4-5 avec une solution d'acide chlorhydrique à 10 %. Après ajout d'AcOEt (20 mL) et séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3×20 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl (3×15 mL), séchées sur Na₂SO₄ et filtrées. Après concentration, la purification du brut résiduel par chromatographie flash (DCM/MeOH : de 1/0 à 95/5) permet d'isoler le composé **392** avec un rendement de 70 % (0,253 g).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : une poudre beige clair
 $[\alpha]_D = 4,1$ (CHCl₃, c 1,0)

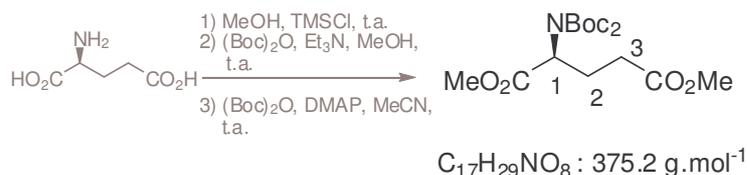
Données spectrales :

IR (cm⁻¹) 3328 ; 2356 ; 1712 ; 1529 ; 1219 ; 1139 ; 773

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,35 (m, 5H, H_{ar}) ; 5,58 (d, 1H, NH, J = 7,8 Hz) ; 5,11 (sl, 2H, CH₂(Cbz)) ; 4,90 (m, 1H, H₄) ; 4,42 (m, 1H, H₁) ; 3,96 (m, 2H, OCH₂) ; 3,84 (m, 2H, OCH₂) ; 2,02 (m, 1H, H₂) ; 1,81 (m, 3H, H₂ + H₃)

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) δ 176,3 ; 156,4 ; 136,3 ; 128,7-128,3 ; 103,7 ; 67,3 ; 65,1 ; 53,6 ; 29,4 ; 26,3

HRMS (ES⁺) m/z calc pour C₁₅H₁₉NO₆Na : 332,1110. Trouvée : 332,1104

Composé 404**Mode opératoire :**

De l'acide L-glutamique (3,0 g ; 20,4 mmol) est mis en suspension dans du MeOH anhydre (54 mL). A 0 °C est ajouté lentement le chlorure de triméthylsilyle (11,4 mL ; 89.8 mmol). La température remonte peu à peu à température ambiante et le milieu réactionnel est agité pendant une nuit. Après concentration de celui-ci et séchage à la pompe à palette pendant 6 heures, le résidu est repris dans du MeOH anhydre (50 mL). De la triéthylamine anhydre (18,5 mL ; 133,0 mmol) et du dicarbonate de di-*tert*-butyle (4,9 g ; 22,4 mmol) sont ajoutés au milieu réactionnel. Après 3 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est concentré. Le résidu est trituré dans de l'Et₂O (100 mL) et lavé avec ce même solvant (3×100 mL). La phase organique résultante est concentrée. La purification du résidu par chromatographie flash (Heptane/AcOEt : 4/1) permet d'obtenir le composé aminodiester sous forme d'une huile peu visqueuse ambre clair avec un rendement de 83 % (4,66 g).

A l'aminodiester (4,59 g ; 16,7 mmol) en solution dans de l'acétonitrile anhydre (55 mL) sous argon, sont ajoutés de la DMAP (0,41 g ; 0,2 mmol) et du dicarbonate de di-*tert*-butyle (5,82 g ; 26,7 mmol). Le milieu réactionnel est agité une nuit à température ambiante. Celui-ci est ensuite concentré et la purification du brut résiduel par chromatographie flash (Heptane/AcOEt : de 95/5 à 9/1) permet d'isoler le composé **404** avec un rendement de 91% (5,72 g).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : une huile incolore peu visqueuse

CCM : Heptane/AcOEt : 1/1, R_f = 0.72

[α]_D = - 36,1 (CHCl₃, c 1,1)

Données spectrales :

IR (cm⁻¹) 2360 ; 1744 ; 1436 ; 1367 ; 1273 ; 1140 ; 1115

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 4,90 (m, 1H, H₁) ; 3,68 (s, 3H, CO₂Me) ; 3,64 (s, 3H, CO₂Me) ; 2,44 (m, 1H, H₂) ; 2,38 (m, 1H, H₃) ; 2,15 (m, 1H, H₂) ; 1,46 (s, 18H, *t*-Bu (BOC))

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) δ 173,0 ; 170,7 ; 151,8 ; 83,2 ; 57,3 ; 52,1 ; 51,6 ; 30,5 ; 27,9 ; 25,1

HRMS (ES⁺) m/z calc pour C₁₇H₂₉NO₈Na : 398,1791. Trouvée : 398,1775

Composé 405**Mode opératoire :**

Au diester **404** (3,96 g ; 5,19 mmol) en solution dans de l'ether anhydre sans argon est ajouté, à - 78 °C du DIBAL-H en solution dans du DCM à une concentration de 1,0 mol.L⁻¹ (7,78 mL ; 7,78 mmol). Après 5 minutes, une première portion d'une solution saturée en sels de Rochelle (20 mL) est ajoutée au milieu réactionnel puis vers - 10 °C, une seconde portion est ajoutée (80 mL) ainsi que de l'AcOEt (100 mL). Le milieu réactionnel est fortement agité pendant 30 minutes. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3×100 mL). Les phases organiques réunies sont ensuite lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl (3×80 mL), séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis concentrées. Le brut est repris dans du MeOH anhydre (115 mL). A 0 °C, est ajouté NaBH₄ (0,216 g ; 5,71 mmol). Après 5 minutes, de l'eau (70 mL) est ajoutée au milieu réactionnel. L'excès d'hydrure est neutralisé avec de l'acide acétique et le pH ajusté vers 5-6. Après ajout d'AcOEt (100 mL) et séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3×100 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl (3×80 mL), séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis concentrées. Le brut du composé **405** est engagé sans purification supplémentaire dans l'étape suivante de monodéprotection du carbamate.

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : pâte blanche
 CCM : Heptane/AcOEt : 1/1, R_f = 0,61
 $[\alpha]_D = -33,4$ (CHCl₃, c 0,98)

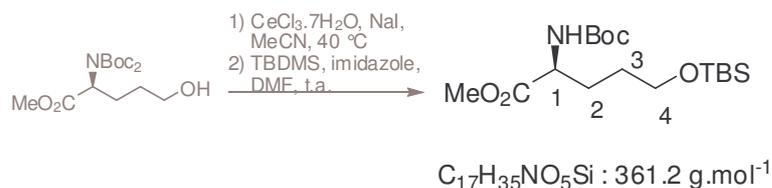
Données spectrales :

IR (cm⁻¹) 3570 ; 2979 ; 1747 ; 1697 ; 1368 ; 1251 ; 1121

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 4,89 (q, 1H, H₁, J = 9,0 ; 5,8 Hz); 3,71 (s, 3H, CO₂Me); 3,67 (t, 2H, H₄, J = 6,3 Hz) ; 2,24 (m, 1H, H₂) ; 1,92 (m, 1H, H₂) ; 1,65 (m, 2H, H₃) ; 1,50 (s, 18H, *t*-Bu (BOC))

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) δ 171,5 ; 152,3 ; 83,3 ; 62,4 ; 57,9 ; 52,3 ; 29,5 ; 28,1 ; 26,6

HRMS (ES⁺) m/z calc pour C₁₆H₂₉NO₇Na : 370,1842. Trouvée : 370,1822

Composé 406**Mode opératoire :**

L'alcool **405** (2,01 g ; 5,80 mmol) est mis en solution, sous argon, dans de l'acétonitrile anhydre (12 mL). A température ambiante sont ajoutés du trichlorure de cérium heptahydraté (2,16 g ; 5,80 mmol) et de l'iodure de sodium (0,87 g ; 5,80 mmol). Le milieu réactionnel est chauffé à 40 °C pendant 50 minutes. Après filtration sur célite et concentration de la phase organique, le brut est repris dans de l'AcOEt (30 mL) et de l'eau (30 mL). La phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3×30 mL). La phase organique est ensuite lavée avec une solution aqueuse saturée en NaCl (3×30 mL), séchée sur Na₂SO₄, filtrée puis concentrée. Le résidu obtenu est ensuite repris, sous argon, dans du DMF anhydre (26 mL). De l'imidazole (0,59 g ; 8,7 mmol) et du chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (1,14 g ; 7,54 mmol) sont ajoutés au milieu réactionnel qui est alors agité une nuit à température ambiante. Après avoir ajouté de l'eau (90 mL), les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (4×70 mL). La phase organique est ensuite lavée avec une solution aqueuse saturée en NaCl (3×50 mL), séchée sur Na₂SO₄, filtrée puis concentrée. La purification du brut résiduel par chromatographie flash (Heptane/AcOEt : de 1/0 à 9/1) permet d'obtenir le composé **406** avec un rendement de 63 % sur les 4 étapes (1,32 g).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : une huile peu visqueuse légèrement jaune

CCM : Heptane/AcOEt : 9/1, R_f = 0,21

[α]_D = + 5,4 (CHCl₃, c 1,0)

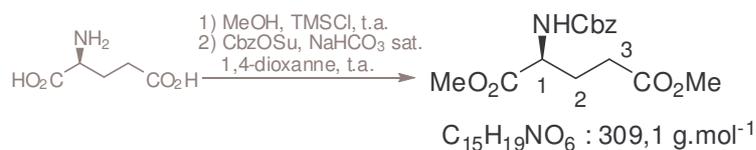
Données spectrales :

IR (cm⁻¹) 2925 ; 2856 ; 2358 ; 2339 ; 1719 ; 1365 ; 1254 ; 1171 ; 1098 ; 835

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 5,09 (sl, 1H, NH) ; 4,31 (m, 1H, H₁) ; 3,73 (s, 3H, CO₂Me) ; 3,67 (s, 3H, CO₂Me) ; 2,40 (dd, 2H, H₃, J = 12,7 ; 7,5 Hz) ; 2,15 (m, 1H, H₂) ; 1,56 (m, 1H, H₂) ; 1,43 (s, 9H, *t*-Bu (BOC))

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) δ 173,3 ; 155,5 ; 80,0 ; 62,1 ; 53,1 ; 52,3 ; 29,7 ; 29,5 ; 28,4

HRMS (ES⁺) m/z calc pour C₁₇H₃₅NO₅NaSi : 384,2178. Trouvée : 384,2182

Composé 407**Mode opératoire :**

L'acide L-glutamique (4 g ; 27,2 mmol) est mis en suspension sous argon dans du méthanol anhydre (72 mL). A 0 °C, est ajouté le chlorure de triméthylsilyle (15,2 mL). Le milieu réactionnel remonte peu à peu à température ambiante et est agité pendant une nuit. Après concentration et séchage à la pompe à palette, le brut est repris dans un mélange de 1,4-dioxanne et une solution saturée en NaHCO₃ (90 mL/90 mL). Du N-(benzyloxycarbonyloxy)succinimide (8,13 g ; 32,6 mmol) est ajouté au milieu réactionnel qui est alors agité à température ambiante pendant 48 heures. Après concentration partielle du 1,4-dioxanne, de l'AcOEt (100 mL) est ajouté et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3×100 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée en chlorure de sodium (3×100 mL) puis séchées sur du sulfate de magnésium et concentrées. Après purification par chromatographie sur silice (Heptane/AcOEt : 7/3), le composé **407** est recueilli avec un rendement de 90 % (7, 51 g).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile légèrement jaune et visqueuse

CCM : Heptane/AcOEt : 2/1, R_f = 0,73

[α]_D = 7,2 (CHCl₃, c 1,4)

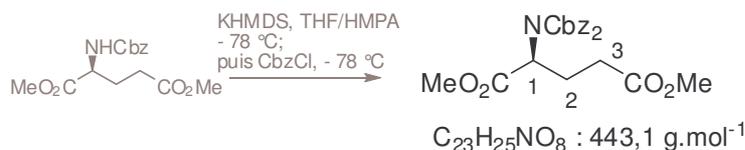
Données spectrales :

IR (cm⁻¹) 3345 ; 2954 ; 1714 ; 1523 ; 1436 ; 1210 ; 1046

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,33-7,30 (m, 5H, H_{ar}) ; 5,54 (d, 1H, NH, J = 7,9 Hz) ; 5,08 (s, 2H, CH₂(Cbz)) ; 4,39 (dd, 1H, H₁, J = 13,2 ; 8,04 Hz) ; 3,72 (s, 3H, CO₂Me) ; 3,63 (s, 3H, CO₂Me) ; 2,39 (m, 2H, H₃) ; 2,19 (m, 1H, H₂) ; 1,98 (m, 1H, H₂)

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) δ 173,1 ; 172,4 ; 156,0 ; 136,3 ; 128,6-128,2, 67,1 ; 53,4 ; 52,6 ; 51,8 ; 30,0 ; 27,7

HRMS (ES⁺) m/z calc pour C₁₅H₁₉NO₆Na : 332,1110. Trouvée : 332,1098

Composé 408**Mode opératoire :**

L'aminodiester **407** (7,0 g ; 22,8 mmol) est mis en solution dans un mélange anhydre de THF/HMPA (220 mL/30 mL). A $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, du KHMDS en solution dans du toluène à une concentration de $0,5 \text{ mol.L}^{-1}$ (59 mL ; 29,7 mmol) est ajouté au milieu réactionnel. Après 20 minutes, du chloroformate de benzyle (4,6 mL ; 32,0 mmol) est ajouté à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ et le milieu réactionnel est agité à cette température pendant 45 minutes. Une première portion d'une solution saturée en NH_4Cl (40 mL) est ajoutée au milieu réactionnel puis vers $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, une seconde portion est ajoutée (160 mL). Après 15 minutes d'agitation, de l'AcOEt (100 mL) est ajouté. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt ($3 \times 150 \text{ mL}$). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl ($3 \times 100 \text{ mL}$), séchées sur Na_2SO_4 , filtrées puis concentrées. La purification du résidu par chromatographie flash (Heptane/AcOEt : de 9/1 à 7/3) permet d'obtenir le diester **408** avec un rendement de 81 % (8,19 g).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : une huile peu visqueuse
 CCM : Heptane/AcOEt : 7/3, $R_f = 0,3$
 $[\alpha]_D = -13,5$ (CHCl_3 , c 1,0)

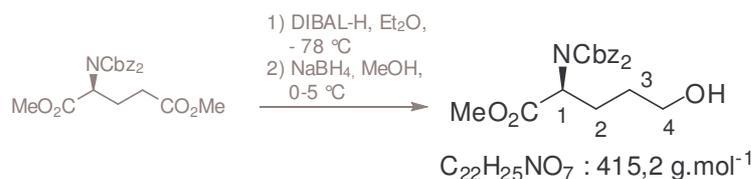
Données spectrales :

IR (cm^{-1}) 2950 ; 1741 ; 1340 ; 1271 ; 1216 ; 772

RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,38-7,32 (m, 5H, H_{ar}) ; 5,25 (s, 2H, $\text{CH}_2(\text{Cbz})$) ; 5,24 (s, 2H, $\text{CH}_2(\text{Cbz})$) ; 5,07 (dd, 1H, H_1 , $J = 9,6 ; 5,2 \text{ Hz}$) ; 3,59 (s, 3H, CO_2Me) ; 3,55 (s, 3H, CO_2Me) ; 2,50 (m, 1H, H_2) ; 2,37 (m, 2H, H_3) ; 2,22 (m, 1H, H_2)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) δ 173,1 ; 170,2 ; 153,3 ; 135,0 ; 128,7-128,3 ; 69,4 ; 58,3 ; 52,5 ; 51,8 ; 30,8 ; 25,1

HRMS (ES⁺) m/z calc pour $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_8\text{Na}$: 466,1478. Trouvée : 466,1463

Composé 409**Mode opératoire :**

Au diester **408** (7,98 g; 18,0 mmol) dissous dans de l'ether anhydre (183 mL) est ajouté à - 78 °C du DIBAL-H en solution dans du toluène à une concentration de 1,5 mol.L⁻¹ (18,0 mL ; 27,0 mmol). Après 10 minutes d'agitation, une première portion d'une solution saturée en sel de Rochelle (50 mL) est ajoutée au milieu réactionnel puis vers - 10 °C, une seconde portion de sel de Rochelle est ajoutée (150 mL) ainsi que de l'AcOEt (100 mL). Le milieu réactionnel est fortement agité pendant 30 minutes. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3×150 mL). Les phases organiques réunies sont ensuite lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl (3×120 mL), séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis concentrées. Le brut est repris dans du MeOH anhydre (183 mL). A 0 °C, est ajouté NaBH₄ (1,02 g ; 27,0 mmol). Toujours à 0 °C, après 10 minutes, une portion supplémentaire de NaBH₄ (0,14 g ; 0,2 mmol) est ajoutée au milieu réactionnel et celui-ci est agité pendant 10 minutes. De l'eau est ajoutée (120 mL), l'excès d'hydrure est neutralisé avec de l'acide acétique et le pH ajusté vers 5-6. Après ajout d'AcOEt (100 mL) et séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (3×150 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl (3×120 mL), séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis concentrées. La purification du résidu par chromatographie flash (Heptane/AcOEt : de 75/25 à 1/1) permet d'obtenir le composé **409** avec un rendement de 76 % (5,70 g).

Caractéristiques physico-chimiques :

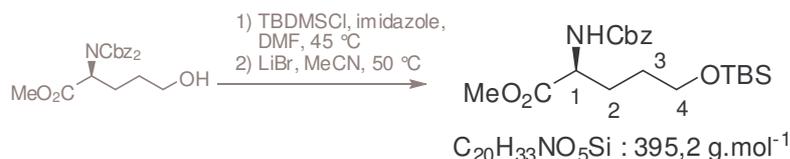
Aspect : une huile

CCM : Heptane/AcOEt : 1/1, R_f = 0,6[α]_D = -14,9 (CHCl₃, c 1,4)**Données spectrales :****IR (cm⁻¹)** 3416 ; 2950 ; 1738 ; 1698 ; 1338 ; 1210 ; 1091

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,34 (m, 5H, H_{ar}) ; 5,25 (s, 2H, CH₂(Cbz)) ; 5,24 (s, 2H, CH₂(Cbz)) ; 5,01 (dd, 1H, H₁, J = 9,4 ; 5,4 Hz) ; 3,59 (t, 2H, H₄, J = 6,4 Hz) ; 3,56 (s, 3H, CO₂Me) ; 2,24 (m, 1H, H₂) ; 1,95 (m, 2H, H₂) ; 1,56 (m, 1H, H₃)

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) δ 170,8 ; 153,5 ; 135,1 ; 128,8-128,5 ; 69,4 ; 62,4 ; 58,9 ; 52,5 ; 29,5 ; 26,4

HRMS (ES⁺) m/z calc pour C₂₂H₂₅NO₇Na : 438,1529. Trouvée : 438,1518

Composé 412**Mode opératoire :**

L'alcool **409** (3,23 g ; 7,77 mmol) est mis en solution sous argon dans du DMF anhydre (30 mL). De l'imidazole (0,79 g ; 11,7 mmol) et du chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (1,9 g ; 12,4 mmol) sont ajoutés au milieu réactionnel qui est alors agité pendant une nuit à 40 °C. Après avoir ajouté de l'eau (120 mL), les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (4×100 mL). La phase organique est ensuite lavée avec une solution aqueuse saturée en NaCl (3×80 mL), séchée sur Na₂SO₄, filtrée puis concentrée. Le résidu est repris, sous argon, dans de l'acétonitrile anhydre (106 mL). Du bromure de lithium (27 g ; 31,1 mmol) est ajouté à température ambiante. Le milieu réactionnel est chauffé à 50 °C pendant 2 jours. Après filtration sur célite, lavage à l'acétonitrile et concentration de la phase organique, la purification du brut résiduel par chromatographie flash (Heptane/AcOEt : de 1/0 à 9/1) permet d'isoler le composé **412** avec un rendement de 99 % (3,03 g).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : une huile

CCM : Heptane/AcOEt : 1/1, R_f = 0,34

[α]_D = - 0,5(CHCl₃, c 1,0)

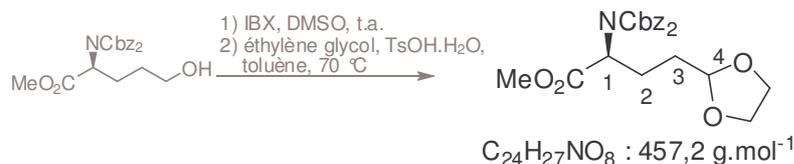
Données spectrales :

IR (cm⁻¹) 3341 ; 2952 ; 2856 ; 1723 ; 1524 ; 1254 ; 1211 ; 1098, 835 ; 775

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,34 (m, 5H, H_{ar}) ; 5,47 (d, 1H, NH, J = 7,4 Hz) ; 5,10 (s, 2H, CH₂(Cbz)) ; 4,38 (m, 1H, H₁) ; 3,73 (s, 3H, CO₂Me) ; 3,63 (t, 2H, H₄, J = 6,1 Hz) ; 1,90 (m, 1H, H₂) ; 1,76 (m, 2H, H₂) ; 1,55 (m, 1H, H₃) ; 0,88 (s, 9H, *t*-BuSi) ; 0,36 (s, 6H, Me₂Si)

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) δ 173,1 ; 156,1 ; 136,4 ; 128,7-128,2 ; 67,2 ; 62,4 ; 53,8 ; 52,5 ; 29,2 ; 28,5 ; 26,1 ; 18,5 ; - 5,2

HRMS (ES⁺) m/z calc pour C₂₀H₃₃NO₅NaSi : 418,2026. Trouvée : 418,2024

Composé 413**Mode opératoire :**

A l'aminoalcool **409** (0,97 g ; 2,33 mmol) dissous dans du DMSO anhydre (5,3 mmol) est ajouté à température ambiante de l'IBX (0,85 g ; 3,03 mmol). Après une nuit d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est filtré sur célite. Après lavage à l'AcOEt, de l'eau (20 mL) est ajoutée au filtrat. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (4×10 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl (3×10 mL), séchées sur Na₂SO₄ et filtrées. Après concentration, une huile incolore visqueuse est obtenue avec un rendement de 98 % (0,94 g).

A l'aldéhyde (0,30 g ; 0,74 mmol) dissous dans du toluène anhydre (0,78 mL) sont ajoutés à 0 °C de l'éthylène glycol (49,4 μL ; 0,89 mmol) et de l'acide para-toluène sulfonique monohydraté (1,4×10⁻³ g ; 7,38×10⁻³ mmol). Le milieu réactionnel est chauffé à 70 °C pendant 1 heure. Une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (30 mL) et de l'AcOEt (30 mL) sont ensuite ajoutés à celui-ci. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (4×20 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl (3×20 mL), séchées sur Na₂SO₄ et filtrées. Après concentration, la purification du brut résiduel par chromatographie flash (Heptane/AcOEt : 7/3) permet d'isoler le composé **413** avec un rendement de 73 % (0,246 g).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : d'une huile incolore
 CCM : Heptane/AcOEt : 7/3, R_f = 0,8
 $[\alpha]_D = -12,7$ (CHCl₃, c 1,1)

Données spectrales :

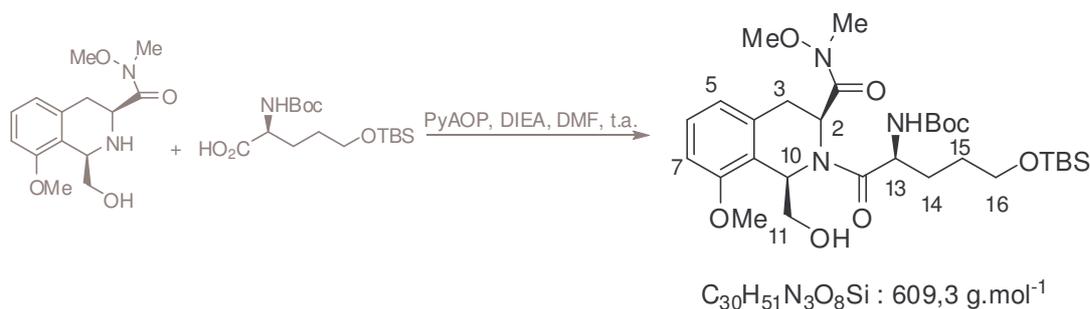
IR (cm⁻¹) 2952 ; 1745 ; 1395 ; 1340 ; 1216 ; 1113 ; 772

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,33 (m, 10H, H_{ar}) ; 5,25 (s, 2H, CH₂(Cbz)) ; 5,23 (s, 2H, CH₂(Cbz)) ; 5,05 (dd, 1H, H₁, J = 9,6 ; 5,4 Hz) ; 4,84 (t, 2H, H₄, J = 4,5 Hz) ; 3,90 (ddd, 2H, OCH₂, J = 10,6 ; 6,3 Hz) ; 3,80 (ddd, 2H, OCH₂, J = 10,6 ; 6,3 Hz) ; 3,55 (s, 3H, CO₂Me) ; 2,29 (m, 1H, H₂) ; 2,04 (m, 1H, H₂) ; 1,69 (m, 2H, H₃)

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) δ 170,6 ; 153,4 ; 135,1 ; 128,7-128,4 ; 103,4 ; 69,3 ; 65,1 ; 58,9 ; 52,4 ; 30,5 ; 24,1

HRMS (ES⁺) m/z calc pour C₂₄H₂₇NO₈Na : 480,1634. Trouvée : 480,1616

Composé 414

**Mode opératoire :**

A l' aminoalcool **187** (0,061 g ; 0,22 mmol) et à l'acide **390** (0,091 g ; 0,26 mmol) dissous dans du DMF anhydre (8,2 mL) sous argon sont successivement ajoutés de la DIEA (0,15 mL ; 0,88 mmol) et du PyAOP (0,137 g ; 0,26 mmol). Après 4 heures d'agitation à température ambiante, de l'eau (6 mL) est ajoutée au milieu réactionnel. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle l'AcOEt (4×10 mL). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl (3×10 mL), séchées sur Na₂SO₄ et filtrées. Après concentration, la purification du brut résiduel par chromatographie flash (Heptane/AcOEt : 9/1) permet d'isoler le composé **414** avec un rendement de 77 % (0,102 g).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile

CCM : Heptane/AcOEt : 1/1, R_f = 0,64

[α]_D = - 12,7 (CHCl₃, c 0,75)

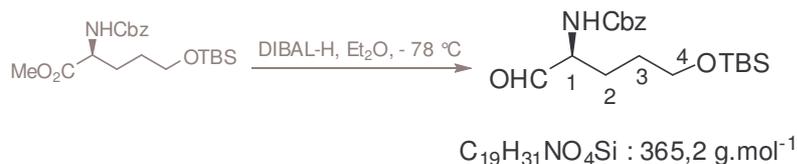
Données spectrales :

IR (cm⁻¹) 3385 ; 2927 ; 1709 ; 1633 ; 1475 ; 1251 ; 1167 ; 1058 ; 834

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,2 (t, 1H, H₆, J = 7,9 Hz) ; 6,79 (dl, 2H, H₅ + H₇, J = 8,2 Hz) ; 5,79 (m, 1H, H₁₀) ; 5,39 (d, 1H, NH, J = 8,8 Hz) ; 5,07 (dd, H₂, J = 11,6 ; 8,0 Hz) ; 4,88 (m, 1H, H₁₃) ; 3,93 (s, 3H, NOME) ; 3,86 (s, 3H, PhOMe) ; 3,76 (m, 1H, H₁₁) ; 3,64 (t, 2H, H₁₆, J = 6,5 Hz) ; 3,54 (m, 1H, H₁₁) ; 3,28 (m + s, 4H, NMe + H₃) ; 2,97 (t, 1H, H_{3'}, J = 12,9 Hz) ; 1,87 (m, 2H, H₁₄) ; 1,58 (m, 2H, H₁₅) ; 1,37 (s, 9H, tBu) ; 0,90 (s, 9H, Si_tBu) ; 0,05 (s, 6H, SiMe₂)

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) δ 173,9 ; 155,7 ; 155,5 ; 155,0 ; 134,2 ; 128,8 ; 120,1 ; 109,3 ; 79,0 ; 63,1 ; 62,4 ; 61,6 ; 55,9 ; 53,4 ; 52,6 ; 32,4 ; 29,8 ; 28,5 ; 26,0 ; 24,3 ; 22,8 ; 18,5 ; - 5,2

HRMS (ES⁺) m/z calc pour C₃₀H₅₁N₃O₈NaSi : 632,3343. Trouvée : 632,3345

Composé 424**Mode opératoire :**

A l'ester **412** (0,33 g ; 0,83 mmol) dissous dans de l'éther anhydre (8,5 mL) est ajouté à - 78 °C du DIBAL-H en solution dans du CH_2Cl_2 à une concentration de $1,0 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (1,49 mL ; 1,49 mmol). Après 30 minutes, une seconde portion de DIBAL-H (0,17 mL ; 0,17 mmol) est ajoutée à 0 °C. Après 30 minutes d'agitation, de l'eau (3 mL à - 78 °C puis 10 mL vers - 10 °C) est ajoutée au milieu réactionnel. Le pH est ajusté vers 4-5 avec une solution aqueuse de $KHSO_4$ à 10 %. Une solution saturée en sels de Rochelle (15 mL) ainsi que de l'AcOEt (15 mL) sont ajoutés au milieu réactionnel qui est agité pendant 30 minutes. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (4×15 mL). Les phases organiques réunies sont ensuite lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl (3×15 mL), séchées sur Na_2SO_4 , filtrées puis concentrées. La purification du brut résiduel par chromatographie flash (Heptane/AcOEt : de 9/1 à 4/1) permet d'isoler l'aldéhyde **424** avec un rendement corrigé de 80 % (0,194 g).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : une huile incolore visqueuse
CCM : Heptane/AcOEt : 4/1, $R_f = 0,3$
 $[\alpha]_D = 5,0$ ($CHCl_3$, c 1,35)

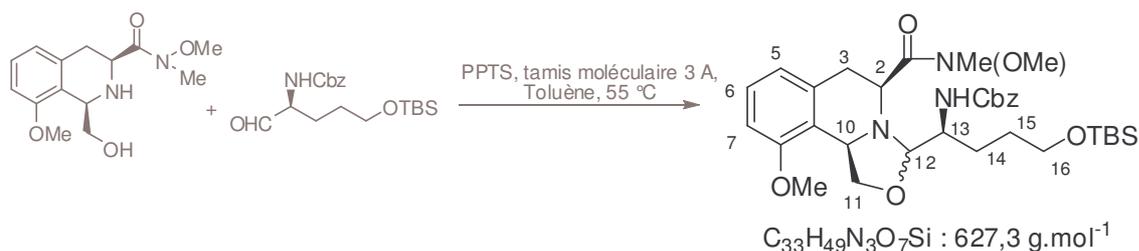
Données spectrales :

IR (cm^{-1}) 3335 ; 2928 ; 2856 ; 1703 ; 1518 ; 1253 ; 1097 ; 885 ; 775 ; 697

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 9,6 (s, 1H, CHO) ; 7,36 (m, 5H, H_{ar}) ; 5,60 (d, 1H, NH, $J = 7,4$ Hz) ; 5,12 (s, 2H, $CH_2(Cbz)$) ; 4,30 (m, 1H, H_1 , $J = 12,3$; 6,8 Hz) ; 3,63 (m, 2H, H_4) ; 1,99 (m, 1H, H_2) ; 1,75 (m, 2H, $H_2 + H_3$) ; 1,59 (m, 1H, H_3)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 200,0 ; 156,0 ; 136,2 ; 128,7-128,3 ; 67,2 ; 62,4 ; 60,0 ; 28,1 ; 25,8 ; 25,7 ; 18,4 ; - 5,26

HRMS (ES⁺) m/z calc pour $C_{19}H_{31}NO_4NaSi$: 388,1920. Trouvée : 388,1884

Composés 425/426**Mode opératoire :**

L'aminoalcool **187** ($31,6 \times 10^{-3} \text{ g}$; 0,11 mmol) et l'aldéhyde **424** ($70,0 \times 10^{-3} \text{ g}$; 0,19 mmol) sont mis en solution sous argon dans du toluène distillé (0,38 mL). Du para-toluène sulfonate de pyridinium ($3,0 \times 10^{-3} \text{ g}$; $11,3 \times 10^{-3} \text{ mmol}$) et du tamis moléculaire 3 Å (0,218 g) sont ajoutés au milieu réactionnel qui est alors chauffé pendant 3 heures à 55 °C. Le milieu réactionnel est ensuite filtré sur célite. Après lavage avec de l'AcOEt, la phase organique est concentrée. La purification par chromatographie flash (silice 5-35 μm ; Heptane/AcOEt : 9/1 ; 8,5/1,5 ; 4/1) permet d'obtenir l'oxazolidine sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères **425/426** dans un rapport 43/57 avec un rendement de 84 % ($59,0 \times 10^{-3} \text{ g}$).

Premier diastéréoisomère :**Caractéristiques physico-chimiques :**CCM : Heptane/AcOEt : 4/1, $R_f = 0,68$ $[\alpha]_D = -37,5$ (CHCl_3 , c 1,1)**Données spectrales :****IR (cm^{-1})** 3335 ; 2928 ; 1722 ; 1503 ; 1470 ; 1258 ; 1087 ; 835 ; 774 ; 697

RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,35 (m, 5H, H_{ar}) ; 7,12 (t, 1H, H_6 , $J = 7,9 \text{ Hz}$) ; 6,70 (ld, 2H, $H_5 + H_7$, $J = 8,0 \text{ Hz}$) ; 5,11 (s, 0,6H, $\text{CH}_2(\text{Cbz})$) ; 5,10 (d, 0,7H, $\text{CH}_2(\text{Cbz})$, $J = 12,2 \text{ Hz}$) ; 5,04 (d, 0,7H, $\text{CH}_2(\text{Cbz})$, $J = 12,2 \text{ Hz}$) ; 4,91 (d, 1H, NH, $J = 9,9 \text{ Hz}$) ; 4,69 (s, 1H, H_{12}) ; 4,56 (m, 1H, H_{10}) ; 4,48 (t, 1H, H_{11} , $J = 6,7 \text{ Hz}$) ; 4,40 (m, 1H, H_2) ; 3,95 (t, 1H, H_{11} , $J = 6,7 \text{ Hz}$) ; 3,78 (s, 3H, OMe) ; 3,67 (ls, 3H, NOME) ; 3,61 (t, 2H, H_{16} , $J = 5,7 \text{ Hz}$) ; 3,15 (ls, 3H, NMe) ; 3,14 (m, 1H, H_3) ; 2,78 (d, 1H, H_3 , $J = 15,0 \text{ Hz}$) ; 1,63 (m, 2H, H_{14}) ; 1,56 (m, 2H, H_{15})

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) δ 156,8 ; 156,2 ; 137,1 ; 135,2 ; 128,7-127,3 ; 124,7 ; 121,0 ; 108,3 ; 93,4 ; 72,3 ; 67,2 ; 66,5 ; 63,1 ; 57,6 ; 55,3 ; 54,4 ; 29,9 ; 29,4 ; 26,1 ; 18,5 ; - 5,1

HRMS (ES⁺) m/z calc pour $C_{33}H_{50}N_3O_7Si$: 628,3418. Trouvée : 628,3412**Deuxième diastéréoisomère :****Caractéristiques physico-chimiques :**

Aspect : huile incolore

CCM : Heptane/AcOEt : 1/1, $R_f = 0,6$

$[\alpha]_D = -79,5$ (CHCl₃, *c* 1,1)

Données spectrales :

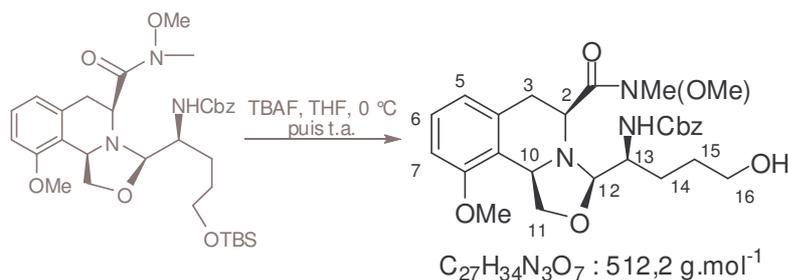
IR (cm⁻¹) 3331 ; 2927 ; 2855 ; 1719 ; 1506 ; 1470 ; 1258 ; 1081 ; 1011 ; 834 ; 775 ; 697

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,35 (m, 5H, H_{ar}) ; 7,11 (t, 1H, H₆, *J* = 7,9 Hz) ; 6,71 (d, 1H, H₇, *J* = 7,9 Hz) ; 6,69 (d, 1H, H₅, *J* = 7,9 Hz) ; 5,09 (sl, 2H, CH₂(Cbz)) ; 4,94 (d, 1H, NH, *J* = 10,1 Hz) ; 4,81 (d, 1H, H₁₂, *J* = 4,7 Hz) ; 4,59 (tl, 1H, H₁₀, *J* = 4,7 Hz) ; 4,39 (m, 2H, H₁₁ + H₂) ; 3,99 (tl, 1H, H₁₁, *J* = 6,0 Hz) ; 3,79 (s, 3H, OMe) ; 3,68 (sl, 3H, NOME) ; 3,62 (t, 2H, H₁₆, *J* = 6,0 Hz) ; 3,11 (dd, 1H, H₃, *J* = 15,0 ; 7,8 Hz) ; 3,10 (sl, 3H, NMe) ; 2,81 (dl, 1H, H₃, *J* = 15,0 Hz) ; 1,84 (m, 1H, H₁₄) ; 1,61 (m, 3H, H₁₄ + H₁₅)

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) δ 156,6 ; 136,9 ; 135,1 ; 128,7-128,1 ; 124,8 ; 120,9 ; 108,4 ; 93,2 ; 71,7 ; 66,7 ; 63,2 ; 62,0 ; 57,3 ; 55,1 ; 54,0 ; 54,0 ; 32,5 ; 29,9 ; 29,4 ; 27,2 ; 25,7 ; 18,5 ; -5,1

HRMS (ES⁺) *m/z* calc pour C₃₃H₅₀N₃O₇Si : 628,3418. Trouvée : 628,3412

Composé 435

**Mode opératoire :**

A l'oxazolidine **425** ($27,8 \times 10^{-3} \text{ g}$; $12,8 \times 10^{-3} \text{ mmol}$) dissoute sous argon dans du THF anhydre (0,8 mL) est ajouté, à $0 \text{ }^\circ\text{C}$, du TBAF en solution dans du THF à une concentration de $1,0 \text{ mol.L}^{-1}$ ($15,4 \text{ } \mu\text{L}$; $15,4 \times 10^{-3} \text{ mmol}$). Après 1 heure d'agitation à $0 \text{ }^\circ\text{C}$, de l'eau (5 mL) et de l'AcOEt (5 mL) sont ajoutés au milieu réactionnel. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (4x4 mL). Les phases organiques réunies sont ensuite lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl (3x5 mL), séchées sur Na_2SO_4 , filtrées puis concentrées. Le brut résiduel est purifié par chromatographie flash (DCM/MeOH : 9/1). L'alcool **435** est obtenu avec un rendement quantitatif ($5,8 \times 10^{-3} \text{ g}$).

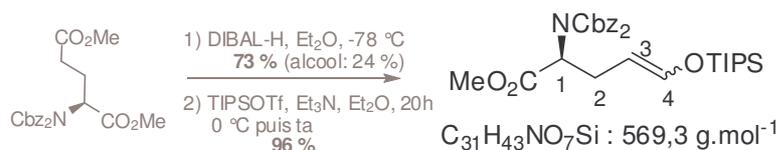
Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile visqueuse légèrement jaune
CCM : Heptane/AcOEt : 1/1, $R_f = 0,6$

Données spectrales :

RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,34 (m, 5H, H_{ar}) ; 7,12 (t, 1H, H_6 , $J = 7,9 \text{ Hz}$) ; 6,71 (d, 1H, H_7 , $J = 8,0 \text{ Hz}$) ; 6,70 (d, 1H, H_5 , $J = 7,3 \text{ Hz}$) ; 5,09 (sl, 2H, $\text{CH}_2(\text{Cbz})$) ; 5,04 (d, 1H, NH, $J = 9,3 \text{ Hz}$) ; 4,84 (d, 1H, H_{12} , $J = 4,4 \text{ Hz}$) ; 4,61 (m, 1H, H_{10}) ; 4,38 (m, 2H, $H_{11} + H_2$) ; 3,98 (tl, 1H, H_{11} , $J = 6,7 \text{ Hz}$) ; 3,79 (s, 3H, OMe) ; 3,75 (m, 1H, H_{13}) ; 3,68 (sl, 3H, NOME) ; 3,68 (t, 2H, H_{16} , $J = 6,0 \text{ Hz}$) ; 3,13 (dd, 1H, H_3 , $J = 14,9 ; 7,9 \text{ Hz}$) ; 3,10 (sl, 3H, NMe) ; 2,78 (dl, 1H, H_3) ; 1,87 (m, 1H, H_{14}) ; 1,70 (m, 3H, $H_{14} + H_{15}$)

HRMS (ES⁺) m/z calc pour $C_{27}H_{35}N_3O_7\text{Na}$: 536,2373. Trouvée : 536,2358

Composés 437/438**Mode opératoire :**

A l'ester **408** (0,41 g ; 1,01 mmol) dissous dans de l'éther anhydre (10,4 mL) est ajouté à - 78 °C du DIBAL-H en solution dans du CH₂Cl₂ à une concentration de 1,0 mol.L⁻¹ (1,22 mL ; 1,22 mmol). Après 30 minutes, une seconde portion de DIBAL-H (0,20 mL ; 0,20 mmol) est ajoutée à 0 °C. Après 30 minutes d'agitation, de l'eau (4 mL à - 78 °C puis 10 mL vers - 10 °C) est ajoutée au milieu réactionnel. Le pH est ajusté vers 4-5 avec une solution aqueuse de KHSO₄ à 10 %. Une solution saturée en sels de Rochelle (20 mL) ainsi que de l'AcOEt (20 mL) sont ajoutés au milieu réactionnel qui est agité pendant 30 minutes. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (4×15 mL). Les phases organiques réunies sont ensuite lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl (3×15 mL), séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis concentrées. La purification du brut résiduel par chromatographie flash (Heptane/AcOEt : de 9/1 à 4/1) permet d'isoler l'aldéhyde sous forme d'une huile incolore visqueuse avec un rendement de 74 % (0,31 g).

A l'aldéhyde dissous sous argon dans de l'éther anhydre (6,8 mL) est ajoutée de la triéthylamine (0,21 mL ; 1,50 mmol). A 0 °C, est ensuite ajouté lentement du trifluorométhanesulfonate de triisopropylsilyle et la température remonte peu à peu à température ambiante. Après 20 heures d'agitation, une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium (25 mL) est ajoutée au milieu réactionnel. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (4×30 mL). Les phases organiques réunies sont ensuite lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl (3×30 mL), séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis concentrées. La purification du brut résiduel par chromatographie flash (Heptane/AcOEt : 7/3) permet d'obtenir l'énol silylé sous la forme d'un mélange des deux isomères inséparables **437/438** (*Z*) et (*E*) dans un rapport 8,5/10 avec un rendement de 96 % (0,41 g).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile visqueuse jaune
CCM : Heptane/AcOEt : 7/3, R_f = 0,44

Microanalyses :

Calculé (%) :	C : 65,35	H : 7,61	N : 2,46
Trouvé (%) :	C : 65,95	H : 8,55	N : 2,22

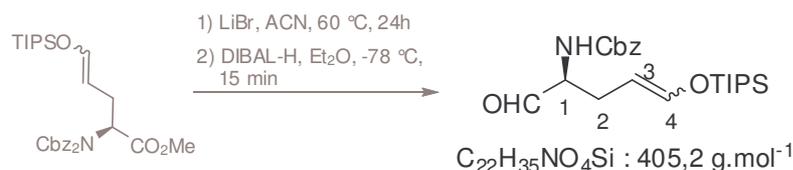
Données spectrales :

IR (cm⁻¹) 2943 ; 2865 ; 1745 ; 1704 ; 1662 ; 1383 ; 1270 ; 1249 ; 1213 ; 1108 ; 882

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (mélange des deux isomères *Z/E*) 7,39-7,30 (m, 5H, H_{ar}) ; 6,29 (d, 0,46H, H₄ (*Z*), *J* = 5,8 Hz) ; 6,25 (d, 0,54H, H₄ (*E*), *J* = 11,8 Hz) ; 5,23 (m, 2H, CH₂(Cbz)) ; 5,07 (dd, 0,46H, H₁ (*Z*), *J* = 10,1 ; 5,0 Hz) ; 5,00 (dd, 0,54H, H₁ (*E*), *J* = 10,2 ; 5,0 Hz) ; 4,9 (m, 0,54H, H₃ (*E*)) ; 4,3 (m, 0,46H, H₃ (*Z*)) ; 3,58 (s, 1,62H, CO₂Me (*E*)) ; 3,52 (s, 1,38H, CO₂Me (*Z*)) ; 2,93 (m, 0,46H, H₂ (*Z*)) ; 2,84 (m, 0,46H, H₂ (*Z*)) ; 2,72 (m, 0,54H, H₂ (*E*)) ; 2,54 (m, 0,54H, H₂ (*E*)) ; 1,06 (s, 11,3H, TIPS) ; 1,05 (s, 9,7H, TIPS)

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) δ 170,4 ; 153,2 ; 143,5 ; 141,8 ; 134,9 ; 128,6-128,2 ; 105,3 ; 103,9 ; 69,1 ; 69,0 ; 59,2 ; 59,0 ; 52,3 ; 28,1 ; 24,3 ; 17,9 ; 17,8 ; 12,4

HRMS (ES⁺) m/z calc pour C₃₁H₄₃NO₇NaSi : 592,2707. Trouvée : 592,2713

Composé 439/440**Mode opératoire :**

A l'ainoester sous forme de mélange **437/438** (0,39 g ; 0,69 mmol) dissous sous argon dans de l'acétonitrile anhydre (9,4 mL) est ajouté du bromure de lithium (0,33 ; 3,4 mmol). Après avoir été chauffé à 50-55 °C pendant 20 heures, le milieu réactionnel est filtré sur célite, lavé avec de l'acétonitrile (3×7 mL) et concentré. La purification du brut résiduel par chromatographie flash (Heptane/AcOEt : 4/1) permet d'obtenir l'éther d'énol silylé sous la forme d'un mélange des deux isomères inséparables (*Z*) et (*E*) dans un rapport 8,3/10 avec un rendement de 98 % (0,29 g).

A l'énol silylé (0,183 g ; 0,42 mmol) dissous dans de l'ether anhydre (4,3 mL) est ajouté, à - 78 °C, du DIBAL-H en solution dans du CH₂Cl₂ à une concentration de 1,0 mol.L⁻¹ (0,84 mL ; 0,84 mmol). Après 20 minutes d'agitation, de l'eau (2 mL à - 78 °C puis 5 mL vers - 10 °C) est ajoutée au milieu réactionnel. Une solution saturée en sels de Rochelle (8 mL) ainsi que de l'AcOEt (8 mL) sont ajoutés au milieu réactionnel qui est agité pendant 30 minutes. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (4×8 mL). Les phases organiques réunies sont ensuite lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl (3×8 mL), séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis concentrées. La purification du brut résiduel par chromatographie flash (Heptane/AcOEt : de 95/5 à 9/1) permet d'isoler l'aldéhyde sous la forme d'un mélange des deux isomères séparables **439/440** (*Z*) et (*E*) dans un rapport 33/67 (0,117 g ; 69 %).

Premier diastéréoisomère (*Z*):**Caractéristiques physico-chimiques :**

Aspect : huile incolore

CCM : Heptane/AcOEt : 7/3, R_f(*Z*) = 0,50[α]_D = 13,8 (CHCl₃, *c* 1,17)**Données spectrales :****IR (cm⁻¹)** 3418 ; 2943 ; 2866 ; 1721 ; 1653 ; 1506 ; 1255 ; 1122 ; 1060 ; 882**RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ** 9,58 (s, 1H, CHO) ; 7,36-7,30 (m, 5H, H_{ar}) ; 6,42 (d, 1H, H₄, *J* = 5,7 Hz) ; 5,58 (d, 1H, NH, *J* = 4,9 Hz) ; 5,10 (ls, 2H, CH₂(Cbz)) ; 4,41 (m, 1H, H₃) ; 4,27 (dd, 1H, H₁, *J* = 12,3 ; 6,1 Hz) ; 2,60 (m, 2H, H₂) ; 1,05 (s, 12H, TIPS) ; 1,04 (s, 9H, TIPS)**RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) δ** 200,2 ; 156,3 ; 143,0 ; 136,4 ; 128,7-128,2 ; 102,2 ; 67,2 ; 60,7 ; 23,8 ; 17,5 ; 12,1

HRMS (ES+) m/z calc pour $C_{22}H_{35}NO_4NaSi$: 428,2233. Trouvée : 428,2236

Deuxième diastéréoisomère (E):

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile incolore

CCM : Heptane/AcOEt : 7/3, $R_f(Z) = 0,38$

$[\alpha]_D = 16,8$ ($CHCl_3$, c 1,12)

Données spectrales :

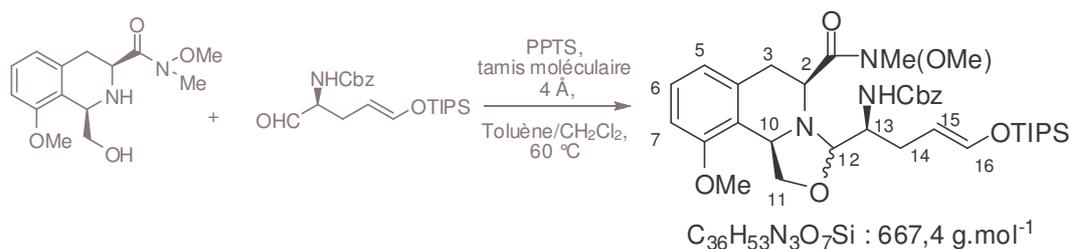
IR (cm^{-1}) 3340 ; 2943 ; 2866 ; 1704 ; 1661 ; 1506 ; 1249 ; 1173 ; 1061 ; 882

RMN 1H ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 9,60 (s, 1H, CHO) ; 7,41-7,31 (m, 5H, H_{ar}) ; 6,38 (d, 1H, H_4 , $J = 11,8$ Hz) ; 5,36 (d, 1H, NH, $J = 6,3$ Hz) ; 5,11 (ls, 2H, $CH_2(Cbz)$) ; 4,83 (ddd, 1H, H_3 , $J = 11,8 ; 7,8 ; 7,8$ Hz) ; 4,28 (m, 1H, H_1 , $J = 12,3 ; 6,1$ Hz) ; 2,46 (t, 2H, H_2 , $J = 6,8$ Hz) ; 1,06 (s, 21H, TIPS)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 199,6 ; 156,0 ; 144,7 ; 136,3 ; 128,7-128,3 ; 103,3 ; 67,2 ; 60,3 ; 27,7 ; 17,9 ; 12,1

HRMS (ES+) m/z calc pour $C_{22}H_{35}NO_4NaSi$: 428,2233. Trouvée : 428,2236

Composés 441/442

Mode opératoire :

L'aminoalcool **187** (0,111 g ; 0,394 mmol) et l'aldéhyde **440** (*E*) (0,272 g ; 0,67 mmol) sont mis en solution dans un mélange anhydre toluène/ CH_2Cl_2 (1,6 mL ; 4 : 1). Sont ensuite ajoutés du tamis moléculaire 3Å (0,76 g) et du para-toluène sulfonate de pyridinium ($10,2 \times 10^{-3}$ g ; $3,94 \times 10^{-2}$ mmol). Le milieu réactionnel est alors chauffé à 55 °C. Toutes les heures pendant 3 heures, du tamis moléculaire 3Å (30×10^{-3} g) est ajouté. Après un retour à température ambiante, le milieu réactionnel est filtré sur célite, lavé avec du CH_2Cl_2 distillé et concentré. La purification du brut résiduel par chromatographie flash sur silice 6-35 μm (Heptane/AcOEt : de 8/2 à 7/3) permet d'obtenir l'oxazolidine sous la forme d'un mélange des deux isomères séparables α et β **441/442** dans un rapport 17/83 avec un rendement de 73 % (0,193 g).

Premier diastéréoisomère α :Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune visqueuse
 CCM : Heptane/AcOEt : 7/3, $R_f(Z) = 0,24$
 $[\alpha]_D = -42,9$ ($CHCl_3$, c 1,09)

Données spectrales :

IR (cm^{-1}) 3336 ; 2943 ; 2865 ; 1721 ; 1660 ; 1501 ; 1469 ; 1260 ; 1169 ; 1086 ; 882

RMN 1H ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7,37-7,28 (m, 5H, H_{ar}) ; 7,12 (t, 1H, H_6 , $J = 7,9$ Hz) ; 6,70 (t, 2H, $H_5 + H_7$, $J = 8,2$ Hz) ; 6,33 (d, 1H, H_{16} , $J = 11,9$ Hz) ; 5,12 (d, 1H, $CH_2(Cbz)$) ; 5,01 (m, 2H, $H_{15} + CH_2(Cbz)$) ; 4,92 (d, 1H, NH, $J = 9,4$ Hz) ; 4,72 (s, 1H, H_{12}) ; 4,56 (m, 1H, H_{10}) ; 4,48 (t, 1H, H_{11} , $J = 6,8$ Hz) ; 4,40 (m, 1H, H_2) ; 3,94 (t, 1H, H_{11}' , $J = 6,7$ Hz) ; 3,78 (s, 3H, PhOMe) ; 3,71 (m, 1H, H_{13}) ; 3,67 (ls, 3H, NOME) ; 3,14 (ls, 4H, NMe + H_3) ; 2,80 (d, 1H, H_3' , $J = 14,6$ Hz) ; 2,20 (m, 1H, H_{14} , $J = 14,1$ Hz) ; 2,11 (m, 1H, H_{14}' , $J = 14,7$ Hz) ; 1,05 (s, 12H, TIPS) ; 1,04 (s, 9H, TIPS)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) δ 170,0 ; 156,6 ; 156,1 ; 142,8 ; 136,9 ; 134,9 ; 128,5-127,1 ; 124,3 ; 121,1 ; 108,8 ; 106,6 ; 98,4 ; 72,0 ; 66,1 ; 61,9 ; 57,2 ; 55,0 ; 54,5 ; 45,4 ; 30,4 ; 29,7 ; 27,4 ; 17,8 ; 12,1

HRMS (ES⁺) m/z calc pour $\text{C}_{36}\text{H}_{54}\text{N}_3\text{O}_7\text{Na}$: 668,3731. Trouvée : 668,3776

Deuxième diastéréoisomère β :

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile jaune visqueuse

CCM : Heptane/AcOEt : 7/3, $R_f(\text{Z}) = 0,20$

$[\alpha]_D = -45,9$ (CHCl_3 , c 1,03)

Données spectrales :

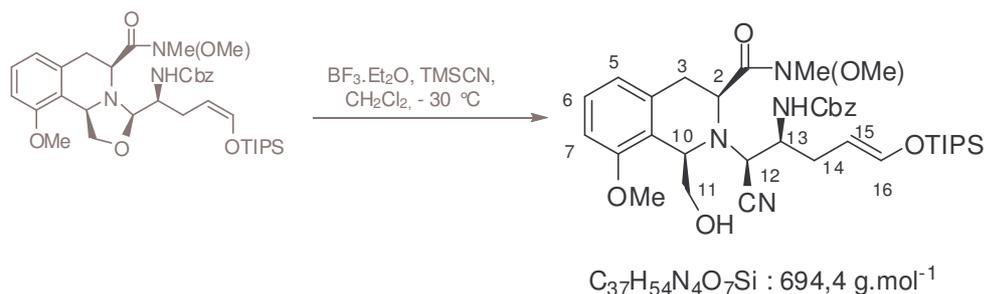
IR (cm^{-1}) 3345 ; 2943 ; 2865 ; 1722 ; 1660 ; 1469 ; 1260 ; 1169 ; 1085 ; 883

RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7,35-7,31 (m, 5H, H_{ar}) ; 7,12 (t, 1H, H_6 , $J = 7,9$ Hz) ; 6,70 (t, 2H, $\text{H}_5 + \text{H}_7$, $J = 7,5$ Hz) ; 6,34 (d, 1H, H_{16} , $J = 11,8$ Hz) ; 5,10-5,00 (m, 3H, $\text{H}_{15} + \text{CH}_2(\text{Cbz})$) ; 4,92 (d, 1H, NH, $J = 9,1$ Hz) ; 4,85 (fd, 1H, H_{12} , $J = 4,3$ Hz) ; 4,60 (m, 1H, H_{10}) ; 4,39 (m, 2H, $\text{H}_{11} + \text{H}_2$) ; 3,98 (t, 1H, H_{11} , $J = 5,4$ Hz) ; 3,79 (s, 3H, PhOMe) ; 3,68 (ls, 4H, NOME + H_{13}) ; 3,13 (d, 1H, H_3 , $J = 7,4$ Hz) ; 3,08 (ls, 3H, NMe) ; 2,81 (d, 1H, H_3' , $J = 14,4$ Hz) ; 2,34 (m, 1H, H_{14}) ; 2,07 (m, 1H, H_{14}') ; 1,07 (s, 11H, TIPS) ; 1,06 (s, 10H, TIPS)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) δ 170,6 ; 156,6 ; 156,0 ; 142,8 ; 136,6 ; 135,4 ; 128,8-127,3 ; 124,9 ; 121,0 ; 108,4 ; 106,5 ; 97,1 ; 71,5 ; 66,7 ; 65,0 ; 57,9 ; 55,7 ; 55,3 ; 48,6 ; 38,7 ; 38,1 ; 28,9 ; 17,8 ; 12,5

HRMS (ES⁺) m/z calc pour $\text{C}_{36}\text{H}_{54}\text{N}_3\text{O}_7\text{Na}$: 668,3731. Trouvée : 668,3776

Composés 443

**Mode opératoire :**

A l'oxazolidine **442** (0,109 g ; 0,164 mmol) dissoute dans du CH₂Cl₂ anhydre (8,5 mL) sont ajoutés rapidement à - 30 °C du TMSCN (61,5 µL ; 0,492 mmol) et du BF₃.Et₂O (62,3 µL ; 0,492 mmol). Après 40 minutes, une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ est ajoutée au milieu réactionnel (4 mL). Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec de du CH₂Cl₂ (4×5 mL). Les phases organiques réunies sont ensuite lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl (3×5 mL), séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis concentrées. La purification du brut résiduel par chromatographie flash sur silice 6-35 µm (Heptane/AcOEt : 3/2) permet d'obtenir l'aminonitrile **443** avec un rendement de 62 % (0,071 g).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile visqueuse incolore
CCM : Heptane/AcOEt : 1/1, R_f(E) = 0,44

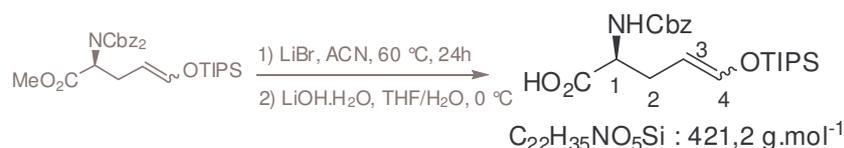
Données spectrales :

IR (cm⁻¹) 3332 ; 2942 ; 2865 ; 1721 ; 1658 ; 1461 ; 1264 ; 1172 ; 1083 ; 882

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,33-7,30 (m, 5H, H_{ar}) ; 7,20 (t, 1H, H₆, J = 7,9 Hz) ; 6,80 (d, 1H, H₇, J = 8,1 Hz) ; 6,77 (d, 1H, H₅, J = 7,5 Hz) ; 6,36 (d, 1H, H₁₆, J = 11,7 Hz) ; 5,08 (ls, 2H, CH₂(Cbz)) ; 4,99 (d, 1H, NH, J = 8,3 Hz) ; 4,85 (dt, 1H, H₁₅, J = 11,5 ; 7,6 Hz) ; 4,67 (dd, 1H, H₁₀, J = 8,7 ; 5,7 Hz) ; 4,44 (sl, 1H, OH) ; 4,10 (dd, 1H, H₂, J = 10,7 ; 6,0 Hz) ; 3,85 (ls, 4H, PhOMe + H₁₂) ; 3,78 (m, 1H, H₁₃) ; 3,73 (s, 3H, NOME) ; 3,64 (m, 1H, H₁₁) ; 3,41 (t, 1H, H₁₁', J = 9,8 Hz) ; 3,25 (s, 3H, NMe) ; 3,04 (dd, 1H, H₃, J = 15,3 ; 6,1 Hz) ; 2,90 (dd, 1H, H₃', J = 14,8 ; 11,6 Hz) ; 2,45 (m, 2H, H₁₄) ; 1,08 (s, 12H, TIPS) ; 1,07 (s, 9H, TIPS)

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) δ 156,2 ; 156,1 ; 142,8 ; 138,4 ; 134,7 ; 128,3-128,1 ; 125,2 ; 120,1 ; 117,1 ; 109,2 ; 103,3 ; 67,0 ; 62,3 ; 60,6 ; 59,7 ; 56,1 ; 56,0 ; 53,3 ; 30,5 ; 17,8 ; 12,0

HRMS (ES⁺) m/z calc pour C₃₇H₅₄N₄O₇NaSi : 717,3659. Trouvée : 717,3664

Composés 456/461**Mode opératoire :**

Au mélange d'éthers d'énol silylés **437/438** (0,17 g ; 0,38 mmol) dissous dans un mélange THF/H₂O (8,6 mL ; 4 : 1) est ajouté, à 0 °C, de l'hydroxyde de lithium monohydraté (64,0×10⁻³ g ; 1,53 mmol). Après 4 heures d'agitation à 0 °C, de l'eau est ajoutée au milieu réactionnel (5 mL) et le pH est ajusté précautionneusement vers 7 avec une solution aqueuse de HCl à 10%. Après séparation des phases, la phase aqueuse est extraite avec de l'AcOEt (4×8 mL). Les phases organiques réunies sont ensuite lavées avec une solution aqueuse saturée en NaCl (3×8 mL), séchées sur Na₂SO₄, filtrées puis concentrées. La purification du brut résiduel par chromatographie flash (DCM/MeOH : 95/5) permet d'isoler l'acide sous la forme d'un mélange des deux isomères inséparables (*Z*) et (*E*) **456/461** dans un rapport 2/3 avec un rendement de 70 % (0,112 g).

Caractéristiques physico-chimiques :

Aspect : huile incolore

CCM :CH₂Cl₂/MeOH : 4/1, R_f(*Z* + *E*) = 0,36

Données spectrales :

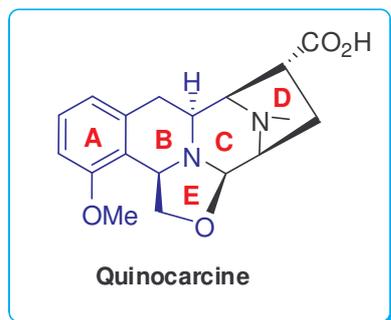
IR (cm⁻¹) 2942; 2865; 1713; 1660; 1512; 1462; 1210; 1176; 1059; 881

RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (mélange des deux isomères *Z/E*) 7,38-7,29 (m, 5H, H_{ar}) ; 6,45 (d, 0,4H, H₄ (*Z*), *J* = 5,7 Hz) ; 6,38 (d, 0,6H, H₄ (*E*), *J* = 11,8 Hz) ; 5,56 (d, 0,4H, NH (*Z*), *J* = 6,5 Hz) ; 5,27 (d, 0,6H, NH (*E*), *J* = 7,8 Hz) ; 5,11 (s, 0,8H, CH₂(Cbz) (*E*)) ; 5,10 (s, 1,2H, CH₂(Cbz) (*Z*)) ; 4,88 (m, 1,2H, H₃ (*E*)) ; 4,41 (m, 1,4H, H₁ + H₃ (*Z*)) ; 2,69 (m, 0,4H, H₂ (*Z*)) ; 2,58 (m, 0,4H, H₂ (*Z*)) ; 2,45 (m, 1,2H, H₂ (*E*)) ; 1,05 (s, 21H, TIPS)

RMN ¹³C (CDCl₃, 300 MHz) δ 175,7; 156,5; 155,9; 144,5; 142,8; 136,4; 128,5-128,0; 126,8; 125,7; 103,3; 102,3; 67,4; 65,3; 54,4; 54,0; 30,6; 30,0; 26,2; 18,4; 18,0; 12,7; 12,1

HRMS (ES⁺) m/z calc pour C₂₂H₃₄NO₅Si : 420,2206. Trouvée : 420,2209

RESUME



La quinocarcine appartient à la famille des tétrahydroisoquinoléines, produits naturels qui constituent de puissants agents cytotoxiques et possèdent de nombreuses activités biologiques telles qu'antitumorales et antibiotiques. Son intérêt biologique ainsi qu'un faible rendement d'extraction du milieu naturel ont fait d'elle une cible attrayante en synthèse organique.

Dans le but d'effectuer la synthèse totale de la quinocarcine, plusieurs stratégies ont été envisagées pour construire la structure tétracyclique **ABCD**. Ces stratégies se sont appuyées sur différentes étapes clé comme des réactions de Pictet-Spengler ou des cyclisations de type Mannich, mettant en jeu une espèce *N*-acyliminium ainsi que différents types de nucléophiles, à savoir un malonate, un énamide et un éther d'énol silylé.

La première stratégie qui utilise en motif malonate comme nucléophile pour réaliser la réaction de type Mannich n'a pas permis de construire le motif diaza-bicyclo[3.2.1]octane. Cependant, la synthèse énantiosélective de tétrahydroisoquinoléines fonctionnalisées a pu être effectuée de façon efficace. D'autre part, une voie de synthèse asymétrique de l'acide γ -carboxy-L-glutamique (L-Gla) a été mise au point au laboratoire.

La deuxième stratégie que nous avons étudiée fait intervenir des nucléophiles de type énammides. Nous avons rencontré, là encore, des problèmes de réactivité. Malgré nos efforts, il n'a pas été possible d'activer sans dégradation la fonction énamide pour générer le motif pyrrolidine souhaité par addition sur un *N*-acyliminium. Néanmoins, une méthodologie de synthèse utilisant une oléfination de Wittig a été développée pour préparer des acides α -aminés comportant le motif énamide en β .

La troisième stratégie utilise un éther d'énol silylé comme partenaire nucléophile pour réaliser la réaction de Mannich. Un intermédiaire clé tricyclique comportant le motif éther d'énol silylé a pu être synthétisé. Des essais sont actuellement en cours enfin de réaliser l'étape déterminante de cyclisation.

Mots clés

Synthèse totale, quinocarcine, antibiotique, tétrahydroisoquinoléine, *N*-acyliminium, énamide, éther d'énol silylé, diaza-bicyclo[3.2.1]octane, acide α -aminé