N°d'ordre NNT : 2016LYSE1052

THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON
opérée au sein de
l'Université Claude Bernard Lyon 1

Ecole Doctorale N° 206
Ecole Doctorale de Chimie

Spécialité de doctorat : Chimie Organique

Soutenue publiquement 26/04/2016, par :
Huu Vinh TRINH

Extension de la réaction de Julia-Kocienski intramoléculaire sur les imides et application vers la synthèse totale d'un analogue *oxo* du FR901483

Devant le jury composé de :

Pr. O. Piva, Président du jury	Université Claude Bernard-Lyon1
Pr. I. Gillaizeau, Rapporteur	Université d'Orléans
Dr. S. Py, Rapporteur	Université Joseph Fourier-Grenoble
Pr. J.M. Campagne, Examinateur	ENSCM, Montpellier
Pr. P. G.Goekjian, Directeur de thèse	Université Claude Bernard-Lyon1
Dr. D. Gueyrard, Co-encadrant de thèse	Université Claude Bernard-Lyon1

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université	**M. François-Noël GILLY**
Vice-président du Conseil d'Administration	M. le Professeur Hamda BEN HADID
Vice-président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire	M. le Professeur Philippe LALLE
Vice-président du Conseil Scientifique	M. le Professeur Germain GILLET
Directeur Général des Services	M. Alain HELLEU

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard	Directeur : M. le Professeur J. ETIENNE
Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles Mérieux	Directeur : Mme la Professeure C. BURILLON
Faculté d'Odontologie	Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directeur : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA
Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation	Directeur : M. le Professeur Y. MATILLON
Département de formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine	Directeur : Mme. la Professeure A-M. SCHOTT

COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies	Directeur : M. F. DE MARCHI
Département Biologie	Directeur : M. le Professeur F. FLEURY
Département Chimie Biochimie	Directeur : Mme Caroline FELIX
Département GEP	Directeur : M. Hassan HAMMOURI
Département Informatique	Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE
Département Mathématiques	Directeur : M. le Professeur Georges TOMANOV
Département Mécanique	Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID
Département Physique	Directeur : M. Jean-Claude PLENET
UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives	Directeur : M. Y.VANPOULLE
Observatoire des Sciences de l'Univers de Lyon	Directeur : M. B. GUIDERDONI
Polytech Lyon	Directeur : M. le Professeur E.PERRIN
Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique	Directeur : M. G. PIGNAULT
Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1	Directeur : M. le Professeur C. VITON
Ecole Supérieure du Professorat et de l'Education	Directeur : M. le Professeur A. MOUGNIOTTE
Institut de Science Financière et d'Assurances	Directeur : M. N. LEBOISNE

Remerciements

Ce travail a été effectué dans le laboratoire de Chimie Organique II (LCO2) de l'Université Claude Bernard-Lyon 1. Je tiens tout d'abord à exprimer à mon directeur de thèse, Pr. Peter G. Goekjian et mon co-encadrant, Dr. David Gueyrard toute ma reconnaissance pour m'avoir accueilli dans l'équipe, leurs encadrements durant ces trois années. Je vous remercie de m'avoir permis de réaliser ma thèse dans votre équipe. Merci de m'avoir fait confiance et m'avoir accordé de la liberté dans mes recherches scientifiques. Merci Peter, pour les longues discussions fondamentales sur la chimie, tu me fais toujours rêver par tes connaissances et tes questions fondamentales. Merci David, pour tes conseils, scientifiques ou professionnels, je ne vais pas les oublier aussitôt.

De grands remerciements pour :

- Les anciens et les présents permanents de LCO2 : Dr. Jean Pierre Praly, Dr. Dominique Lafont, Dr. Sébastien Vidal, Pr. Pierre Strazewski, Dr. Michele Fiore pour toute l'aide qu'ils m'ont apporté au quotidien.
- Lydie Ruiz. Merci Lydie pour tes conseils, ta bonne humeur. Sans toi, mes passages au COSMO ne seraient que des discussions de chimie ou des blagues de thésards.
- Mes anciens collègues pour m'avoir aidé à m'intégrer dans l'équipe.
  Samuel Habib, Joseph D'Attoma, Nicolas Galanos, Shuai Wang, Audric Rousset. Je vous remercie pour votre sens de l'humour qui m'a permis de m'accrocher à la paillasse.
- Les anciens masters, Vincent, merci pour le temps que tu nous accordé à Marco et moi lorsque nous sommes en plein manip. On a tapé des fous rires avec Marco en écoutant « Odelaf », même si la musique n'est parfois pas sérieuse. Souleyman, tu nous as montré ce qu'est un vrai stagiaire. Heureusement, tu n'es pas venu un jour férié comme je t'ai demandé (merci Marco). Je sais que la route est encore longue et que rien n'est évident, mais je sais aussi que t'as appris beaucoup de choses pendant tes stages. Je te souhaite bien de trouver ta voie bientôt.
- Les nouveaux thésards, Binouze, merci pour tes vidéos ou les moments qui m'ont permis de décrocher de la chimie quand elle me fait la tête. Je te félicite pour ta toute première synthèse totale de deux étapes. Tu es sur la bonne voie pour enchaîner d'autres synthèses totales. Yoann, on me raconte souvent que tu ramènes des gâteaux au labo, mais je n'ai jamais la chance d'y goûter. J'espère que tu m'en feras un bientôt avant mon départ pour les States.

- Mon ancien collègue de paillasse, Marco et la chimiothèque, Arnaud. Je n'aime pas des phrases formelles, mais je vous remercie quand même. Merci à toi Marco, pour des jours et des nuits à la paillasse. De temps en temps, je me demande qui est le plus motivé pour finir les manips. Tu m'as montré ta force mentale dans des moments difficiles, et c'est une chance de me retrouver dans même labo avec le fils mon professeur de mathématiques de Licence. Merci Arnaud pour les nuits où tu restes tard et je peux me dire si jamais je tombe, il y aura une personne pour appeler les pompiers. Merci pour les bières aussi, messieurs.
- Mes collègues, amis de l'ancien COSMO, Paolo, Antho, Sam, Philou, Juju, Roro. J'ai eu la chance de vous rencontrer. Je ne veux pas dire que ma rencontre avec vous a changé ma vie, mais cela m'a permis de grandir, de devenir un peu plus mature, moins coincé. J'ai appris de vous la chimie, la passion, la motivation, les erreurs, la vie. Je n'oublierai jamais nos journées de travail, nos soirées bien arrosées. Merci à toi Rodolphe, je suis content d'avoir pu faire mon stage de M2 avec toi. J'ai plus de confiance en moi après avoir fait mon stage avec toi. Ton ouverture d'esprit m'a ouvert les yeux sur plein de choses autres que la chimie. Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi.
- Ma famille qui ne connait rien en chimie ou ce qu'est une thèse, mais qui ne cesse pas de croire en moi. Merci Papa, tes histoires, ton passé m'ont inspiré, cela m'a donné la force pour continuer mon travail. Merci Maman, tu m'as appris ce qu'est le travail, tu m'as appris que tes heures de travail t'importe peu tant que t'as un objectif juste. Merci à ma sœur, et aux autres membres de ma famille que je ne peux pas tous citer dans ces pages limitées, vous m'avez donné la force et un endroit pour y retourner.

Abbréviations

Ac : Acétyle

AIBN : azobisisobutyronitrile

APTS : acide paratoluènesulfonique

Ar : Aryle

BHT : hydroxytoluène butylé

Bn : Benzyle

Boc : *tert*-Butyloxycarbonyle

Btz : Benzo[*d*]thiazol-2-yle

*n*Bu : *n*-Butyle

*t*Bu : *tert*-Butyle

cat. : Quantité catalytique

Cbz : Carboxybenzyle

CCM : Chromatographie sur Couche Mince

mcpba : Acide *m*-chloroperbenzoïque

CSA : Acide camphresulfonique

Cys : Cystéine

DABCO : 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane

DBU : 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène

DCE : 1,2-Dichloroéthane

DCM : Dichlorométhane

DFT : “Density Functional Theory” = La théorie de la fonctionnelle de la densité

DIAD : Azodicarboxylate de diisopropyle

DIPEA : *N*,*N*-Diisopropyléthylamine

DMAP : 4-*N*,*N*-Diméthylaminopyridine

DME : 1,2-Diméthoxyéthane

DMF : *N*,*N*-Diméthylformamide

DMPU : 1,3-Diméthyltétrahydro-(1*H*)- pyrimidin-2-one

DMSO : Sulfoxyde de diméthyle

DPPA : Azoture de diphénylphosphoryle

Elim : élimination

eq. : Équivalent

Et : Éthyle

GP : Groupe protecteur

HDS : hydroxysulfone

Het : Hétérocycle

HMDS : Hexaméthyldisilazane

HMPA : Hexaméthylphosphoramide

HRMS : Spectrométrie de masse haute résolution

IR : Infrarouge

$LiAlH_4$: Tétrahydruroaluminate de lithium

LDA : Diisopropylamidure de lithium

Li/Na/KHMDS : Bis(triméthylsilyl)amidure de lithium/sodium/potassium

Me : Méthyle

Ms : Mésyle

MW : "Microwave" = Micro-ondes

NHS : *N*-Hydroxysuccinimide

NMP : *N*-Méthyl-2-pyrrolidone

NOESY : "nuclear Overhauser effect" = effet nucléaire Overhauser

Nu ou Nu- : Nucléophile

PDC : Dichromate de pyridinium

Ph : Phényle

PMP : *p*-Méthoxyphényle

ppm : Partie par million

*i*Pr : *iso*-Propyle

Ptz : 1-Phényl-1*H*-tétrazol-5-yle

Pyr : Pyridin-2-yle

Rdt : Rendement

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

sat. : Saturé

t.a : Température ambiante

TBAB : Bromure de tétra-*n*-butylammonium

TBAI : Iodure de tétra-*n*-butylammonium

TBS/TBDMS : *tert*-Butyldiméthylsilyle

TBDPS : *tert*-Butyldiphénylsilyle

TES : Triéthylsilyle

Tf : Triflyle = trifluorométhanesulfonyle

TFA : Acide trifluoroacétique

TFAA : Anhydride trifluoroacétique

THF : Tétrahydrofurane

TIPS : Triisopropylsilyle

TLC : thin layer chromatography

TMS : Triméthylsilyle

tol : Toluène

Tr. : Trityle

Ts : Tosyle = *p*-toluènesulfonyle

TS : transition state

Résumé

Les « -izidines », motifs bicycliques azotés fusionnés, sont présents dans de nombreux alcaloïdes. Pour accéder à ces structures, la formation de la liaison C=C *exendo* est une méthode de choix. L'application de la réaction de Julia-Kocienski intramoléculaire sur des imides permettrait d'obtenir des enamides portant la liaison C=C *exendo*.

Notre équipe s'est intéressée depuis 2005 à l'application de la réaction de Julia-Kocienski les lactones, et plus récemment, aux lactames *N*-acylés. Dans la continuité des travaux précédents, cette thèse décrit l'application de la réaction de Julia-Kocienski intramoléculaire sur les imides pour former des enamides. Cette réaction permet d'obtenir tous les motifs « -izidine » tels que le pyrrolidizine, l'indolizidine ou le quinolizidine. Selon les conditions réactionnelles, il est possible d'obtenir les enamides ou les vinylsulfones. Pour ces deux types de réactions, les résultats obtenus peuvent être classés en fonction des groupements présents sur les imides

L'étude mécanistique par les calculs de DFT, en collaboration avec Dr. Lionel Perrin, montre que l'effet stérique ou électronique des groupements sur les imides peut influencer les résultats de la formation des enamides ou des vinylsulfones.

Afin d'illustrer la méthodologie de la réaction de Julia-Kocienski intramoléculaire sur les imides, un analogue *oxo* du FR901483 a été choisi comme une cible de la synthèse totale. Les réactivités différentes de celles observées dans la littérature des groupements présents sur les intermédiaires nous ont conduit à appliquer d'autres alternatives à littérature. Ce phénomène pourrait bien être lié à l'interaction entre les groupements sur une espace moléculaire restreint.

Mots-clés : Julia-Kocienski, intramoléculaire, enamide, imide, vinylsulfone, sulfone hétérocyclique, DFT, mécanisme, FR901483,

Abstract

"-Izidines" units are nitrogen-fused bicyclic scaffolds found as structural subunits of many alkaloids. One of the powerful methods for accessing these structures is the formation of an *exendo* C=C bond. The extension of the intramolecular Julia-Kocienski reaction to imides would allow this strategic bond formation.

Our group has a long-standing interest in the application of the Julia-Kocienski reaction on lactones, and more recently, to N-carboxylated lactams. In line with previous efforts, the work presented herein details the syntheses of enamides *via* the application of the intramolecular Julia-Kocienski reaction on imides. This new method enables us to obtain different "-izidine" units such as pyrrolizidines, indolizidines, and quinolizidines. Depending on the reaction conditions, it is possible to obtain either the enamides or the vinylsulfones. In both reactions, the substituents present on the starting imides can affect the outcome.

A computational mechanistic study, in collaboration with Dr. Lionel Perrin, shows the steric and electronic effects of the imide functional group and the substituents, which influence the results of the formation of the enamides and vinylsulfones.

With the objective of applying this new methodology towards the total synthesis of natural products, we performed studies towards the synthesis of the *oxo*-analog of FR901483 and the natural product itself. During our synthesis, a number of unexpected reactivities of the functional groups present on the molecule were observed. This phenomenon led us to apply different methods from those in the literature.

Keywords: Julia-Kocienski, intramolecular, enamide, imide, vinylsulfone, sulfone, DFT, mechanistic study, FR901483.

Table des Matières

Remerciements 5

Abbréviations 7

Résumé 10

Abstract 12

Introduction générale 16

Chapitre 1 L'oléfination de Julia-Lythgoe et de Julia-Kocienski 21

I- La réaction de Julia-Lythgoe (dite classique) 21

I.1. L'addition nucléophile des carbanions de sulfone sur les carbonyles 22

I.2 Les différentes voies d'élimination pour obtenir la double liaison C=C 23

I.3 Limites 28

II- La réaction de Julia-Kocienski (dite modifiée) 28

II.1 Le mécanisme 29

II.2 Les hétérocycles 30

II.3 La stéréosélectivité empirique 35

III- Utilisation de la réaction Julia-Kocienski sur les lactones et les lactames 42

III.1 L'extension aux lactones 42

III.2 L'application sur les amides *N*-protégés 47

Chapitre 2 Application de la réaction de Julia-Kocienski aux imides 50

I- Synthèses d'énamides par l'application de la réaction de Julia-Kocienski intramoléculaire sur les imides 50

I.1 Etude de la réaction de Julia-Kocienski intermoléculaire sur les imides. 50

I.2 Optimisation de la réaction intramoléculaire dans le système indolizidine 55

I.2.3 Optimisation de la 2ème étape 60

I.2.4 Etendue et limites de la réaction 63

II- Synthèses de vinylsulfones indolizidines et quinolizidines 66

II.1 Cas où la reconversion est importante 70

II.2 Cas ou l'intermédiaire est peu ou pas réactif. ... 71
III- Découverte d'une nouvelle réaction ... 72
III.1 A la recherche du produit secondaire ... 72
III.2 Mise en évidence d'un mécanisme radicalaire ... 73
III.3 Mécanisme proposé ... 74
III.4 Etendue de la réaction ... 76
IV- Conclusions ... 80
Chapitre 3 Etudes mécanistiques de la réaction de Julia-Kocienski ... 82
I- Introduction : Le mécanisme de la réaction de Julia-Kocienski sur les aldéhydes et cétones ... 82
I.1 L'étape d'addition : La rétroaddition et la réactivité relative des β-hydroxysulfones 84
I.2 Le réarrangement de Smiles ... 88
I.3 L'élimination désulfinative ... 91
I.4 La stéréosélectivité : interprétations mécanistiques ... 97
I.5 Conclusion ... 111
II- Les résultats théoriques obtenus pour la réaction de Julia-Kocienski intramoléculaire sur les imides ... 113
II.1 Mécanisme de la réaction de Julia-Kocienski : imide vs dicétone ... 114
II.2 Comparaison de réactivité : le rôle de gemdiméthyl ... 120
II.3 Les calculs DFT pour les cas exceptionnels ... 127
II.3.1 Comparaison de réactivité : formation de pyrrolizidine (cas 5/5) vs formation d'indolizidine en formant un cycle à 5 chaînons (cas 6/5) ... 127
II.3.2 Etude de la formation difficile de certaines vinylsulfones. ... 128
III- Conclusion ... 132
Chapitre 4 Vers la synthèse totale d'un analogue oxo du FR901483 ... 134
I- Le FR901483 et son analogue oxo ... 134
I.1 FR901483 et quelques synthèses totales ou formelles récentes ... 134
II- Vers la synthèse du FR901483 ... 152

II.1 Analyse rétrosynthétique 152
II.2 Homologation en C3 155
II.3 Substitution en C_6 159
III- Introduction de l'azote en C_5 160
III.1 Réaction de Mitsunobu 160
III.2 Substitution nucléophile S_N2 161
III.3 Préparation d'une amine et formation d'imide à partir d'anhydride 163
IV- Introduction du benzothiazolyl sulfure et réduction de l'hémiacétal en diol 165
IV.1 Tentatives de réduction du lactol déprotégé 165
IV.2 Protection sélective du C_2, puis réduction du C_1 167
V- Conclusion 170
Conclusion générale et Perspectives 176
Experimental Section 179
Références 226

Introduction générale

Les alcaloïdes sont des composés organiques naturels azotés et basiques.[1] Ils sont présents chez les organismes vivants. Cependant, le terme « alcaloïde » n'est pas appliqué aux acides aminés, aux protéines ou encore aux aminoglycosides. Les alcaloïdes peuvent être extraits des plantes, des animaux, des insectes ou des micro-organismes comme des bactéries. La source d'alcaloïdes la plus exploitée est le végétal. Environ de 40% de familles végétales produisent des alcaloïdes.

De nos jours, la définition des alcaloïdes n'est pas la même selon les domaines. En science de la vie/nutrition, les scientifiques ont tendance à définir tous les composés azotés toxiques comme des alcaloïdes.

Plusieurs études sur la synthèse d'alcaloïdes terrestres (plantes, micro-organismes, animaux) ont été réalisées. Quant aux alcaloïdes d'origine marines, peu de résultats ont été obtenus en raison des difficultés expérimentales.[1] Les études réalisées par différents équipes permettent de décrire globalement les voies de biosynthèse de certains groupes d'alcaloïdes comme la Nicotine.

La classification des alcaloïdes peut être faite selon les relations structurales ou biogénétiques. Dans la première édition du Dictionnaire des Alcaloïdes, les groupes d'alcaloïdes, notamment ceux qui sont issus des plantes, sont classés selon leurs origines biogénétiques. Par exemple, les alcaloïdes de groupe pipéridine sont, pour la plupart biosynthétisés à partir de la lysine. Au fil des études, d'autres alcaloïdes issus de micro-organismes et d'origine marine ont rendu moins évidente cette classification. On peut citer l'exemple de la Coniine qui est un alcaloïde du groupe pipéridine qui est biosynthétisé à partir d'acide 3,5,7-trioxooctanoïque.

Dans le cadre de ce projet, seulement les structures de type pyrrolizidine, indolizidine et quinolizidine sont considérées (Figure 1). Ces trois groupes sont souvent regroupés comme des alcaloïdes « -izidines ». Ils sont trouvés dans différentes sources : souvent des plantes *Senecio* pour des pyrrolizidines ; des animaux amphibiens pour les indolizidines ; des plantes de la famille des *Fabaceae* pour les quinolizidines.[1] Ce sont des composés de structure bicyclique fusionnée. Des fonctions chimiques différentes peuvent être présentes sur chaque cycle. Ces composés ont des activités biologiques intéressantes qui suscitent l'intérêt des groupes de synthèse totale. Il est intéressant de noter que les motifs pyrrolizidines, indolizidines et quinolizidines sont aussi présents dans d'autres alcaloïdes. Par exemple, la Cephalocyclidine A contient deux cycles à 5 chaînons fusionnés (Figure 2). Dans le

FR901483, le motif indolizidine fait partie du système azatricyclique. Un système de type quinolizidine est présent dans le Lycopodine, l'alcaloïde du groupe lycopodium. Cette variété de structure de motifs « -izidine » a attiré l'attention de nombreuses équipes de recherches. Ainsi, différentes méthodes permettant de construire ces squelettes ont été rapportés (Schéma 1).

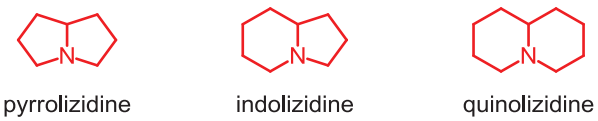


Figure 1: Les motifs pyrrolizidine, indolizidine et quinolizidine

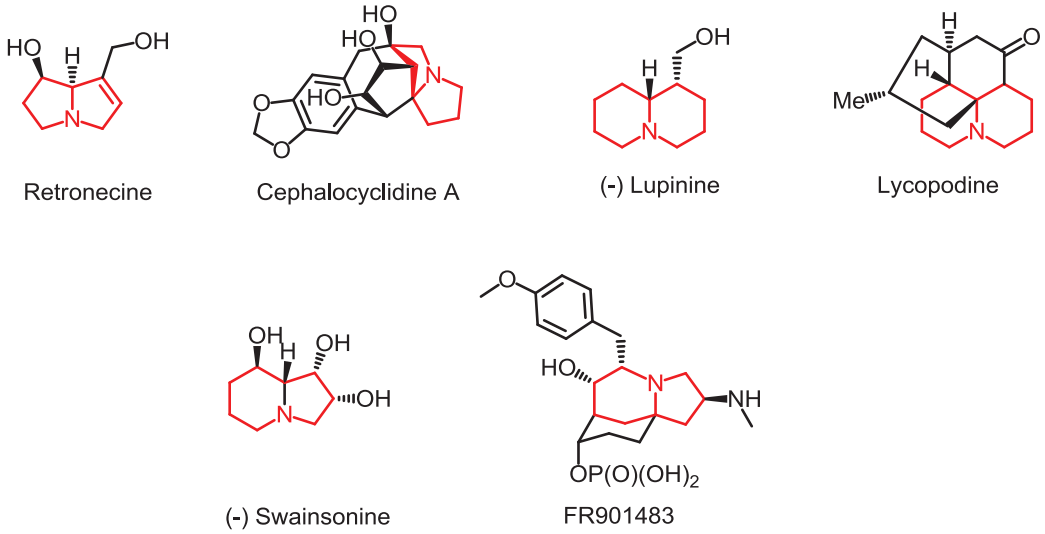


Figure 2: Les alcaloïdes contenant des motifs pyrrolizidine, indolizidine et quinolizidine

Une stratégie classique consiste à construire le bicycle *via* la formation de la liaison C-N. Plusieurs méthodes existantes permettent de réaliser cette transformation, comme l'amination réductrice,[2] la substitution nucléophile[3] ou la réaction de Mitsunobu.[4] La formation de liaisons C-C est aussi très exploitée. Dans cette stratégie, la construction de liaison C_1-C_2 ou C_6-C_7 est réalisée par la métathèse,[5] par réactions radicalaires[6] ou encore par les réactions de couplages métallocatalysées (Pd, Ru).[6] La construction des liaisons *exendo* C_1-C_{8a} ou C_8-C_{8a} est aussi étudiée (Schéma 1). Cette transformation pourrait être intéressante lors de la construction d'un système polycyclique fusionné. Deux méthodes souvent utilisées sont la cyclisation *via* l'iminium ou les réactions radicalaires.[6]

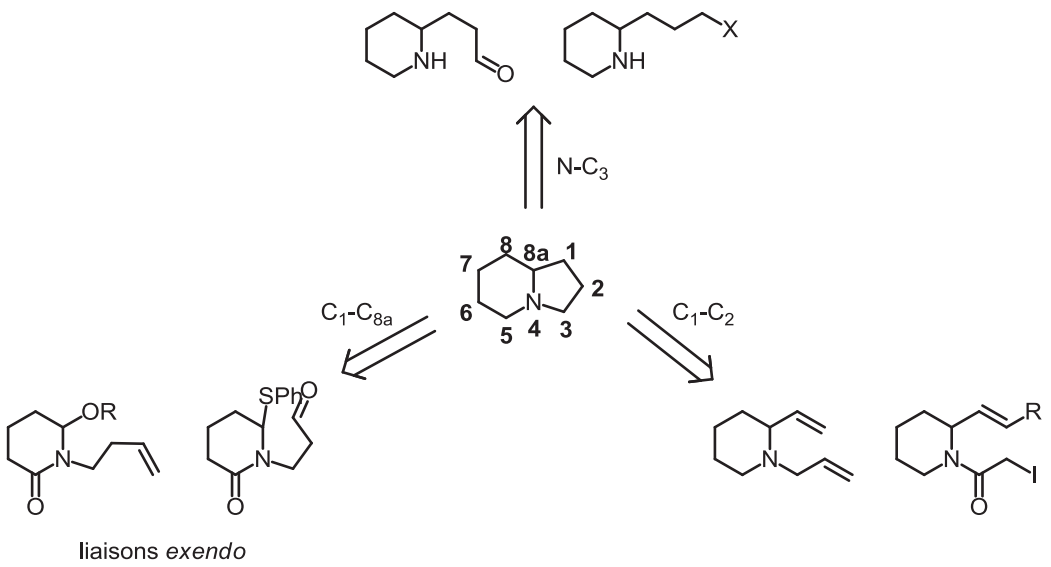


Schéma 1: Les déconnexions possibles pour l'accès aux indolizidines

Selon cette stratégie de construction des liaisons *exendo*, quelques exemples d'utilisation d'imides sont rapportés comme la cyclisation avec le diiodure de samarium,[7] cyclisation de Dieckmann en présence d'agents silylants,[8] ou encore la cyclisation catalysée au titane (Schéma 2).[9] Cependant, ces méthodes forment préférentiellement l'hémiaminal. Un seul exemple montre l'obtention directe de l'énamide.[7] Toutefois, la méthode développée par Ha et coll. utilise le diiodure de samarium et donne aussi un mélange de régioisomère de la liaison C=C.[7] Cet inconvénient est expliqué par le fait que la double liaison C=C est formée *via* la déshydratation de l'hémiaminal correspondant. Pour ces raisons, l'utilisation de la réaction de Julia-Kocienski permettrait la formation régiospécifique de la liaison C=C. L'énamide, un groupement polyvalent, donnera accès à d'autres fonctionnalisations telles l'hydrogénation, l'addition électrophile, la réaction de Prins, etc.

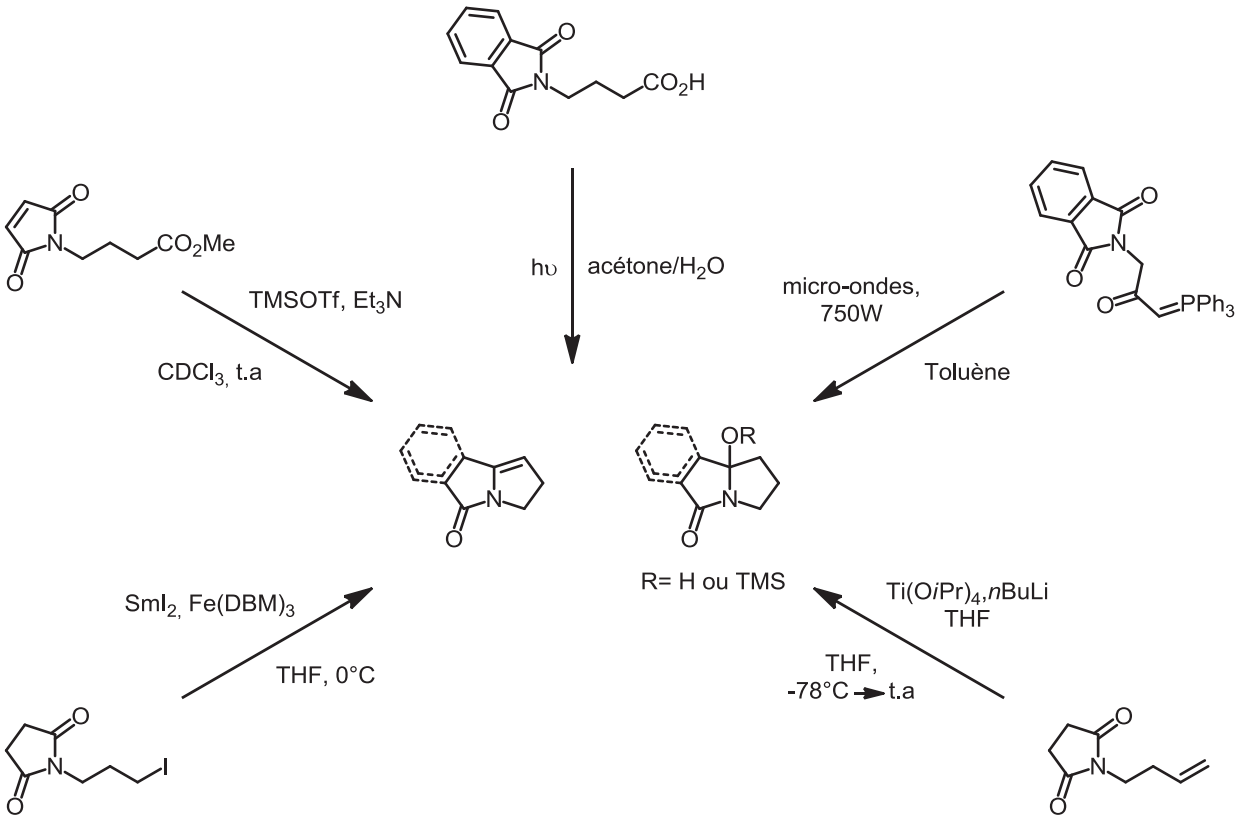


Schéma 2: Différentes synthèses du motif pyrrolizidine à partir d'imide par formation de liaison *exendo*

En 2014, Pohmakotr et coll. ont rapporté une méthode similaire à la réaction de Julia-Lythgoe. Les auteurs ont employé un phénylsulfoxide pour former le vinylsulfoxide *via* l'addition nucléophile du carbanion en α de sulfoxide et la déshydratation. La réduction du vinylsulfoxide donne l'enamide correspondant avec un rendement total de 37% (Schéma 3).[10]

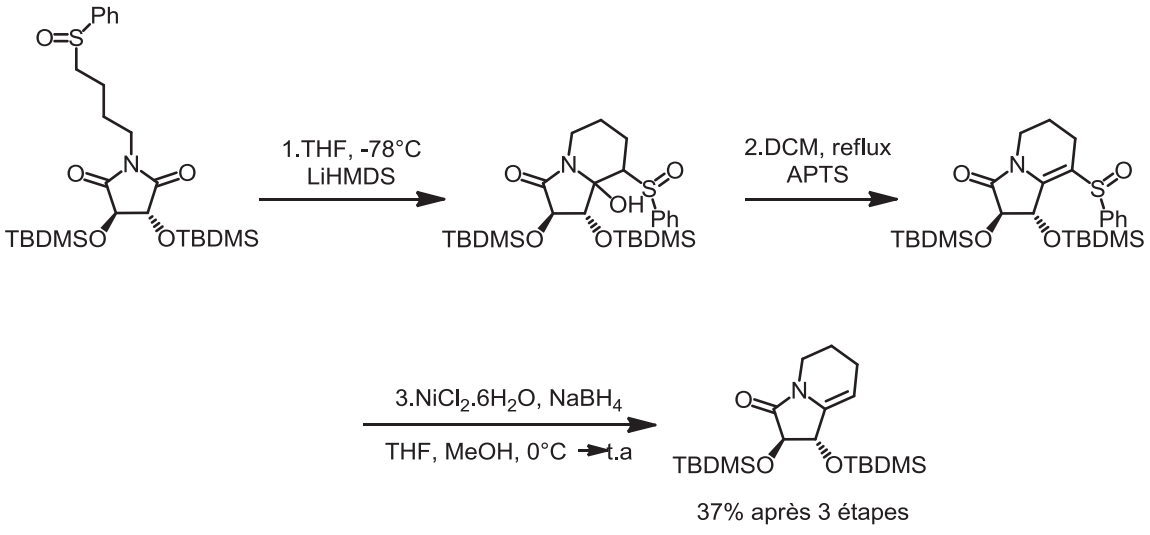


Schéma 3: Synthèse d'énamide de Pohmakotr et coll.

Certains exemples existent sur la formation d'un groupement polyvalent comme l'énamide. Cependant, ils ne permettent pas une obtention plus directe de ce dernier. Pour cette raison, avec les connaissances au sein de l'équipe sur la réaction de Julia-Kocienski, l'application de cette réaction sur les imides pour former des énamides sera un nouvel outil synthétique intéressant. Une étude mécanistique de cette réaction permettra d'avoir une connaissance plus importante, notamment sur la différence entre la réaction de Julia-Kocienski sur les aldéhydes-cétones et sur les imides. Avec ce nouvel outil synthétique, les synthèses des alcaloïdes comportant les motifs « Izidine » seront envisageables.

La première partie de cette thèse est consacrée à la bibliographie de l'oléfination de Julia. De la réaction de Julia-Lythgoe à celle de Julia-Kocienski, les différents aspects de ces réactions seront présentés. Les deux étapes importantes pour la réaction Julia-Lythgoe seront discutées : l'addition nucléophile et la formation de la double liaison C=C. Le contrôle empirique de la stéréochimie dans la réaction de Julia-Kocienski sera aussi discuté dans ce chapitre.

Les résultats présentés dans le chapitre 2 montreront l'extension de la réaction de Julia-Kocienski intramoléculaire sur les imides. La réaction s'avère être efficace sur différents systèmes. Elle permet de construire facilement des énamides cycliques et elle pourrait être appliquée à des synthèses totales. Au cours de cette étude, deux autres réactions ont aussi étudiées : la formation des vinylsulfones et la substitution radicalaire des sulfones.

Le chapitre 3 détaillera l'aspect mécanistique du stéréocontrôle observé dans la littérature de la réaction de Julia-Kocienski. Ce chapitre rapportera aussi les résultats théoriques de notre étude mécanistique sur l'application de la réaction de Julia-Kocienski intramoléculaire sur les imides. Cette étude permet d'approfondir notre compréhension sur cette réaction.

Dans le chapitre 4, les résultats vers la synthèse totale du FR901483 et de son analogue *oxo* seront présentés. Les différentes étapes seront détaillées avec leurs problématiques et les solutions apportées.

Finalement, les données expérimentales de ces projets seront détaillées dans la partie expérimentale.

Chapitre 1 L'oléfination de Julia-Lythgoe et de Julia-Kocienski

Plusieurs méthodes existent pour la formation de doubles liaisons carbone-carbone à partir de dérivés carbonylés.[11] Les réactions de Julia permettent cette transformation avec une variété de substrats ainsi que de conditions employées. Cependant, il a fallu attendre jusqu'en 2005 pour la première extension de la réaction de Julia-Kocienski sur des dérivés carbonylés autres que les aldéhydes ou les cétones. Dr. David Gueyrard a mis au point, en 2005, une méthode pour former la double liaison carbone-carbone à partir de lactones.[12] Dans la continuité de ce projet, nous avons étudié l'application de cette réaction sur les imides.

La synthèse d'alcènes en deux étapes à partir des phénylsulfones et des aldéhydes et cétones remonte à 1973 dans les travaux publiés par l'équipe de Marc Julia.[13] Puis en 1991, l'équipe de Sylvestre Julia a rapporté une méthode plus pratique afin d'accéder à diverses oléfines en une seule étape.[14]

I- La réaction de Julia-Lythgoe (dite classique)

L'équipe de Marc Julia a rapporté en 1973 la première synthèse d'oléfines à partir des phénylsulfones.[13] Cette méthodologie permet d'obtenir des alcènes avec des rendements globaux de l'ordre de 80%. Dans les années suivantes, de nombreuses contributions de Basil Lythgoe au développement de cette réaction lui ont valu d'avoir son nom être associé à la réaction : l'oléfination de Julia-Lythgoe.[15] Cette synthèse passe par deux étapes importantes : l'addition nucléophile de sulfones sur des aldéhydes ou des cétones ; puis l'élimination réductrice pour former la double liaison carbone-carbone (Schéma 4).

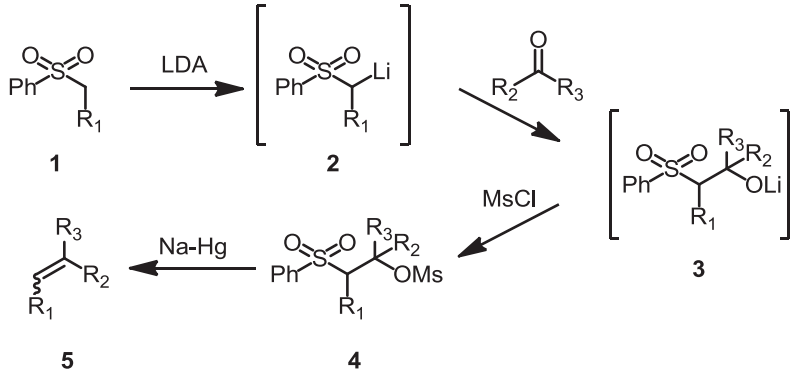


Schéma 4: La réaction de Julia-Lythgoe

Les sulfones sont facilement accessibles après seulement deux étapes : couplage entre un thiol et un dérivé halogéné, puis l'oxydation du thioéther obtenu en sulfone correspondante (Schéma 5).[16]

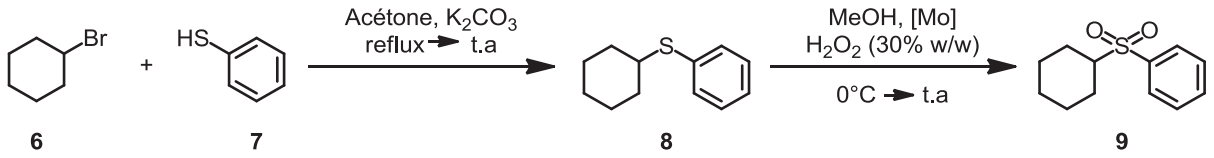


Schéma 5: Préparation de phénylsulfone

I.1. L'addition nucléophile des carbanions de sulfone sur les carbonyles

Les sulfones ont déjà été utilisées comme sources de carbanions bien avant 1973, date de la découverte de la réaction de Julia classique. En effet, en 1952, Field et coll. ont rapporté l'obtention des hydroxysulfones par l'addition nucléophile de l'anion de la méthylphénylsulfone sur le benzaldéhyde.[17,18] Dans leurs travaux, la méthylphénylsulfone est traitée avec le bromure d'éthyl magnésium, un réactif de Grignard, pour former le carbanion correspondant. Puis, ce dernier va s'additionner sur le benzaldéhyde pour former l'hydroxysulfone (Schéma 6).[17] Cette réaction semble fonctionner aussi bien sur un aldéhyde aliphatique comme l'acétaldéhyde que sur les cétones comme l'acétone ou la diisopropylcétone. L'utilisation d'une sulfone aliphatique comme la diméthylsulfone ne donne pas des résultats comparables aux phénylsulfones. Selon les auteurs, la diméthylsulfone pourrait subir une di-déprotonation pour donner le di-anion.[18]

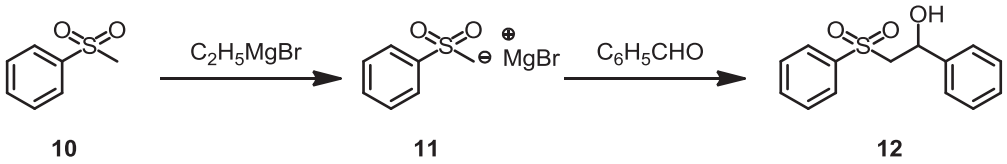


Schéma 6: Addition nucléophile d'anion de sulfones

Cependant, il est important de noter que la β-hydroxysulfone peut subir une rétroaddition. En effet, dans leurs travaux réalisés en 1952, Field et coll. ont montré la reversion de l'hydroxysulfone en sulfone et en aldéhyde sous l'action de l'hydroxyde de potassium.[17] L'addition de l'anion de la sulfone sur un dérivé carbonylé peut donc être considérée comme étant réversible, particulièrement en absence d'un métal fortement oxophile.

Buchanan et coll., en 1964, ont montré que l'addition du bromure de p-tolylsulfonylmethylmagnésien sur les aldéhydes α,β-insaturés donne le produit d'addition -1,2 avec un rendement de 90-94% (Schéma 7).[19] Ce bon rendement tend à s'effriter dans les réactions avec certaines cétones α, β-insaturés. En effet, l'addition du magnésien de la sulfone sur la *trans*-4-phenyl-3-buten-2-one donne le produit d'addition -1,2 avec un rendement de 67%. Malgré cette exception, les magnésiens de sulfones ont tendance à favoriser l'addition -

1,2 plutôt que l'addition –1,4. Une tentative pour obtenir le produit d'addition –1,4 en utilisant une quantité catalytique de chlorure de cuivre (I) semble avoir échoué.

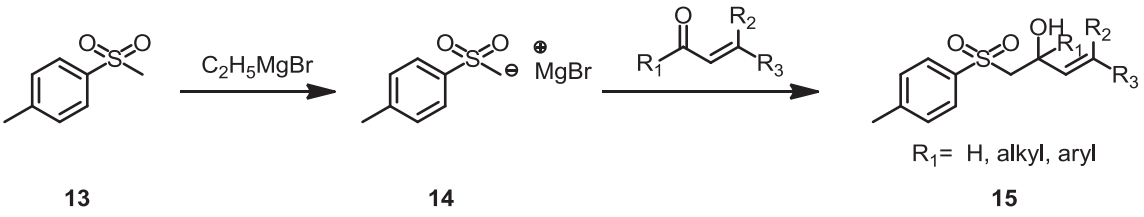


Schéma 7: Addition nucléophile de sulfones sur des dérivés carbonylés α,β-insaturés

Lythgoe et Kocienski, dans leurs travaux en 1978, ont utilisé presque exclusivement une base lithiée, le *n*-BuLi pour former des sulfones lithiées.[20] Cela est dans le but d'éviter les additions-1,4 sur les dérivés carbonylés α, β-insaturés. Cependant, avec une base lithiée dans le cas de composés énolisables, tels que le *n*-heptanal, les rendements sont faibles voire nuls en raison de la compétition entre la déprotonation en α du carbonyle et la déprotonation de la sulfone. Ce problème pourrait, toutefois, être surmonté en utilisant les magnésien de sulfones.

I.2 Les différentes voies d'élimination pour obtenir la double liaison C=C

La formation de doubles liaisons C=C à partir des β-hydroxysulfones peut être réalisée par différentes voies. La première voie consiste à l'obtention des vinylsulfones via la déshydratation de β-hydroxysulfones. Cette transformation est décrite dans la littérature par différentes équipes. Les conditions de déshydratation sont diverses, et souvent drastiques. Une deuxième manière de former des doubles liaisons C=C est l'oléfination directe. D'une manière générale, cette transformation est une réduction des β-hydroxysulfones. Cette réduction peut être effectuée sur ces dernières ou sur ces dérivés tels que des esters, ou bien sur les vinylsulfones.

Les β-hydroxysulfones formées peuvent être déshydratées pour donner les vinylsulfones correspondantes.[17–19] Différentes méthodes existent pour obtenir ces dernières, soit par un traitement avec de l'acide phosphorique chaud, soit par une transformation en sulfone halogénée et déshydrohalogénation.[17,18] (Schéma 8). Field et coll., dans leur deuxième publication, n'ont pas obtenu de bons résultats de déshydratation de β-méthyl-β-hydroxy-méthyltolylsulfone.[18] Buchanan et coll., de leur côté, ont observé la déshydratation pendant l'évaporation des solvants à pression atmosphérique.[19] L'équipe de Marc Julia, quant à eux, a obtenu de bons résultats en employant à froid l'oxychlorure de phosphore dans la pyridine. Cependant, cette transformation semble être substrat-dépendante. Les vinylsulfones, tout comme les β-hydroxysulfones, sont des précurseurs importants pour la formation d'oléfines.

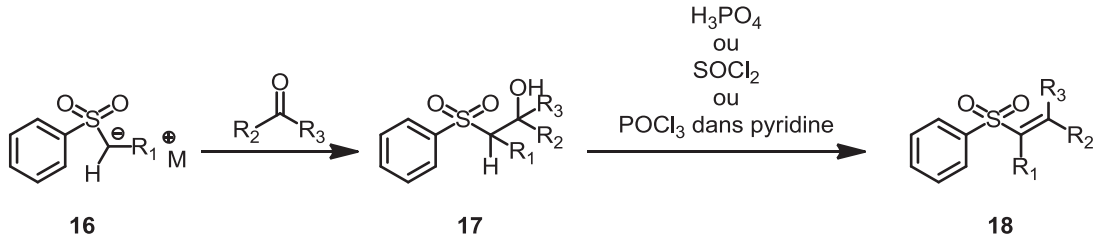


Schéma 8: Déshydratation de β-hydroxysulfones en vinylsulfones

Malgré les études de Field et coll. en 1952, il a fallu attendre jusqu'en 1973 pour que Marc Julia et coll. développent la première synthèse d'oléfines à partir des sulfones.[13] Dans leurs travaux, les alkylphénylsulfones sont déprotonées, non seulement par les réactifs de Grignard, mais aussi par les bases lithiées. Les deux bases donnent de bons rendements en hydroxysulfone. Cependant, dans le cas des sulfones lithiées, il est nécessaire de travailler à basse température afin d'éviter la reconversion vers les produits de départ.

En effet, Julia et coll. ont obtenu des alcènes avec de bons rendements en réduisant les β-hydroxysulfones ou les vinylsulfones correspondantes.[13] Les oléfines pourraient être obtenues par différentes méthodes à partir de vinylsulfones ou de leurs précurseurs, les β-hydroxysulfones. En 1973, Umani-Ronchi et coll. ont réussi à réduire les vinylsulfones en utilisant l'amalgame d'aluminium (Schéma 9).[21] La méthode a été employée avec succès sur différents substrats avec des rendements de 80% à 90%. Cette méthode a été le premier exemple de la synthèse d'oléfines à partir de sulfones. Cependant, le fait de passer par une vinylsulfone rallonge la synthèse. Bien que les vinylsulfones puissent être obtenues en une étape, les conditions pour les obtenir sont souvent drastiques. [13,17,18,21]

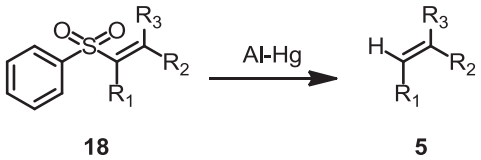


Schéma 9: Réduction de vinylsulfones par l'amalgame d'aluminium

La même année, Julia et coll. ont réussi à obtenir les oléfines *via* la réduction de vinylsulfones, de β-hydroxysulfones et de leurs esters (Schéma 10).[13] La réduction est faite par l'utilisation d'amalgame de sodium. Cette découverte permet d'obtenir des oléfines avec plus de flexibilité puisque nous avons les choix de voies employées. Néanmoins, l'utilisation de l'amalgame de sodium ne donne pas de bons rendements pour certaines hydroxysulfones. Dans le cas des alcènes trisubstitués obtenus à partir de cétones, l'amalgame de sodium

s'avère incompatible car il peut favoriser la rétroaddition.[22] De plus, on peut avoir le risque de la sur-réduction avec l'amalgame de sodium dans le cas d'oléfines conjuguées.[23]

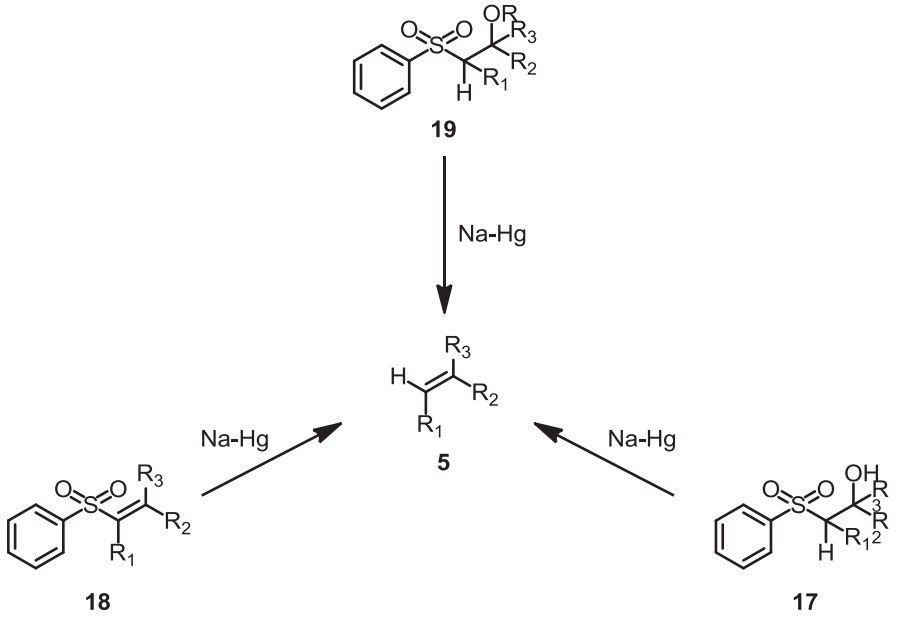


Schéma 10: Elimination réductrice par l'amalgame de sodium

L'utilisation de l'amalgame de sodium permet, toutefois, une bonne stéréosélectivité. En effet, Lythgoe et Kocienski, dans leur publication en 1978, ont observé la formation de l'alcène *E* disubstitué à partir d'un mélange de deux diastéréoisomères d'acétoxysulfones.[20] Lythgoe et coll. ont ensuite proposé le mécanisme pour la réduction des esters de β-hydroxysulfones détaillé dans le Schéma 11. En raison de l'interaction gauche, les espèces **22** et **23** dont les groupements R_1 et R_2 sont en *anti* dans l'état de transition sont plus favorables que leurs homologues *syn*. Toutefois, cette différence énergétique pourrait être moins importante dans le cas de la réduction par le diiodure de samarium. En effet, la haute stéréosélectivité *E* n'a pas été observée quand le diiodure de samarium a été employé pour réduire les acétoxysulfones.[23] En 1995, Keck et coll., ont proposé un autre mécanisme pour expliquer la stéréosélectivité *E* dans le cas de la réduction par l'amalgame de sodium (Schéma 12). Ce mécanisme faire intervenir la formation de la vinylsufone grâce au NaOMe généré par la présence de sodium dans méthanol, puis le radical vinylique **26**, qui peut exister sous deux formes de diastéroisomères *E* et *Z*. En raison de l'équilibre entre ces dernières et que le diastéréoisomère *E* est thermodynamiquement plus stable que son homologue *Z*, les deux

diastéréoisomères vont donner un même produit, l'alcène *E*.[23] Ce mécanisme est supporté par l'observation de la deutération complète du carbone portant la sufone.

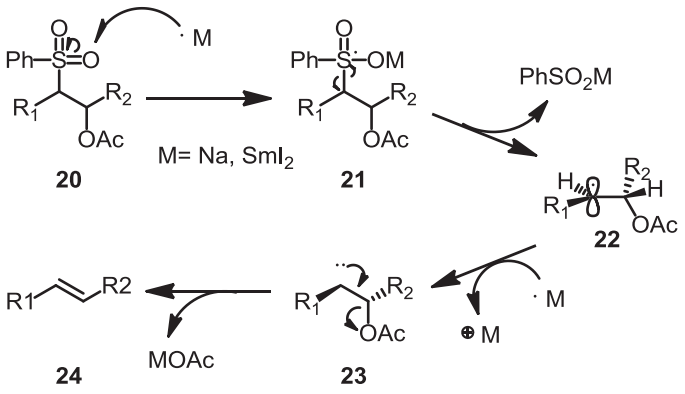


Schéma 11: Mécanisme de l'élimination réductrice proposée par Lythgoe

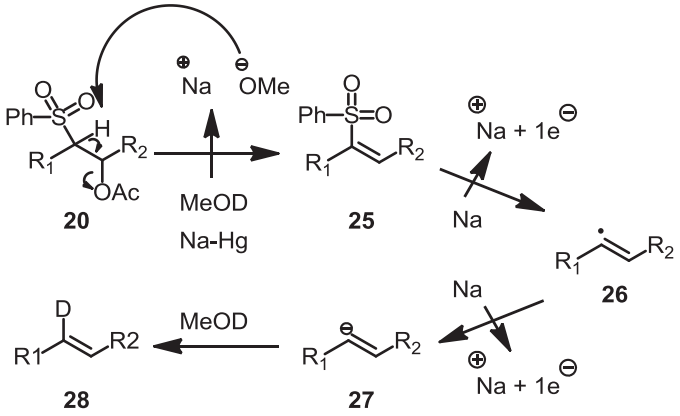


Schéma 12: Mécanisme d'élimination réductrice par amalgame de sodium proposé par Keck

Malgré un bon contrôle de stéréosélectivité qu'offre l'amalgame de sodium, les conditions employées ne sont pas compatibles pour tous les substrats. Ainsi, un autre agent de réduction et des conditions plus neutres ont été développées. Kende et coll., en 1990, ont réussi à remplacer l'amalgame de sodium par le diiodure de samarium.[24] Cependant, l'élimination réductrice directe à partir de la phénylsulfone **30** ne semble pas être efficace par

l'utilisation de diiodure de samarium. Ainsi, Kende et coll. ont développé une nouvelle famille de sulfones, les imidazolylsulfones, pour favoriser l'élimination réductrice de β-hydroxysulfone (Schéma 13).[24]

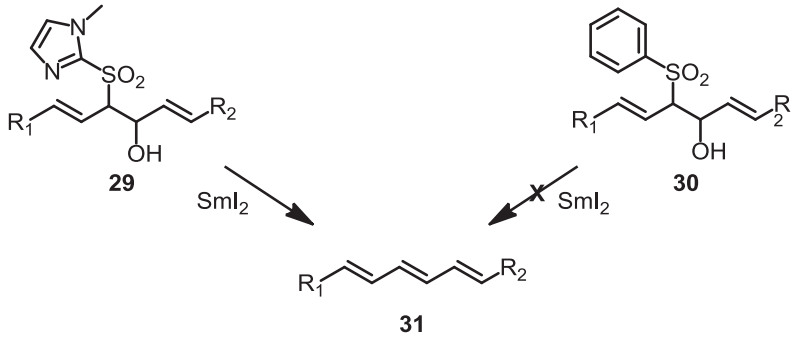


Schéma 13: Elimination réductrice par le diiodure de samarium (Kende)

L'utilisation de diiodure de samarium en présence d'additifs améliore davantage les résultats obtenus. Quand le HMPA ou le DMPU a été employé, l'élimination réductrice par le SmI_2 fonctionne bien sur les vinylsulfones, les β-hydroxysulfones et aussi les β-hydroxysulfones fonctionnalisées.[23,25] Encore aujourd'hui, le rôle exact de ces additifs est inconnu. Néanmoins, il semble que cette méthodologie est substrat-dépendante puisque dans certains exemples, la réduction directe de β-hydroxysulfones ne donne pas de bons résultats.[22,25] Ainsi, il est souvent préférable de réduire les β-hydroxysulfones fonctionnalisées. Initialement, dans les travaux de Marc Julia et coll., les β-hydroxysulfones sont transformées en dérivés mésylés. En raison de la faible stabilité de ces dernières, les esters de β-hydroxysulfones tels que les acétates ou les benzoates sont utilisés. Puis, contrairement à l'amalgame de sodium, en général, l'application de diiodure de samarium sur les acétoxysulfones ne donne pas une haute stéréosélectivité *E*. Il est important de noter que contrairement aux acétoxysulfones, les vinylsulfones correspondantes forment les oléfines avec une haute stéréosélectivité *E,* indépendamment de l'agent de réduction utilisé. On pourrait donc supposer que le mécanisme réactionnel de la réduction par le diiodure de samarium est différent de celui décrit avec l'amalgame de sodium.

I.3 Limites

La réaction de Julia-Lythgoe, au fil de nombreuses études, est devenue une méthode efficace pour la synthèse stéréosélective d'alcènes. Elle présente néanmoins quelques inconvénients

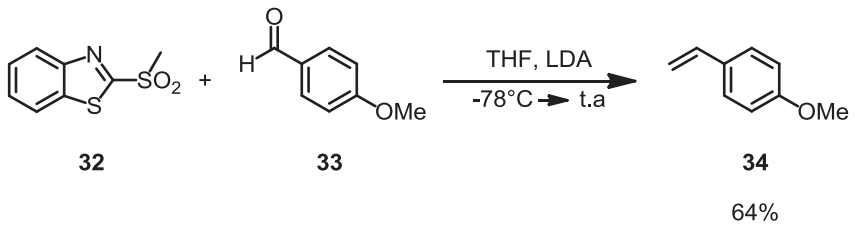
C'est une réaction en trois étapes. Il est souvent nécessaire d'isoler l'intermédiaire β-hydroxysulfone avant la réduction. L'utilisation de l'amalgame de sodium rend cette réaction moins pratique du fait des précautions pendant sa préparation et du traitement des déchets. Cet inconvénient a été surmonté par l'utilisation du diiodure de sodium, mais en présence d'additifs comme DMPU ou HMPA.

En général, une même oléfine trisubstitutée pourrait être obtenue entre un aldéhyde et une sulfone secondaire ou entre une cétone et une sulfone primaire. Cependant, les alcènes trisubstitués sont plus difficilement obtenus à partir des cétones en raison d'une plus grande facilité pour réaliser la rétroaddition. Ce phénomène peut être résolu en réalisant l'élimination réductrice avec SmI_2, et non pas sur β-hydroxysulfone mais sur les esters de β-hydroxysulfones.[22]

D'une manière générale, même si cette réaction favorise la formation d'isomère *E* par rapport à *Z*[20] ; le degré de sélectivité *E/Z* est substrat dépendant. En effet, Lythgoe et coll. ont montré que l'encombrement stérique des substituants situés en position α et α' de la double liaison formée affecte le rapport *E/Z*.[15] Celui-ci diminuera si ces substituants sont moyennement encombrés.

II- La réaction de Julia-Kocienski (dite modifiée)

En 1991, l'équipe de Sylvestre Julia, frère de Marc Julia, a réalisé une oléfination en une étape à partir d'une sulfone.[14] Cette nouvelle réaction a résolu certains inconvénients de la réaction de Julia-Lythgoe : réaction en trois étapes, utilisation d'amalgame de sodium. Puis Kocienski et coll. ont rapporté de nouvelles études et améliorations à cette réaction.[26] Cette réaction est ensuite très employée et étudiée par la communauté chimiste et elle est appelée soit Julia modifiée, soit Julia-Kocienski (Schéma 14).

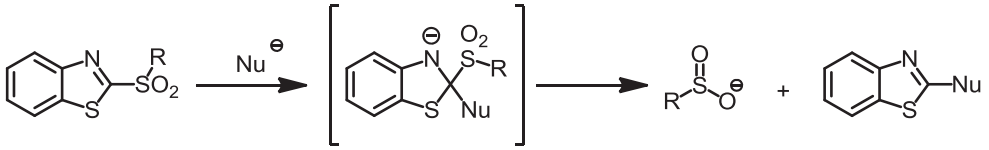


32 **33** **34**

64%

Schéma 14: La réaction de Julia-Kocienski

C'est suite à des travaux nécessitant la préparation de benzo[*d*]thiazol-2-ylsulfones pour accéder à divers acides sulfiniques que l'équipe de Sylvestre Julia a étudié, en 1991, la réactivité des anions lithiés de sulfones, dont l'addition sur les aldéhydes.[14] En effet, les benzo[*d*]thiazol-2-ylsulfones sont depuis longtemps utilisées pour former des sulfinates d'alcanes **37**, précurseurs d'acides sulfiniques, par un l'addition d'un nucléophile sur le carbone *ipso* du groupement benzothiazolyl (Schéma 15). [27,28]



35 **36** **37** **38**

Schéma 15: Préparation de sulfinates par substitution *ipso* de benzo[d]thiazol-2-ylsulfones

S. Julia et coll. ont anticipé que l'alcoolate formé après l'addition de la sulfone sur le carbonyle pourrait jouer le rôle du nucléophile lors de la substitution *ipso* intramoléculaire.[14] Le sulfinate résultant de ce réarrangement serait en mesure de subir une élimination désulfinative spontanée de SO_2 et de l'anion benzothiazolyloxide. La stéréosélectivité ne dépend plus de l'étape d'élimination réductrice à l'amalgame de sodium, et peut donc mener soit à l'alcène *Z*, soit à l'alcène *E*. La stéréosélectivité de la réaction est donc plus complexe, et est discutée en détail dans le Chapitre 3.

II.1 Le mécanisme

Le mécanisme de la réaction de Julia-Kocienski passe par trois étapes : l'addition nucléophile, le réarrangement de Smiles et l'élimination désulfinative (Schéma 16).[14] L'anion lithié est obtenu par l'action d'une base forte, initialement le diisopropylamidure de lithium, sur la sulfone. Le nucléophile **39** ainsi formé s'additionne sur le dérivé carbonylé. Puis, l'alcoolate **40** subit un réarrangement de Smiles. Le benzothiazole est transféré de l'atome de soufre vers l'oxygène du dérivé carbonylé. Ce réarrangement conduit à la formation d'un sulfinate de lithium **42**. Ce dernier va donner la formation de l'alcène **5** par l'élimination d'une molécule de dioxyde de soufre et de l'anion lithié de la benzothiazol-2-one **43**. La présence de la benzothiazol-2-one dans le mélange final est une preuve de ce mécanisme. Ainsi, contrairement aux adduits β-hydroxysulfones de phénylsulfones, ces intermédiaires dans le cas de benzo[*d*]thiazol-2-ylsulfones sont moins faciles à isoler car le réarrangement de Smiles est rapide. Mais aussi, tout comme pour les phénylsulfones, les β-hydroxysulfones de benzo[*d*]thiazol-2-ylsulfones peuvent subir une rétroaddition, notamment dans le cas des sulfones dites stabilisées telles que les sulfones allyliques ou benzyliques.[29] Les aspects

détaillés du mécanisme de cette réaction feront l'objet d'une discussion approfondie du Chapitre 3.

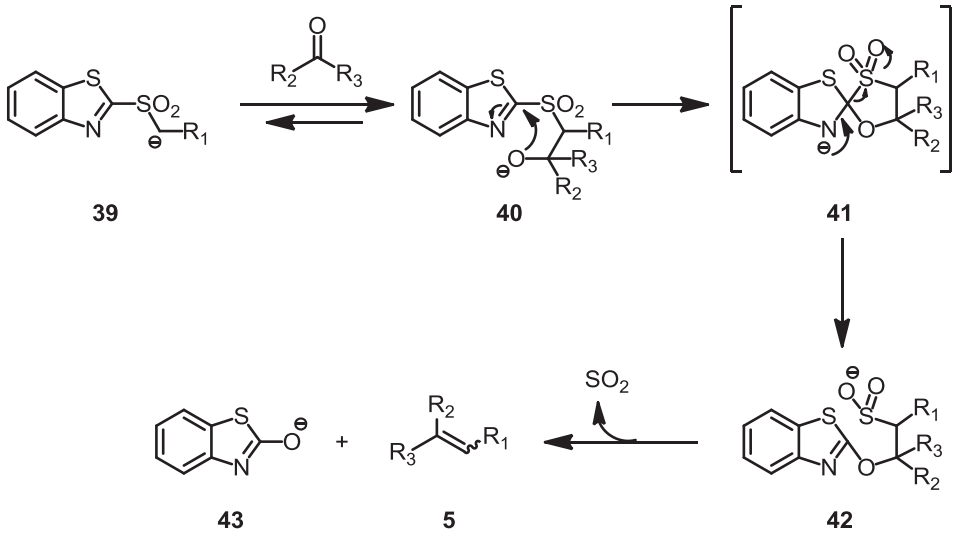
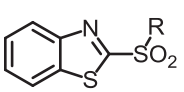


Schéma 16: Mécanisme de réaction de Julia-Kocienski

Durant des années, par la contribution de différentes équipes, d'autres hétérocycles et conditions réactionnelles ont été développés. Ces modifications permettent un meilleur contrôle de résultats réactionnels, particulièrement le rapport *E*:*Z*.

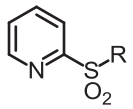
II.2 Les hétérocycles

La différence majeure entre la réaction de Julia-Lythgoe et la réaction de Julia-Kocienski est l'utilisation des sulfones hétérocycliques. Grâce à l'addition *ipso*, les hétérocycles rendent l'oléfination à partir de sulfones plus facile à mettre en œuvre. A ce jour, quatre hétérocycles sont fréquemment utilisés dans la réaction de Julia-Kocienski (Figure 3). Hormis la 1-*tert*-butyl-1*H*-tétrazol-5-ylsulfone, ces sulfones sont facilement accessibles à partir de thiols commerciaux. Les sulfones sont généralement obtenues après deux étapes à partir d'un dérivé halogéné ou tosylé: la substitution nucléophile par le thiolate ; puis le thioéther est oxydé en sulfone par divers agents oxydants, comme l'acide métachloroperbenzoïque, le peroxyde d'hydrogène, le permanganate de potassium.



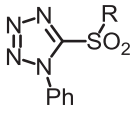
Benzothiazol-2-ylsulfone

35



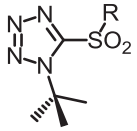
Pyridin-2-ylsulfone

44



1-Phényl-1*H*-tétrazol-5-ylsulfone

45



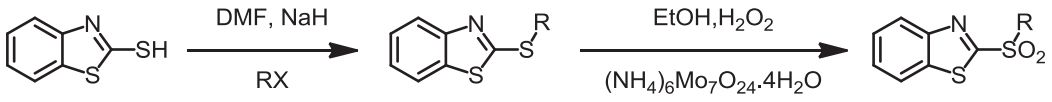
1-*tert*-Butyl-1*H*-tétrazol-5-ylsulfone

46

Figure 3: Principaux hétérocycles utilisés

II.2.1 Le motif benzothiazol-2-yle

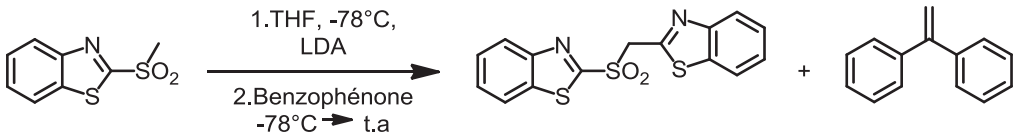
Sylvestre Julia et coll. ont utilisées les benzothiazol-2-ylsulfones (Btz), pour la première fois en 1991 pour des synthèses d'alcènes.[14] Facilement accessibles par *S*-alkylation du 2-mercaptobenzothiazole **47** puis oxydation (Schéma 17),[12] ces sulfones sont les plus utilisées dans les réactions de Julia-Kocienski.



47 **48** **35**

Schéma 17: Synthèse des benzothiazol-2-ylsulfones

Bien qu'elles soient facilement accessibles, ces sulfones présentent certaines limites. En effet, cette méthodologie présente un inconvénient comparé à la réaction de Julia-Lythgoe : l'autocondensation de sulfones lithiées (Schéma 18).[30]



32 **49** **50**

43% 11%

Schéma 18: L'autocondensation de sulfones

En effet, S. Julia et coll. ont majoritairement obtenu le produit d'autocondensation de la sulfone au cours d'une tentative d'oléfination de la benzophénone (produit **49**, Schéma 18).

Cette réaction parasite résulte de l'addition de l'anion de la sulfone sur le carbone *ipso* d'un autre équivalent de sulfone (Schéma 19). Il est possible d'éviter ce problème par une procédure de type Barbier (Schéma 20).[29]

Cette méthode est basée sur l'hypothèse selon laquelle la déprotonation de la sulfone et l'addition nucléophile sur le carbonyle sont plus rapides que l'énolisation du carbonyle et la substitution *ipso*, respectivement. Cette procédure consiste à ajouter la base dans un mélange de sulfone et de dérivé carbonylé. Cependant, la métallation préalable de la sulfone, que l'on appelle la prémétallation, est parfois nécessaire dans le cas des carbonyles complexes ou facilement énolisables.

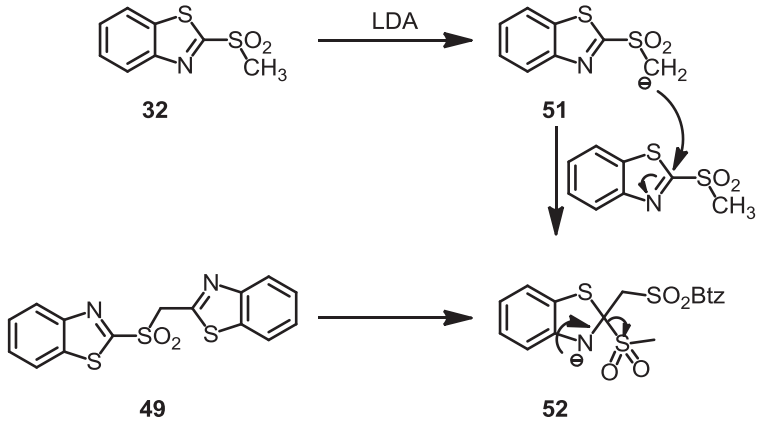


Schéma 19: Mécanisme de l'autocondensation

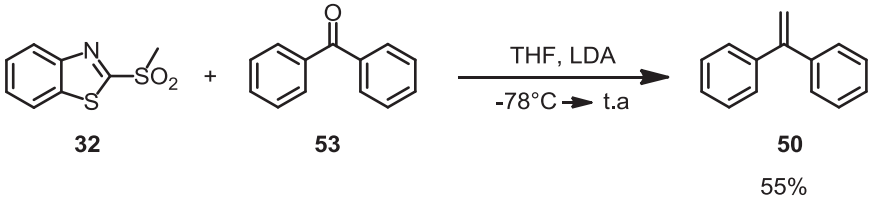


Schéma 20: La procédure de type de Barbier

II.2.2 Le motif pyridin-2-yle

Préparées à partir de la 2-mercaptopyridine (Schéma 21), les pyridin-2-ylsulfones (Pyr), ont été utilisées par Sylvestre Julia et coll.[29,30] Moins sensible à l'autocondensation, l'anion de la sulfone métallée est stable pendant 5 mn à température ambiante avant l'addition d'aldéhydes.[31,32] Par conséquent, la prémétallation est envisageable à basse température même avec *n*BuLi.[29] Cette faible réactivité des carbones *ipso* rend le réarrangement de Smiles plus difficile. Les intermédiaires hydroxysulfones sont plus faciles à isoler que leurs homologues

benzothiazolyl. Cela permet de réaliser la réaction de Julia-Kocienski à température ambiante avec des bases comme le KHMDS.[31,32]

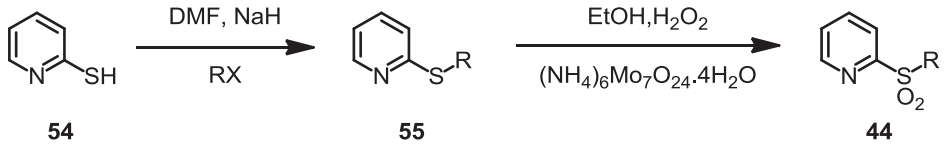


Schéma 21: Synthèse des pyridin-2-ylsulfones

II.2.3 Le motif 1-phényl-1H-tétrazol-5-yle

Développées par Kocienski et collaborateurs en 1998,[26] les 1-phényl-1*H*-tétrazol-5-ylsulfones (Ptz) constituent une alternative aux sulfones Btz. En effet, le carbanion de sulfones Ptz s'expose moins à l'autocondensation. Les sulfones Ptz sont facilement accessibles après deux étapes à partir du thiol commercial (Schéma 22). Le carbone *ipso* est moins sensible à l'autocondensation, le réarrangement Smiles se fait, toutefois, aisément pour les sulfones Ptz.[26] Cette réactivité est probablement due à une répartition équilibrée entre les effets électroniques et les effets stériques de l'environnement autour du C-*ipso*.

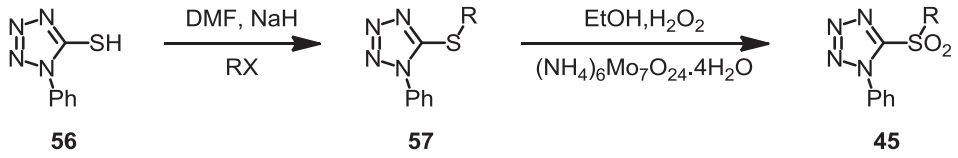


Schéma 22: Synthèse des 1-phényl-1*H*-tétrazol-5-ylsulfones

II.2.4 Le motif 1-phényl-1H-tétrazol-5-yle

Le dernier motif est une variante du motif Ptz. Il s'agit des 1-*tert*-butyl-1*H*-tétrazol-5-ylsulfones (tBt). Développée par Kocienski et collaborateurs en 2000, cette sulfone est moins utilisée par la communauté chimiste.[33] Le thiol correspondant doit être préparé par une réaction entre l'azoture de sodium et l'isothiocyanate de *tert*-butyle **58** (Schéma 23).

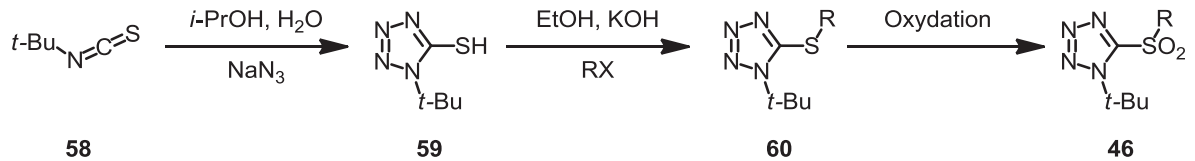


Schéma 23: Synthèse des 1-*tert*-butyl-1*H*-tétrazol-5-ylsulfones

Dans le cas où les sulfones Btz sont sensibles à l'autocondensation, les dérivés du 1*H*-tétrazole sont intéressants : en encombrant stériquement la position 1 par la présence d'un

tert-butyle, le carbone électrophile en position 5 devient moins accessible ; l'autocondensation est particulièrement défavorisée.

I.2.5 Les autres hétérocycles

En 1993, l'équipe de S. Julia a développé la Pyrimidin-2-ylsulfone (Pym) comme une alternative aux sulfones Pyr.[29] Cet hétérocycle donne des résultats complémentaires aux sulfones Pyr (Schéma 24).

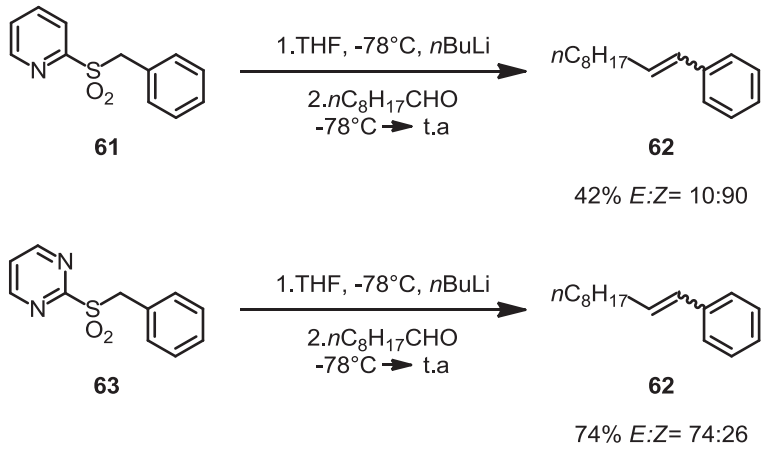


Schéma 24: Stéréosélectivité inversée entre sulfone Pyr et sulfone Pym

Blakemore, en 1999, a rapporté qu'au cours de sa thèse, une faible quantité d'oléfine a été observée en utilisant la même famille de sulfone décrite par Kende en laissant le milieu revenir à température ambiante (Schéma 25).[34]

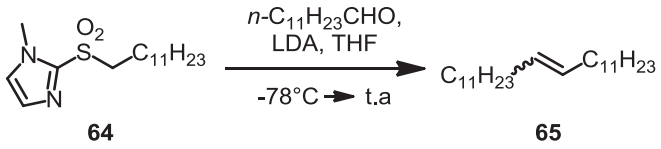


Schéma 25: Obtention de l'oléfine par application des conditions de Julia-Kocienski sur la sulfone de Kende

Outre ces hétérocycles, il y a les 3,5-*bis*(trifluorométhyl)phénylsulfones[35] et les 4-nitrophénylsulfones[36] (Figure 4)qui réagissent *via* le même mécanisme que les hétérocycles mentionnés ci-dessus. Dans ce cas, les phénylsulfones portent des groupements électroattracteurs sur le phényle afin de permettre la substitution *ipso*.

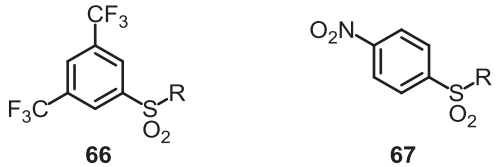


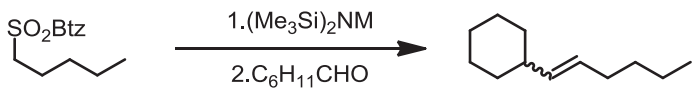
Figure 4: Les phénylsulfones développées pour la réaction de Julia-Kocienski

II.3 La stéréosélectivité empirique

La modulation de la stéréosélectivité est un avantage majeur de la réaction de Julia-Kocienski par rapport à la réaction de Julia-Lythgoe. En effet, la stéréosélectivité *E*:*Z* pourrait être contrôlée par les contre-ions, les solvants, les hétérocycles ou encore les additifs. Seuls les résultats expérimentaux empiriques seront présentés ici, la rationalisation mécanistique de ces résultats sera présentée dans le Chapitre 3.

II.3.1 L'effet de contre-ions

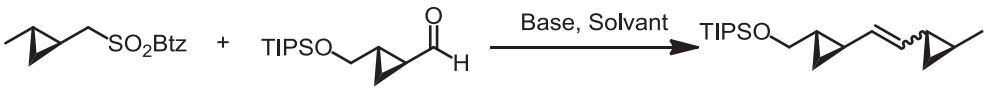
A la découverte de la réaction de Julia-Kocienski, le LDA est utilisé comme base pour déprotoner les sulfones. Cependant, pour certains carbonyles, l'utilisation d'une base forte comme LDA dans les conditions de type Barbier s'avère incompatible.[37] La solution est soit de réaliser une pré-métallation qui peut causer l'autocondensation, soit d'utiliser une base moins forte comme le LiHMDS. Par ailleurs, d'autres bases silylées ont été testées pour la réaction de Julia-Kocienski comme le NaHMDS ou le KHMDS.[26,38] Les contre-ions peuvent affecter les résultats finaux. Cependant, l'effet de contre-ions n'est pas déterminant dans la majorité des cas. Kocienski et coll. en 1998 ont réalisé une étude pour déterminer le rôle de contre-ions.[26] Pour les sulfones Btz, dans certains solvants polaires et coordinants comme Et_2O et DME, le rapport *E*:*Z* s'améliore légèrement en faveur de l'alcène *E* quand on descend du lithium au potassium. Un effet inverse est alors observé avec le THF (Tableau 1). Pourtant, en 1996, Charrette et coll. ont observé un effet de contre-ions plus marquant sur le rapport *E*:*Z* dans le cas de sulfones Btz.[38] Ils ont montré que le NaHMDS favorise l'isomère *Z* par rapport au KHMDS dans le toluène (Tableau 2). Toutefois, l'effet de contre-ions semble plus marquant pour les sulfones Ptz que ses homologues Btz.[26] En effet, indépendamment du solvant, le rapport *E*:*Z* du produit **69**, dans le cas de sulfones Ptz, en allant du lithium au potassium le rapport *E*:*Z* augment en faveur de l'isomère *E* (Tableau 3). La même tendance a été observée avec les sulfones Ptz par Pospíšil et Markó, en 2006 pendant la synthèse d'alcools, d'éthers allyliques.[39] Cependant, dans tous ces exemples, l'amélioration du rapport *E*:*Z* s'accompagne d'une baisse du rendement. Néanmoins, pour les sulfones Ptz, l'effet de contre-ions dépend du substrat aussi, comme montré par Ishigami et coll. en 2005 lors de la synthèse énatiosélective du microcarpalide.[40] Dans cet exemple, l'isomère *E* du produit **76** est plus favorisé par l'utilisation du lithium que par le potassium (Tableau 4).



68 **69**

	Toluène		Et_2O		THF		DME	
M	**Rdt**	***E*:*Z***	**Rdt**	***E*:*Z***	**Rdt**	***E*:*Z***	**Rdt**	***E*:*Z***
Li	1%	50:50	2%	49:51	6%	66:34	2%	70:30
Na	20%	54:46	17%	50:50	19%	62:38	32%	75:25
K	13%	54:46	57%	51:49	27%	54:46	4%	76:24

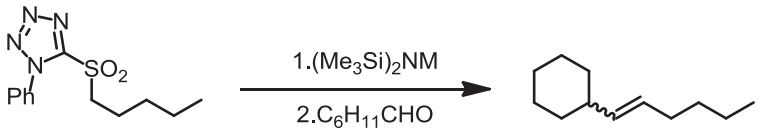
Tableau 1: Etude de l'effet de contre-ions et de solvants sur la sulfone Btz (Kocienski, 1998)



70 **71** **72**

	DMF	DME	THF	Et_2O	Toluène	CH_2Cl_2
Base	***E*:*Z***	***E*:*Z***	***E*:*Z***	***E*:*Z***	***E*:*Z***	***E*:*Z***
NaHMDS	3.5:1	2.4:1	1.1:1	1:7.7	1:10	1:10
KHMDS	n/a	n/a	1.2:1	n/a	1:3.7	n/a

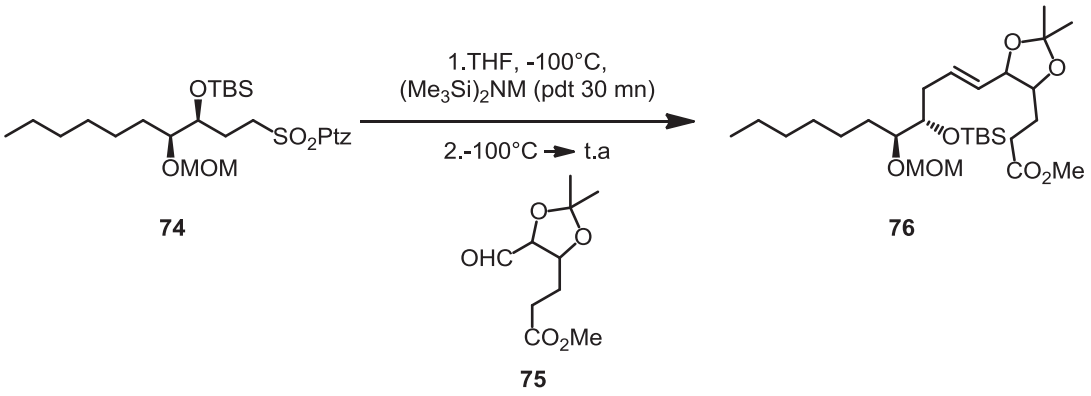
Tableau 2: Etude de l'effet de contre-ions et de solvants sur la sulfone Btz (Charrette, 1996)



73 **69**

	Toluène		Et_2O		THF		DME	
M	**Rdt**	***E*:*Z***	**Rdt**	***E*:*Z***	**Rdt**	***E*:*Z***	**Rdt**	***E*:*Z***
Li	90%	51:49	66%	61:39	90%	69:31	94%	72:28
Na	51%	65:35	83%	65:35	92%	73:27	95%	89:11
K	22%	77:23	46%	89:11	71%	97:3	81%	99:1

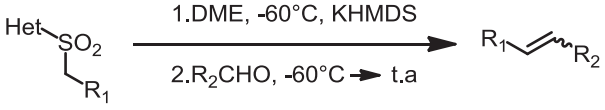
Tableau 3: Etude de l'effet de contre-ions et de solvants sur la sulfone Ptz, (Kocienski, 1998)



74 75 76

M	Additif	Rdt	*E*:*Z*
Li	n/a	32%	10:1
K	n/a	77%	2:1
K	HMPA	71%	3:1
K	18-c-6	72%	10:1

Tableau 4: Etude de l'effet de contre-ions et d'additifs sur la sulfone Ptz (Ishigami, 2005)



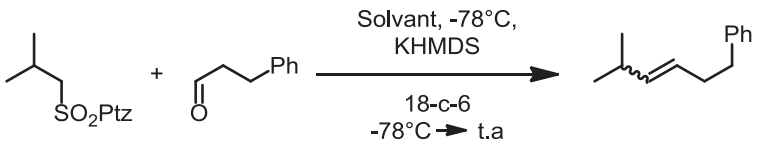
77 78

Entrée	Het	R_1	R_2	Rdt	*E*:*Z*
1	tBt	*n*-C_4H_9	*c*-C_6H_{11}	88%	89:11
2		*n*-C_4H_9	Ph	80%	79:21
3		Ph	*n*-C_9H_{19}	95%	<1:99
4		H_2C=CH	*n*-C_9H_{19}	60%	4:96
5	Ptz	*n*-C_4H_9	*c*-C_6H_{11}	75%	99:1
6		*n*-C_4H_9	Ph	48%	>99:1
7		Ph	*n*-C_9H_{19}	70%	29:71
8		H_2C=CH	*n*-C_9H_{19}	39%	67:33

Tableau 5: Effet du substrat sur la sélectivité *E*:*Z* de sulfone tBt et sulfone Ptz (Kocienski, 2000)

II.3.2 L'effet de solvants

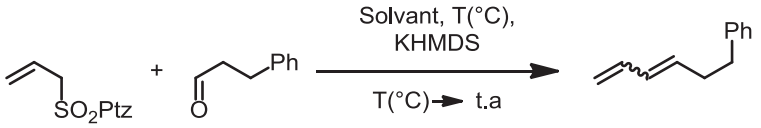
Les solvants utilisés pour la réaction de Julia-Kocienski sont très variés. Les solvants souvent utilisés sont le dichlorométhane, le toluène, le THF, le DME ou encore le DMF. L'effet du solvant peut parfois affecter considérablement les résultats. L'équipe de Charrette, dans leur publication de la synthèse totale de (+)-U-106305, durant l'optimisation de la synthèse du composé **72** (Tableau 2), les solvants coordinants ont tendance à favoriser l'isomère *E* (DMF, DME).[38] De l'autre côté, les solvants non-coordinants comme toluène ou dichlorométhane favorisent fortement l'isomère *Z*. Ce résultat est intéressant puisque dans certains cas, un simple changement de solvant favorise l'un ou l'autre isomère. La tendance des solvants polaires et coordinants à favoriser l'isomère *E* a aussi été observée par Kocienski et coll. en 1998.[26] Dans le Tableau 3, plus la polarité et la capacité de coordination de solvants augmente (Toluène < Et_2O < THF < DME), plus la sélectivité *E* augmente.[26] En 2006 Pospíšil et Marko ont constaté la même tendance entre THF et DME.[39] Mais, encore une fois comme l'effet de contre-ions, l'effet du solvant varie en fonction du substrat, et des conditions réactionnelles. En effet, lorsque le KHMDS est utilisé avec l'éther couronne par Pospíšil, le rapport *E*:*Z* ne varie pas entre toluène, THF et DMF (Tableau 6).[41] Cependant comme montré par Robiette et Pospíšil, un effet inverse est constaté sur les sulfones allyliques. L'augmentation de la polarité et la capacité de coordination des solvants favorisent plus l'isomère *Z* (Tableau 7).[42]



79 **80** **81**

Solvant	Base	Additif	Rdt	*E:Z*
THF	KHMDS	n/a	88%	4.3:1
THF	KHMDS	18-c-6	84%	>50:1
Toluène	KHMDS	18-c-6	87%	>50:1
DMF	KHMDS	18-c-6	78%	>50:1
THF	LiHMDS	n/a	90%	2.1:1
THF	LiHMDS	12-c-4	79%	3:1
DMF	LiHMDS	HMPA	92%	5:1

Tableau 6: Optimisation de la formation de l'isomère *E* du composé 81 (Pospíšil, 2011)



82 80 83

Solvant	Rdt	*E*:*Z*
[a]THF	nd	68:32
[b]DMF	64%	25:75

[a] Procédure de type de Barbier, -78°C
[b] Procédure de type de prémétallation, -55°C

Tableau 7: Effet de solvants sur le rapport *E*:*Z* du composé 83 (Robiette et Pospíšil, 2012)

II.3.3 L'effet d'additifs

Les additifs sont parfois utilisés dans la réaction de Julia-Kocienski. L'utilisation des agents de chélation ou des co-solvants se montre efficace pour le contrôle de la stéréosélectivité. En 2011, Pospíšil a utilisé avec succès un agent de chélation de potassium, l'éther couronne 18-6 pour améliorer la formation de l'isomère *E* (Tableau 6).[41] Néanmoins, quand un agent de chélation du lithium est utilisé en présence du LiHMDS, le stéréosélectivité *E*:*Z* baisse fortement. Les co-solvants, peuvent parfois s'avérer être une alternative aux agents de chélation. Quand le HMPU est utilisé à la place de l'éther de couronne 12-4, le rapport *E*:*Z* augmente de 3:1 à 5:1 en faveur de l'isomère *E*. En 2001, Jacobsen et coll. ont réussi à obtenir très majoritairement l'isomère *E* en utilisant des conditions du LiHMDS avec HMPU (Schéma 26).[43] Cependant, l'effet d'agents de chélations ou de co-solvants est substrat-dépendant. En effet, Ishigami et coll. ont obtenu de meilleurs résultats avec l'éther de couronne 18-6 qu'avec le HMPU (Tableau 4).[40] Pospíšil et Robiette, en 2012 ont montré que les groupements présents sur l'aldéhyde peuvent influencer sur l'effet d'agents de chélation ou de co-solvants (Schéma 27).[42]

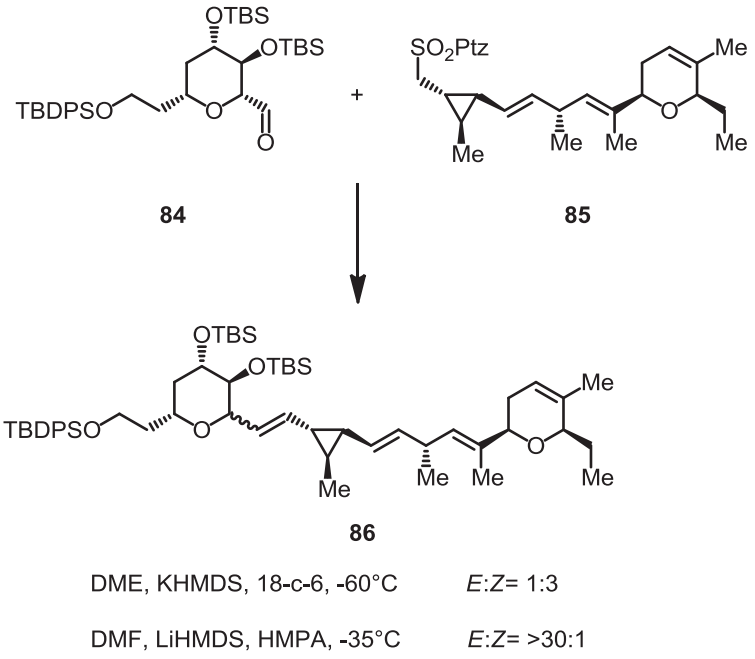


Schéma 26: Effet d'additifs sur le rapport *E*:*Z* (Jacobsen, 2001)

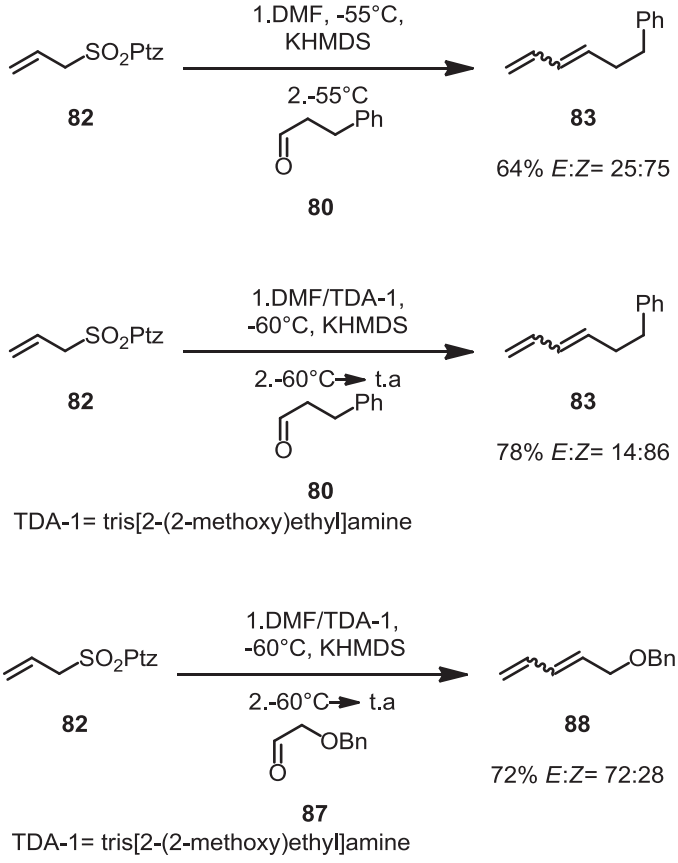


Schéma 27: Influence de l'aldéhyde sur l'effet d'additifs (Robiette et Pospíšil, 2012)

Les acides de Lewis sont aussi des additifs envisageables. L'équipe de S. Julia ont utilisé LiBr pour optimiser la sélectivité *E*:*Z*.[29] Cependant, seulement une amélioration du rendement a été observée pour certains exemples. En 2007, l'équipe de Lequeux a utilisé avec succès le $MgBr_2$ pour contrôler la stéréosélectivité. La stéréochimie est inversée par une simple addition de $MgBr_2$ (Schéma 28).[44]

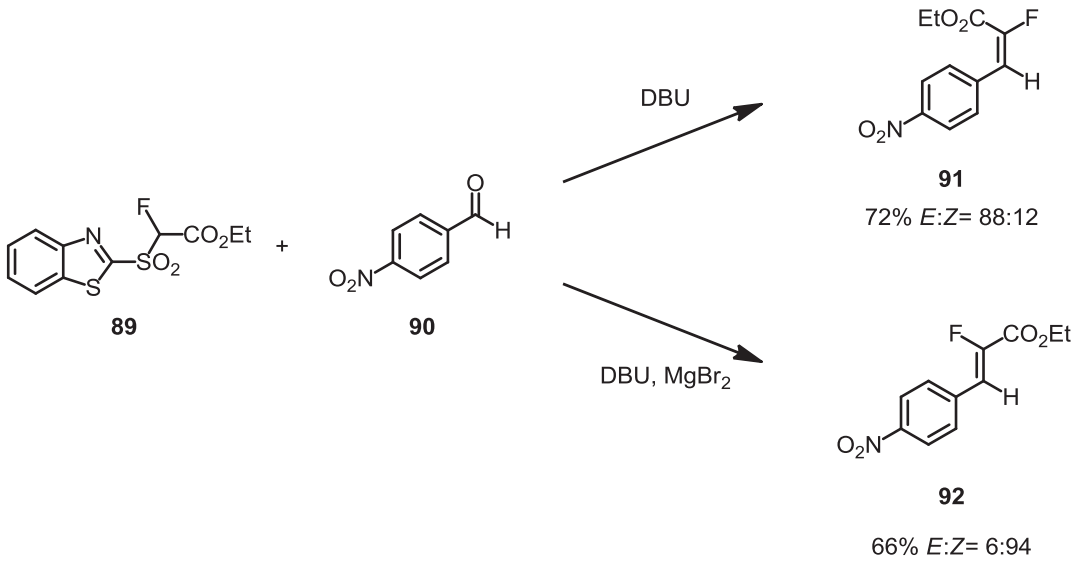


Schéma 28: Utilisation du $MgBr_2$ pour inverser la stéréosélectivité (Lequeux, 2007)

La réaction de Julia-Kocienski est une réaction dont les conditions jouent un rôle important. De manière générale, les conditions polaires, non-coordinantes (DME-potassium) ont tendance à favoriser l'alcène *E*.[26,34,38,45] Mais, les effets de conditions de réaction peuvent très bien varier en fonction de l'hétérocycle et des substrats. Les conditions dites générales pour obtenir majoritairement un isomère sont difficiles à définir. Il est encore difficile de prédire avec exactitude l'effet de chaque élément réactionnel sur les résultats finaux, notamment sur le rapport *E*:*Z*, et une discussion plus approfondie des bases mécanistiques est donc utile, et sera présentée dans le chapitre suivant. On peut dire, toutefois, qu'il est possible de contrôler la stéréochimie pour chaque cas de réactions, en optimisant les conditions de façon empirique.

III- Utilisation de la réaction Julia-Kocienski sur les lactones et les lactames

Les exemples de synthèse d'oléfines par la réaction Julia-Kocienski montrent que les fonctions lactones et amides sont compatibles avec les conditions de la réaction (Schéma 29).[46,47]

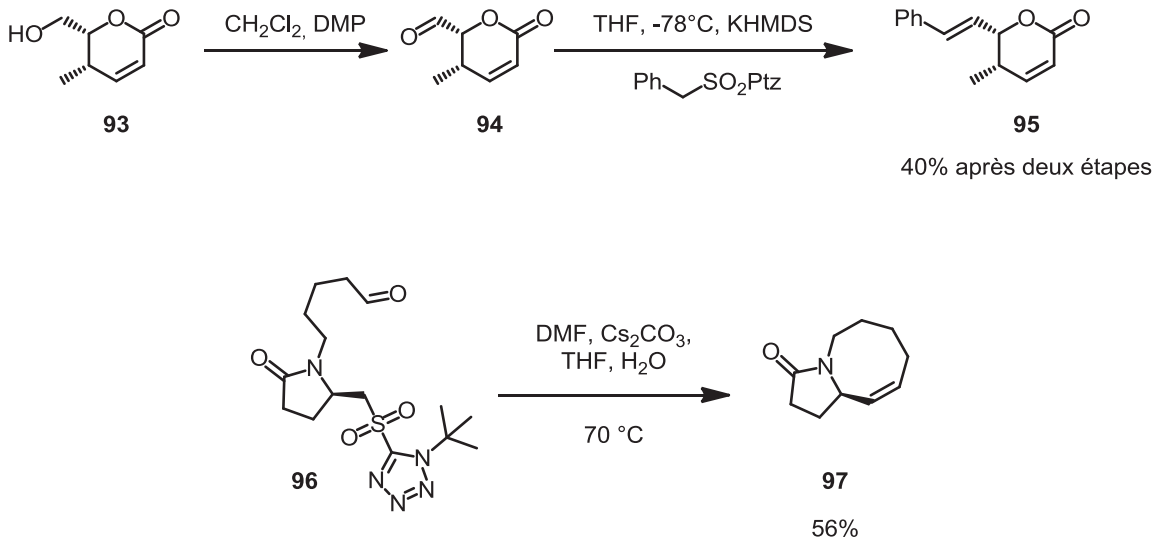


Schéma 29: Application de la réaction de Julia-Kocienski en présence de lactones ou de lactames

Cependant, les études au sein de notre équipe ou en collaboration avec d'autres équipes ont montré qu'en absence d'un aldéhyde, il est possible d'étendre la réaction de Julia-Kocienski aux lactones et lactames.

III.1 L'extension aux lactones

En 2005, au sein de notre laboratoire, Dr. David Gueyrard a développé une première synthèse des méthylènes *exo*-glycals par la réaction de Julia-Kocienski sur les lactones.[12] Cette réaction constitue un complément aux méthodes existantes. En effet, la réaction de Tebbe avec le réactif à base de titane est particulièrement efficace, mais demande des conditions anhydres et est limité au méthylène et à quelques cas particuliers. Les réactions de Wittig-Horner nécessitent la présence d'un groupement électroattracteur, limitant ainsi de façon importante leur champ d'application.

La formation d'éthers d'énol par cette voie représentait un véritable défi car une lactone est moins électrophile qu'un aldéhyde ou une cétone. L'addition est donc à la fois moins favorable et plus lente. De plus, l'intermédiaire n'est plus une β-hydroxysulfone mais

un hémiacétal sulfone qui est susceptible de s'ouvrir en équilibre avec un hydroxy-β-cétosulfone.

Dans la publication en 2005, Dr. David Gueyrard a montré que l'hémiacétal lithié est beaucoup moins sensible à la reaction de Smiles que la β-hydroxysulfone lithiée. Nous avons donc, dans le cas de la β-hydroxysulfone, un oxygène plus nucléophile pour le réarrangement de Smiles et dans le cas de l'hémiacétal, un oxygène moins nucléophile. Cette hypothèse a été confirmée par le fait que l'hémiacétal a été isolé avec 78% de rendement, alors que S. Julia et coll. ont isolé l'hydroxysulfone *anti* avec un rendement de 35% seulement.[30] On suppose alors que l'effet fortement activant du lithium sur la lactone est nécessaire à l'addition de la sulfone lithiée. En revanche, la liaison covalente oxygène-lithium est très forte et ralentit la réalisation du réarrangement de Smiles. Cette observation a suggéré donc une réaction en deux étapes. Dans un première temps, l'utilisation d'une base organométallique avec un effet coordinant du métal pour favoriser la formation de l'adduit hémiacétal à partir de la sulfone lithiée et de la lactone. Puis l'adduit formé isolé serait soumis à une base non coordinante pour effectuer le réarrangement de Smiles (Schéma 30).

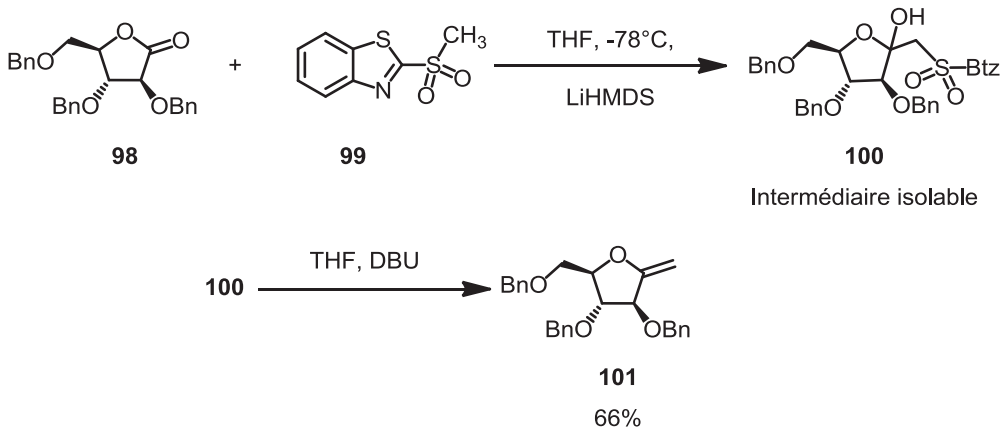


Schéma 30: Application de la réaction de Julia-Kocienski sur les lactones

Cette méthode a été ensuite étendue avec succès sur d'autres lactones dérivées de sucres pour former de méthylènes *exo*-glycals (Figure 5).[12] Puis la méthode a été ensuite appliquée à la synthèse d'*exo*-glycals tri- et tétrasubstitué dans le cadre de la thèse de Benjamin Bourdon.[48] A sulfone équivalente, les *exo*-glycals sont obtenus avec de meilleurs rendements pour la série D-arabino (furanose) (Schéma 31).

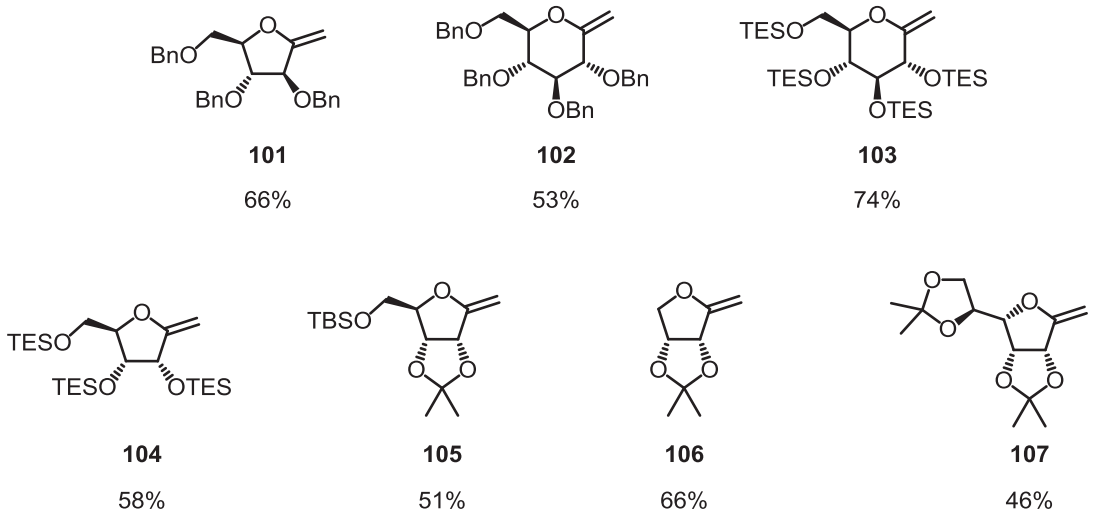


Figure 5: Synthèse de divers méthylène *exo*-glycals

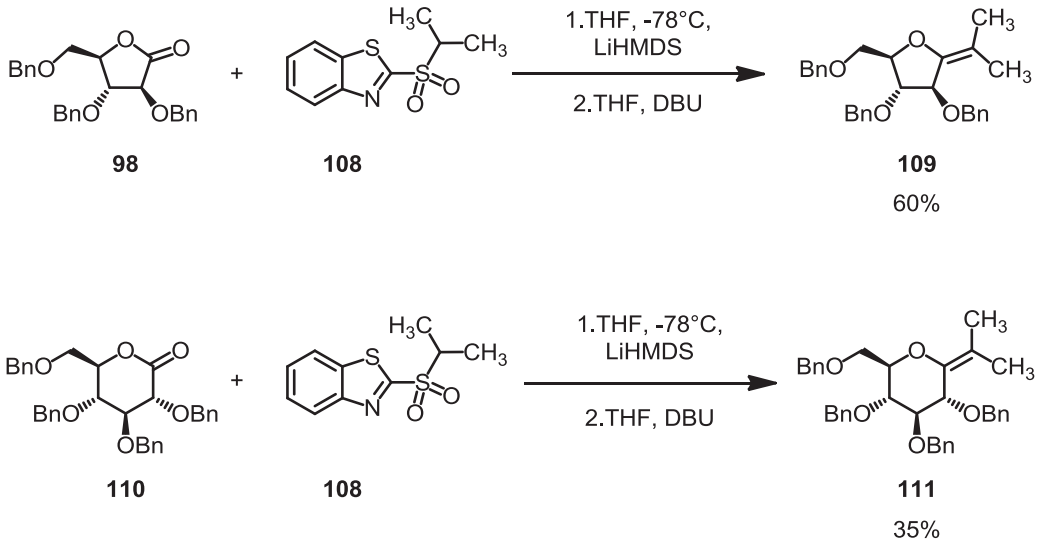
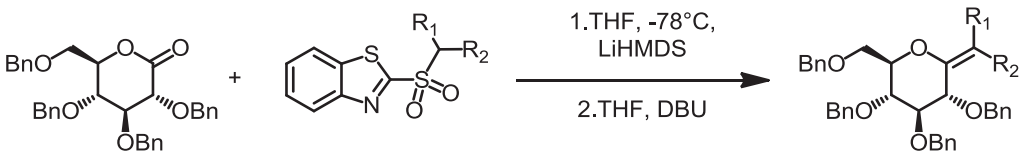


Schéma 31: Synthèse d'*exo*-glycals tétrasubstitués en série arabinose et glucose

Benjamin Bourdon, au cours de sa thèse, a démontré que l'ajout d'un acide de Lewis dans le milieu augmente le rendement (Tableau 8).[49] En effet, pour une même série de réactions, l'utilisation du $BF_3.OEt_2$ donne de meilleurs rendements comparés aux essais sans ajout d'acide de Lewis. Les rendements variables dans les cas du chlorure de lithium pourraient être expliqués par la sensibilité de la réaction à la qualité du chlorure de lithium, ou encore par la faible stabilité de l'éther d'énol en présence de ce sel. Cette observation confirme l'importance d'activer le carbonyle par un l'acide de Lewis lors de l'addition nucléophile



110 **112** **113**

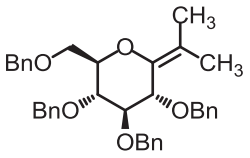
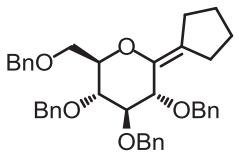
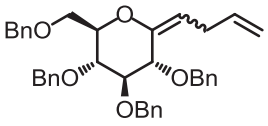
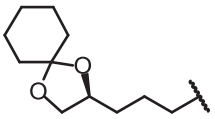
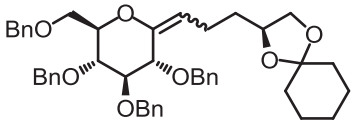
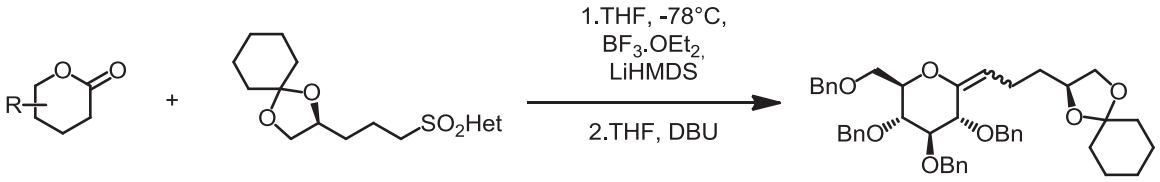
Entrée	R_1	R_2	Additif	Produit	Rdt
1			Aucun		35%
2	-CH_3	-CH_3	LiCl		18%
3			$BF_3.OEt_2$	**111**	76%
4			Aucun		28%
5	-CH_2-CH_2-	-CH_2-CH_2-	LiCl		18%
6			$BF_3.OEt_2$	**114**	60%
7			Aucun		33%
8	H	Butèn-3-yl	LiCl		41%
9			$BF_3.OEt_2$	**115**	44%
10			Aucun		31%
11	H		LiCl		31%
12			$BF_3.OEt_2$	**116**	73%

Tableau 8: Ajout d'acides de Lewis pour la formation d'*exo*-glycals

Au cours de sa thèse, Benjamin Bourdon a aussi réalisé une étude de sélectivité *E*:*Z* lors de la réaction de Julia-Kocienski sur les lactones (Tableau 9).[49] Plusieurs paramètres tels que la base, le solvant, l'hétérocycle de la sulfone ont été étudiés. Il a montré que les hétérocycles ont un effet considérable sur la stéréosélectivité *E*:*Z*. Pour une même série de lactones, la sulfone Btz semble favoriser légèrement les *exo*-glycals *E*. Les sulfones Pyr, en général, permettent d'obtenir une très bonne stéréosélectivité *E*. En outre, les sulfones Ptz, donnent majoritairement les *exo*-glycals *Z*.



117 **118** **119**

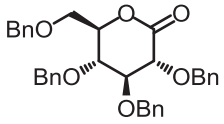
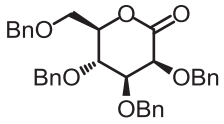
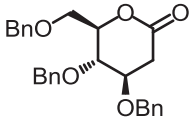
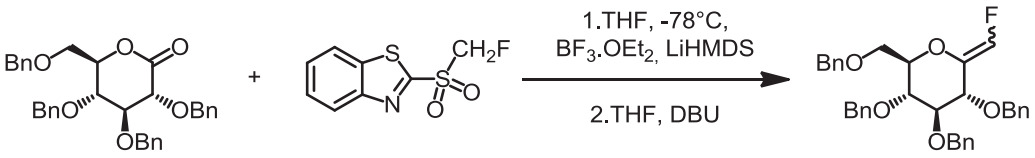
Entrée	R_1	Het		*E*:*Z*
1		Btz		65:35
2		Ptz		34:66
3	**110**		Pyr	>95:5
4		Btz		62:38
5		Ptz		28:72
6	**120**		Pyr	>95:5
7		Btz		60:40
8		Ptz		<5:95
9	**121**		Pyr	71:29

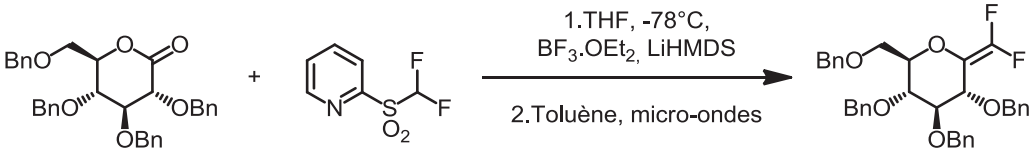
Tableau 9: Etude de la stéréosélectivité *E*:*Z* en fonction des hétérocycles

L'utilisation du $BF_3.OEt_2$ dans la réaction de Julia-Kocienski sur les lactones a été ensuite appliquée aux synthèses de mono- et difluoro-*exo*-glycals (Schéma 32).[50,51]



110 **122** **123**

85%



110 **124** **125**

64%

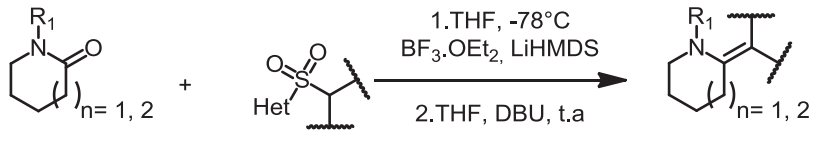
Schéma 32: synthèses de mono- et difluoro-*exo*-glycals

III.2 L'application sur les amides *N*-protégés

Dans la littérature, des méthodes existent pour les synthèses d'énamides exocycliques à partir de lactames. On peut citer la méthode développée par Petasis en 1995 pour former des énamides exocycliques.[52,53] La réaction de McMurry a été récemment utilisée pour la préparation d'énamides exocycliques disubstitués.[54] Cependant, cette réaction est limitée aux 9-fluorenone et benzophénone comme cétones de départ. L'utilisation des réactifs de Grignard peut aussi donner accès à des énamides exocycliques à partir de lactames après déshydratation. Les énamides obtenus par cette méthode sont souvent en mélange *exo/endo*.[55,56] La réaction d'Eschenmoser est une autre alternative pour la formation d'énamides exocycliques stabilisés. Cette voie demande une transformation préalable de lactames en thiolactames. De plus, la présence d'un groupement électroattracteur sur le partenaire bromé est nécessaire pour la réaction.[57–59] Ces méthodes existantes sont souvent limitées au niveau de l'étendue de la réaction.

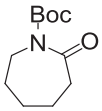
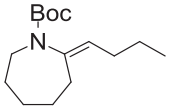
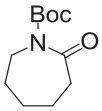
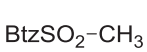
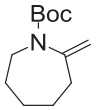
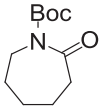
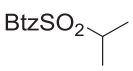
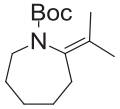
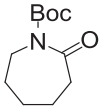
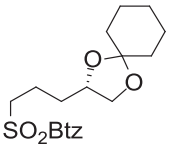
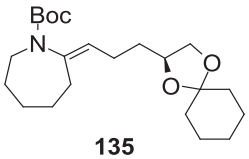
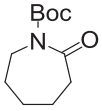
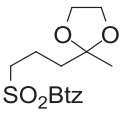
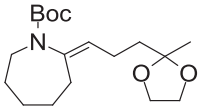
En 2014, en collaboration avec l'équipe de Pr. Isabelle Gillaizeau, l'application de la réaction de Julia-Kocienski sur les amides *N*-protégés a été développée.[60] Après optimisation, la réaction a été appliquée à des amides cycliques de 6 et 7 chaînons ainsi qu'à différentes sulfones (Tableau 10). Les résultats obtenus montrent une tendance vers la stéréosélectivité *E*. Les énamides obtenus à partir de sulfones fonctionnalisées sont formés avec de bons rendements, de 42% à 54% (Entrées 4-6). Tous ces énamides sont obtenus sous forme d'un seul isomère. La méthyl sulfone donne le produit souhaité avec seulement 12% de rendement (Entrée 2). Ce résultat pourrait néanmoins être expliqué par la faible stabilité du produit final sur la colonne de chromatographie. Aucune trace de produit souhaité n'a été obtenue pour la sulfone isopropyl (Entrée 3). Ce résultat serait peut-être dû à l'encombrement stérique entre le groupement Boc et isopropyl. A sulfone équivalente, les cycles à 6 chaînons donnent les produits finaux avec des rendements plus faibles comparés aux cycles à 7 chaînons. La présence d'un groupement d'électroattracteur fort (Ts vs Boc) favorise essentiellement l'ouverture du cycle, lorsque l'hétérocycle est Pyr (Entrée 10). Ce résultat montre la sensibilité et la difficulté de cette réaction. En effet, après l'addition nucléophile, au moins 3 voies réactionnelles sont possibles : le réarrangement de Smiles, la rétroaddition et l'ouverture de l'héminaminal sulfone pour donner la ω-amino-β-cétosulfone. La réactivité supérieure des cycles à 7 chaînons pourrait probablement être due à la tension de cycle. Les cycles à 7

chaînons ont une tension de cycle de l'ordre de 6 kcal/mol, lorsque les cycles à 6 chaînons sont utilisés comme référence énergétique.[61] Cette tension de cycle pourrait avoir un effet lors de l'élimination désulfinative. Le carbone portant le carbonyle va subir d'un changement d'hybridation, de sp^3 dans l'héminaminal sulfone vers sp^2 dans l'ènamine final. Ce changement pourrait être favorisé par la rigidité de cycles.



Het= Btz, Pyr

126 **127** **128**

Entrée	Lactames	Sulfones	Produit	Rdt	*E*:*Z*
1	 **129**		 **132**	53%	100:0
2	 **129**		 **133**	12%	n/d
3	 **129**		 **134**	0%	n/d
4	 **129**		 **135**	43%	100:0
5	 **129**		 **136**	42%	100:0

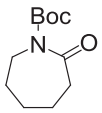
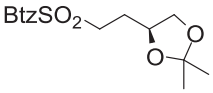
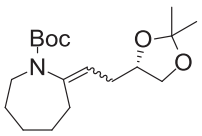
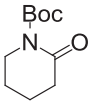
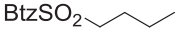
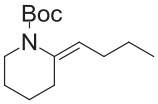
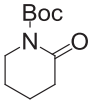
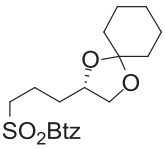
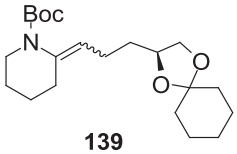
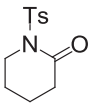
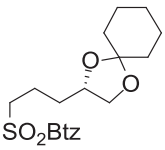
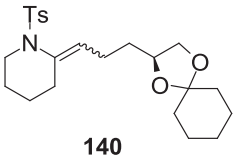
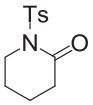
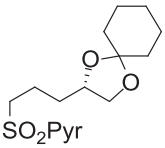
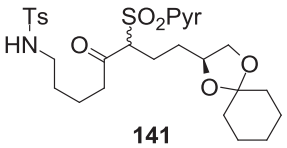
6	 **129**		 **137**	54%	100:0
7	 **130**		 **138**	30%	100:0
8	 **130**		 **139**	23%	29:71
9	 **131**		 **140**	0%	n/d
10	 **131**		 **141**	68%	n/d

Tableau 10:synthèse d'*exo*-enamines à partir de lactames

Chapitre 2 Application de la réaction de Julia-Kocienski aux imides

I- Synthèses d'énamides par l'application de la réaction de Julia-Kocienski intramoléculaire sur les imides

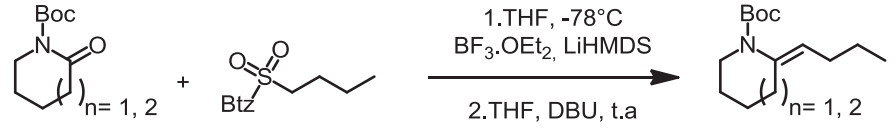
La méthodologie de la réaction Julia-Kocienski sur les lactames *N*-Boc protégés nous ouvre un nouveau champ d'application de cette réaction. En effet, l'oléfination des lactames s'est montrée favorable en présence d'un groupement électro-attracteur. Les meilleurs rendements ont été obtenus avec le groupement protecteur Boc. Etant inspirés de ces résultats, nous avons choisi de réaliser une étude de la réaction de Julia-Kocienski sur les imides cycliques. Le deuxième carbonyle à côté de l'azote dans les imides devrait jouer le même rôle que le groupement Boc dans le cas des lactames protégés. L'oléfination sur les imides cycliques serait donc a priori favorable. Une étude préliminaire en intermoléculaire nous permettra, dans un premier temps, de valider la faisabilité de cette méthodologie. Ensuite, une optimisation sur deux substrats différents nous permettra de trouver les conditions d'oléfination optimales pour étendre la réaction à d'autres substrats ainsi qu'à la découverte de nouvelles réactions.

I.1 Etude de la réaction de Julia-Kocienski intermoléculaire sur les imides.

Nous avons réalisé dans un premier temps une étude préliminaire en version intermoléculaire. Cette étude qui s'inspire de la réaction de Julia-Kocienski sur les lactames nous permettra de valider la faisabilité de cette réaction sur les imides cycliques.

I.1.1 Choix des substrats

Les études précédentes sur les lactames *N*-Boc protégés montrent une réactivité supérieure des cycles à 7 chaînons par rapport à des cycles de 6 chaînons (Schéma 33).[60] Etant donné que les cycles à 5 et 7 chaînons ont une tension de cycle plus importante comparée aux cycles à 6 chaînons, la réaction sur les imides en version intermoléculaire devrait donc fonctionner mieux avec un cycle à 5 et 7 chaînons. Comme les cycles à 7 chaînons ont déjà été étudiés dans le cadre des lactames *N*-Boc protégés, nous avons choisi de nous tourner vers les cycles à 5 chaînons pour l'étude intermoléculaire.



130, n= 1 **142** **138**, n= 1 30%

129, n= 2 **132**, n= 2 53%

Schéma 33: Oléfination de Julia-Kocienski sur les lactames *N*-Boc protégés

Le *N*-benzylsuccinimide **144** a été préparé à partir du succinimide après une étape (Schéma 34).

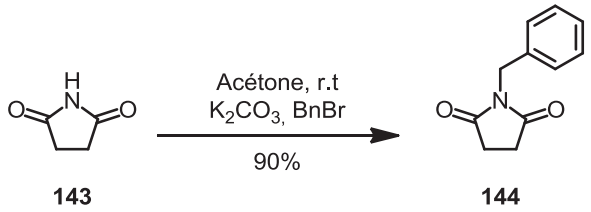


Schéma 34: Préparation de *N*-benzylsuccinimide

La sulfone **146** a été synthétisée après 7 étapes à partir de 1,2:5,6-*di*-*O*-cyclohexylidene-*D*-mannitol **145** avec la voie de synthèse développée, en 2008, par Matthieu Corbet (Schéma 35).[62]

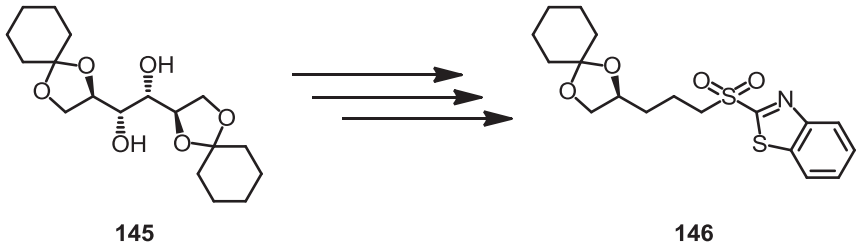


Schéma 35: Préparation de la sulfone à partir du 1,2:5,6-Di-O-cyclohexylidene-D-mannitol

Le choix de la sulfone de départ devrait nous permettre de réaliser, après la formation d'énamides, une cyclisation pour former des spiroaminals (Schéma 36). Ces motifs sont présents dans de nombreuses molécules bioactives. De plus, ne connaissant pas la réactivité de l'énamide exocyclique attendu, cette transformation permet d'obtenir un composé final, possiblement plus stable.

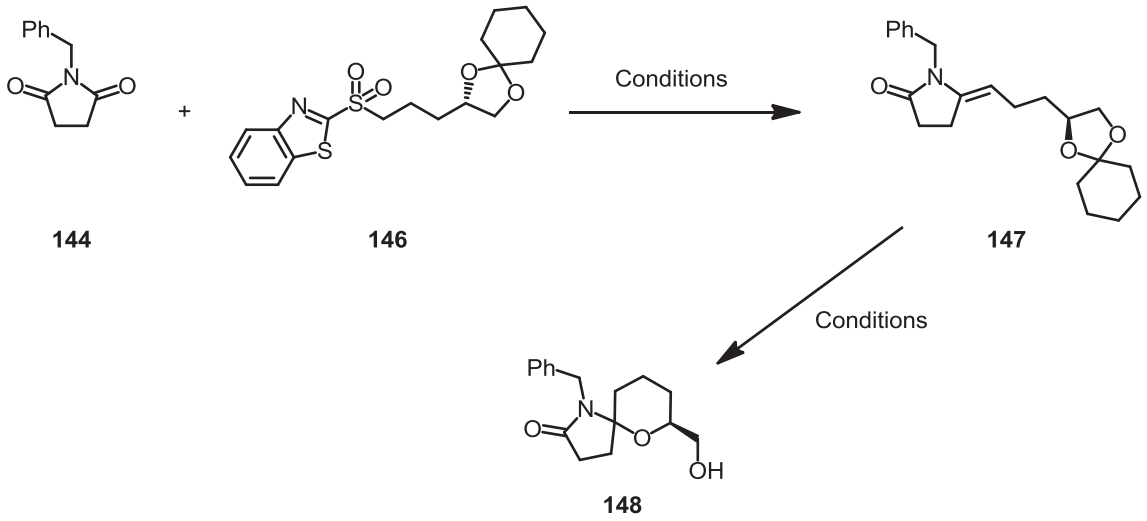


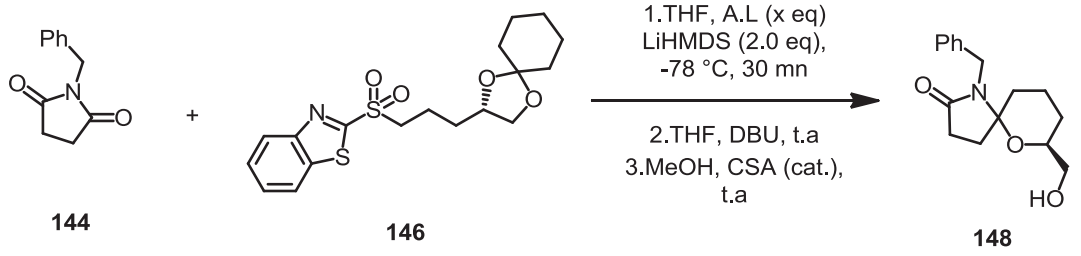
Schéma 36: Formation de spiroaminal

I.1.2 Variation de l'acide de Lewis

Dans leurs travaux originaux, Julia et coll. ont utilisés LiBr dans le but d'optimiser le rapport *E*:*Z*. Alors qu'aucune amélioration du rapport *E*:*Z* n'a pu être observée, l'utilisation du LiBr a nettement amélioré le rendement d'oléfination.[29] Benjamin Bourdon a aussi montré, durant sa thèse au sein de l'équipe, l'effet important des acides de Lewis sur les rendements de la réaction de Julia-Kocienski appliquée aux lactones. En nous basant sur ces résultats, et à partir des études préliminaires réalisées par M. Thibault Alle, dans un premier temps, une étude sur l'effet des acides de Lewis a été effectuée.

Nous ne pouvons malheureusement pas donner de rendement pour l'étape de Julia-Kocienski, l'intermédiaire énamide ayant un rapport frontal égal à celui du benzyl maléimide dans tous les systèmes de solvants utilisés. Nous n'avons pas pu isoler l'énamide et le rendement RMN n'est pas très fiable, les pics caractéristiques des deux produits en présence étant superposés. Nous avons donc directement traité cette réaction par l'acide *para*-toluènesulfonique afin de former le spiroaminal **148** (Schéma 37)

Certains acides de Lewis oxophiles ont été étudiés (Tableau 11). Benjamin Bourdon a observé une amélioration de rendement dans leurs réactions en utilisant LiCl bien sec. Cependant, dans notre cas, cet acide de Lewis séché par chauffage sous vide favorise la dégradation de la sulfone. En revanche l'imide est retrouvé intact. L'utilisation d'un acide de Lewis fort tel l'$AlCl_3$, fraichement sublimé, dont le caractère oxophile a été montré par exemple par Shu Kobayashi et coll.,[63] ne donne pas l'adduit héminaminal sulfone. Ce résultat pourrait être expliqué par la présence de nombreux hétéroatomes. Bien que l'$AlCl_3$ soit oxophile, la forte densité des hétéroatomes sur la sulfone pourrait diminuer la sélectivité de l'$AlCl_3$ vis-à-vis l'oxygène et mener à des complexes non-productifs. Le $BF_3.OEt_2$, malgré sa plus faible réactivité en tant qu'acide de Lewis par rapport à l'$AlCl_3$, se montre le plus efficace. Notre effort a été donc tourné vers $BF_3.OEt_2$ qui donne un meilleur rendement en spiroaminal **148**.



144 **146** **148**

Schéma 37: Formation en deux étapes du spiroaminal

Entrée	Acide de Lewis	Rdt	Obervations
1	$AlCl_3$ (1.0 eq)	0%	Produits de départ récupérés majoritairement
2	LiCl (1.0 eq)	0%	Dégradation de la sulfone
3	$AlMe_2Cl$ (2.0 eq)	0%	Produits de départ récupérés majoritairement
4	$BF_3.OEt_2$ (2.0 eq)	20%-25%	Résultats obtenus par M.Thibault Allé

Tableau 11: Essais des acides de Lewis

Le nombre d'équivalents de $BF_3.OEt_2$ a été examiné (Tableau 12). Aucune différence n'a été observée entre 0.5 équivalent et 1.0 équivalent de $BF_3.OEt_2$. Un rendement optimal a été obtenu avec deux équivalents de $BF_3.OEt_2$. Une dégradation de la sulfone a été observée à partir de trois équivalents de $BF_3.OEt_2$. Nous avons décidé d'utiliser deux équivalents de $BF_3.OEt_2$ pour les réactions ultérieures.

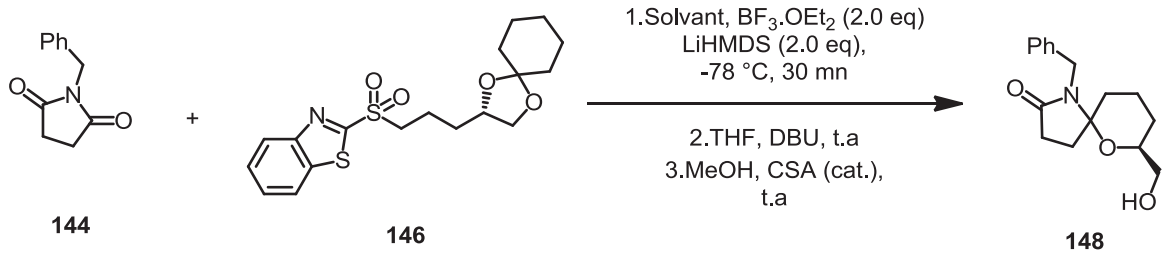
Entrée	Acide de Lewis	Rdt	Obervations
1	$BF_3.OEt_2$ (0.5 eq)	18%-20%	Produits de départ récupérés majoritairement
2	$BF_3.OEt_2$ (1.0 eq)	18%-20%	Produits de départ récupérés majoritairement
3	$BF_3.OEt_2$ (2.0 eq)	20%-25%	Nombre d'équivalents optimal
4	$BF_3.OEt_2$ (3.0 eq)	18%-20%	Dégradation de la sulfone

Tableau 12: Optimisation du nombre d'équivalents de $BF_3.OEt_2$

I.1.3 Variation du solvant

Les résultats précédemment obtenus nous montrent l'importance de l'effet de coordination du milieu réactionnel sur les rendements finaux. L'utilisation d'un solvant chélatant pourrait rendre l'anion formé en α de la sulfone plus nucléophile. Toutefois, il est important de noter que la réaction Julia-Kocienski originale fonctionne aussi avec un solvant apolaire comme le dichlorométhane.[31] Nous avons donc essayé différents solvants (Tableau 13).

Par ordre de polarité croissante (Entrées 1-4), le toluène ne donne aucune trace de produit d'oléfination (Entrée 1). Cette observation nous mène à l'utilisation de solvants plus polaires. L'utilisation des solvants polaires avec un pouvoir de chélation devrait rendre le carbanion formé en α de la sulfone plus nucléophile. L'éther diéthylique, en raison de l'insolubilité des substrats de départ, n'est pas un bon candidat pour la suite. En polarité légèrement inférieure par rapport au THF, le méthyl-THF n'améliore pas le résultat final. Quand les co-solvants chélatants ont été utilisés, seulement les produits de départ ont été récupérés. Cette observation pourrait être expliquée par le fait que l'acidité de Lewis du $BF_3.OEt_2$ est atténuée. Finalement, le THF s'avère être le meilleur solvant pour la réaction.



Entrée	Solvant	Co solvant	Rdt	Observations
1	Tol.	n/a	0%	Produits de départ récupérés
2	Et_2O	n/a	0%	Produit de départ insoluble
3	THF	n/a	25%	Produits de départ récupérés majoritairement
4	2-Me-THF	n/a	20%	Produits de départ récupérés majoritairement
5	Tol.	DMPU	0%	Produits de départ récupérés
6	Tol.	NMP	0%	Produits de départ récupérés

Tableau 13: Essais des solvants

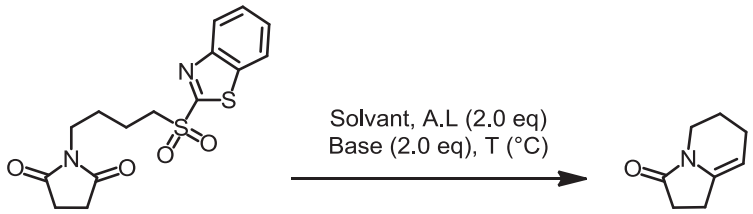
Ces résultats d'optimisation ne sont pas suffisants pour une étude complète de la réaction en version intermoléculaire, et les conditions initiales se sont avérées les plus efficaces. Cependant, ils nous montrent la possibilité d'appliquer la réaction Julia-Kocienski sur les imides. Ainsi, nous avons concentré nos efforts sur l'application de cette réaction sur les imides en version intramoléculaire.

I.2 Optimisation de la réaction intramoléculaire dans le système indolizidine

Les études sur les imides en version intermoléculaire nous ouvrent la porte pour étudier la réaction Julia-Kocienski sur les imides en version intramoléculaire, afin d'accéder à des énamides de type pyrrolizidine, indolizidine, ou quinolizidine. Cette version devrait être plus favorable comparée à la version intermoléculaire. Néanmoins, il pose aussi certaines contraintes supplémentaires, notamment au niveau du réarrangement de Smiles et de l'élimination désulfinative. Il est possible de penser que cette réaction pourrait être réalisée en une étape. Dans un premier temps, nous avons donc réalisé des tentatives d'optimisation de la réaction en une étape.

I.2.1 Optimisation pour le cas indolizidine en formant le cycle à 6 chainons

Dans la continuité de notre étude sur les cycles à 5 chaînons, nous avons donc réalisé les premiers essais en une étape sur un substrat dérivé de succinimide pour le cycle de départ. La chaine alkyle à 4 carbones a été choisie afin d'obtenir la formation d'un cycle à 6 chaînons. De manière générale, la formation des cycles à 6 chaînons est thermodynamiquement plus favorable. Nous avons utilisé ce substrat comme un substrat modèle pour étudier la formation des énamides (Schéma 38).



149 **150**

Schéma 38: Essais de mise au point de la réaction de Julia-Kocienski pour former le motif indolizidine à partir de la sulfone 149

Des exemples de la réaction de Julia utilisant le DBU comme base ont été rapportés par différentes équipes. En 2005, l'équipe de Blakemore a publié une méthode pour former des esters α, β-insaturés par la réaction de Julia-Kocienski (Schéma 39).[64] Dans leurs travaux, le DBU a été utilisé pour déprotoner le carbone en α de la sulfone et de l'ester. En présence de DBU, le produit d'oléfination a été formé avec un bon rendement sans utilisation d'additifs. En effet, l'ester formé est assez sensible à des conditions basiques fortes. L'utilisation de DBU permet de réaliser la réaction de Julia-Kocienski dans des conditions douces. Récemment, en 2013, l'équipe de Belén Cid en Espagne a employé le DBU comme base pour la réaction de Julia-Kocienski intramoléculaire (Schéma 40).[65] En comparant les deux cas, le proton du carbone en α de la sulfone dans l'exemple de Blakemore est beaucoup plus acide

que celui dans l'exemple de Cid. Toutefois, Cid et coll. ont réussi à réaliser l'oléfination intramoléculaire avec DBU comme base. Dans notre cas, nous avons des produits finaux, énamides, qui sont relativement sensibles à des conditions basiques fortes. De ce fait, et étant inspirés par les résultats de la littérature, nous avons d'abord essayé le DBU comme base pour l'oléfination intramoléculaire des imides.

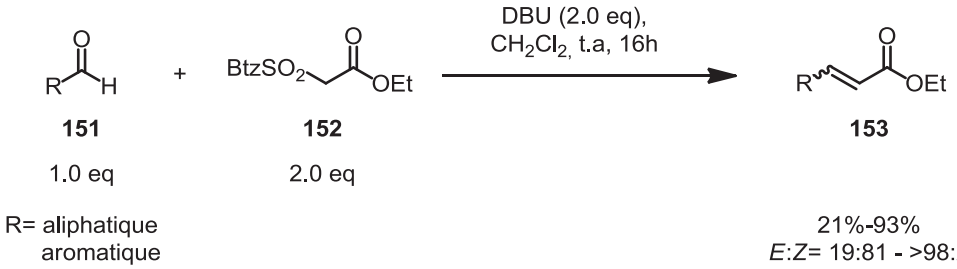


Schéma 39: Formation des esters α, β-insaturés par la réaction de Julia-Kocienski (Blakemore, 2005)

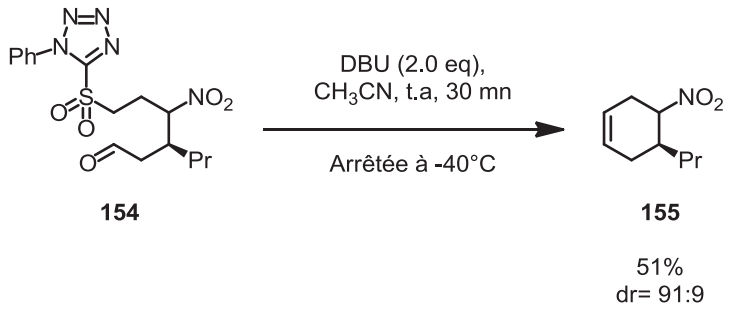
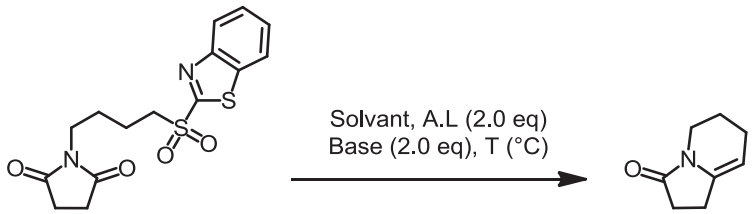


Schéma 40: Oléfination intramoléculaire de Julia-Kocienski (B.Cid, 2013)

Plusieurs conditions ont été étudiées afin de produire l'énamide en une étape. Elles sont résumées dans le Tableau 14. Aucune trace du produit souhaité n'a été observée en utilisant uniquement le DBU dans le THF à température ambiante (Entrée 1). Ce résultat nous a poussé à examiner l'effet d'un l'acide de Lewis, notamment le $BF_3.OEt_2$ qui s'était montré efficace lors de l'optimisation en version intermoléculaire. Malgré son effet observé au cours des études précédentes, nous n'avons pas observé la formation de l'énamide (Entrée 2).

Le chauffage n'améliore pas le résultat. La même observation a été constatée pour différentes méthodes de chauffage ; à 100°C en tube scellé comme en micro-ondes (Entrées 3 et 4). En raison de ces observations, nous avons ensuite réalisé les essais à température ambiante avec différents acides de Lewis. Il est important de noter qu'ici, nous avons observé la formation d'un produit secondaire (Entrées 1-4). En raison de certaines ressemblances en RMN entre ce produit et l'adduit hémiaminal attendu, nous l'avons pendant quelques temps identifié comme l'intermédiaire de la réaction de Julia-Kocienski. Ce produit secondaire va faire l'objet d'une discussion ultérieure.

En présence du LiCl, comme dans le cas intermoléculaire, seulement la dégradation de la sulfone a été observée. Nous avons ensuite utilisé l'$AlCl_3$, ou le $TiCl_4.2THF$, mais le produit souhaité n'a pas été formé. L'utilisation du $BF_3.OEt_2$ dans le toluène ne change pas le résultat final. Nous avons ensuite essayé les conditions originales de la réaction Julia-Kocienski, mais en présence du $BF_3.OEt_2$. La déprotonation a été faite à -78°C par LiHMDS. Puis la température a été remontée à température ambiante. Ce mode opératoire n'a pas non plus amélioré le résultat final.



149 **150**

Entrée	Acide de Lewis	Température	Base	Solvant	t	Rdt	Observations
1	n/a	t.a	DBU	THF	12h	0%	Produit secondaire observé
2	$BF_3.OEt_2$	t.a	DBU	THF	12h	0%	Produit secondaire observé
3	$BF_3.OEt_2$	100°C	DBU	THF	12h	0%	Produit secondaire observé
4	$BF_3.OEt_2$	micro-onde	DBU	THF	30mn	0%	Produit secondaire observé
5	LiCl	t.a	DBU	THF	12h	0%	Dégradation du produit de départ
6	$AlCl_3$	t.a	DBU	THF	12h	0%	Pas de réaction
7	$TiCl_4.2THF$	t.a	DBU	THF	12h	0%	Pas de réaction
8	$BF_3.OEt_2$	t.a	DBU	Tol.	12h	0%	Pas de réaction
9	$BF_3.OEt_2$	-78°C → t.a	LiHMDS	THF	12h	0%	Pas de réaction

Tableau 14: Essais de mise au point de la réaction de Julia-Kocienski intramoléculaire sur l'imide à partir de la sulfone 149

La non-observation du produit désiré a soulevé deux problèmes potentiels : d'une part la volatilité possible du produit attendu, et d'autre part le manque de signaux caractéristiques du produit en RMN ^1H. Ces conclusions nous ont poussés ensuite à étudier l'accès aux

systèmes indolizidines à partir d'un imide à 6 chaînons portant un groupe gemdiméthyle et en formant le cycle à 5.

I.2.2 Optimisation pour cas indolizidine gemdiméthyl

Les indolizidines sont des composés bicycliques comportant un cycle à 5 chaînons fusionné avec un cycle à 6 chaînons. Nous pouvons donc envisager deux voies de synthèses possibles grâce à la réaction de Julia-Kocienski sur des imides. Ces composés pourrait être obtenus par la formation d'un cycle à 6 chaînons à partir d'un imide de 5 chaînons ou inversement (Schéma 41). Cette flexibilité nous offre un avantage sur le choix de substrat modèle, et permet de placer la fonction énamide dans l'un ou l'autre des deux cycles.

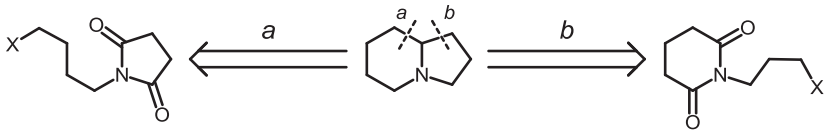
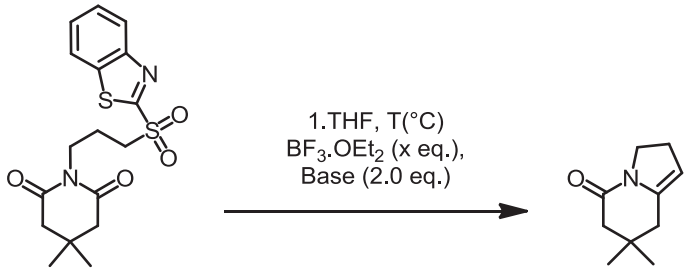


Schéma 41: Déconnexions de l'indolizidine pour la formation de la liaison C-C *endo*

Afin de défavoriser une éventuelle déprotonation en α des carbonyles de l'imide, le 3,3-diméthylglutarimide a été choisi pour préparer le substrat modèle (Schéma 42). En outre, le gemdiméthyle pourrait servir comme un point de repère en RMN. La diastéreotopicité des deux méthyles permettrait aussi de différencier l'intermédiaire hémiaminal et l'énamide final.



156 **157**

Schéma 42: Essais de mise au point de la réaction de Julia-Kocienski pour former le motif indolizidine à partir de la sulfone 156 (conditions Tableau 15)

L'obtention du produit secondaire avec des signaux relativement proches à l'hémiaminal cyclique attendu dans le cas précédent nous a laissé penser que l'intermédiaire a été formé. Nous avons donc, dans un premier temps, repris les mêmes conditions utilisées pour le cas précédent.

Dans les mêmes conditions que celles du cas précédent (Entrées 2-4, Tableau 14), nous avons obtenu les même résultats (Entrées 1-3, Tableau 15). En présence de $BF_3.OEt_2$ et de DBU, seul le produit secondaire, observé lors des essais de cyclisation de **156**, a été formé.

Vu les différences entre les substrats, celui-ci ne peut être ni l'intermédiaire hémiaminal ni un produit lié à la réaction de Julia-Kocienski. Par contre, les conditions d'origine de la réaction de Julia-Kocienski, avec deux équivalents de KHMDS, donnent le produit final **157** avec 32% de rendement. L'analyse des CCM montre une conversion totale du substrat. Ce résultat pourrait être due à la sensibilité, à la fois du substrat et du produit souhaité vis-à-vis d'une base forte comme le KHDMS. Néanmoins, ce résultat montre que le parcours réactionnel est énergétiquement accessible, à partir du moment où l'anion de la sulfone est formé complètement.

Nous avons ensuite testé les conditions développées pour les lactones, en deux étapes. Ces conditions se sont montrées efficaces dans le cas des lactames *N*-protégés. Le premier essai sous ces conditions donne le produit final sous forme d'un mélange de régioisomères (**157** et **158**) avec un rendement de 70% après chromatographie sur gel de silice (Schéma 43). Ces observations nous poussent à examiner de près les résultats. Les observations au cours des réactions de Julia sur les lactones nous ont montré que l'isomérisation se fait lors de la chromatographie, et qu'elle peut être évitée en faisant la chromatographie sur alumine basique. Nous avons donc pour l'instant mis ce problème de côté, et avons continué les purifications avec la silice afin de pouvoir comparer les rendements. Nous avons d'abord réussi à identifier le produit secondaire (Entrées 1-4, Tableau 14, Entrées 1-3, Tableau 15), qui fera l'objet d'une discussion plus approfondie en section IV de ce Chapitre. En parallèle, une optimisation de la procédure en deux étapes et des études plus poussées sur la réaction de Julia-Kocienski ont été réalisées sur le cas indolizidine gemdiméthyle.

Entrée	$BF_3.OEt_2$	Température	Base	t	Rdt	Observations
1	2.0 eq	t.a	DBU	16h	0%	Produit secondaire observé
2	2.0 eq	reflux	DBU	16h	0%	Produit secondaire observé
3	2.0 eq	micro-onde	DBU	16h	0%	Produit secondaire observé
4	0.0 eq	-78°C ➔ t.a	KHMDS	16h	32%	Conversion totale sur CCM

Tableau 15: Essais de mise au point de la réaction de Julia-Kocienski pour former le motif indolizidine à partir de la sulfone 156

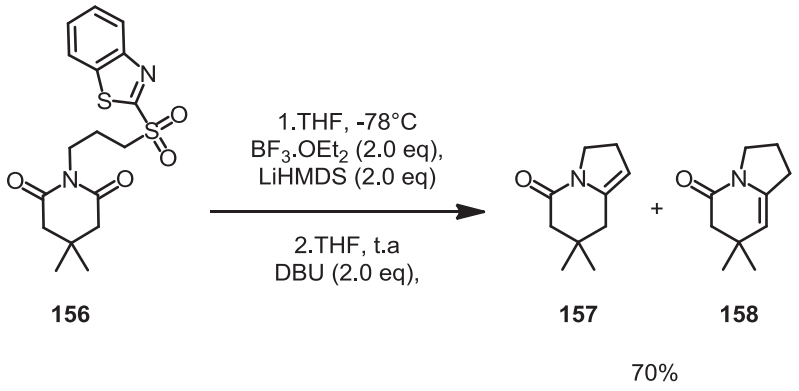


Schéma 43: Réaction de Julia-Kocienski intramoléculaire sur les imides en deux étapes

I.2.3 Optimisation de la 2ème étape

La formation du produit secondaire lors de la version en une étape (Tableaux 14, 15) et le résultat obtenu pour la version en deux étapes (Schéma 43) nous ont poussés vers l'étude de l'oléfination des imides en deux étapes. Nous avons donc, d'abord, examiné chaque étape de la réaction.

La formation de l'intermédiaire hémiaminal **159** est totale après la première étape en présence de 2 équivalents de LiHMDS et de $BF_3.OEt_2$. Cet intermédiaire est ensuite soumis au DBU. En présence de DBU, l'énamide **157** a été obtenu avec un rendement de 70%. Cette observation nous montre la nécessité d'optimiser la deuxième étape de cette réaction. Nous avons, donc d'abord analysé les produits formés pendant cette étape.

Un mélange de trois produits a été obtenu après la deuxième étape (Schéma 44). Outre l'énamide **157** souhaité, le produit **160** issu de la déshydratation de l'intermédiaire a été formé. Ce produit est souvent isolé en mélange avec le produit de départ **156** provenant de la reconversion de l'intermédiaire. Nous avons alors une compétition entre le réarrangement de Smiles, la déshydratation et la reconversion vers les produits de départ.

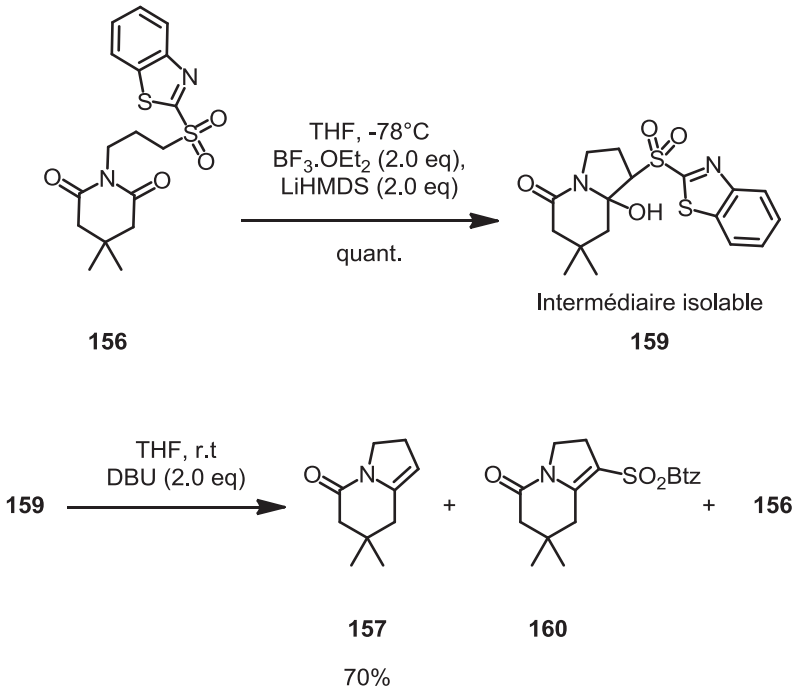
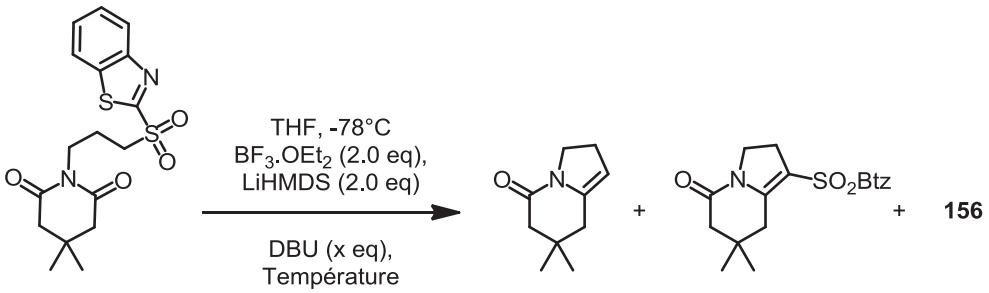


Schéma 44: Réaction de Julia-Kocienski sur les imides en deux étapes

Avec cette observation, nous avons ensuite essayé d'optimiser la deuxième étape en faveur de l'énamide. Les quantités de DBU et la température ont été examinés et les résultats sont résumés dans le Tableau 16.

Dans les conditions originales appliquées aux lactones, l'énamide a été obtenu avec 70% de rendement (Entrée 1). Une tentative pour effectuer la deuxième étape à basse température (Entrée 2) n'améliore pas le rendement final en produit souhaité. Quand 2.5 équivalents de DBU fraîchement ouvert ont été utilisés, le produit souhaité a été obtenu avec 79% (Entrée 2). Dans ces conditions, encore 11% de vinylsulfone a été obtenu mais nous n'avons que très peu de reconversion vers le produit de départ. Ainsi, la qualité de DBU pourrait alors jouer un rôle sur le rendement de la réaction. Avec quatre équivalents de DBU, aucune amélioration significative n'a été observée. La formation du vinylsulfone est légèrement moins favorable que la reconversion. A 50°C avec 2.5 équivalents de DBU, le rendement en énamide a chuté (55%) et la dégradation du produit de départ a été observée. A la même température, quatre équivalents de DBU permettent d'obtenir l'énamide avec 61%. La vinylsulfone n'est pas isolé mais la dégradation du produit de départ est observée. Ce résultat et celui observé dans l'Entrée 3 montrent que la formation de vinylsulfone est moins favorable en présence d'un large excès de DBU. Cependant un excès très important de DBU, peut favoriser la reconversion vers les produits de départ (Entrée 3 vs Entrée 2). En raison de

la faible stabilité de l'énamide, sous conditions acides ou basiques, il serait raisonnable de ne pas employer un excès important de DBU. Les équipes de T. Lequeux et B. Zajc ont utilisé le DBU en présence de $MgBr_2$ pour la formation des oléfines fluorées. Dans leurs publications, le $MgBr_2$ n'affecte pas beaucoup le rendement de la réaction. Cet agent apporte une amélioration du rapport *E*:*Z* en faveur de *Z*.[44,66] Malheureusement dans notre cas, à 50°C, l'utilisation de 2.5 équivalents de DBU en présence du $MgBr_2$, fait chuter le rendement de l'énamide (49%). De manière assez étonnante, quatre équivalents de DBU, en présence de $MgBr_2$, donnent un bon rendement global. L'énamide est obtenu avec 69% de rendement et la vinylsulfone est isolé avec 22% de rendement. On peut supposer que la complexation du $MgBr_2$ sur l'hydroxyle libre de l'intermédiaire ne favorise pas le réarrangement de Smiles. Etant donné que la température pourrait jouer un rôle dans la formation des vinylsulfones, nous avons essayé à 0°C avec 2.5 équivalents de DBU et en présence de $MgBr_2$. Dans ce cas, la vinylsulfone a été obtenu avec seulement 2% en mélange avec 8% de produit de départ. Néanmoins, seulement 65% de l'énamide a été formé. A partir de ces observations, les conditions de l'Entrée 2 ont été retenues pour l'étude de l'extension de la formation des énamides



Entrée	DBU	Température	Agent	157	160	156
1	2.0 eq.	t.a	n/a	70%	n/d	n/d
2	2.0 eq.	0°C	n/a	71%	n/d	n/d
3	2.5 eq.	t.a	n/a	79%	11%	<5%
4	4.0 eq.	t.a	n/a	60%	8%	12%
5	2.5 eq.	50°C	n/a	55%	6%	n/d
6	4.0 eq.	50°C	n/a	61%	0%	n/d
7	2.5 eq.	50°C	$MgBr_2$	49%	12%	6%
8	4.0 eq.	50°C	$MgBr_2$	69%	22%	0%
9	2.5 eq.	0°C	$MgBr_2$	65%	2%	8%

Tableau 16: Optimisation de la seconde étape

I.2.4 Etendue et limites de la réaction

Nous avons ensuite choisi d'étudier l'étendue et les limites de la réaction de Julia-Kocienski sur les imides. Les substrats de départ ont été facilement préparés après trois étapes sur l'échelle de plusieurs grammes (Schéma 45).

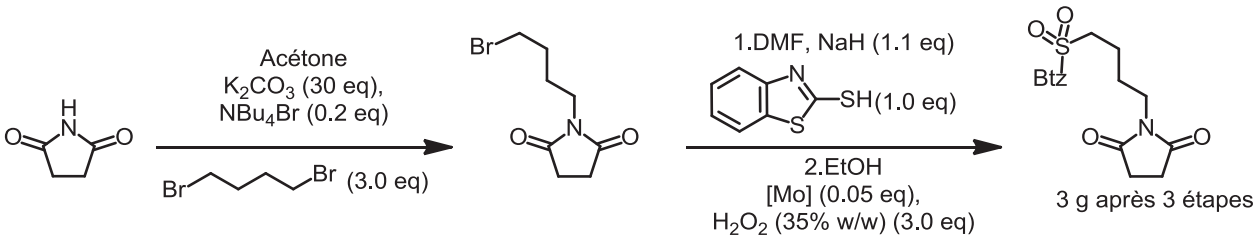
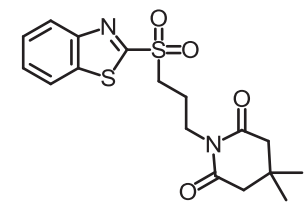
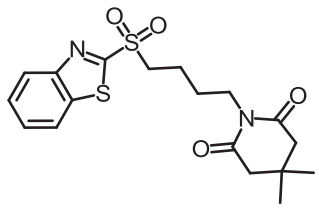


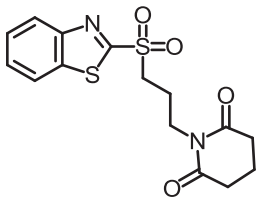
Schéma 45: Synthèse type des substrats de départ



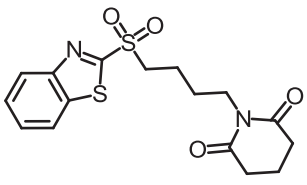
87% **156**



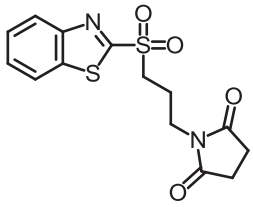
61% **161**



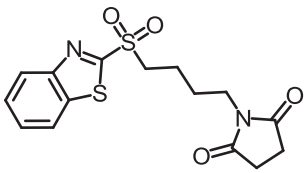
73% **162**



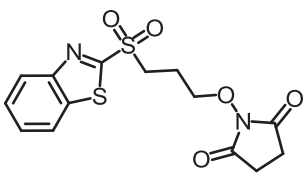
62% **163**



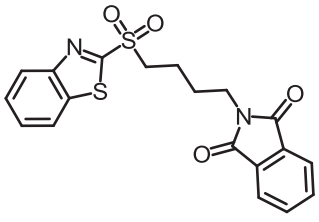
41% **164**



43% **149**



50% **165**



73% **166b**

Figure 6: Substrats préparés pour la réaction de Julia-Kocienski sur les imides

Des imides cycliques à 5 et 6 chainons ont été utilisés. Outre le succinimide et le glutarimide, le 3,3-dimethylglutarimide et le phthalimide ont été utilisés pour examiner l'effet des substituants sur le cycle de départ (3,3-dimethylglutarimide vs glutarimide ; phtalimide vs succinimide). Afin d'étudier la formation de cycles à 5 chaînons et à 6 chaînons, des chaînes à 3 et 4 atomes portant la fonction sulfone ont été greffées sur l'azote de l'imide. Enfin, la sulfone dérivée de l'hydroxysuccinimide a été synthétisée pour examiner l'effet électronique et donner accès à des isostères d'indolizidines.

L'imide de départ est alkylé avec un excès de K_2CO_3 et de dibromoalkane. Le produit alkylé est ensuite isolé après une filtration rapide sur silice. La sulfone est, par la suite, obtenue en appliquant sur l'imide alkylé les conditions utilisées au sein de l'équipe.[50] Les produits sont obtenus avec des rendements acceptables (Figure 6).

Avec les conditions optimales entre les mains, nous avons réalisé l'étude de l'étendue et de limites de l'oléfination de Julia-Kocienski sur ces substrats (Schéma 46 et Tableau 17).

De manière générale, la longueur des chaînes alkyles portant la sulfone n'affecte pas les rendements des produits finaux. On pourrait conclure que les résultats sont indépendants de la taille des cycles formés (cycles à 5 chaînons vs cycles à 6 chaînons) (Entrée 1 vs Entrée 2, Entrée 5 vs Entrée 6). Nous n'avons pas non plus observé un effet remarquable de la taille des cycles de départ (succinimide vs glutarimide) (Entrées 5, 6 vs Entrée 7). La présence d'une liaison azote-oxygène dans le cycle formé, malgré son effet électronique important, n'influence pas le rendement du produit obtenu (Entrée 7 vs Entrée 8). Mais faute d'autres exemples de ce type, nous ne pouvons pas conclure sur l'effet électronique. Par contre, la présence de substituants sur le cycle de départ a un effet significatif sur les rendements. Ce résultat est quelque peu inattendu. Au cours de cette étude, nous avons ainsi observé des comportements différents en fonction du substrat. Nous pouvons les classer dans trois catégories : ceux qui donnent les énamides finaux avec de bons rendements, et peu de reconversion vers les produits de départ (Entrées 1-4) ; ceux qui donnent les produits finaux avec un rendement moyen, et une reconversion importante vers les produits de départs (Entrées 5-8), et enfin le cas de l'Entrée 9 qui ne donne aucune conversion au cours de la première étape. Dans la première catégorie (Entrées 1-4), le rendement de 60% de l'Entrée 2 reflète davantage une difficulté de purification qu'un manque de réactivité du substrat, car le produit final a été obtenu après deux colonnes de chromatographie. En général, dans cette catégorie, les réactions sont propres mais la stabilité du produit aux conditions de

chromatographie est limitée. La migration de la double liaison est évitée si la chromatographie est faite rapidement. Dans la deuxième catégorie, il est utile de préciser que la première étape était complète, et que le produit de départ provient bien d'une reconversion, et non d'une addition incomplète. Dans la troisième catégorie (Entrée 9, composé **164**), une expérience de piégeage avec le D_2O lors de la première étape ne montre aucune trace de deutération en alpha de la sulfone. Ce résultat suggère que c'est la faible solubilité observée dans le THF, et non la réactivité, du substrat, qui empêche la réaction.

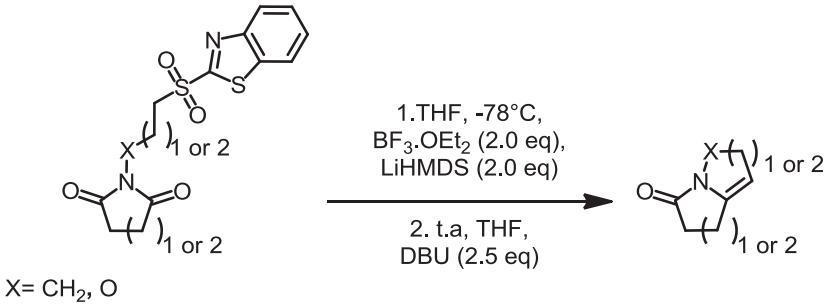


Schéma 46: Extension de la réaction Julia-Kocienski sur les imides

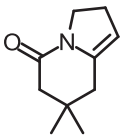
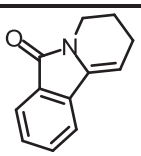
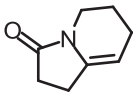
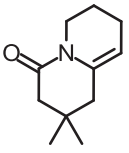
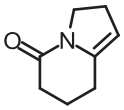
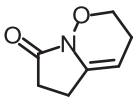
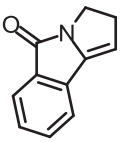
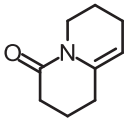
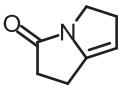
Entrée	Produits	Rdt	Entrée	Produits	Rdt	Entrée	Produits	Rdt
1	 **157**	79%	4	 **169**	80%	7	 **150**	55%
2	 **167**	60%	5	 **170**	55%	8	 **172**	55%
3	 **168**	67%	6	 **171**	56%	9	 **173**	0%

Tableau 17: Extension de la réaction Julia-Kocienski sur les imides

Entre la première (Entrées 1-4) et la deuxième catégorie de substrats (Entrées 5-8), il semble que la rigidité des cycles de départ favorise la formation des énamides (Entrées 1-4). Dans l'ensemble, les énamides ont été obtenus avec de bons rendements (55-80%).

Néanmoins, la différence de réactivité des deux catégories de substrats nous a poussés à réaliser une étude mécanistique qui fera l'objet du troisième chapitre.

II- Synthèses de vinylsulfones indolizidines et quinolizidines

L'utilisation des vinylsulfones comme un intermédiaire de la formation des oléfines a été exploitée avant même les travaux de S. Julia et coll.[21] Ayant observé la formation de vinylsulfones dans l'étude précédente, nous avons donc essayé de trouver une méthode efficace pour les synthétiser.

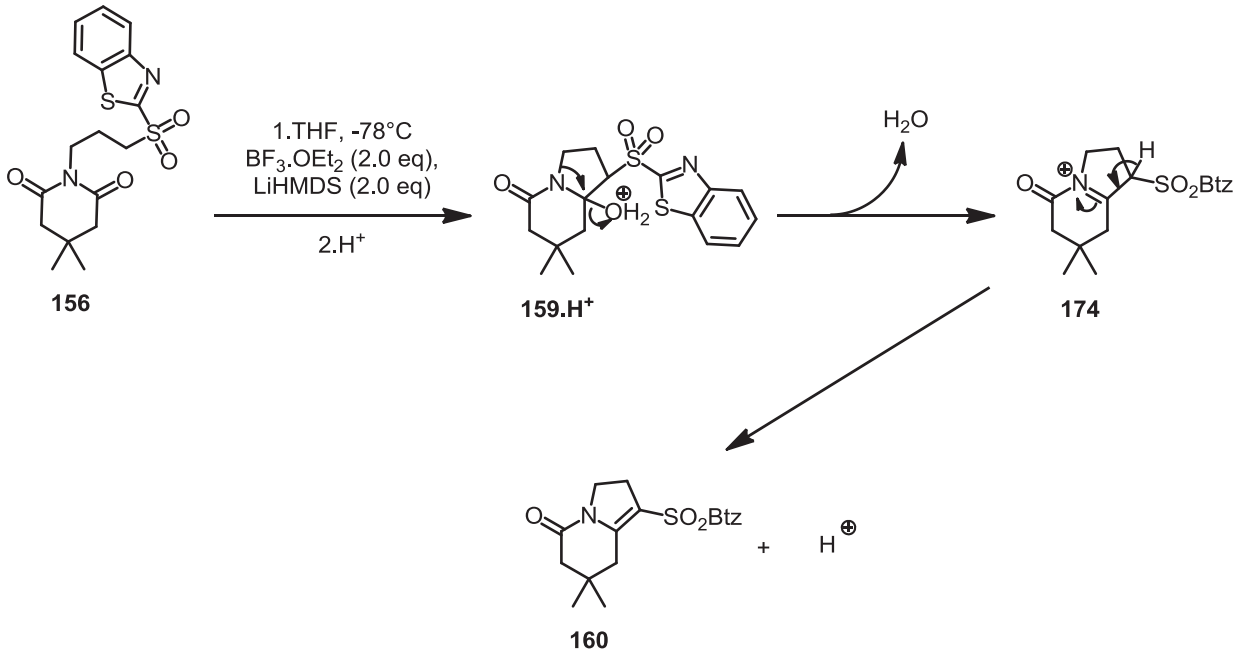
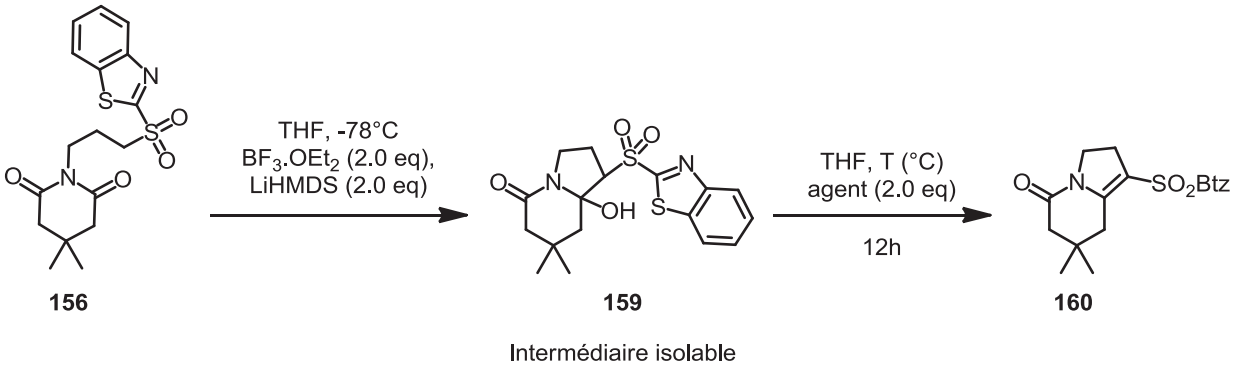


Schéma 47: Mécanisme plausible de la formation des vinylsulfones

Dans notre cas, nous pouvons imaginer une déshydratation assistée par l'azote en α de l'hydroxy de l'intermédiaire héminaminal sulfone (Schéma 47). En effet, la paire d'electrons sur l'azote va basculer sur la liaison C-N avec le départ de H_2O pour former un sel *N*-acyliminium **174**. Il est probable que la formation de cet acyliminium soit cruciale à la réaction. Le départ du groupement OH est vraisemblablement précédé par une activation par le $MgBr_2$ ou par protonation du groupement hydroxyle. En effet, dans le chloroforme deutéré l'intermédiaire hémiaminal sulfone **159** se transforme après 1 ou 2 jours en vinylsulfone **160**. Puis l'élimination du proton acide en α du groupement sulfone avec le retour de la paire d'ions à l'azote donne la vinylsulfone **160**. Ce composé est beaucoup plus stable que les énamides de par la conjugaison entre la double liaison et le groupement sulfone. On pourrait s'attendre à isoler et conserver plus facilement les vinylsulfones que les énamides.



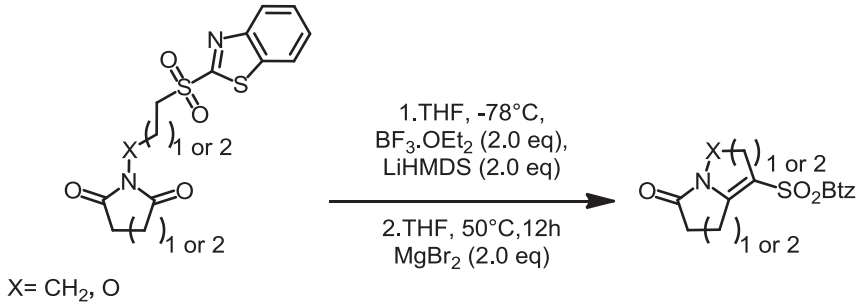
Entrée	Température	Agent	Rdt
1	t.a	n/a	89%
2	50°C	n/a	45%
3	t.a	$MgBr_2$	quant.
4	50°C	$MgBr_2$	quant.

Tableau 18: Optimisation de la formation des vinylsulfones

La formation des vinylsulfones passe par le même intermédiaire hémiaminal sulfone que la réaction de Julia-Kocienski. Nous avons donc appliqué les conditions optimales développées pour la première étape de la réaction de Julia-Kocienski sur les imides.

Comme nous avons montré précédemment, la vinylsulfone était obtenu après la deuxième étape en quantités variables en présence de DBU. L'élimination se faisant vraisemblablement sous conditions acides, nous avons donc enlevé le DBU pour l'opitmisation de la formation des vinylsulfones (Tableau 18). A température ambiante dans le THF, en absence de DBU, la vinylsulfone a été isolé avec 89% de rendement. Cependant, il faut environ 24h pour une consommation complète de l'hémiaminal sulfone. A 50°C, la réaction se fait plus rapidement, mais nous avons observé une dégradation importante du produit de départ. Un acide de Lewis tel le $MgBr_2$ permet d'obtenir quantitativement le produit vinylsulfone. Un essai à 50°C, en présence du $MgBr_2$ nous donne le même résultat quantitatif, sans la dégradation (Entrée 2 vs Entrée 4). Il est important de noter que l'intermédiaire héminaminal sulfone peut aussi se transformer en vinylsulfone après 1 ou 2 jours dans le chloroforme deutéré. On peut postuler que ces résultats sont dus à la présence d'acide protique (acidité du chloroforme ou acide sulfinique) dans le milieu. Les conditions de l'Entrée 4 ont été alors validées pour l'étude de l'étendue et des limites de cette réaction.

Nous avons choisi les conditions à plus haute température pour la conversion de certains substrats qui pourraient s'avérer moins réactifs et diminuer le temps de réaction.



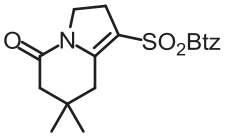
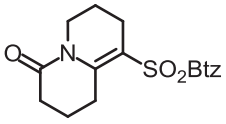
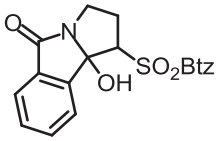
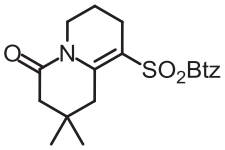
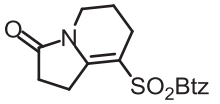
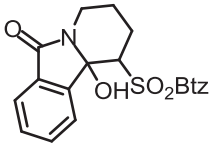
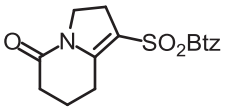
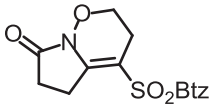
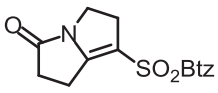
Entrée	Produits	Rdt	Entrée	Produits	Rdt	Entrée	Produits	Rdt
1	 **160**	quant.	4	 **177**	58%	7	 **180**	47%
2	 **177**	quant.	5	 **178**	56%	8	 **181**	53%
3	 **176**	73%	6	 **179**	26%	9	 **182**	0%

Tableau 19: Etendue de la formation des vinylsulfones

Les résultats de l'étude de la formation de vinylsulfones sous les conditions décrites, c'est à dire 2 équivalents de LiHMDS et 2 équivalents de $BF_3.OEt_2$ dans la première étape, isolement de l'intermédiaire hemiaminal, suivi d'un traitement avec le $MgBr_2$ dans le THF à 50°C dans la deuxieme etape, sont présentées dans le Tableau 19. Les résultats obtenus peuvent, encore une fois, être classés dans trois familles : les cas où la reconversion vers les substrats de départ n'a pas été observée et les rendements sont quantitatifs (Entrées 1-2), les cas où une reconversion significative vers les produits de départ a été observée (Entrées 3-5) ; et finalement les cas pour lesquels les hémiaminal sulfones sont peu ou pas réactifs (Entrées 6-8). Même constat que précédemment, le cas 5/5 (composé **164**) ne donne pas le produit final (composé **182**) en raison de la faible solubilité du substrat de départ. Pour la première famille,

la déshydratation domine sur la reconversion, et le produit est obtenu pur sans purification. Une fois de plus, un effet notable du groupement diméthyle est observé. Pour la deuxième catégorie, comme nous avons montré dans l'étude de la réaction Julia-Kocienski sur les imides, il existe une compétition entre la déshydratation et la reconversion vers les substrats de départs. Pour la troisième famille, la faible réactivité de l'intermédiaire pourrait être expliquée par une formation moins favorable des sels acyliminiums (Schémas 48 et 49).

Dans le cas de l'Entrée 6, le substrat dérivé du *N*-hydroxysuccinimide, on pourrait émettre une hypothèse: l'effet inductif attracteur de l'oxygène lié à l'azote ne favorise pas l'élimination du groupement hydroxy (Schéma 48).

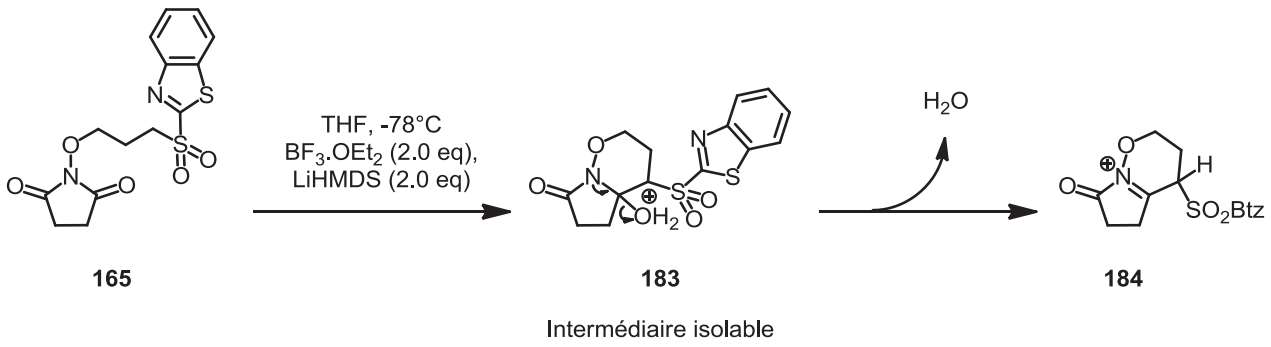


Schéma 48: Mécanisme de formation de -4*H*-1,2-oxazinium

Pour le cas des Entrées 7 et 8, la faible réactivité des intermédiaires hémiaminalsulfones pourrait être expliquée par la formation des iminiums fulvenoides anti-aromatiques qui sont thermodynamiquement moins accessibles (Schéma 49).

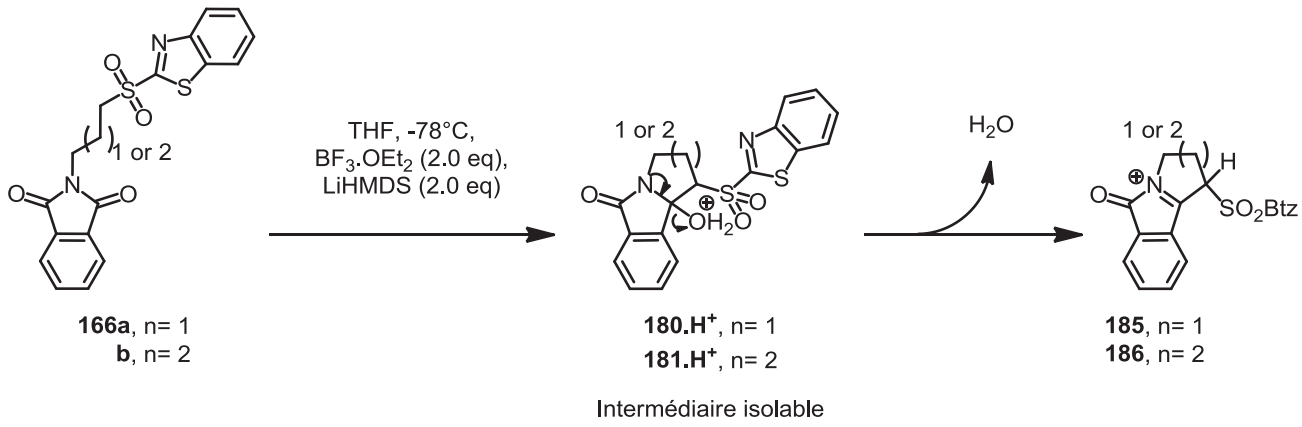


Schéma 49: Mécanisme de formation des iminiums anti-aromatiques

Nous avons développé des conditions assez douces pour la formation des vinylsulfones. Cependant, les résultats obtenus ne sont pas satisfaisants dans un certain nombre de cas. Des conditions spécifiques ont donc été envisagées pour la deuxième et troisième famille de substrats.

II.1 Cas où la reconversion est importante

Nous avons montré que la reconversion a été observée en utilisant une procédure en deux étapes. Durant nos expériences, nous avons observé une formation complète des intermédiaires hémiaminal sulfones après la première étape. Ces deux observations nous suggèrent qu'en piégeant *in situ* le groupement hydroxyle de l'intermédiaire hémiaminal sulfone, nous pourrions obtenir les vinylsulfones avec de bons rendements.

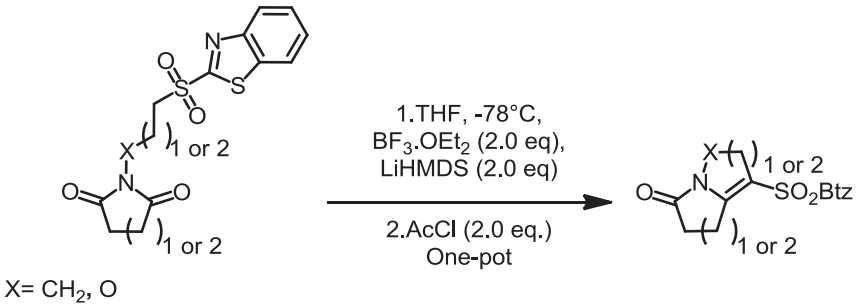


Schéma 50: Synthèse des vinylsulfone en une étape

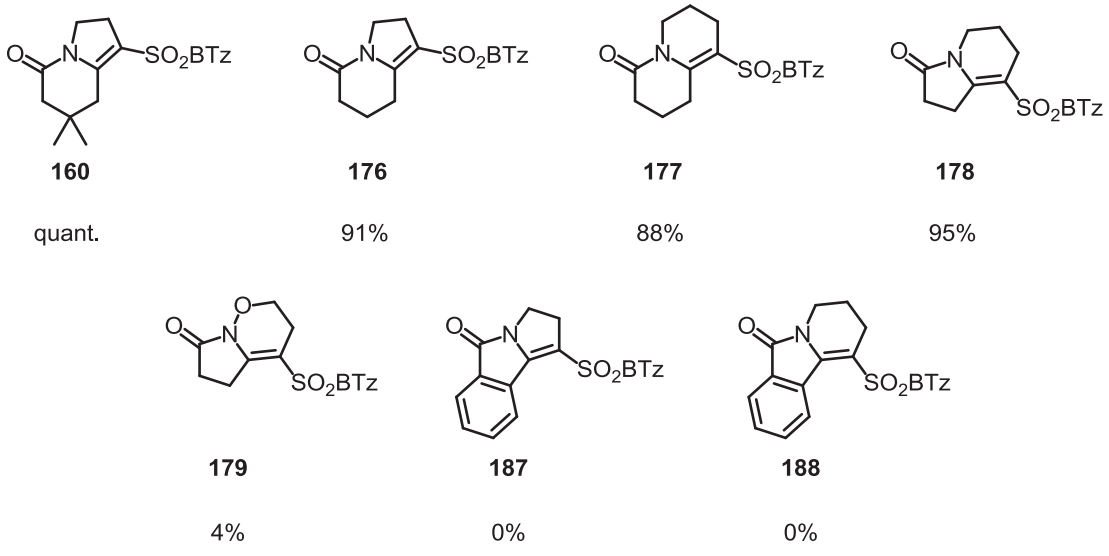


Figure 7: Synthèse des vinylsulfone en « one-pot »

Dans la réaction de Julia-Lythgoe, l'intermédiaire hydroxysulfone peut être transformé en vinylsulfone par deux voies : la déshydratation, souvent drastique ;[13,18] ou *via* l'acétoxysulfone[13,22,23]. Cette dernière est formée *in situ* en utilisant un agent acylant comme

Ac_2O ou AcCl (Schéma 50). L'acétoxysulfone formée est ensuite soumise à une base pour former la vinylsulfone correspondante. Nous avons alors voulu appliquer cette méthode dans le cas des substrats qui ne donnent pas les vinylsulfones de façon quantitative. L'utilisation de chlorure d'acétyle pour piéger l'anion de l'hydroxysulfone donne, non pas l'acétoxysulfone attendu mais directement la vinylsulfone correspondante (Figure 7). L'application de cette méthode sur le substrat **156** qui ne donne pas de reconversion et les substrats **162**, **163**, **149**, pour lesquels la reconversion est observée donnent tous les produits désirés **160**, **176**, **177** et **178** avec de très bons rendements (88%-quant.). Cependant, quand cette méthode est utilisée sur les substrats **165**, **166** dont les intermédiaires sont peu ou pas réactifs, aucune amélioration n'a été observée (0-4%). Cette observation nous suggère que des conditions plus drastiques doivent être développées afin d'obtenir les vinylsulfones issues de cette troisième famille de substrats.

II.2 Cas ou l'intermédiaire est peu ou pas réactif.

La faible réactivité des substrats de la troisième famille de substrats nous a poussés à tester des conditions plus drastiques sur ces intermédiaires hémiaminalsulfones.

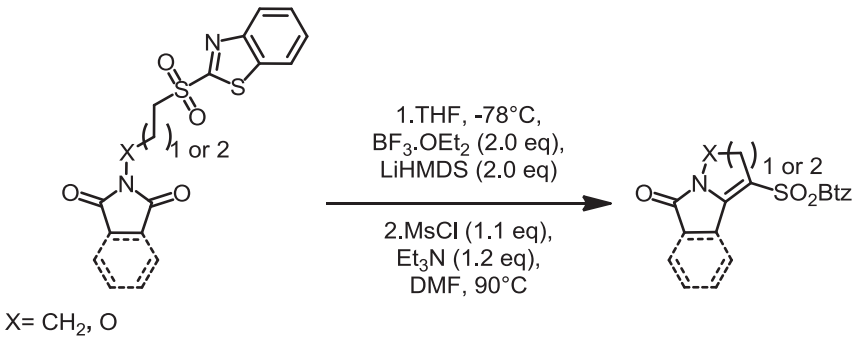
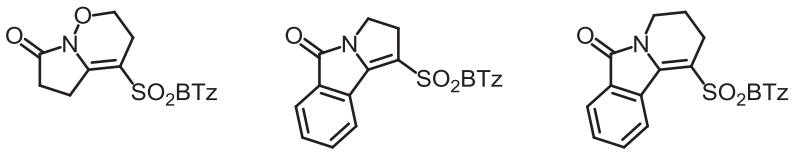


Schéma 51: Synthèse des vinylsulfones dans les conditions drastiques



179 **187** **188**

71% 54% 47%

Figure 8: Etendue de la synthèse des vinylsulfones dans les conditions drastiques

Le groupement mésylate est connu pour être un très bon groupe partant comparé aux acétates. Puisque aucune reconversion n'était observée dans ce cas, nous avons utilisé une séquence en deux étapes (Schéma 51). Lors de la seconde étape, nous avons employé 1.1

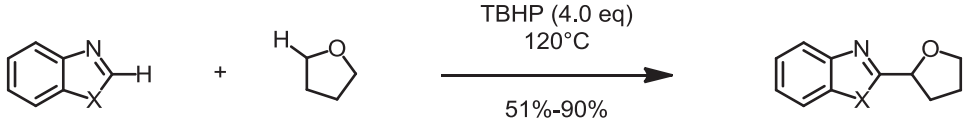
équivalents de chlorure de méthanesulfonyle en présence de 1.2 équivalents de triéthylamine dans le DMF pour effectuer la déshydratation des hémiaminalsulfones. Nous avons évité d'utiliser un excès de triéthylamine, qui risquerait de favoriser la réaction de Julia-Kocienski. Le premier essai à température ambiante ne donne pas les produits finaux après 4h de réaction. Un chauffage thermique à 90°C a donc été nécessaire afin d'obtenir les produits finaux (Schéma 51, Figure 8). L'utilisation du chlorure de méthanesulfonyle à 90°C nous a permis d'obtenir les produits finaux avec des rendements respectables (47%-71%). Cette méthode, malgré ces conditions drastiques, est une méthode complémentaire aux deux méthodes développées précédemment. Ainsi, malgré le fait que les conditions doivent être choisies en fonction du substrat, les vinylsulfones peuvent être obtenues avec de bons rendements dans la plupart des cas.

III- Découverte d'une nouvelle réaction

III.1 A la recherche du produit secondaire

Au cours de nos tentatives de réaction de Julia-Kocienski « one pot » sur les imides, un produit secondaire identique a été obtenu pour deux substrats différents. Ce résultat univoque nous a permis de trancher le problème de l'identité de ce produit. Le produit ne peut donc être issu de la réaction entre le carbanion en α de la sulfone et les carbonyles de l'imide, la partie de l'imide (dimethylglurate vs succinimide), et la chaine latérale (propyl vs butyl) de deux substrats étaient différentes. En revanche, sous des conditions similaires, mais avec des solvants différents (THF vs toluène, Entrée 2 vs Entrée 8, Tableau 14), nous n'avons pas observé la formation de ce produit.

Le RMN du produit en question présente des signaux correspondant au benzothiazole et des signaux diastéréoisotopiques : la molécule est donc chirale. Les analyses COSY ont indiqué un enchainement X-CH-$CH_2CH_2CH_2$-X, suggérant donc une structure de type tetrahydrofurane de ce produit. Avec cette conclusion, nous avons émis l'hypothèse d'une réaction entre le THF et les substrats. Finalement, nous avons pu valider notre hypothèse par une analyse de masse, qui indique une masse correspondant à l'adduit du benzothiazole sur le THF. Cette conclusion a été confirmée définitivement par les spectres RMN du produit identique rapporté par Lei Wang et Min Wang en 2011 (Schéma 52).[67]



189a, X= S
b, X= N
c, X= O

190, X= S
191, X= N
192, X= O

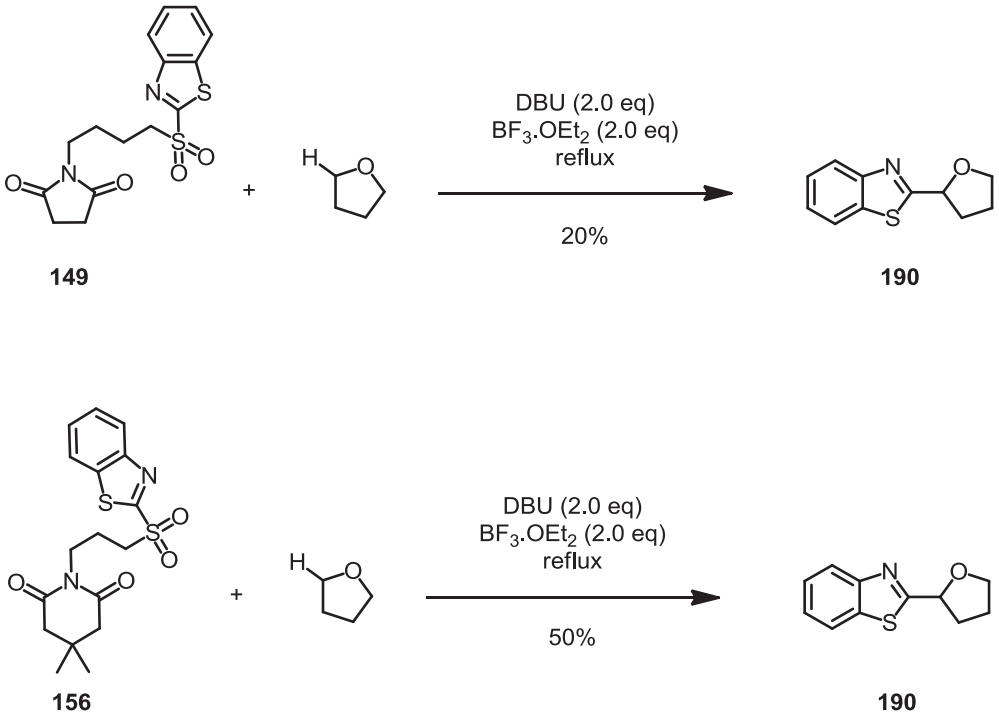


Schéma 52: Fonctionnalisation du THF par des hétérocycles

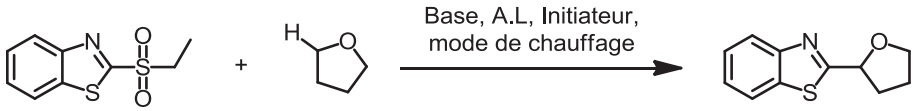
Dans leur publication, Wang et coll. ont proposé un mécanisme radicalaire initié par l'hydroperoxyde de *tert*-butyl. Nous avons conduit une étude d'optimisation rapide dans le but de déterminer la nature mécanistique et ainsi d'améliorer le rendement de cette réaction.

III.2 Mise en évidence d'un mécanisme radicalaire

Intéressés par cette nouvelle découverte, nous avons effectué une brève étude résumée dans le Schéma 53 et Tableau 20. Dans un souci d'économie d'atomes, l'éthylsulfone a été utilisée.

La présence du $BF_3.OEt_2$ ne semble pas être cruciale pour la réaction (Entrée 2 vs Entrée 3). En revanche, un produit ayant des propriétés spectroscopiques quelque peu différentes a été obtenu en absence d'une base. La réaction génère un milieu acide qui ne serait pas totalement neutralisé durant le traitement aqueux. La protonation partielle ou totale du composé final par cet environnement acide peut créer des changements dans les déplacements chimiques. L'utilisation de la diisopropylamine n'améliore pas le rendement. Quand un équivalent de l'hydroxytoluène butylé (BHT) a été employé, aucune formation du

produit souhaité n'a été observée. Ce résultat nous a permis, sans équivoque, de déterminer la nature radicalaire de notre réaction. Nous avons donc employé un initiateur radicalaire comme l'AIBN. L'utilisation de ce dernier a permis une nette amélioration du rendement de la réaction en 2-tétrahydrofuran-2-ylbenzothiazole (68%).



193 **190**

Schéma 53: L'activation du THF avec les sulfones

Entrée	Base	$BF_3.OEt_2$	Mode de chauffage	Initiateur	Rdt	Observations
1	DBU	oui	micro-ondes	n/a	traces (<5%)	Produit non isolé
2	Diisopropylamine	oui	micro-ondes	n/a	traces (<5%)	Produit non isolé
3	Diisopropylamine	non	micro-ondes	n/a	traces (<5%)	Produit non isolé
4	n/a	non	micro-ondes	n/a	0%	Produit non identifié
5	Diisopropylamine	non	micro-ondes	n/a	0%	Pas de réaction en présence de BHT (1.0 eq)
6	Diisopropylamine	non	reflux	n/a	0%	Pas de formation du produit souhaité
7	Diisopropylamine	non	reflux	AIBN (0.5 eq)	68%	Produit isolé

Tableau 20: Optimisation de l'activation du THF

III.3 Mécanisme proposé

En 2011, Wang et coll. ont proposé un mécanisme radicalaire initié par l'hydroperoxyde de *tert*-butyl (TBHP) (Schéma 54).[67] D'abord, à haute température, le TBHP va donner deux espèces radicalaires **195** et **196**. Puis, ces deux derniers vont abstraire les hydrogènes des carbones en α des hétéroatomes du benzo[*d*]thiazole **197** et l'alcool **198** pour former les espèces actives **199** et **200**. Enfin, ces espèces actives devraient donner trois produits différents. Deux produits **201** et **203** sont issus d'homocouplages et le produit majoritaire **202** résulte du couplage entre **199** et **200**. Bien que ce mécanisme hypothétique soit un mécanisme radicalaire, le fait de former simultanément deux espèces actives **199** et **200** reste à discuter.

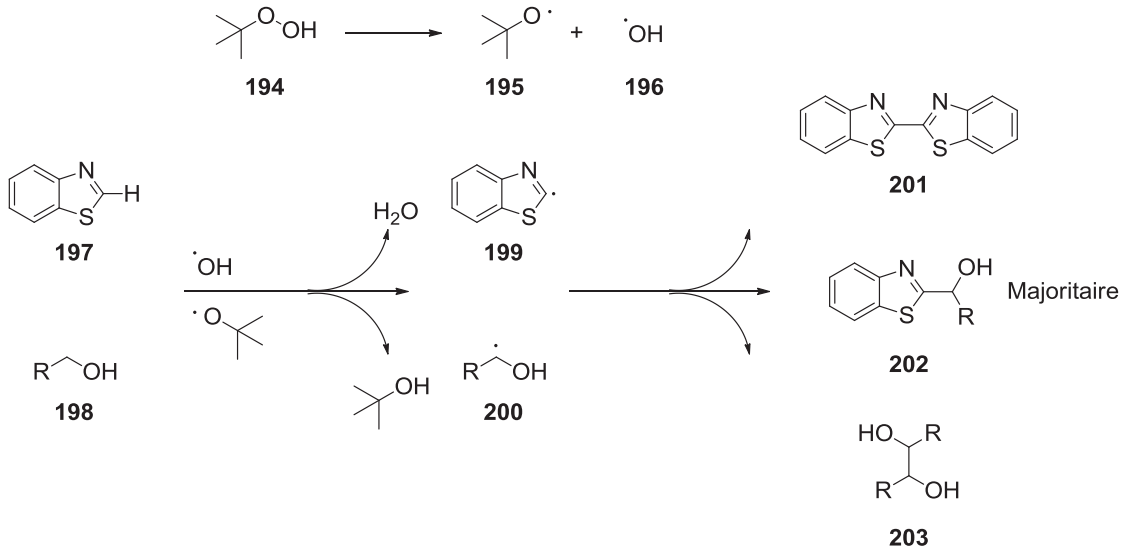


Schéma 54: Mécanisme proposé par Wang et coll.

Dans notre cas, il est possible d'envisager un mécanisme radicalaire en chaine. Ici, deux mécanismes pourraient être considérés. En général, ces deux mécanismes se diffèrent de l'étape d'initiation. Dans le premier mécanisme (Schéma 55), la sulfone **193** va subir une coupure homolytique pour donner les espèces radicalaires **199** et **204**. Puis, l'espèce **204** va encore subir l'extrusion de SO_2 pour donner le radical éthyle **205**. Ce dernier est le vrai initiateur du cycle radicalaire. Il va abstraire le proton en α de l'oxygène du THF pour donner le radical **206**. Par analogie à l'addition *ipso* ionique, ce dernier va s'additionner sur la sulfone pour donner l'espèce **207**. Cette espèce va subir un réarrangement similaire à celui de Smiles pour donner le produit désiré **190** et redonner le radical sulfone **204**. Ce dernier va ensuite former de nouveau le radical éthyle **205**.

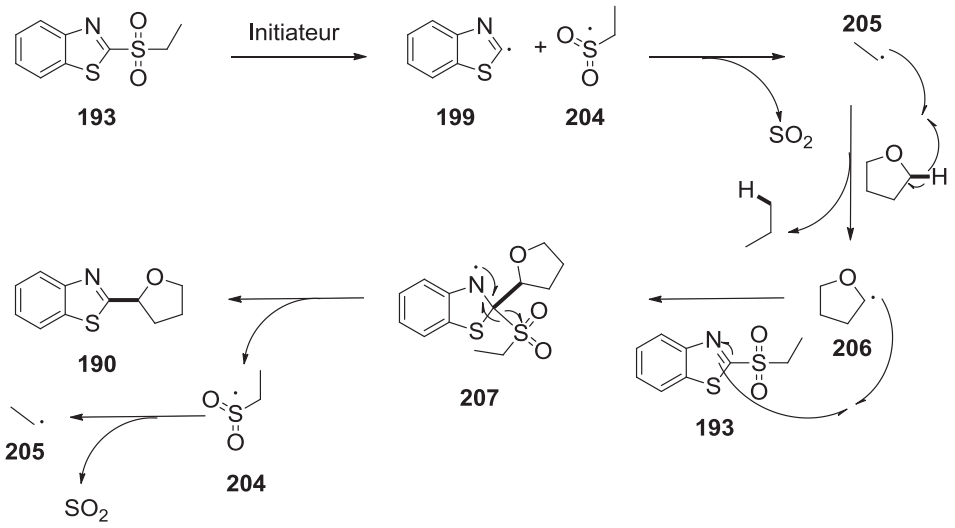


Schéma 55: Mécanisme envisagé pour la réaction secondaire initiée à partir de la sulfone

Le deuxième mécanisme est basé sur l'abstraction de l'hydrogène du solvant pour initier le cycle mécanistique. Sous l'action d'un initiateur, le THF va donner l'espèce radicalaire **206** qui va s'additionner sur la sulfone **193** pour donner l'intermédiaire **207**. Comme lors du mécanisme précédent, ce dernier va donner le produit souhaité **190** et le radical **204** qui pourrait abstraire le proton sur THF pour redonner le radical **206** (Schéma 56).

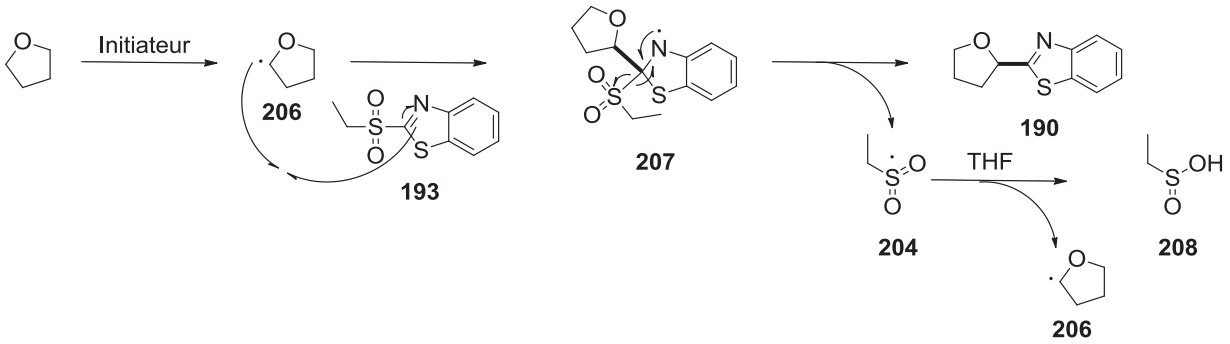


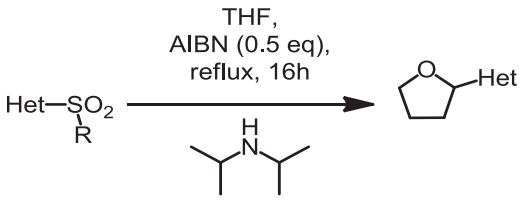
Schéma 56: Mécanisme envisagé pour la réaction secondaire initiée à partir du solvant

III.4 Etendue de la réaction

Possédant des conditions optimales, nous avons donc réalisé une étude de l'extension de cette réaction en variant à la fois le groupement hétérocyclique, le groupement alkyl de sulfone et le solvant.

III.4.1 Variation de l'hétérocycle

La benzothiazolylsulfone donne le produit désiré avec un rendement satisfaisant (Tableau 21). Les pyridinylsulfones donnent seulement des traces de produits (Entrées 2 et 3). Ce phénomène est assez attendu. En effet, le radical benzo[*d*]thiazol a plus de formes mésomères que le radical 2*H*-pyridine. Cela signifie que la formation de ce dernier est thermodynamiquement moins favorable. En revanche, avec la phényltétrazolylsulfone, nous avons obtenu seulement des traces du produit souhaité (Entrée 4). Le produit THF dérivé du benzimidazole a été obtenu avec un rendement de 27% (Entrée 5). Ce faible rendement pourrait être expliqué par le caractère polaire et hydrophile du produit final. La présence des azotes libres pourrait favoriser le passage du produit final à la phase aqueuse pendant le traitement. Nous avons réussi à contourner ce problème avec un dérivé *N*-méthylé du benzimidazole. En effet, le produit dérivé de ce dernier a pu être obtenu avec un rendement isolé de 52% (Entrée 6).



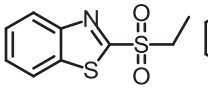
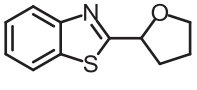
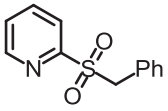
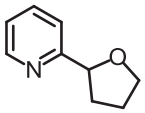
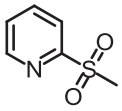
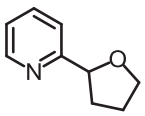
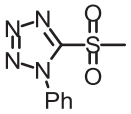
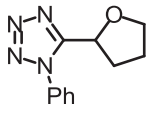
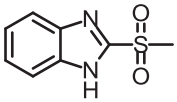
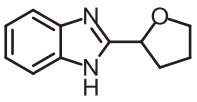
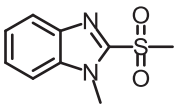
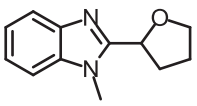
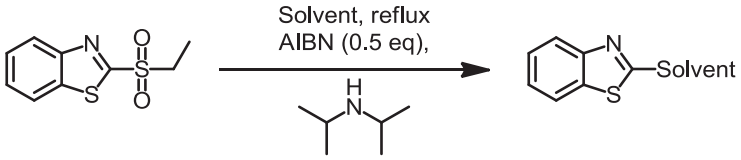
Entrée	Hétérocycles	Produit	Rdt
1	 **193**	 **190**	68%
2	 **209**	 **214**	traces (<5%)
3	 **210**	 **214**	traces (<5%)
4	 **211**	 **215**	traces (<5%)
5	 **212**	 **191**	27%
6	 **213**	 **216**	52%

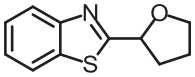
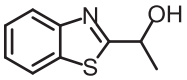
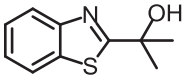
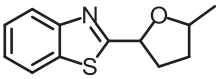
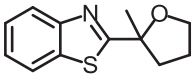
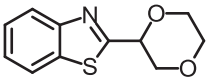
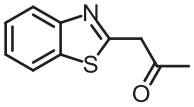
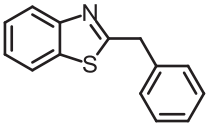
Tableau 21: Variation des hétérocycles et de la chaîne alkyle sur la réaction du THF

Ces résultats ne sont pas très satisfaisants puisque la réaction n'est pas générale. Cependant, ils montrent la faisabilité de cette réaction. Nous avons ensuite examiné l'extension de cette réaction sur d'autres solvants.

III.4.2 Variation du solvant

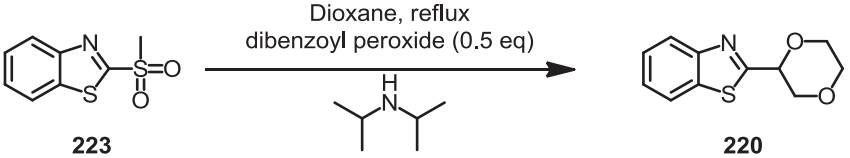
La benzothiazolyléthylesulfone a été utilisée pour étudier l'étendue de la réaction dans différents solvants comme donneurs de radicaux (Tableau 22). Les solvants choisis pour l'étude de l'extension sont, en général, capables de donner des radicaux par abstraction d'un atome d'hydrogène. La réaction fonctionne bien avec du THF (Entrée 1). L'éthanol donne le produit attendu avec un rendement respectable (Entrée 2). Cependant, la réaction entre l'isopropanol et la sulfone n'a pas été observée (Entrée 3). Ce résultat pourrait être expliqué par la stabilité plus importante du radical généré. Comme attendu, le Me-THF donne un mélange de régioisomères avec un rendement global de 53% (Entrée 4). Dans ce cas, le produit majoritaire est issu du radical tertiaire. Dans le cas du 1,4–dioxane, seulement 14% du produit final a été obtenu (Entrée 5). Après optimisation en utilisant la méthylsulfone comme substrat et peroxide de benzoyle comme initiateur, le rendement du produit **220** a été amélioré de 14% à 34% (Schéma 57). En revanche, ces mêmes conditions dans l'éthanol ne donnent pas le produit désiré **217**.



Entrée	Solvant	Produit	Rdt
1	THF	 **190**	68%
2	EtOH	 **217**	47%
3	iPrOH	 **218**	0%
4	Me-THF	 **219a**	14%[a]
	Me-THF	 **219b**	39%
5	dioxane	 **220**	14%
6	acétone	 **221**	0%
7	toluène	 **222**	0%

[a] En mélange avec **219b**

Tableau 22: Extension des solvants pour l'activation du THF



223 **220**

34%

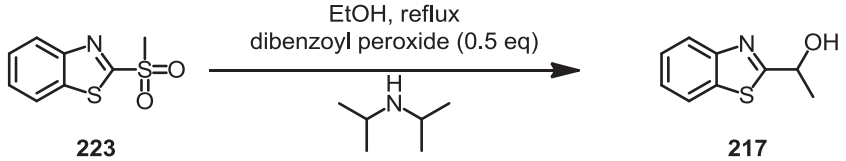


Schéma 57: Comparaison entre éthanol et dioxane

Pour conclure, nous avons découvert une nouvelle réactivité des sulfones. Cette réactivité, dans certains cas, pourrait être nuisible pour la réaction de Julia-Kocienski. Cependant, cette réaction ne fonctionne pas avec toutes les sulfones. De plus, cette réaction semble être très substrat-dépendante. Ainsi, nous avons démontré que chaque substrat nécessite des conditions spécifiques.

IV- Conclusions

L'extension intramoléculaire de la réaction Julia-Kocienski sur les imides est dans la continuité d'un long projet scientifique commencé depuis 2005. Nous avons pu, à travers nos études, montrer l'efficacité de cette méthodologie dans la synthèse des motifs indolizidine et quinolizidine.

Dans un premier temps, l'étude de cette réaction en intermoléculaire nous a permis de valider la faisabilité de cette méthodologie. Nos efforts pour déterminer les conditions en « one-pot » de cette réaction en version intramoléculaire donnent, dans le meilleur des cas, le produit souhaité avec un rendement de 32%. L'utilisation du DBU comme base ne donne aucune trace du produit souhaité. En revanche, nous avons découvert une réaction parasite. Cette réaction montre une autre réactivité des sulfones pour la fonctionnalisation des éthers et alcools.

Le développement de l'oléfination de Julia-Kocienski sur les imides en deux étapes nous a permis d'obtenir le produit souhaité. Nous avons observé qu'à côté du produit souhaité, la réaction donne une portion de vinylsulfone et parfois la reconversion vers le produit de départ. La reconversion vers les imides de départ est un processus compétitif avec la réaction désirée et la formation des vinylsulfones. Cette découverte nous a poussé à étudier en parallèle l'optimisation de la réaction Julia-Kocienski et celle de la formation des vinylsulfones. Après l'optimisation de l'oléfination, il apparait que la qualité de DBU dans la deuxième étape peut légèrement affecter le résultat final. Le changement de température lors de la deuxième étape n'apporte pas d'amélioration au niveau du rendement obtenu du produit souhaité. La quantité employée de DBU peut avoir des effets sur le rapport final

oléfine/vinylsulfone/produit de départ. Après avoir déterminé les conditions optimales, nous avons étudié l'extension et les limites des réactions : oléfination intramoléculaire et la formation de vinylsulfones. Pour l'oléfination intramoléculaire, la réaction fonctionne bien sur différents systèmes : 5/5, 5/6, 6/5, 6/6. La taille du cycle de départ ainsi que celle du cycle formé n'affectent pas le résultat final. La présence des groupements sur le cycle de départ donne de meilleurs résultats. Nous avons ainsi observé deux grandes classes de substrats. La première dont les substrats possèdent des groupements sur le cycle de départ donne le produit final avec peu de reconversion au produit de départ. La deuxième classe qui donne le produit final avec la reconversion aux produits de départ. Ce phénomène pourrait être dû à la rigidité de l'intermédiaire formé. Quant à la formation de vinylsulfone, nous avons développé trois méthodes compatibles avec les différents substrats. Nous avons développé une méthode neutre et douce pour les substrats qui donnent assez facilement les vinylsulfones en deux étapes. Pour les substrats pour lesquels on observe la reconversion vers les produits de départ, la fonctionnalisation *in situ* des intermédiaires hydroxysulfones nous a permis d'obtenir de bons résultats. Finalement, pour les substrats dont les intermédiaires hydroxysulfones sont peu ou pas réactifs, nous avons développé une méthode en deux étapes utilisant un meilleur groupement partant. Ces conditions, bien qu'elles soient plus drastiques, nous donnent les produits finaux avec des rendements respectables.

Nous voulons à présent avoir une vision plus profonde de ces processus compétitifs : oléfination/formation des vinylsulfones/reconversion. Pour cela des études mécanistiques, basées sur des calculs computationnels seront développés. Nous espérons aussi pouvoir utiliser notre méthodologie lors de la synthèse d'une molécule bioactive.

Chapitre 3 Etudes mécanistiques de la réaction de Julia-Kocienski

Afin d'avoir une connaissance plus approfondie sur la réaction de Julia-Kocienski intramoléculaire sur les imides, une étude mécanistique a été réalisée. Cette étude a essentiellement été effectuée par les calculs DFT en collaboration avec le Dr. Lionel Perrin. Ces calculs nous permettent d'avoir une vision générale sur cette réaction et de manière plus limitée, d'expliquer certains résultats concernant la synthèse de vinylsulfones. Une discussion des études mécanistiques, théoriques et expérimentales, rapportées dans la littérature permettra aussi une meilleure compréhension des aspects notamment stéréochimiques de la réaction de Julia-Kocienski.

I- Introduction : Le mécanisme de la réaction de Julia-Kocienski sur les aldéhydes et cétones

La réaction de Julia-Kocienski est composée à priori de trois étapes différentes : l'addition nucléophile, le réarrangement de Smiles et l'élimination désulfinatrice.[30] Chaque étape peut passer par des parcours mécanistiques différents en fonctions des substrats, des paramètres réactionnels tels que les hétérocycles, les contre-ions ou encore le solvant. Les constantes de vitesse des étapes peuvent aussi varier en fonction des paramètres réactionnels. Cela va donc changer le rapport cinétique entre les étapes. Ainsi, chaque étape peut influencer le rendement et la stéréosélectivité finale des alcènes synthétisés.

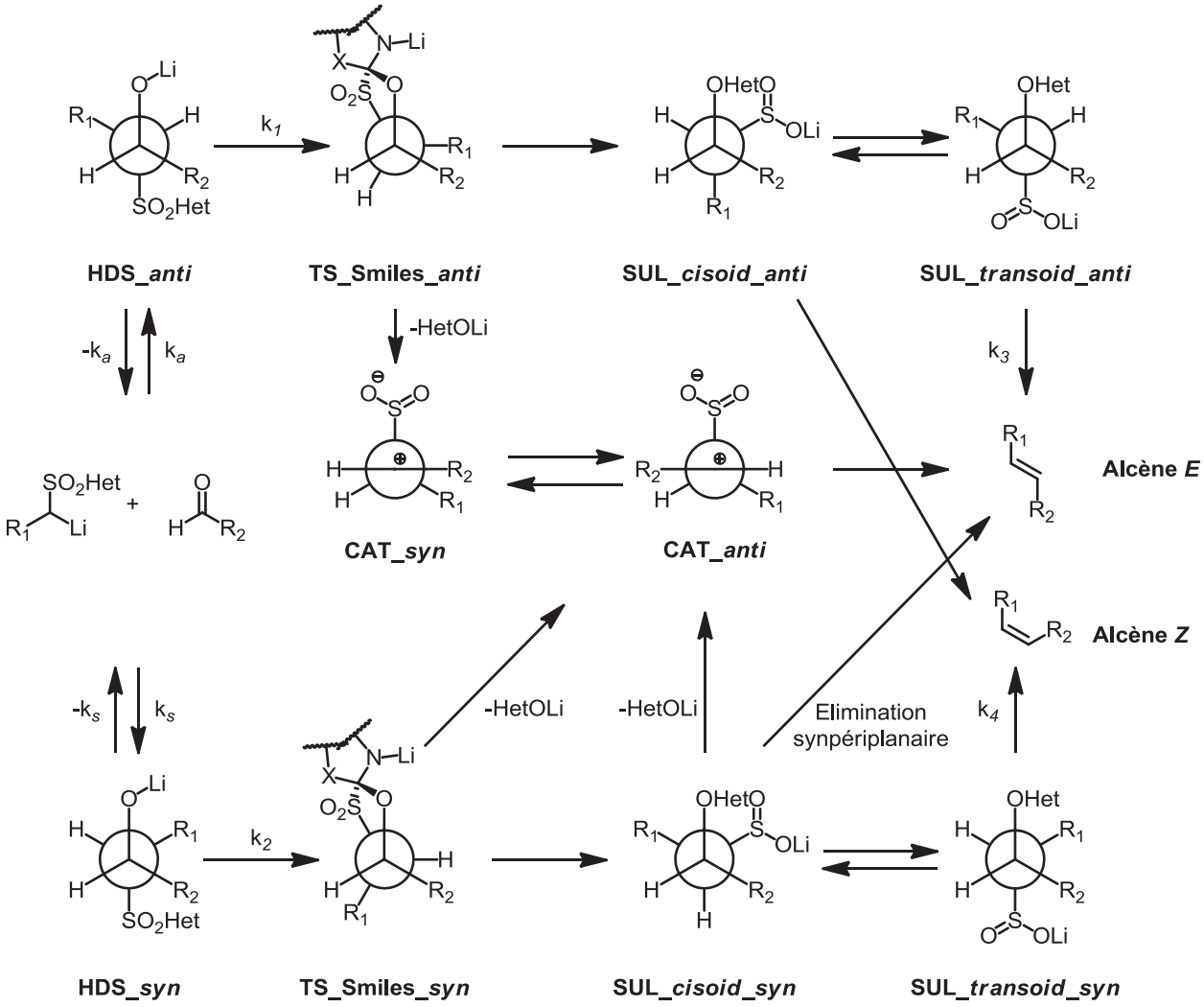


Schéma 58: Mécanisme générale de l'oléfination de Julia-Kocienski

Le mécanisme est décrit dans le Schéma 58. La première étape est l'addition de l'anion dérivé de la sulfone sur l'aldéhyde pour former des adduits hydroxysulfones **HDS_*syn*** et **HDS_*anti***. Cette étape a été montrée comme étant réversible notamment dans le cas des sulfones benzyliques pour tous les hétérocycles (Section I.1, Chapitre 3). [42,68] Les adduits **HDS_*syn*** et **HDS_*anti*** peuvent ensuite réagir indépendamment selon le mécanisme de Smiles pour donner les sulfinates **SUL_*syn*** et **SUL_*anti***.[30] Le réarrangement de Smiles peut se faire selon deux mécanismes : mécanisme concerté ou mécanisme ionique en deux étapes. La différence repose sur la nature de la structure désignée « **TS_Smiles** » est un état de transition ou un intermédiaire, respectivement. Dans le premier cas, « **TS_Smiles** » est un état de transition et dans le second, « **TS_Smiles** » est un intermédiaire. En raison de l'interaction *gauche* sur **TS_Smiles_*anti***, le réarrangement de Smiles devrait être plus lent sur **HDS_*anti*** que sur **HDS_*syn*** ($k_1 < k_2$). Une fois formées, les espèces **SUL_*syn*** et **SUL_*anti*** vont subir

une élimination antipériplanaire sur les **SUL_*transoid*** ou synpériplanaire sur les **SUL_*cisoid*** pour donner des alcènes *E* et *Z* correspondants (Section I.3.1 et I.3.3, Chapitre 3). Une hypothèse mécanistique non-stéréospécifique, faisant intervenir des espèces zwitterioniques **CAT_*syn*** et **CAT_*anti*** a été considérée par S. Julia et coll.[29] Chacune de ces étapes sera discutée en détail ci-dessous.

I.1 L'étape d'addition : La rétroaddition et la réactivité relative des β-hydroxysulfones

L'addition de l'anion de la sulfone sur la cétone ou l'aldéhyde est en général une étape favorable, mais réversible. Cette rétroaddition peut être observée au niveau macroscopique, dans quel cas nous parlerons de reconversion vers les produits de départ, ou au niveau mécanistique, un équilibre rapide en faveur des produits existant entre les produits de départ et les β-hydroxysulfones, dans ce cas nous parlerons de réversibilité.

Dans le cas des phénylsulfones utilisées dans la réaction de Julia-Lythgoe, la rétroaddition ne dépend que de la réversibilité mécanistique de la réaction d'addition. Dans le cas de la réaction de Julia-Kocienski, par contre, la rétroaddition ne sera observée que si la vitesse de la rétroaddition est supérieure à la vitesse du réarrangement de Smiles. Ainsi, même dans des cas où la réaction d'addition est mécanistiquement réversible, si l'addition est l'étape limitante de la cinétique, aucune rétroaddition ne sera observée. La réversibilité et la reconversion vers les produits de départ sera donc fortement dépendante de l'hétérocycle de la sulfone, ainsi que de l'ensemble des conditions expérimentales.

I.1.1. Le motif phénylsulfone

La reconversion de l'hydroxysulfone issue du couplage entre la méthylphénylsulfone et le benzaldéhyde a été observée par Field et coll. en 1952.[17] En effet, sous traitement par l'hydroxyde de potassium, cette hydroxysulfone donne la sulfone et l'aldéhyde de départ. Marko et coll. ont aussi observé la rétroaddition des hydroxysulfones et/ou des esters d'hydroxysulfones préparés à partir des phénylsulfones aliphatiques et de cétones aliphatiques.[22] Lorsque ces hydroxysulfones et/ou esters d'hydroxysulfones sont soumis à des conditions utilisant l'amalgame de sodium, une quantité importante de produits issus de la reconversion est observée. Ces résultats montrent que l'addition nucléophile d'un anion de sulfone aliphatique sur un aldéhyde aromatique ou une cétone pourrait être réversible en fonction des conditions réactionnelles.

I.1.2 Le motif benzothiazol-2-yle

La rétroaddition de l'anion de la sulfone benzothiazol-2-yle au carbonyle a été montrée par S. Julia et coll. dans leur article en 1993.[34,45,68] Ils ont constaté la reconversion partielle vers les produits de départ dans certains cas quand l'hydroxysulfone *anti* isolée est traité avec le LDA : la reconversion est souvent observée dans le cas des sulfones dites stabilisées telles que les anions de sulfones allyliques ou benzyliques (Schéma 59).

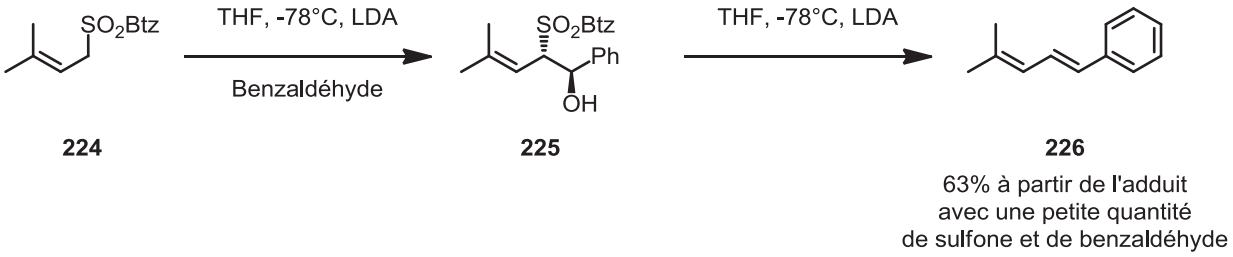
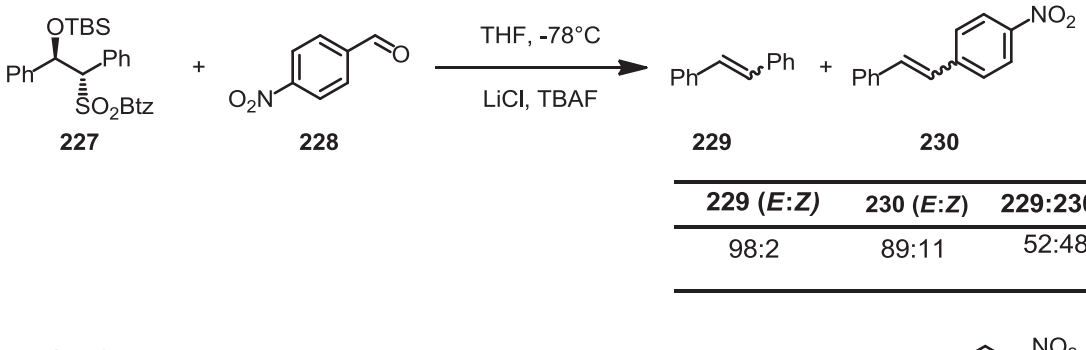
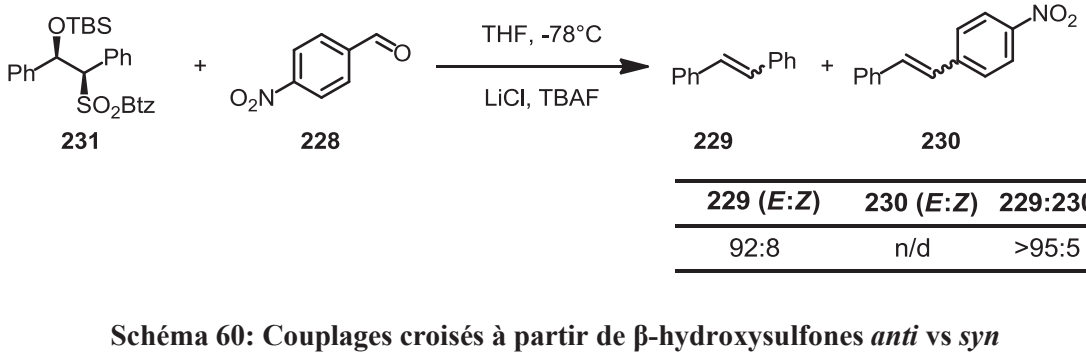


Schéma 59: Première observation de rétroaddition en présence de sulfones Btz

Robiette et Pospisil ont montré une différence dans la réversibilité entre les hydroxysulfones *syn* et *anti* provenant de sulfones benzyliques.[42] En effet, lors de la réaction croisée entre les dérivés silylés d'hydroxysulfones et le *p*-nitrobenzaldéhyde, l'adduit *anti* donne plus de produit croisé que l'adduit *syn* (Schéma 60). Cela est interprété comme étant du à la fois à la différence de la vitesse du réarrangement de Smiles entre les deux diastéréoisomères, et une différence dans la vitesse de la réversibilité.



229 (*E*:*Z*)	230 (*E*:*Z*)	229:230
98:2	89:11	52:48

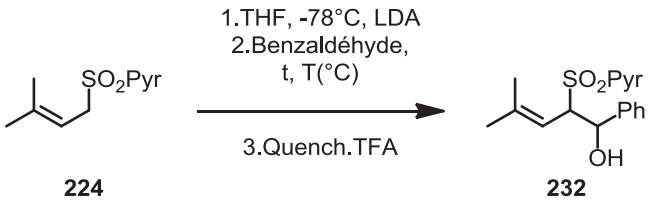


229 (*E*:*Z*)	230 (*E*:*Z*)	229:230
92:8	n/d	>95:5

Schéma 60: Couplages croisés à partir de β-hydroxysulfones *anti* vs *syn*

I.1.3 Le motif pyridin-2-yle

Les intermédiaires hydroxysulfones Pyr sont plus faciles à isoler que leurs homologues de série Btz en raison de la plus faible réactivité du carbone *ipso* pour le réarrangement de Smiles.[30] La réversibilité des hydroxysulfones Pyr formées à partir de sulfones benzyliques et du benzaldéhyde a été constatée dans les études de S. Julia et coll. L'adduit *syn* peut ainsi se convertir en son isomère *anti via* le mécanisme rétroaddition/addition. En effet, quand le temps de réaction est prolongé et/ou la température est remontée, le rapport *anti*/*syn* augmente en faveur de l'adduit *anti* (Tableau 23). Il est important de noter que l'augmentation du rapport *anti/syn* n'est pas due à la transformation plus rapide de l'adduit *syn* en oléfines. En effet, le rendement total en hydroxysulfone dans l'Entrée 2 est comparable à celui de l'Entrée 1 (Tableau 23).



224 **232**

Entrée	t	T	Rdt	*anti/syn*
1	30mn	-78°C	80%	25:75
2	1h	18°C	96%	36:65

Tableau 23: Interconversion *anti*/*syn* de pyridyl sulfones

Sylvestre Julia et coll. ont montré que la rétroaddition est beaucoup plus présente dans le cas des β-hydroxysulfones dérivées d'une sulfone benzylique et d'un aldéhyde aromatique.[30] Dans l'exemple ci-dessous (Schéma 61), la β-hydroxysulfone **233** se transforme stéréospécifiquement en alcène *Z* avec un rendement de 72%. La β-hydroxysulfone **235**, quant à elle, donne l'alcène *E* avec 51% de sulfone Pyr récupérée, montrant a la fois la réversibilité et la reconversion. Bien qu'il n'y ait pas des études plus avancées dans leur publication, il est intéressant de remarquer que l'adduit *anti* semblerait subir d'avantage la reconversion. Cette observation est faite seulement sur les deux cas mentionnés (composé **235** vs composé **238** du Schéma 61). Il est toutefois intéressant de souligner cette similitude avec les β-hydroxysulfones Btz (Schéma 60).

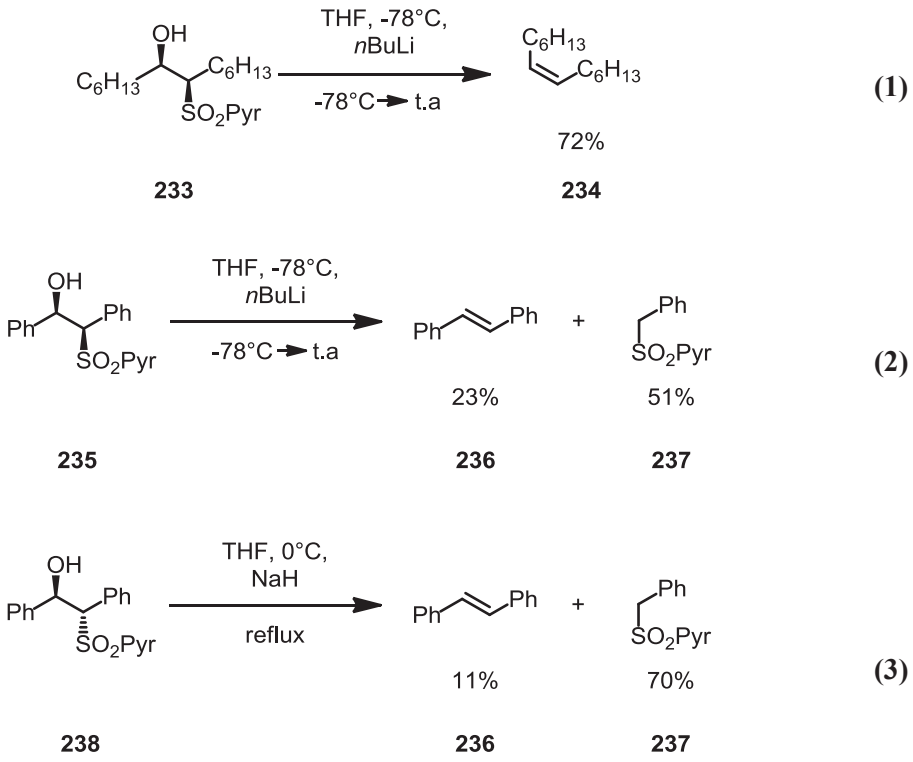


Schéma 61: Rétroaddition vs Réarrangement de Smiles sur les sulfones Pyr

I.1.4 Le motif 1-phényl-1H-tétrazol-5-yle

Blakemore a constaté que les β-hydroxysulfones dérivée de sulfones aliphatiques Ptz et d'aldéhydes aliphatiques ne donnent pas de rétroaddition.[34] En effet, comme montré dans le Schéma 62, l'absence des produits issus de couplages croisés entre les β-hydroxysulfones avec le 4-nitrobenzaldéhyde confirme la non-rétroaddition des β-hydroxysulfones aliphatiques Ptz.

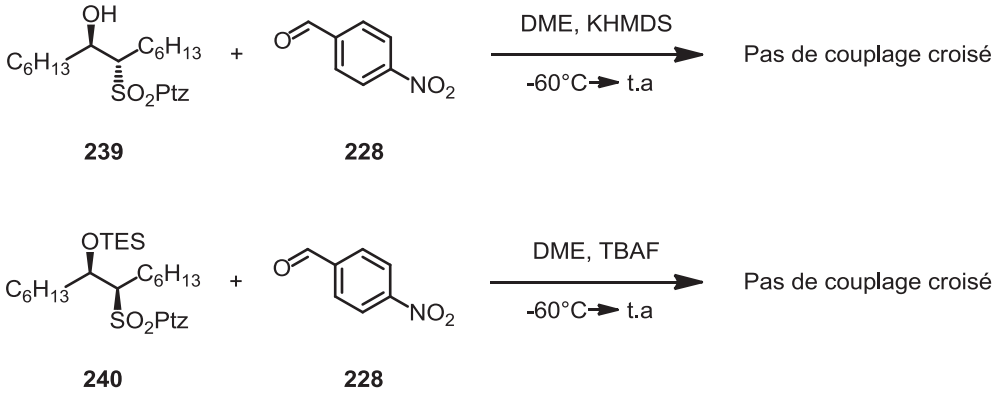
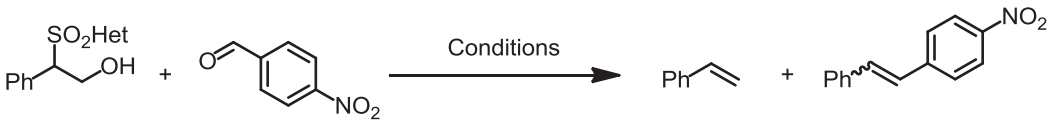


Schéma 62: Absence de couplages croisés pour les sulfones Ptz aliphatiques

Néanmoins, en 2012 Robiette et Pospisil et coll. ont montré que l'hydroxysulfone dérivée d'une sulfone Ptz benzylique subit d'avantage de couplage croisé que son homologue

Btz.[42] Dans leur publication, sous deux conditions différentes, la β-hydroxysulfone Ptz forme une plus forte proportion de produit croisé (Tableau 24). Ces résultats montrent que les sulfones benzylique

s Ptz favorisent davantage la rétroaddition par rapport au réarrangement de Smiles que leurs homologues Btz. Néanmoins, une fois de plus, cette différence peut refléter à la fois une différence entre les vitesses relatives des rétroadditions et les vitesses des réarrangements de Smiles.



241 **228** **242** **230**

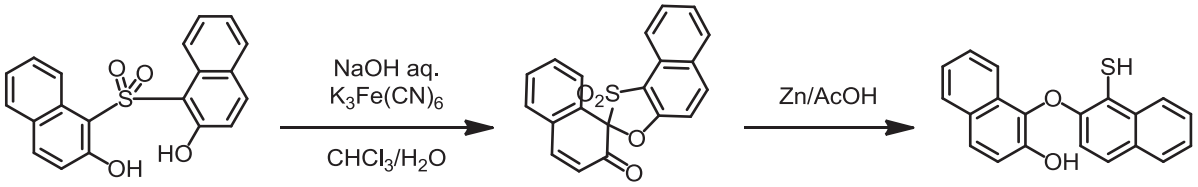
Conditions A: DMF, -55°C, 18-c-6, KHMDS
B: DMF/TDA-1 (3:1), -60°C, KHMDS

Het	Conditions	242:230
Btz	A	34:66
Ptz	A	15:85
Btz	B	22:78
Ptz	B	<2:>98

Tableau 24: Rétroaddition de sulfones benzyliques Btz vs Ptz

I.2 Le réarrangement de Smiles

Pour la réaction de Julia-Kocienski, le réarrangement de Smiles a été initialement considéré comme un processus en deux étapes. Dans la littérature, il existe des exemples de réarrangement de Smiles avec la formation d'une espèce spiro à 5 chaînons (Schéma 63).[69–71] Cependant, toutes les études mécanistiques de la réaction de Julia-Kocienski montrent un mécanisme concerté asynchrone pour le réarrangement de Smiles. Par exemple, en 2015, l'équipe de Vidari a montré que dans le cas de réaction entre la sulfone $CH_3CH_2SO_2Ptz$ et CH_3CHO, le mécanisme du réarrangement de Smiles est un mécanisme concerté.[72]



243 **244** **245**

Schéma 63: Le réarrangement de Smiles avec la formation de l'intermédiaire spiro

Dans ce mécanisme concerté asynchrone, la formation de la liaison C-O ne précède que légèrement la rupture de la liaison C-S (Schéma 64). Dans le mécanisme souvent proposé pour la réaction de Julia-Kocienski, la formation du spiro **247** engendre un transfert de charge négative de l'oxygène de l'espèce **246** sur l'azote de l'hétérocycle.[29,30] De manière surprenante, l'équipe de Vidari montre que le transfert de charge entre l'oxygène et l'azote est négligeable dans l'état de transition **247**.[72] Lorsque l'état de transition **247** évolue vers le sulfinate **248**, la charge négative sur l'oxygène est transférée directement vers le sulfure chargé positif du sulfinate.

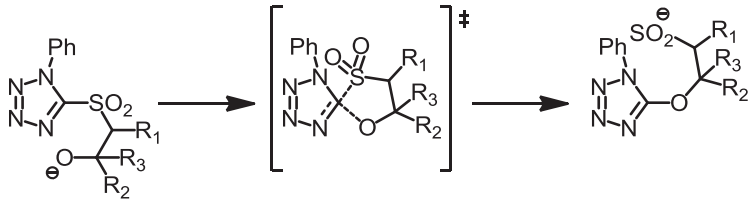


Schéma 64: Le réarrangement de Smiles *via* un mécanisme concerté asynchrone

En raison des interactions stériques sur **TS_Smiles_*anti***, le réarrangement de Smiles devrait être plus lent pour le **HDS_*anti*** que pour le **HDS_*syn***. En effet, S. Julia et coll. dans leur article en 1993 ont constaté la différence de persistance cinétique entre les hydroxysulfone *syn* et *anti*.[30] En effet, seule l'hydroxysulfone *anti* a pu être isolée. Ils ont également isolé les hydroxysulfones Pyr et ont montré que, comme les β-hydroxysulfones de Btz, l'adduit *syn* de la série Pyr donne plus facilement le réarrangement de Smiles. Plusieurs études réalisées par d'autres équipes montrent egalement que l'adduit *syn* donne plus facilement le réarrangement de Smiles que l'adduit *anti*.

D'une manière hypothétique, on peut supposer que le réarrangement de Smiles puisse être réversible. Dans ce cas, par analogie au modèle stéréochimique de la réaction de Horner-Emmons, si l'élimination désulfinative est l'étape limitante de la cinétique, l'information stérérochimique des sulfinates ne serait pas traduite aux alcènes finaux. Cependant, à l'heure actuelle, avec nos connaissances, aucune preuve de réversibilité du réarrangement de Smiles n'a été montrée. Les sulfinates sont moins basiques que les alcoolates, ce qui rend a priori le réarrangement de Smiles très exothermique. Récemment, les études mécanistiques par DFT montrent bien l'écart énergétique important entre les sulfinates et les alcoolates de β-hydroxysulfones.[68,72] De plus, d'une manière générale, il est difficile de démontrer expérimentalement la réversibilité (mécanistique ou cinétique) du réarrangement de Smiles. En général, pour pouvoir observer le rétro-Smiles, il faut des conditions dans lesquelles,

l'élimination désulfinative soit cinétiquement moins favorable que le réarrangement de Smiles. Or les études récentes en DFT montrent la situation inverse dans laquelle l'élimination désulfinative est cinétiquement bien plus favorable que le rétro-Smiles, étant donné l'exergonicité de ce réarrangement.[68,72]

Le réarrangement de Smiles est une étape thermodynamiquement favorable pour tous les hétérocycles de la réaction de Julia-Kocienski. Toutefois, la différence cinétique entres eux est importante. Cette différence provient essentiellement de la réactivité du C-*ipso* des hétérocycles vis-à-vis des additions nucléophiles. Une des manières pour déterminer la vitesse relative de l'addition nucléophile sur le C-*ipso* entre les hétérocycles est de réaliser l'autocondensation des sulfones (Schéma 65). Pour déterminer la stabilité des anions des sulfones, Kocienski et coll. ont soumis les sulfones **249**, **250** et **251** à KHMDS à -60°C pendant 2h.[33] Dans le cas de sulfone Btz **249**, aucune trace de sulfone de départ n'est récupérée. Avec la sulfone Ptz **250**, 20% de sulfone est récupérée, alors que la sulfone **251** est récupérée avec 91% de rendement.

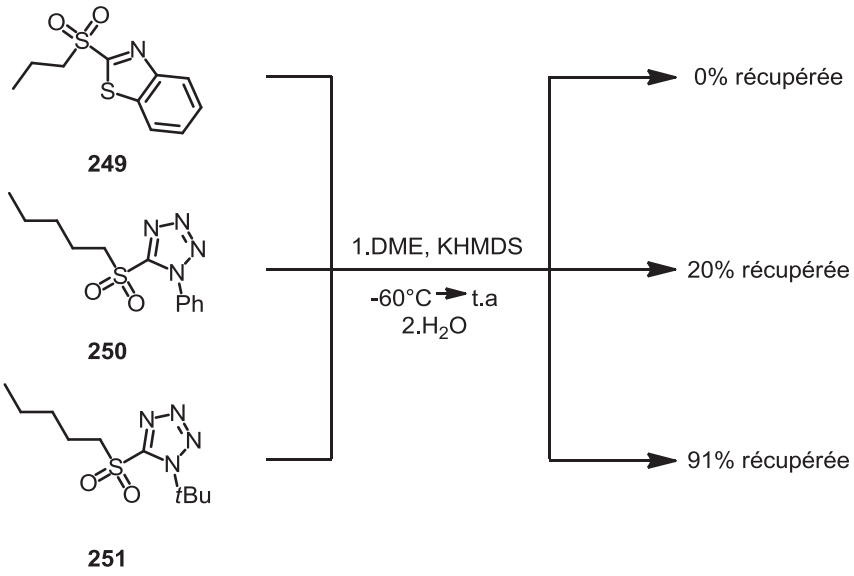


Schéma 65: La stabilité relative des anions sulfones vis-à-vis de l'autocondensation

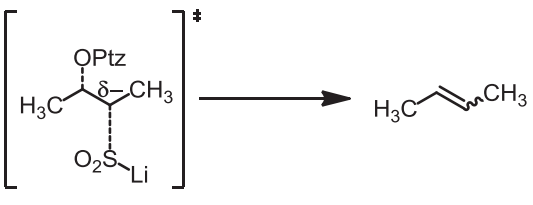
Charette et coll. ont montré que contrairement aux anions de sulfones Btz et Ptz, l'anion de sulfone Pyr est stable à température ambiante pendant 5 min.[31] Il est possible donc de classer la vitesse relative du réarrangement de Smiles des hétérocycles en fonction de la vitesse relative de l'autocondensation des anions comme ceci : tBt ≈ Pyr < Ptz < Btz.

I.3 L'élimination désulfinative

L'élimination désulfinative est une étape thermodynamiquement très favorable du fait de la libération d'une molécule de SO_2, et peut donc être considérée comme fondamentalement irréversible. Le plus souvent, elle transforme de façon stéréospécifique l'information stéréochimique du sulfinate vers les alcènes. Néanmoins, l'élimination desulfinative peut être le facteur déterminant de la stéréosélectivité des alcènes obtenus dans deux cas de figure : si c'est l'étape limitante de la cinétique, mais comme discuté ci-dessus, ce cas n'a pas encore été démontré ; ou si l'étape est stéréosélective plutôt que stéréospécifique, dans quel cas la stéréosélectivité ne reflètera pas la proportion des sulfinates, même si le réarrangement de Smiles n'est pas réversible. Trois mécanismes ont été proposés dans la littérature. Le premier mécanisme, l'élimination antipériplanaire, est un mécanisme stéréospécifique largement invoqué.[30] Le deuxième mécanisme est issu d'une étude mécanistique réalisée par Robiette et Pospisil, qui montrent qu'une élimination synpériplanaire est favorable pour les aldéhydes aromatiques contenant un groupement électrodonneur.[68] Finalement, comme noté précédemment, S. Julia et coll. ont proposé un modèle mécanistique non-stéréospécifique, avec la formation d'une espèce chargée positivement, afin d'expliquer la sélectivité observée pour les aldéhydes aromatiques.[30] D'une manière générale, cette étape favorise cinétiquement la formation d'un alcène *E*.

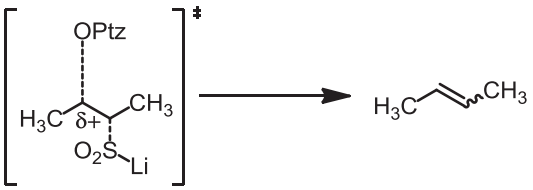
I.3.1 L'élimination E_2 antipériplanaire

L'élimination E_2 antipériplanaire a été observée chez tous les hétérocycles principaux dans la réaction de Julia-Kocienski entre les sulfones et aldéhydes aliphatiques. Cette élimination E_2 des sulfinates **SUL*_transoid_syn*** et **SUL*_transoid_anti*** (Schéma 58) pour donner les alcènes *E* et *Z* peut être réalisée selon un mécanisme concerté asynchrone. En effet, Vidari et coll. en 2015 ont montré par les calculs DFT que la distance de la liaison C-S dans l'état de transition **252** est plus longue que celle de la liaison C-OPtz.[72] Ce résultat implique une élimination E_2 asynchrone, avec une tendance mécanistique anionique (Schéma 66). Il est toutefois raisonnable de postuler qu'une élimination E_2 asynchrone, avec une tendance mécanistique cationique dans lequel la liaison C-O serait plus étendue que la liaison C-S, pourrait aussi exister (Schéma 67).



252 **253**

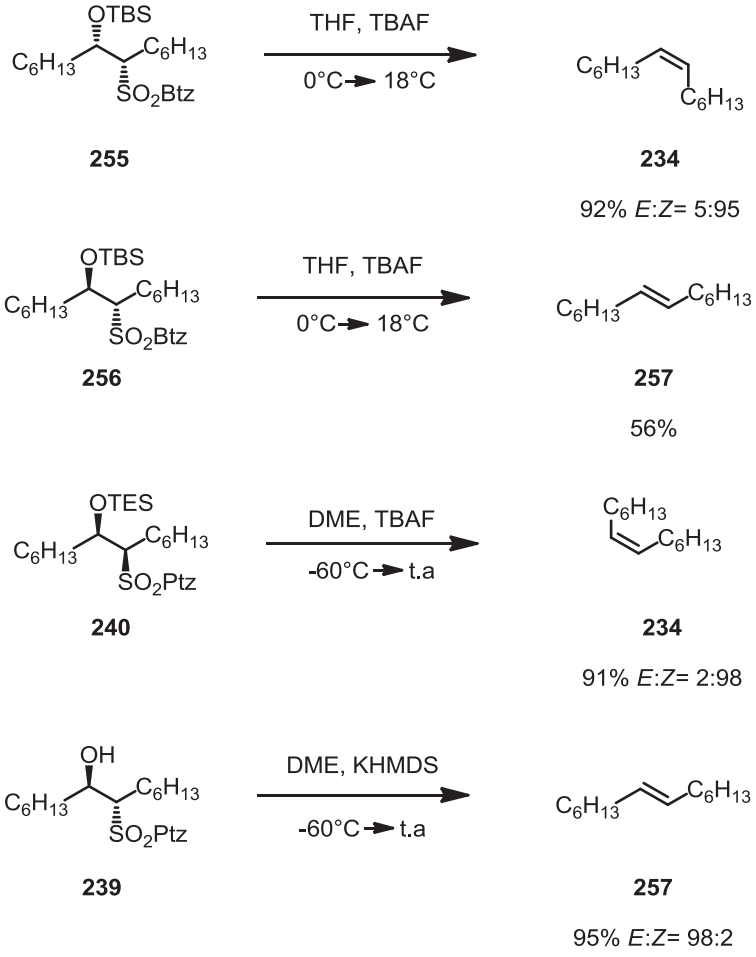
Schéma 66: Elimination concertée asynchrone avec un caractère anionique



254 **253**

Schéma 67: Elimination concertée asynchrone avec un caractère cationique

Ainsi, lorsque les β-hydroxysulfones aliphatiques ou leurs dérivés silylés sont soumis à des conditions proches de la réaction de Julia-Kocienski, l'information stéréochimique de ces composés est transférée vers les alcènes finaux, indépendamment de l'hétérocycle utilisé (Schéma 68).[30,34]



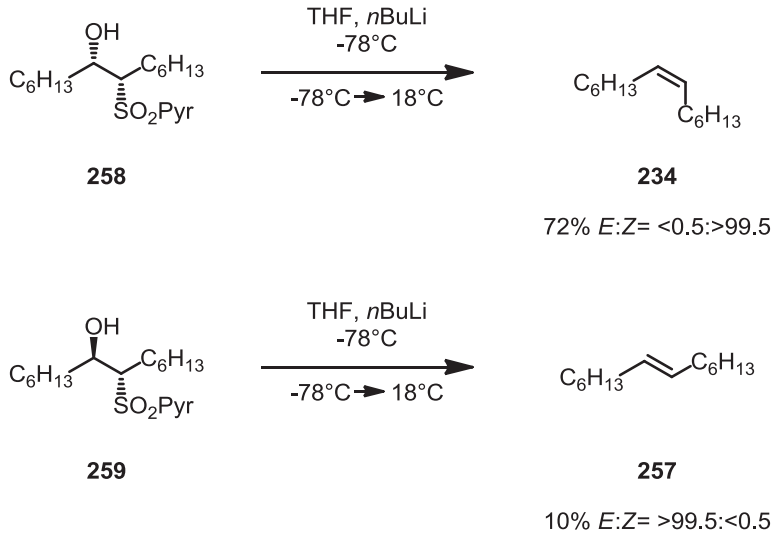
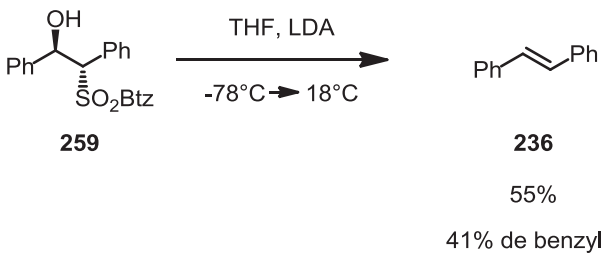


Schéma 68: La transformation stéréospécifique des hydroxysulfones en alcènes

I.3.2 L'élimination cationique

Durant leurs études, S. Julia et coll. ont remarqué une stéréosélectivité *E* de certaines β-hydroxysulfones et de leurs dérivés silylés, indépendamment de leur stéréochimie (Schéma 69).[30] Afin d'expliquer ce phénomène, plutôt qu'une élimination limitante de la cinétique, S. Julia et coll. ont proposé un mécanisme d'élimination cationique. Les espèces **CAT_*syn*** et **CAT_*anti*** pourraient être formés par une fragmentation des espèces spiro **TS_Smiles_*syn*** et **TS_Smiles_*anti*** ou une élimination E_1 des sufinates **SUL_*cisoid_syn*** et **SUL_*cisoid_anti*** (Schéma 58). Les espèces cationiques **CAT_*syn*** et **CAT_*anti*** peuvent s'interconvertir par simple rotation. Du fait des interactions 1,3-allyliques, l'état de transition proche de **CAT_*anti*** est plus favorable que celui proche de **CAT_*syn***. Cela mènera à une sélectivité *E*. Néanmoins, encore aujourd'hui, aucune évidence de ce mécanisme n'est montrée. Le modèle de S. Julia et coll. reste toutefois un bon outil prédictif pour expliquer la stéréosélectivité *E* dans certains cas, notamment dans le cas des réactions impliquant les aldéhydes aromatiques.



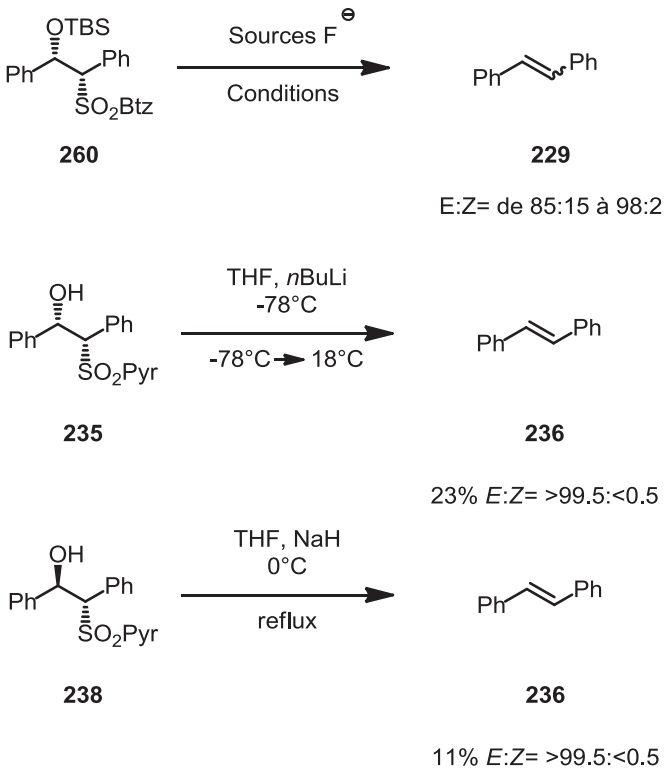
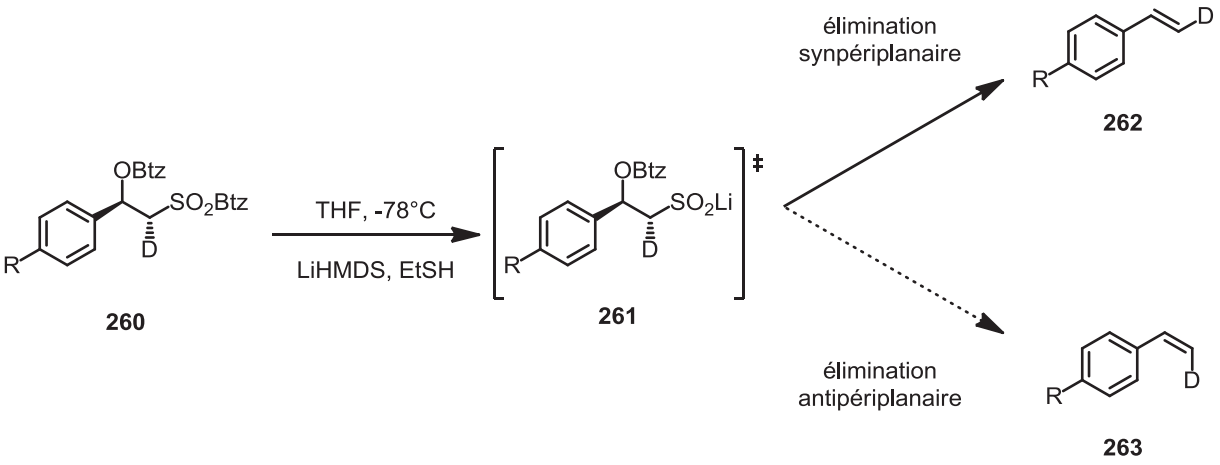


Schéma 69: Transformation non stéréospécifique des hydroxysulfones en alcènes

I.3.3 L'élimination synpériplanaire

Robiette et Pospisil, à travers une étude mécanistique par les calculs DFT et les résultats empiriques, ont proposé l'élimination synpériplanaire pour les aldéhydes aromatiques.[68] Cette étude a pour d'objectif d'expliquer une forte sélectivité *E* observée par S. Julia et coll. dans le cas d'oléfinations avec des aldéhydes aromatiques.[29,30] Cependant, ce mécanisme serait en concurrence avec l'élimination antipériplanaire. En effet, comme montré dans le Tableau 25, les β-Btz-oxy benzothiozylsulfone **260** de configuration *syn* entre OBtz et SO_2Btz, *via* la formation des sulfinates, donnent des mélanges d'alcènes *E*:*Z* deuteriés avec des proportions différentes en faveur des isomères *E*. Il est important de noter l'absence de tout biais stérique par le deuterium dans ce cas, qui reflète donc seulement la préférence pour le mécanisme synperiplanaire vs. antiperiplanaire, et non la stéréosélectivité de l'olefination. L'élimination synpériplanaire est moins favorisée par un groupement électroattracteur –Cl que par un groupement neutre comme –H. En revanche, un groupement électrodonneur comme –OMe favorise plus l'élimination synpériplanaire que celle antipériplanaire.



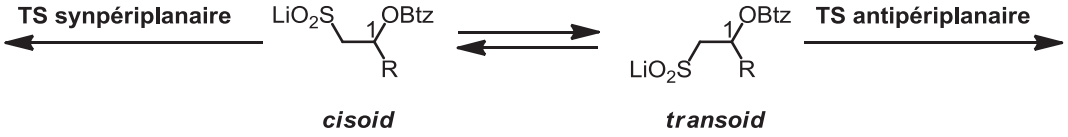
260 261 262 263

R	Rdt	*E*:*Z*
Cl	89%	81:19
H	92%	90:10
OMe	87%	94:6

Tableau 25: L'élimination synpériplanaire vs l'élimination antipériplanaire dans le cas des aldéhydes aromatiques

Robiette et Pospisil ont expliqué pourquoi l'élimination synpériplanaire est plus favorisée par les aldéhydes aromatiques (Tableau 26). Dans le cas d'aldéhydes aromatiques, la différence entre TS_synpériplanaire et TS_antipériplanaire est plus importante en faveur du premier (3.2 kcal/mol pour R= Ph contre 0.4 kcal/mol pour R= H). Selon les auteurs, cette différence est dûe à l'interaction entre le système π des aromatiques et le carbone légèrement chargé positif (C_1) de l'aldéhyde. Ce carbone est légèrement chargé plus positif dans le cas du TS_synpériplanaire. Les valeurs d'énergie de stabilisation E(2) sont de 58.4 et 52.8 kcal/mol pour TS_synpériplanaire et TS_antipériplanaire respectivement. Cela montre que la délocalisation électronique des états de transition (en l'occurrence du système π-C_1) est favorisée par un C_1 légèrement chargé plus positif. Cette conclusion peut aussi expliquer pourquoi la présence d'un groupement électroattracteur sur l'aldéhyde aromatique rend l'élimination synpériplanaire moins favorable. En effet, les groupements électroattracteurs ne stabilisent pas la charge positive du carbone de l'aldéhyde. Par conséquent, la différence énergétique entre TS_synpériplanaire et TS_antipériplanaire est moins importante pour un

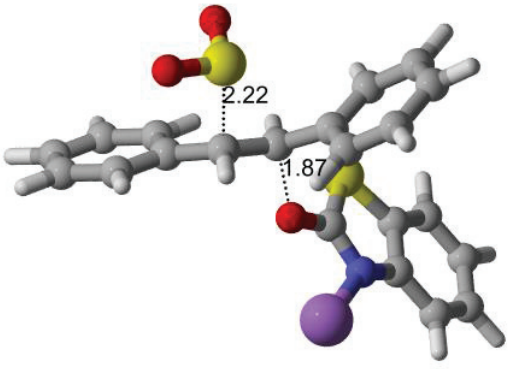
même diastéréoisomère de sulfinate. Ainsi, pour ce dernier la compétition de deux mécanismes d'élimination est plus importante.



	TS synpériplanaire		TS antipériplanaire	
R	$\Delta G^{\#}$	Charge sur C1	$\Delta G^{\#}$	Charge sur C1
H	30.5	0.329	30.9	0.241
Me	32.1	0.347	33.8	0.302
Ph	25.9	0.354	29.1	0.323

Tableau 26: Influence de la nature des aldéhydes sur la stéréosélectivité de l'élimination ($\Delta G^{\#}$ en kcal/mol)

Les analyses de distances C-S et C-O dans les états de transitions de **TS_Elim_*transoid_anti*** et **TS_Elim_*cisoid_syn*** montrent une élimination concertée asynchrone avec le départ initial du SO_2 (Figure 9) En effet, la distance entre C-S est de 2.22 Å contre 1.87 Å dans le TS_Elim_*transoid_anti*. Des distances similaires ont aussi été trouvées dans le TS_Elim_*cisoid_syn*. Ce mécanisme d'élimination est proche avec celui montré par Vid [72]



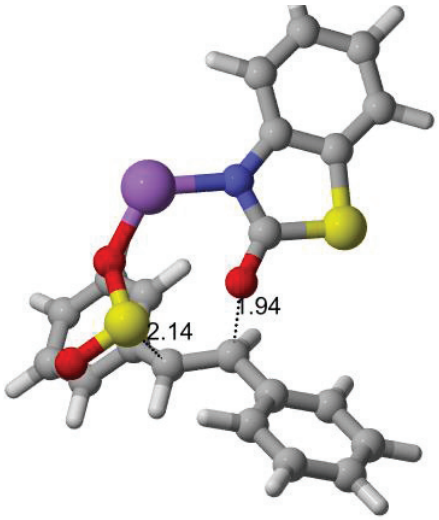


Figure 9: L'élimination avec un mécanisme concerté asynchrone avec le départ initial du SO_2

I.4 La stéréosélectivité : interprétations mécanistiques

La réaction de Julia Kocienski est irréversible, et sera donc sous contrôle cinétique. Les deux premières étapes, l'addition et le réarrangement de Smiles, pourraient être réversibles, et la sélectivité sera donc déterminée par les états de transition de l'étape limitante de la cinétique selon le principe de Curtin-Hammett. Une exception notable serait dans le cas où l'élimination serait soit non-stéréospécifique ou stéréodivergente, dans quel cas l'information stéréochimique des étapes précédentes ne serait pas transmise aux alcènes, et l'étape d'élimination serait déterminante de la stéréochimie, même si elle n'est pas limitante de la cinétique.

A priori, les trois étapes peuvent être limitante de la cinétique, en fonction des substrats, de l'hétérocycle de la sulfone, et des conditions. Des changements dans les conditions peuvent changer ces vitesses relatives, et il est donc extrêmement difficile de tirer des conclusions très générales. Dans ce sens, il est important de différentier entre un mécanisme physico-organique, qui peut être considéré comme vrai, *mais seulement dans le cas précis pour lequel il a été proposé*, et un modèle prédictif, qui nous aide à interpréter et prédire la stéréochimie.

I.4.1 Stéréosélectivité déterminée par l'étape d'addition

Comme montré précédemment, la stéréosélectivité pourra être déterminée par les vitesses relatives entre chaque étape. Dans le cas où l'addition est limitante de la cinétique et que les sulfinates **SUL_*transoid*** et/ou **SUL_*cisoid*** subissent tous les deux une élimination stéréospécifique, antipériplanaire ou synpériplanaire, le degré de la stéréosélectivité *E*:*Z* des oléfines dépendra du degré de la diastéréosélectivité de la formation des anions β-hydroxysulfones **HDS** (Figure 10) Puisque la réaction est sous contrôle cinétique, cette diastéréosélectivité est en fonction de la différence énergétique entre **TS_Add_*syn*** et **TS_Add_*anti***.

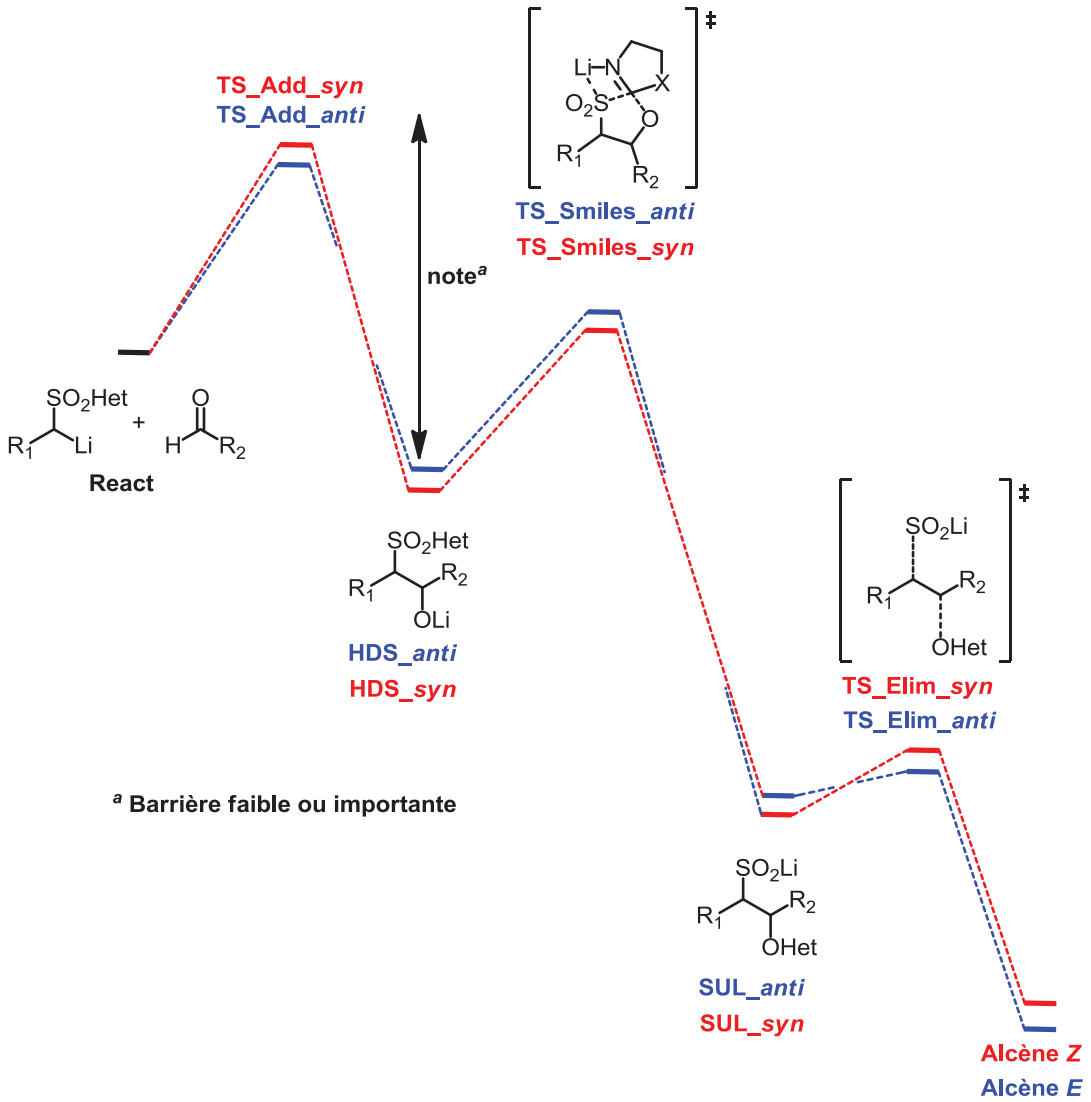


Figure 10: Profil énergétique avec l'addition comme l'étape limitante de la cinétique et déterminante de la stéréochimie

Ce cas de figure s'applique à l'ensemble des exemples entre les sulfones aliphatiques et aldéhydes aliphatiques, dans lequel la non-réversibilité de l'addition et la stéréospécificité de l'élimination antipériplanaire a été amplement démontrée. Blakemore, par exemple, a constaté ce cas de figure dans le cas des β-hydroxysulfones résultant de la réaction entre un aldéhyde aliphatique et une sulfone aliphatique Ptz.[34] En effet, comme montré dans le Schéma 70 ci-dessous, les alcènes sont obtenus avec des bons rendements et les stéréochimies *E*:*Z* sont en accord avec la stéréochimie relative des β-hydroxysulfones de départ. Le rapport *E*:*Z* observé pour la réaction sera donc identique au rapport *anti*:*syn*. L'absence des produits issus de couplages croisés entre ces β-hydroxysulfones avec le 4-nitrobenzaldéhyde confirme la non-rétroaddition des β-hydroxysulfones aliphatiques Ptz. Il est utile de noter que même si énergétiquement, la rétroaddition est accessible, elle ne sera observée que si l'addition n'est pas limitante de la cinétique. On peut donc conclure que sous ces conditions, l'étape d'addition est bien limitante de la cinétique.

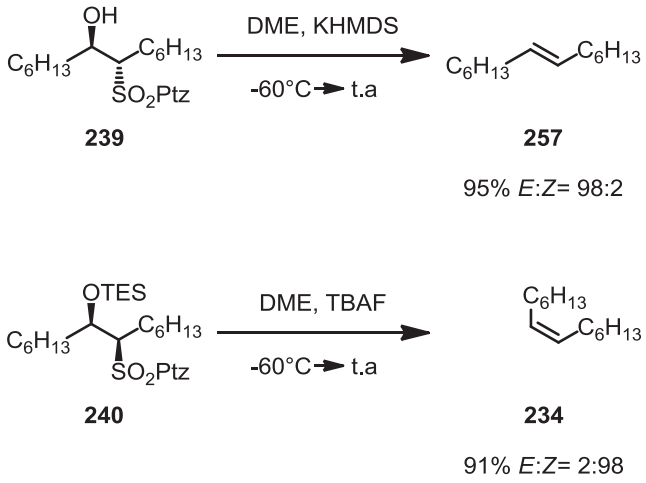


Schéma 70: Stéréospécificité apparente de sulfones Ptz aliphatiques

Kocienski et coll. ont montré que le contre-ion, la capacité de coordination du solvant affecte le ratio *E*:*Z* de réactions entre sulfones aliphatiques Ptz et aldéhydes aliphatiques.[26] La formation d'oléfine *E* est favorisée par les conditions non-coordinantes : solvant coordinant-gros contre-ion (DME-potassium) (Chapitre 2, Section II.3.1, Tableau 3). Toutefois, un paramètre pourrait masquer l'autre. Jacobsen et coll. montrent que, logiquement, la polarité-coordination du solvant peut annuler l'effet du contre-ion.[43] La stéréosélectivité *E*:*Z* s'améliore nettement en utilisant DMF:HMPU avec LiHMDS (Chapitre 2, Section II.3.3, Schéma 26). Pospisil, en 2011, a montré que l'utilisation d'un agent de coordination comme

l'éther de couronne 18-6 peut annuler cette fois-ci l'effet de solvants (Chapitre 2, Section II.3.2, Tableau 6).[41] Des exceptions existent toutefois. Sur les mêmes substrats, dans des conditions similaires, entre LiHMDS et KHMDS, une meilleure sélectivité *E* est obtenue avec LiHMDS. (Chapitre 2, Section II.3.1, Tableau 4).[40]

Ce contrôle de stéréosélectivité par les conditions non-coordinantes est souvent expliqué par un état de transition ouvert de l'addition nucléophile de sulfones sur les aldéhydes. L'équipe de Vidari, en 2015, a réalisé une étude mécanistique par DFT pour la réaction entre l'éthyl sulfone Ptz et l'acétaldéhyde.[72] Ils ont montré que dans les conditions non-coordinantes (THF-potassium), l'addition nucléophile de la sulfone sur l'aldéhyde passe par un état de transition ouvert (Schéma 71). Lorsque les deux dipôles C=SO_2 et C=O sont en *anti*, l'état de transition est moins favorable. En effet, la structure la plus favorable est celle où l'oxygène de l'aldéhyde est en face du Ptz. Selon les calculs, l'étape limitante est bien l'addition nucléophile des sulfones sur les aldéhydes. La stéréosélectivité dépend donc du ratio de HDS_*anti*/HDS_*syn*. Vidari et coll. ont trouvé une différence d'énergie d'activation pour HDS_*anti* et HDS_*syn* de 0.61 kcal/mol, cela correspond à un ratio de HDS_*anti*/HDS_*syn*= 78:22. Ce ratio est comparable avec les valeurs expérimentales (86:14) déterminées par Kocienski et coll. pour la réaction entre l'hexanal et la pentyl sulfone Ptz prémétallée au potassium.[26]

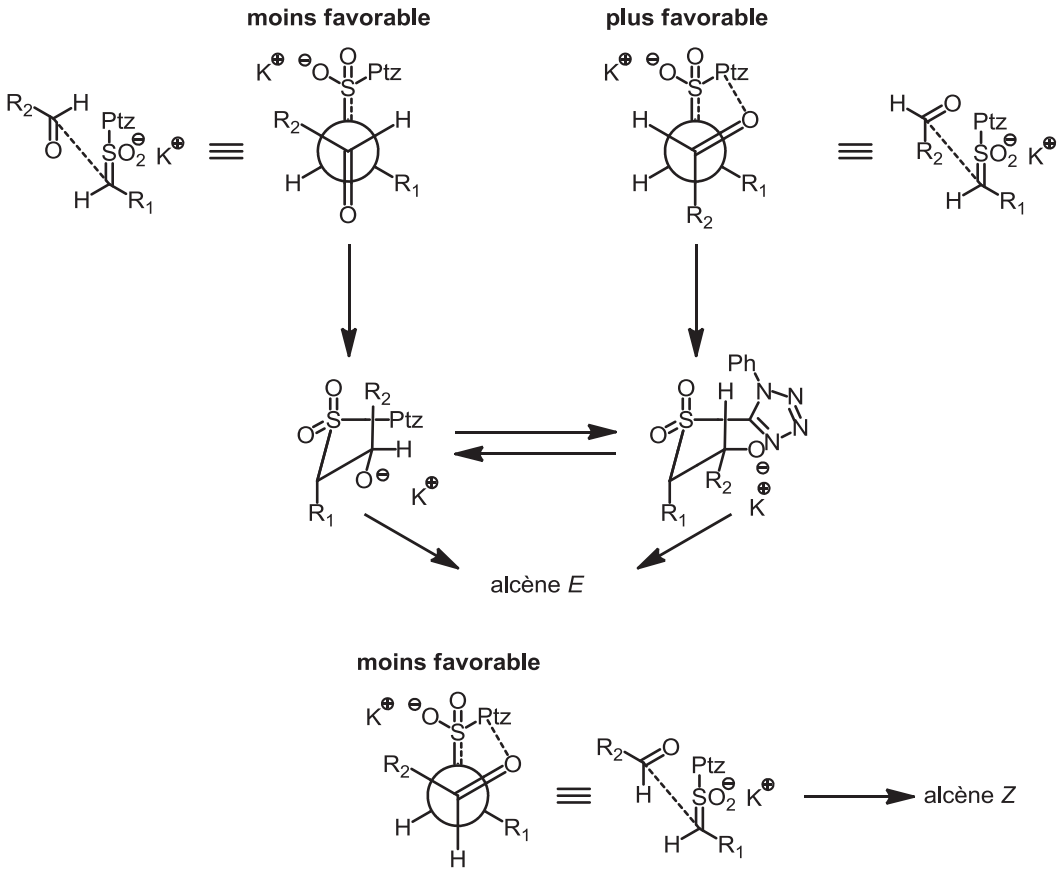


Schéma 71: Etat de transition ouvert pour l'addition nucléophile

Dans le cas de conditions coordinantes (solvants non coordinants- petit contre-ions), l'étape addition semble passer par un état de transition fermé. Vidari et coll. ont montré que la formation d'espèce lithiée tricoordinée est plus rapide (9.12 kcal/mol) que celle d'espèce dicoordinée (17.58 kcal/mol). Les auteurs ont toutefois réalisé les calculs DFT pour les deux voies. Encore une fois, l'étape d'addition nucléophile est limitante. La sélectivité *E*:*Z* dépend du ratio **HDS_*anti*/HDS_*syn***. Les auteurs ont trouvé une différence de 2 kcal/mol, qui correspond à un ratio *E*:*Z* de 10:90 pour la voie de lithium tricoordiné, et 51:49 pour la voie de lithium dicoordiné. De manière intuitive, le modèle proposé dans la Figure 11 pourrait expliquer la sélectivité *syn* pour l'état de transition fermé. Dans l'état de transition *syn* (en bas, à gauche), le groupement R_2 est en équatorial. Ce même groupement est en axial dans l'état de transition *anti* (en bas, à droite). Ce résultat est très différent du ratio 43:57 déterminé expérimentalement par Kocienski et coll. en 1998 pour la réaction entre l'hexanal et la 2-méthylheptyl sulfone Ptz prémétallée au lithium.[26] Ces résultats montrent toutefois, le rôle important de la coordination de lithium dans la formation d'alcène *Z*.

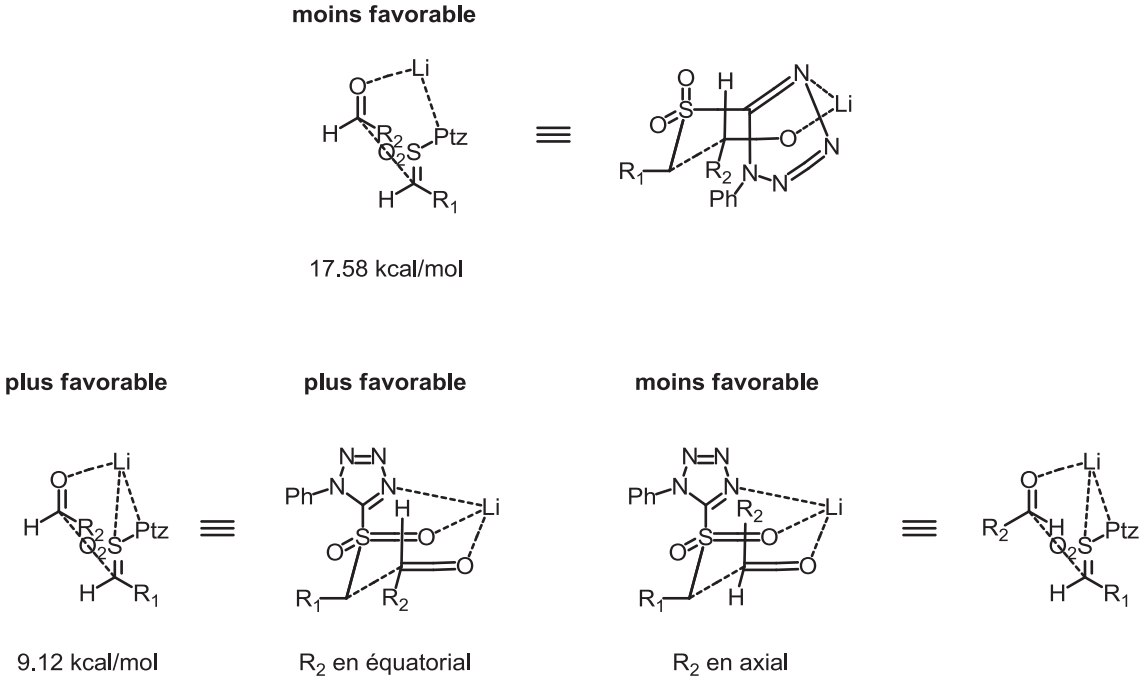


Figure 11: Etat de transition fermé d'addition irréversible

I.4.2 Stéréosélectivité déterminée par le réarrangement de Smiles

Dans le profil énergétique, lorsque les états de transition de l'étape d'addition **TS_Add_*syn*** et **TS_Add_*anti*** sont en dessous de ceux du réarrangement de Smiles, la rétroaddition est plus rapide que le réarrangement (Figure 12). L'étape d'addition deviendra ainsi un équilibre rapide. De plus, si l'élimination est plus rapide que le réarrangement de Smiles, ce dernier sera l'étape limitante de la cinétique. En raison de l'interaction *éclipse* dans le **TS_Smiles_*anti***, le réarrangement de Smiles dans le cas de l'anion de la β-hydroxysulfone **HDS_*anti*** sera moins favorable que dans le cas de **HDS_*syn***. En cas de la réversibilité de l'étape d'addition, la réaction donnerait une sélectivité *Z* si l'élimination est antipériplanaire et une sélectivité *E* si l'élimination est synpériplanaire. Ce cas a été largement invoqué dans le cas de sulfones benzyliques et allyliques.

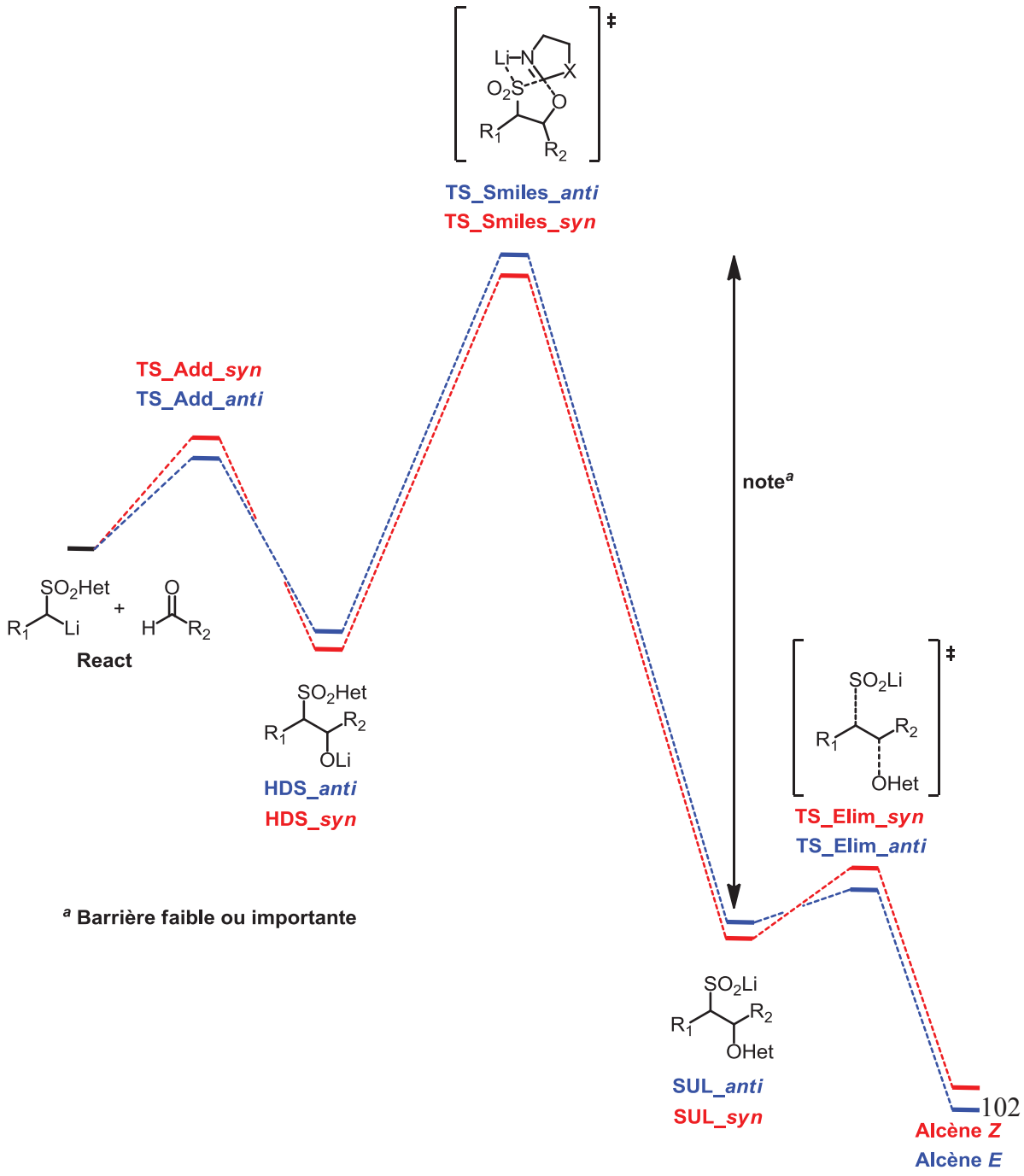


Figure 12: Profil énergétique avec le réarrangement de Smiles comme étape limitante de la cinétique et déterminante de la stéréochimie

S. Julia et coll. ont montré que les sulfones benzyliques et allyliques Pyr peuvent subir un équilibre rapide avec le réarrangement de Smiles comme étape limitante de la cinétique.[30] La stéréosélectivité est donc indépendante de la proportion de diastéréomères de l'hydroxysulfone (Schémas 72, 73). Kocienski et coll., en 2000, ont montré qu'entre Ptz et tBt, la sulfone allylique tBt donne une très bonne stéréosélectivité *Z* (Chapitre 2, Section II.3.1, Tableau 5).[33] Ce résultat réflexe une faible vitesse de réarrangement de Smiles de sulfones tBt. En effet, c'est la seule hypothèse pour expliquer une très bonne stéréosélectivité *Z* pour cette sulfone. Cette tendance observée chez les sulfones Pyr et tBt pourrait être expliquée par la faible vitesse du réarrangement de Smiles comparés aux sulfones Btz et Ptz.

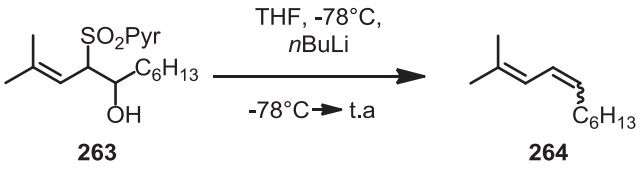


Schéma 72: Enrichissement en alcène *Z* à partir de β-hydroxysulfones riche en *anti*

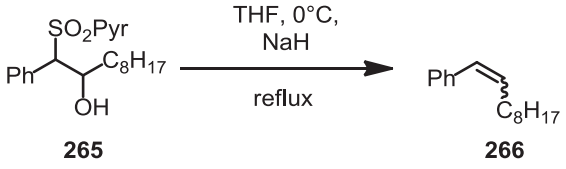
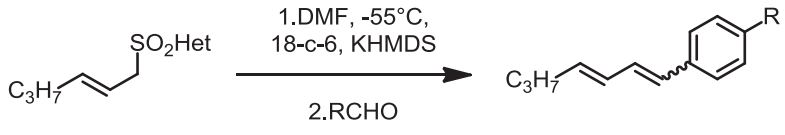


Schéma 73: Enrichissement en alcène *Z* à partir d'un mélange de β-hydroxysulfones *anti*/*syn*= 1:2

Robiette et Pospisil et coll., en 2012 ont réussi à appliquer des conditions pour favoriser la formation d'alcènes *Z* dans les cas de sulfones vinyliques Ptz et Btz (Tableau 27).[42] Les conditions réactionnelles sont des conditions non-coordinantes. En absence d'agents coordinants, l'équilibre rapide entre **HDS_*anti*** et **HDS_*syn*** est plus favorable. Cependant, les groupements en α de l'aldéhyde semblent avoir un rôle important dans la stéréosélectivité *E*:*Z*. Une tendance pour la stéréosélectivité *E* se manifeste dans le cas d'aldéhydes aromatiques (R= *p*-ClC_6H_4, Tableau 27). Toutefois, un autre modèle du contrôle de la stéréosélectivité impliquant l'élimination, sera discuté dans la prochaine section.



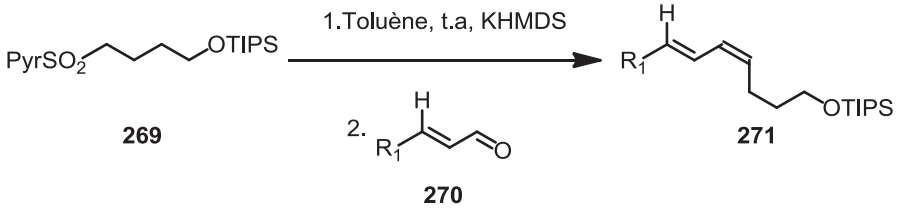
267 268

Het	R	Rdt	*E*:*Z*
Ptz	Ph	50%	16:84
Ptz	Cl	51%	76:24

Het	R	Rdt	*E*:*Z*
Btz	Ph	69%	20:80
Btz	Cl	53%	72:28

Tableau 27: Réaction entre des sulfones allyliques Ptz et Btz avec des aldéhydes aliphatiques et aromatiques

Le contrôle par le réarrangement de Smiles peut aussi s'appliquer dans le cas des sulfones aliphatiques Pyr. En effet, Charrette et coll. ont montré que la réaction entre sulfone aliphatique Pyr et des aldéhydes allyliques donne majoritairement l'alcène *Z* (Tableau 28).[31] Dans ce cas précis, il est possible que la stéréosélectivité soit sous le contrôle de vitesse de Smiles. Cette hypothèse pourrait être valable en raison de faible réactivité de sulfones Pyr vis-à-vis le réarrangement de Smiles.



269 270 271

R_1	Rdt	*E*:*Z*
Me	67%	9:91
*n*Pr	64%	10:90
Ph	70%	8:92

Tableau 28: Sélectivité *Z* observée dans le cas de réactions entre la sulfone aliphatique Pyr et des aldéhydes allyliques

I.4.3 Cas où la stéréosélectivité est déterminée par l'étape d'élimination

Trois situations existent pour lesquelles l'étape d'élimination pourrait être déterminante de la stéréosélectivité. Dans la première situation, l'élimination est stéréospécifique mais limitante de la cinétique. Pour la deuxième situation, l'élimination fait

intervenir un cation. Dans ce cas, l'information de stéréochimie des sulfinates est perdue, et l'élimination est non-stéréospécifique. Dans la dernière situation, l'élimination est stéréodivergente. Chaque sulfinate de diastéréoisomère *syn* et *anti*, **SUL_*anti*** et **SUL_*syn***, peut subir des éliminations avec des stéréospécificités différentes.

I.4.3.1 L'élimination limitante de la cinétique

Lorsque l'élimination est stéréospécifique et que l'état de transition de cette étape est plus haut énergétiquement que celles de l'addition et du réarrangement de Smiles, l'élimination serait donc limitante de la cinétique (Figure 13). Par analogie au modèle proposé pour la réaction de Horner-Emmons, l'étape d'addition et le réarrangement de Smiles deviennent des équilibres rapides. Le degré de la stéréosélectivité *E*:*Z* dépendra donc du rapport k_3[**SUL_*anti***]/k_4[**SUL_*syn***] qui est lié à la différence énergétique entre **TS_Elim_*anti*** et **TS_Elim_*syn***. En raison de l'interaction *gauche* entre R_1 et R_2 dans les etats de transition, **TS_Elim_*syn_transoid*** et **TS_Elim_*anti_cisoid*** , l'obtention de l'alcène *Z* est donc moins favorable indépendamment de l'élimination étant antipériplanaire ou synpériplanaire. Toutefois, cette hypothèse mécanistique n'a jamais été évoquée pour expliquer la stéréosélectivité *E*, et il n'existe aucune preuve avérée à ce jour afin de valider l'hypothèse d'une élimination desulfinative limitante de la cinétique.

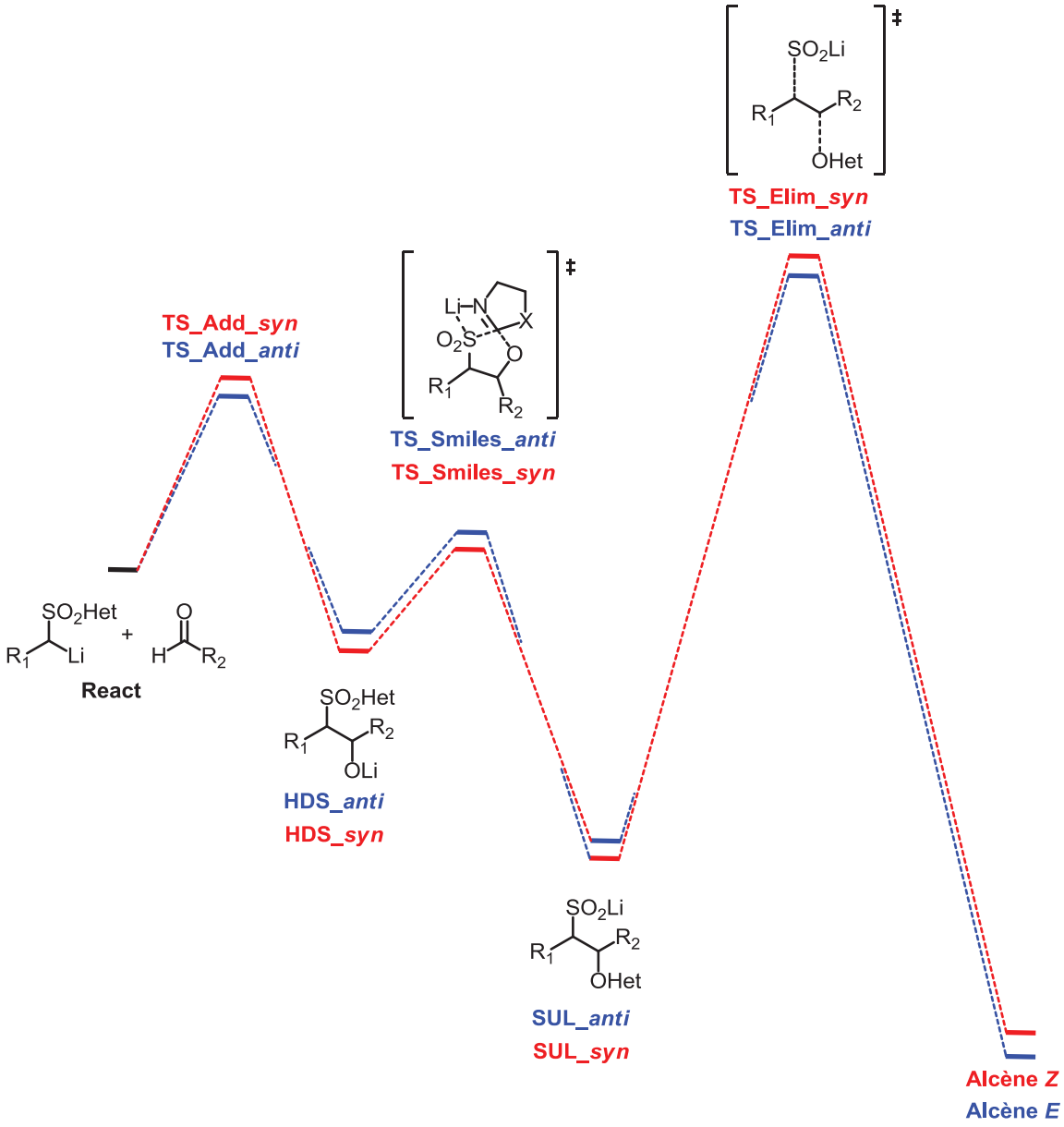


Figure 13: Profil énergétique avec l'élimination comme étape limitante de la cinétique et déterminante de la stéréochimie

I.4.3.2 L'élimination stéréodivergente

En 2013, afin d'expliquer la sélectivité *E* des oléfinations impliquant les aldéhydes aromatiques avec les sulfones benzyliques (Figure 14, Schéma 74), Robiette et Pospisil proposent l'hypothèse d'une élimination synpériplanaire en compétition avec l'élimination antipériplanaire (Tableau 25 et Schéma 75).[68] En effet, l'équilibre entre deux formes *cisoid* et *transoid* est rapide. Cette barrière de rotation est faible pour les deux cas d'adduits *syn* et *anti*. Donc, pour chaque diastéréoisomère du sulfinate, le ratio *E*:*Z* est déterminé par la différence entre **TS_*transoid*** et **TS_*cisoid***. Une analyse de plus près des états de transitions montre que

la tension allylique-1,3 qui se développe défavorise plus un état de transition par rapport à l'autre. Dans le cas de **TS_*transoid_syn***, la tension allylique-1,3 entre Ph et R_1 défavorise largement l'élimination antipériplanaire. En revanche, dans le cas de **TS_*cisoid_anti***, la tension stérique entre ces même deux groupements rend l'élimination synpériplanaire moins favorable. Par conséquent l'adduit *syn* subit l'élimination synpériplanaire à travers le *cisoid* et son homologue *anti* subit plus facilement l'élimination antipériplanaire à travers le *transoid*. Ainsi, les deux diastéréoisomères donnent préférentiellement l'alcène *E*. Dans ce cas, la stéréochimie ne dépend plus de l'étape limitante de la cinétique, car la stéréochimie des intermédiaires n'affecte pas la stéréosélectivité finale. En effet, la β-hydroxysulfone *anti* et son homologue silylé *syn* donnent tous deux majoritairement l'alcène *E*.

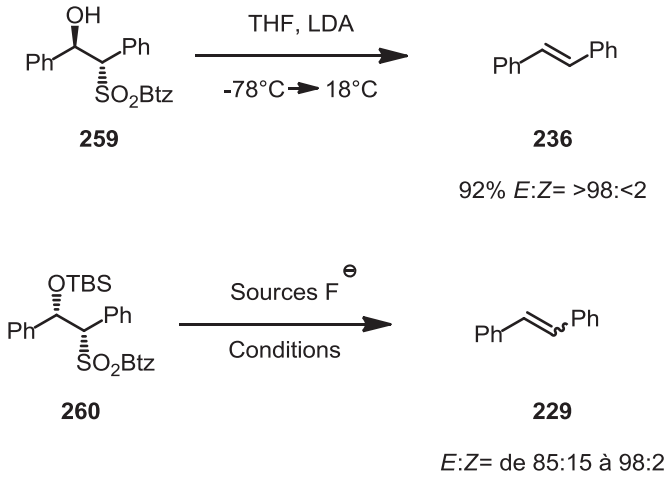


Schéma 74: Sélectivité *E* observée à partir de la β-hydroxysulfone *anti* et de son analogue silylé *syn* résultant du couplage entre le benzaldéhyde et la sulfone benzylique

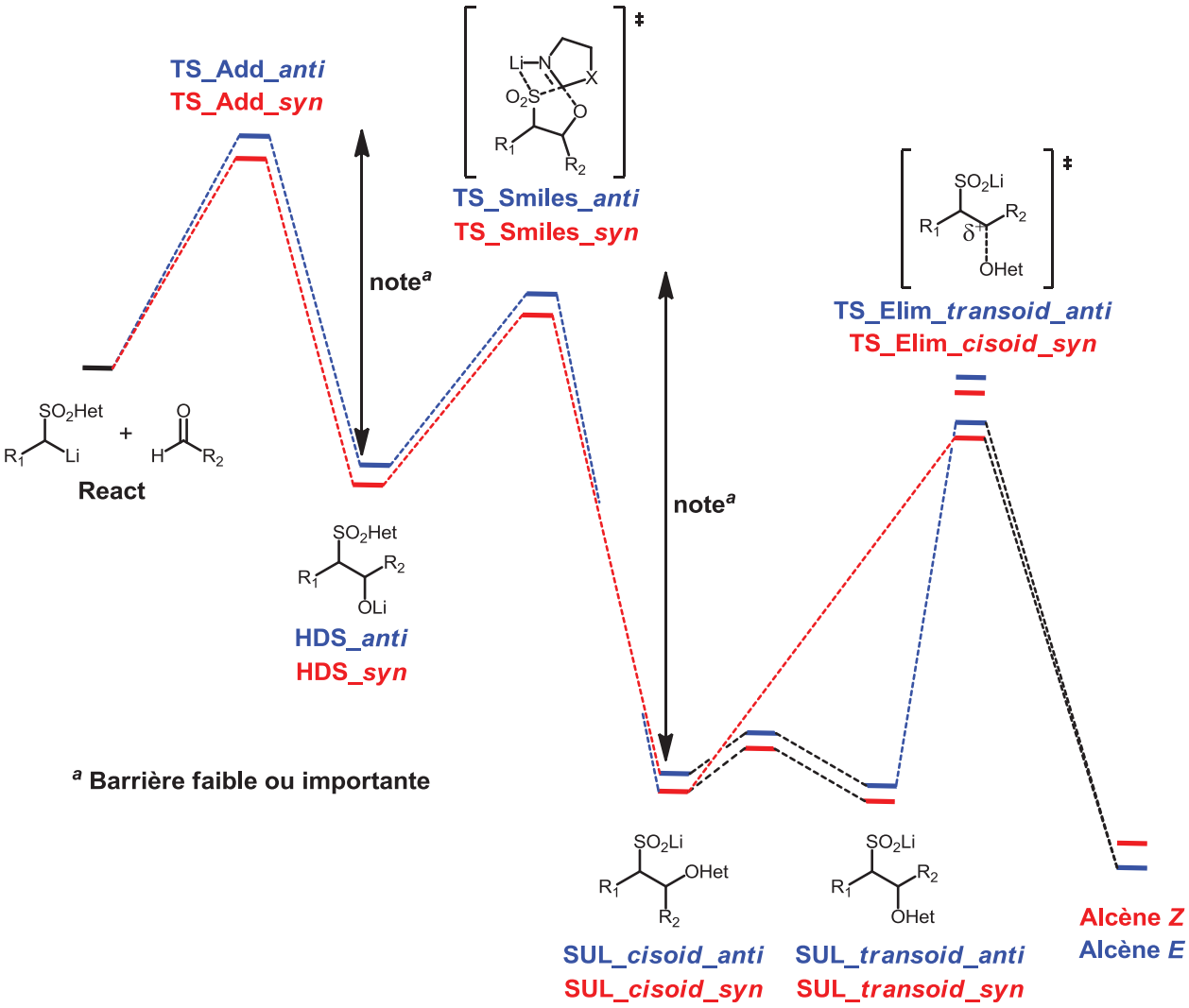
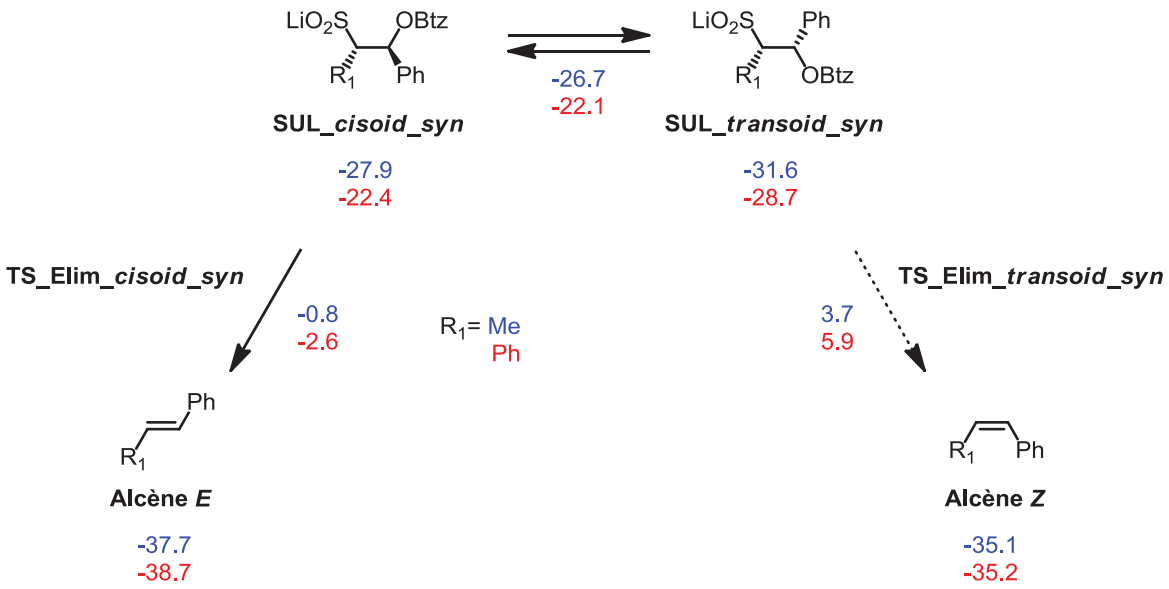


Figure 14: Profil énergétique avec l'élimination synpériplanaire



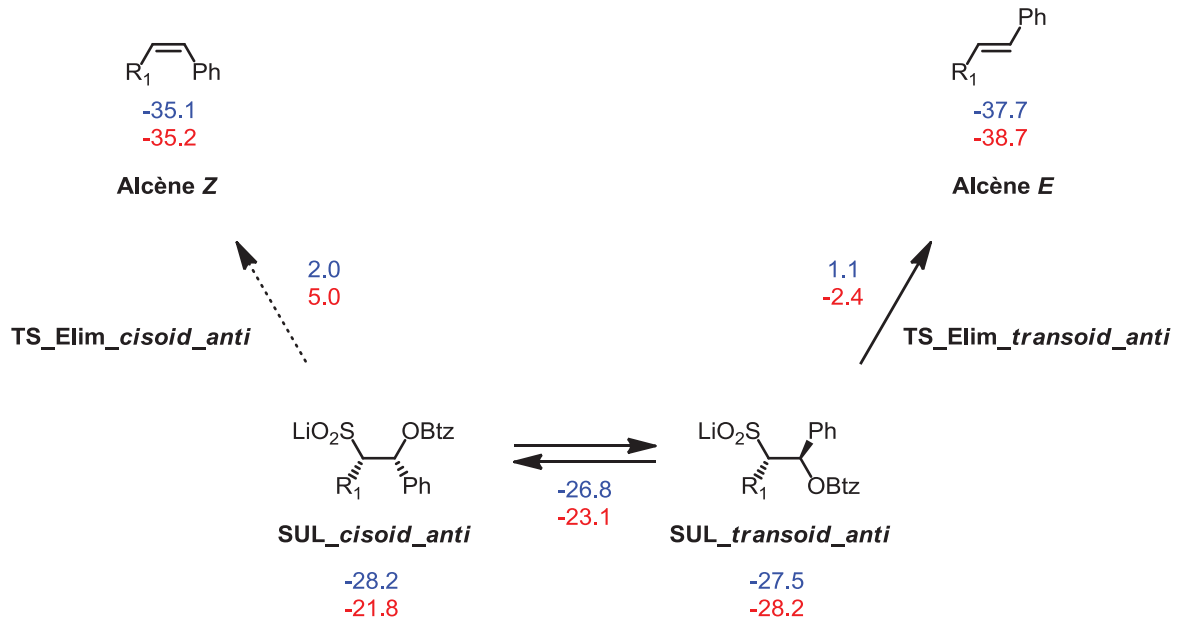
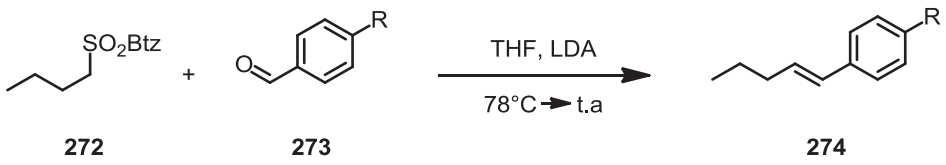


Schéma 75: Elimination synpériplanaire vs élimination antipériplanaire

Ce modèle est très adapté pour expliquer la haute stéréosélectivité *E* observée dans le cas des réactions de Julia-Kocienski entre un aldéhyde aromatique et une sulfone.

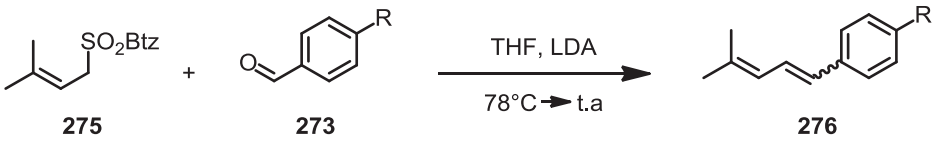


R	Rdt	*E*:*Z*
H	68%	94:6
OMe	95%	99:1
Br	52%	93:7
Cl	51%	77:23
CN	44%	86:14

Tableau 29: Sélectivité *E* dans le cas de réactions entre des aldéhydes aromatiques et la sulfone aliphatique

Des exceptions existent lorsque les aldéhydes aromatiques réagissent avec une sulfone allylique. Dans les exemples montrés dans le Tableau 29, la stéréosélectivité varie avec les

groupements en *para* de l'aldéhyde.[29] Un groupement électrodonneur comme méthoxy donne majoritairement l'alcène *E*, alors que les groupements électroattracteurs comme un chlore ou un trifluorométhyle donnent majoritairement l'alcène *Z*. Robiette et Pospisil ont en effet montré que l'élimination synperiplanaire est plus accessible avec des groupements electrodonneurs, et moins aceessible avec des groupes électrodonneurs.[68] On peut donc supposer que la réaction entre le *para*méthoxybenzaldéhyde et la sulfone allylique soit sous contrôle de l'élimination stéréodivergente. Dans l'autre sens, le *para*chlorobenzaldéhyde et le *para*trifluorométhylbenzaldéhyde sont sous le contrôle du réarrangement de Smiles.



275 **273** **276**

Procédure A: Prémétallation
B: Barbier
A_1: A avec LDA remplacé par LiHMDS

R	Procédure	Rdt	*E*:*Z*
H	A	80%	21:79
H	B	76%	62:38
OMe	A	85%	90:10
Cl	B	79%	24:76
CF_3	A_1	52%	35:65

Tableau 30: Variation de la sélectivité dans le cas de réactions entre des aldéhydes aromatiques et la sulfone allylique

I.4.3.3 L'élimination stéréosélective

Pour expliquer la haute stéréosélectivité *E* dans le cas de réaction entre les aldéhydes aromatiques et les sulfones aliphatiques ou benzyliques, S.Julia et coll. ont proposé un mécanisme d'élimination cationique (Figure 15).[29] Les espèces cationiques **CAT_*syn*** et **CAT_*anti*** pourraient être formés à partir des sulfinates *via* une élimination E_1. Il est raisonnable de postuler qu'en raison de l'interaction *gauche*, l'élimination à partir de **SUL_*cisoid_anti*** et **SUL_*transoid_syn***, est défavorable comparée à celle de **SUL_*cisoid_syn*** et **SUL_*transoid_anti***. Cette situation s'approche de l'élimination stréréodivergente proposée par Robiette et Pospisil, notamment si l'état de transition pour la formation du cation etait limitante de la cinétique. Toutefois, il n'y a pas des preuves avérées solides pour supporter l'hypothèse de l'élimination cationique.

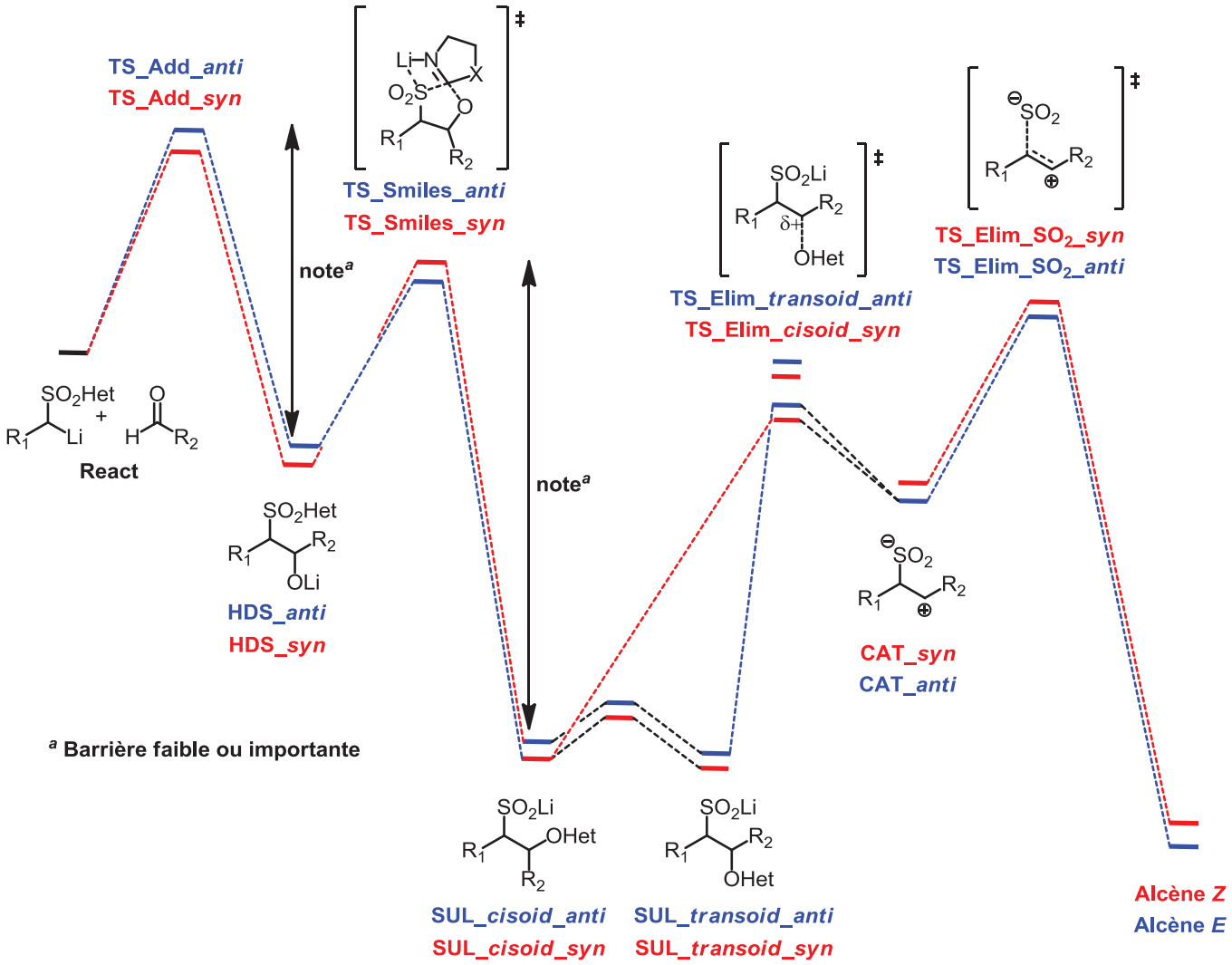


Figure 15: Profil énergétique del'élimination cationique

I.5 Conclusion

Le modèle du contrôle de la stéréosélectivité par l'étape d'addition peut être appliqué pour expliquer les résultats obtenus par Kocienski et coll. en 2000[33] ou Pospisil en 2011[41]. Dans les deux articles, les auteurs ont trouvé des conditions-non coordinantes pour favoriser la formation de l'alcène *E*. A contrario, lorsque les conditions coordinantes sont employées, la stéréosélectivité *E* baisse significativement. Comme montré dans la Section I.4.1, pour que le contrôle de la stéréosélectivité par l'addition soit envisageable, il est nécessaire que l'addition soit limitante de la cinétique. Dans la section I.1.4 et la section I.4.1 du Chapitre 3 (Schéma 62 et Schéma 70), il est montré que les sulfones aliphatiques de Ptz subissent plus facilement

le réarrangement de Smiles que le retour vers les réactifs, c'est-à-dire $k_1 > k_{-a}$ et , $k_2 > k_{-s}$. Ainsi, afin d'appliquer le contrôle stéréosélectivité par l'étape d'addition, il est raisonnable de choisir l'hétérocycle Ptz pour obtenir d'alcène *E* dans des conditions non-coordinantes. En revanche, l'obtention d'alcène Z *via* l'étape d'addition semble difficilement généralisée. Charrette et coll. ont réussi à obtenir majoritairement l'alcène *Z* (*E*:*Z*= 1:10) dans les conditions coordinantes, solvant non polaire et petit cation (Sodium), avec la sulfone Btz (Chapitre 1, Section II.3.1, Tableau 2).[38] De leurs côté, Kocienski et coll. n'ont pas obtenu très majoritairement les alcènes *Z* en utilisant les conditions non-coordinantes.[26] Pour obtenir l'alcène *Z*, le contrôle stéréosélectivité *via* le réarrangement de Smiles est une possibilité. Dans ce cas, le réarrangement de Smiles est l'étape limitante de la cinétique. Dans cette situation, le choix de l'hétérocycle est très important. En effet, comme montré dans la section I.2, la vitesse du réarrangement de Smiles est liée à la réactivité du C-*ipso* de l'hétérocycle. Moins le C-*ipso* d'hétérocycles est sensible à l'addition nucléophile, moins la vitesse du réarrangement de Smiles est importante. Deux hétérocycles peuvent répondre à ce critère, le Pyr et le tBt. Outre le choix de l'hétérocycle, il est aussi important que le k_1, $k_2 < k_{-a}$, k_{-s} pour que le réarrangement de Smiles devienne l'étape limitante de la cinétique. Ainsi, la rétroaddition des β-hydroxysulfones est plus rapide que le réarrangement de Smiles. Cette situation est souvent observée dans le cas des sulfones dites stabilisées telles que les sulfones benzyliques ou allyliques. Les alcènes *Z* sont plus facilement obtenus dans le cas des sulfones benzyliques ou allyliques avec des hétérocycles Pyr et tBt. Kocienski et coll. ont réussi à obtenir très majoritairement les alcènes *Z* en utilisant la sufone benzylique et la sulfone allylique dérivées de tBt (Chapitre 1, Section II.3.1, Tableau 5).[33] Toutefois, dans certains cas, le choix de l'hétérocycle importe sur le choix des groupements, comme montré par Charrette et coll. la sulfone Pyr aliphatique peut aussi subir le contrôle de stéréosélectivité par le réarrangement de Smiles.[31] Dans le cas des réactions entre des aldéhydes aromatiques et des sulfones aliphatiques ou benzyliques, la stéréosélectivité est essentiellement contrôlée par l'élimination stéréodivergente pour donner des degrés de stéréosélectivité *E* plus ou moins importantes (Chapitre 3, Section I.4.3, Tableau 29). Cependant, le processus semble être absent lors d'une réaction entre des aldéhydes aromatiques pauvres en électrons et une sulfone allylique (Chapitre 3, Section I.4.3, Tableau 30). On peut donc résumer les facteurs favorisant la sélectivité *E* ou la sélectivité *Z* en fonction de la nature de l'aldéhyde et de la sulfone. Ces facteurs peuvent aider à interpréter un grand nombre de résultats expérimentaux.

Aldéhyde	**Sulfone**	**Etape(s) contrôlant la sélectivité**	**Conditions favorisant *E***	**Conditions favorisant *Z***
Aliphatique	Aliphatique	Addition	ET ouvert, non coordinant	ET fermé, coordinant
Aliphatique	Benzylique ou allylique	Réarrangement de Smiles ou addition	Addition (ET ouvert, hetero-cycle rapide)	Smiles (heterocycle lent Pyr, tBt)
Aromatique	Aliphatique	Elimination ou addition	Elimination stéréodivergente Groupe électrodonneur sur aromatique	Addition conditions coordinantes, groupe électroattracteur
Aromatique	Benzylique ou allylique	Elimination ou Smiles	Elimination stéréodivergente (groupe d'électrodonneur)	Smiles (groupe electrocapteur sur aldehyde, heterocycle lent

II- Les résultats théoriques obtenus pour la réaction de Julia-Kocienski intramoléculaire sur les imides

En collaboration avec Lionel Perrin, nous avons conduit une étude théorique de la réaction de Julia-Kocienski intramoléculaire sur les imides (Base : 6-311G). De manière générale, les imides sont bien moins électrophiles que les aldéhydes et cétones. L'étape d'addition serait donc cinétiquement et thermodynamiquement moins favorable. Les β-hémiaminals sulfones ont des réactivités supplémentaires comparées aux β-hydroxysulfones. Notamment, ils peuvent subir l'ouverture de l'hemiaminal pour donner les ω-amido céto sulfones. Le réarrangement de Smiles des adduits, **HDS_*syn*** et **HDS_*anti***, serait aussi mécanistiquement moins favorable en raison de la faible nucléophilie de l'oxygène des β-hémiaminals sulfones. La réaction intramoléculaire est plus favorable cinétiquement que la réaction intermoléculaire par gain d'entropie. Toutefois, les contraintes géométriques dans le cas de cycles de petites tailles (5, 6, 7) rendent la cyclisation intramoléculaire et le réarrangement de Smiles plus difficiles. Dans un premier temps, une comparaison des études

en DFT entre le cas d'imides et le cas de 1,3-dicétone a été réalisée. Ensuite, différents calculs ont été menés pour comparer les imides portant un gem-diméthyle et les imides équivalents non-substitués. Ces résultats devraient donner une réponse sur le rôle des gem-diméthyle lors de la reconversion observée ou non dans ces deux cas. Puis, la réactivité des sulfones composées de succinimide et de la chaîne à 5 carbones sera examinée afin de pouvoir connaître la raison de l'absence de réaction pour ce substrat. Finalement, comme proposé précédemment, la stabilité de certains *N*-acyliminiums serait cruciale pour la formation des vinylsulfones. Une étude théorique de la stabilité de ces espèces permettrait d'affirmer ou d'invalider cette hypothèse.

II.1 Mécanisme de la réaction de Julia-Kocienski : imide vs dicétone

Comme lors du mécanisme de la réaction de Julia-Kocienski classique, la réaction de sulfones sur les imides se déroulent en trois étapes : L'addition nucléophile du carbanion sur le carbonyle pour donner deux diastéréoisomères *syn* et *anti*, le réarrangement de Smiles, et finalement l'élimination désulfinatrice pour former l'oléfine finale (Figure 16). Il est important de noter qu'ici les calculs sont faits sans acides de Lewis. Dans ce cas, un mécanisme plus proche des conditions réactionnelles avec des bases organiques comme DBU.

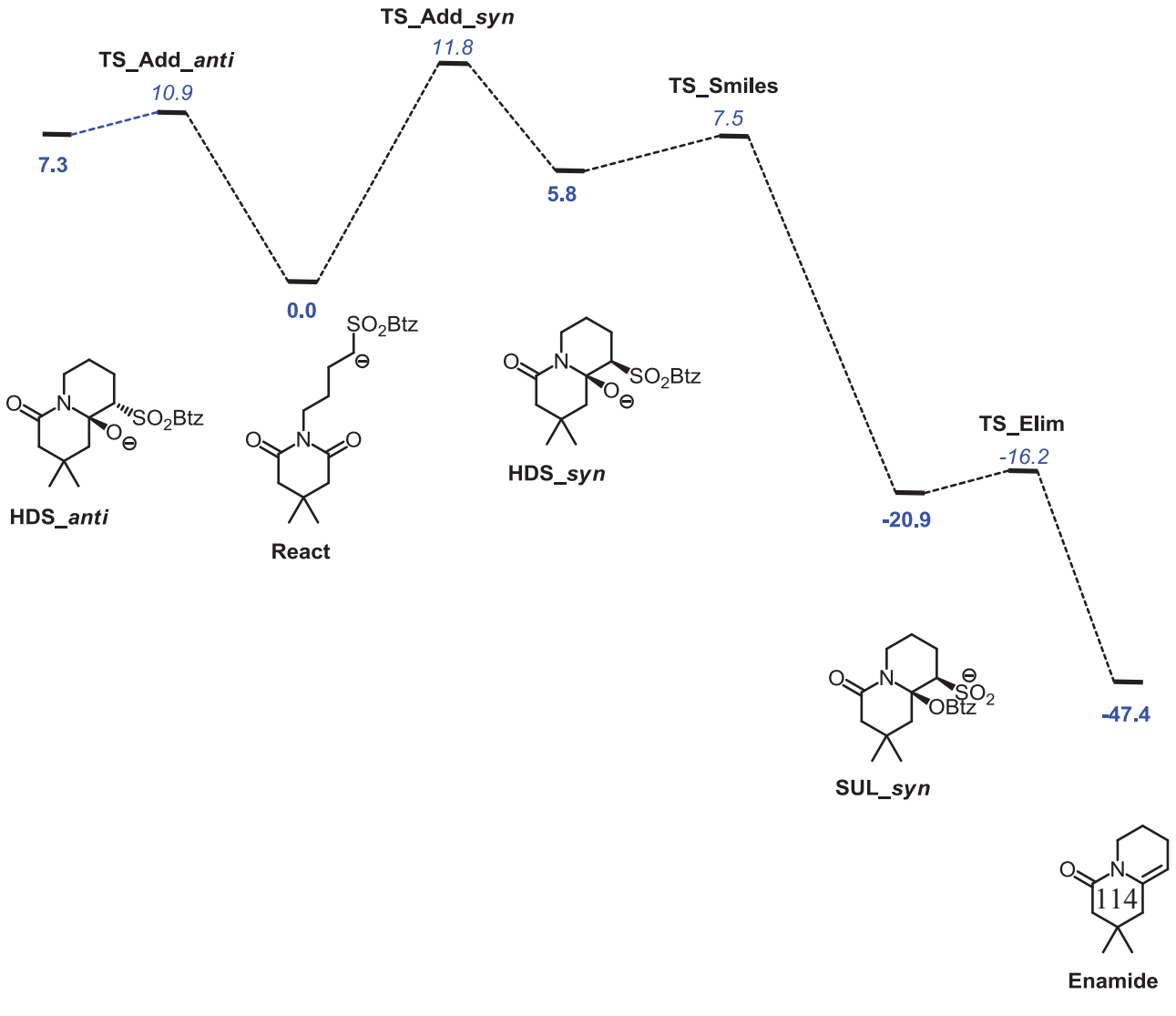


Figure 16: Profil énergétique de la formation du cycle à 6 chaînons par l'application de la réaction de Julia-Kocienski sur le diméthylglutarimide. (ΔG en kcal/mol)

L'addition nucléophile donne deux adduits **HDS_*syn*** et **HDS_*anti*** qui ont des réactivités différentes vis-à-vis du réarrangement de Smiles et de la rétroaddition. L'étape d'addition, contrairement à des études réalisées par l'équipe de Vidari[72] ou par Robiette et Pospisil[68], est endothermique. L'écart énergétique entre le carbanion **React** et les adduits **HDS_*anti*** et **HDS_*syn*** est de 7.3 kcal/mol et 5.8 kcal/mol respectivement. Puisque les calculs sont faits sans acide de Lewis, ce résultat montre la nécessité de la présence d'un acide de Lewis assez fort afin de baisser le niveau énergétique des adduits **HDS_*anti*** et **HDS_*syn***. Il existe des différences importantes dans les voies de formations de **HDS_*anti*** et **HDS_*syn***. La formation de l'adduit *anti* semble être cinétiquement (10.9 kcal/mol vs 11.8 kcal/mol) plus favorable, mais thermodynamiquement, sa formation est plus endothermique (7.3 kcal/mol vs 5.8 kcal/mol). Cela a pour conséquence que la barrière de la rétroaddition est moins importante dans le cas du **HDS_*anti*** que dans le cas du **HDS_*syn*** (3.6 kcal/mol vs 6 kcal/mol). Ainsi, si **HDS_*anti*** était formé pendant l'étape d'addition, cette espèce pourrait être convertie en son homologue **HDS_*syn*** *via* la rétroaddition/addition.

Pour le réarrangement de Smiles, les adduits **HDS_*anti*** et **HDS_*syn*** ne se comportent pas de la même manière dans le cas de l'imide. En effet, seul le diastéréoisomère *syn* peut subir le réarrangement de Smiles avec une barrière très faible (7.5 kcal/mol par rapport à **React** et 1.7 kcal/mol par rapport à **HDS_*syn***). Aucun état de transition n'a pu être identifié pour le réarrangement de l'isomère **HDS_*anti***. Ainsi, malgré une barrière accessible pour la réversibilité (6 kcal/mol entre **HDS_*syn*** et **TS_Add_*syn***), l'adduit **HDS_*syn*** subit plus facilement le réarrangement de Smiles que la rétroaddition. Il est important de noter que ces calculs correspondent à la situation lors de la deuxième étape en présence de DBU. On peut supposer que la présence d'acides de Lewis forts lors de la première étape empêche le réarrangement de Smiles. Le réarrangement de Smiles est réalisé *via* un mécanisme concerté (Figure 17). Ce résultat est similaire aux études théoriques rapportées dans la littérature.[68,72] Toutefois, la formation de la liaison C-O semble moins avancée que celle rapportée dans la littérature. L'état de transition serait donc plus précoce. La distance C-O est de 2.10 Å dans l'état de transition contre des distances de 1.86 et 1.87 Å dans la littérature.

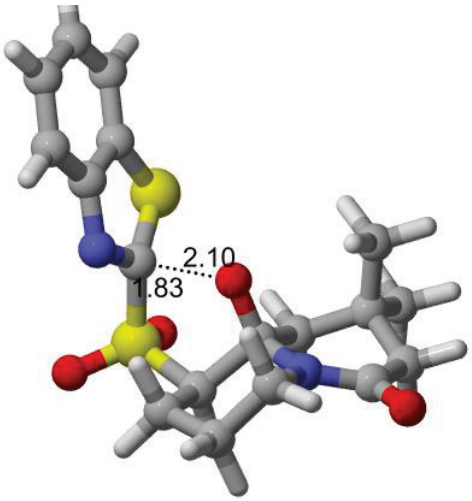


Figure 17: L'état de transition du réarrangement de Smiles dans le cas de la réaction de Julia-Kocienski sur les imides

Le réarrangement de Smiles est suivi par l'étape d'élimination. Les résultats obtenus pour l'imide montrent que l'élimination est un mécanisme concerté asynchrone (Figure 18). En effet, la liaison C-OBtz est allongée de 1.49 à 2.01 Å pendant l'élimination, alors que la liaison C-S n'est presque pas allongée (allongement est de l'ordre de 0.05 Å). Ce résultat est intéressant, puisque dans les calculs réalisés par les équipes de Vidari[72] et Robiette[68], le départ du SO_2 précède l'élimination du LiOHet. Dans ces études, il est possible de caractériser l'étape d'élimination par un mécanisme concerté asynchrone de caractère anionique. Dans notre cas, en revanche, l'élimination passe par un mécanisme asynchrone de caractère cationique. Ce résultat est similaire à l'hypothèse de la formation éventuelle des cations lors de l'élimination comme décrit par S. Julia et coll.[29]

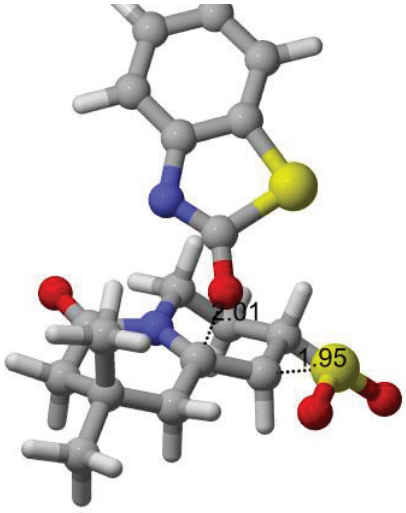


Figure 18: Etat de transition de l'élimination dans le cas de la réaction de Julia-Kocienski sur les imides

Les résultats théoriques obtenus dans le cas de réaction intramoléculaire en présence de 1,3-dicétone montrent des différences importantes avec les études théoriques rapportées dans la littérature (Figure 19).

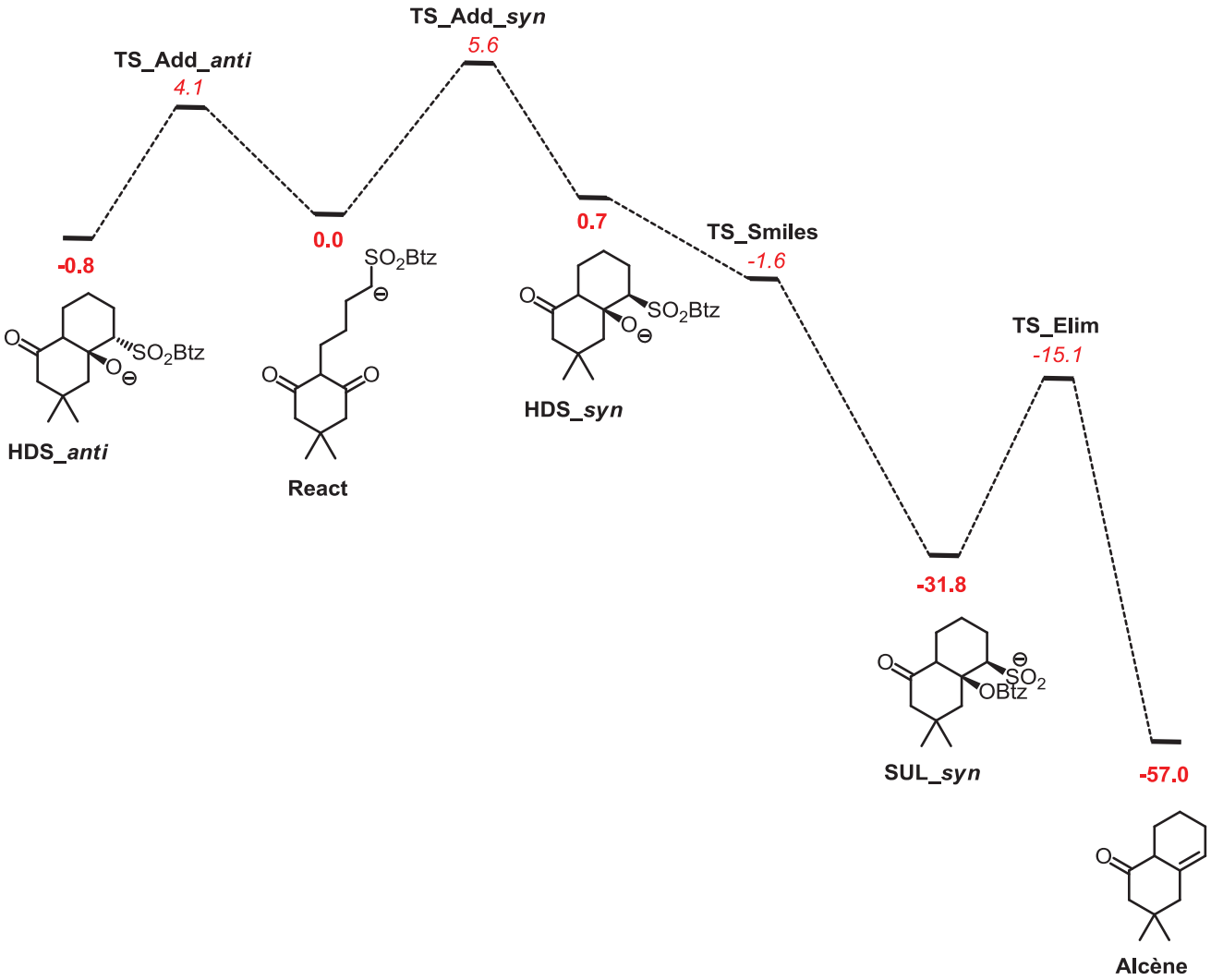


Figure 19: Profil énergétique de la formation du cycle à 6 chaînons dans le cas de la réaction de Julia-Kocienski sur la 1,3-dicétone (ΔG en kcal/mol)

La barrière de l'étape d'addition dans le cas de la 1,3-dicétone est plus faible que celle de la littérature. Ce résultat est dû au gain entropique lors d'une réaction intramoléculaire et à la présence du deuxième groupement carbonyle en β.

Le réarrangement de Smiles, en absence de l'acide de Lewis, est spontané dans le cas carboné, le **TS_Smiles** étant en dessous du **HDS_*syn*** (-1.6 kcal/mol vs 0.7 kcal/mol). Une

interprétation mécanistique de ce résultat serait que si l'état de transition pour l'addition correspond à celui proposé par Vidari (Schéma 71, section I.4.1),[72] dans lequel l'oxygène est à proximité de l'hétérocycle, l'hydroxysulfone ne serait pas un intermédiaire, mais que le réarrangement serait réalisé avant d'arriver à la formation complète de la charge négative sur l'oxygène. Même constat que le cas des imides, le mécanisme du réarrangement de Smiles est concerté asynchrone. La formation de la liaison C-O semble aussi être moins avancée comparée à celles décrites de la littérature pour des réactions intermoléculaires (Figure 20). Un état de transition précoce est cohérent avec une barrière faible, voire inexistante.

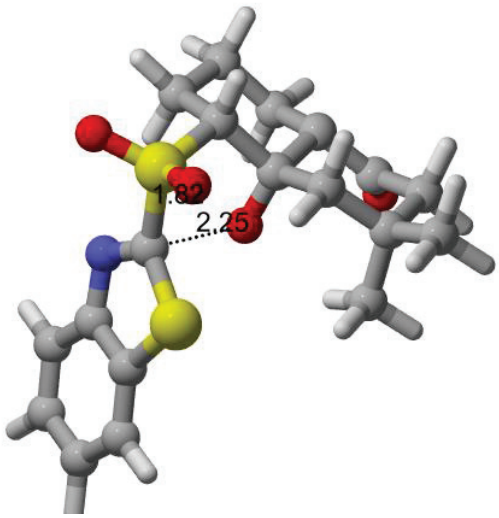


Figure 20: Etat de transition du réarrangement Smiles dans le cas de la réaction de Julia-Kocienski sur la 1,3-dicétone

L'élimination dans le cas de la 1,3-dicétone tend vers un mécanisme concerté synchrone avec le départ simultané du SO_2 et –OBtz (Figure 21).

1

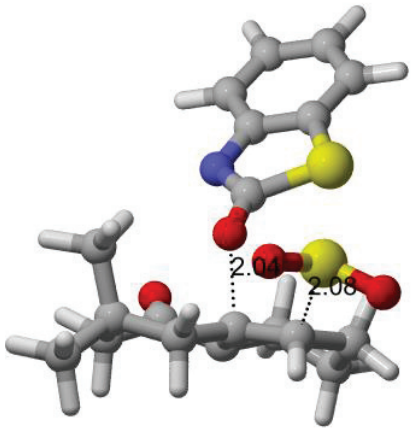


Figure 21: Etat de transition de l'élimination dans le cas de la réaction de Julia-Kocienski sur la 1,3-dicétone

La comparaison de profils énergétiques intramoléculaires entre l'imide et la 1,3-dicétone montrent l'effet de l'azote sur les étapes différentes du mécanisme (Figure 22).

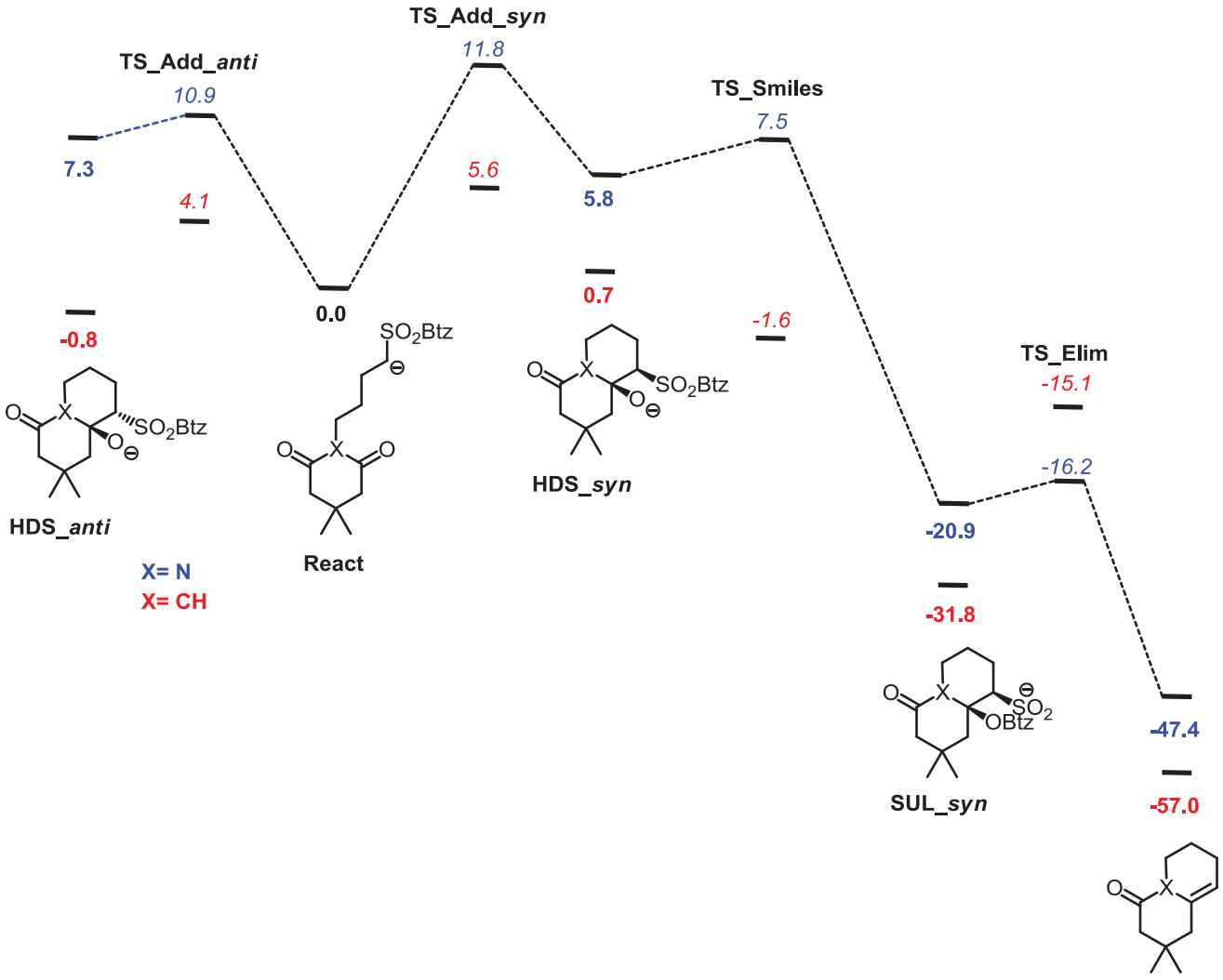


Figure 22: Réaction de Julia-Kocienski intramoléculaire (imide vs dicétone) (ΔG en kcal/mol)

La présence de l'azote se manifeste fortement lors de l'étape d'addition. D'abord, l'addition nucléophile est beaucoup plus endothermique dans le cas des imides. Cette différence pourrait être expliquée par la perte de la conjugaison du système N-C=O de l'imide. Du point de vue cinétique, cette première étape est aussi plus difficile chez les imides que chez les 1,3-dicétones (10.9 ou 11.8 kcal/mol vs 4.1 ou 5.6 kcal/mol). Ce phénomène est attendu en raison de la faible électrophilie des imides. La réversibilité de cette étape est aussi

différente entre l'imide et la 1,3-dicétone. Pour la 1,3-dicétone, cette barrière est de l'ordre de 4.9 kcal/mol pour les deux diastéréoisomères *syn* et *anti*. Dans le cas de l'imide, cette barrière est de 3.6 kcal/mol pour **HDS_*anti*** et 6 kcal/mol pour **HDS_*anti***.

Pour le réarrangement de Smiles les barrières énergétiques entre les adduits **HDS_*syn*** et les sulfinates **SUL_*syn*** sont très différentes entre l'imide et la 1,3-dicétone. En absence d'acide de Lewis, dans le cas de la 1,3-dicétone, le **TS_Smiles** est plus stable que **HDS_*syn***, alors que dans le cas de l'imide, le **TS_Smiles** est énergiquement plus haut que **HDS_*syn***. Le réarrangement de Smiles est donc spontané pour la 1,3-dicétone. Mais dans les deux cas, il s'agit de barrières extrêmement faibles, ce qui reflète sans doute l'effet entropique du système bicyclique rigide.

Dans l'étape d'élimination, la formation des produits finaux, l'alcène et l'enamide, est thermodynamiquent favorable grâce au gain d'entropie par libération du SO_2 gazeux. Cependant, il existe une différence entre les deux types de substrats dans cette étape. La barrière cinétique est beaucoup plus faible pour l'imide, (4.7 kcal/mol), alors qu'elle est de l'ordre de 16.7 kcal/mol pour la 1,3-dicétone. Ce phénomène pourrait être expliqué par une différence dans le mécanisme d'élimination. Comme mentionné auparavant, l'étape d'élimination dans le cas de l'imide passe par un mécanisme concerté asynchrone avec le départ préférentiel d'OBtz avant celui de SO_2. L'élimination du groupement OBtz es plus favorable grâce à l'assistance de l'azote.

Cette première étude nous montre une différence de réactivité entre imide et 1,3-dicétone vis-à-vis de la réaction de Julia-Kocienski. Elle a montré la nécessité d'utiliser un acide de Lewis pour favoriser l'addition nucléophile du carbanion en α de la sulfone sur l'imide. Par ailleurs, le réarrangement de Smiles et l'élimination sont très favorables. Pour l'imide, nous trouvons toutefois ici une similitude avec les résultats obtenus pour les aldéhydes et les cétones dans la littérature : les intermédiaires **HDS_*syn*** et **HDS_*anti*** n'ont pas la même réactivité. Mais cette différence est beaucoup plus marquée dans le cas intramoleculaire, car seul l'adduit *syn* peut donner le produit final. Ce résultat nous a poussé à étudier la formation de l'adduit *anti* et *syn* en présence ou non du groupement gemdiméthyl. Les résultats obtenus pourraient nous expliquer la différence de reconversion selon les substrats utilisés.

II.2 Comparaison de réactivité : le rôle de gemdiméthyl

La réaction de Julia-Kocienski semble donner moins de reconversion vers les produits de départ avec des substrats substitués sur le cycle initial. Bien qu'on pourrait être tenté

d'invoquer un effet de type Thorpe-Ingold, ce n'est vraiment pas applicable à cette situation. En effet, le groupement gemdiméthyl n'est pas situé sur le cycle formé lors de la réaction. Afin de comprendre ce phénomène, une étude comparative a été réalisée entre substrats sans- et avec un groupement gemdiméthyl.

II.2.1 Les cas de quinolizidine sans- et avec un groupement gemdiméthyl (cas 6/6)

Les calculs de comparaison entre les substrats sans et avec gemdiméthyl ont été réalisés dans le but de chercher une explication pour la différence de réactivité entre les différents substrats (substrat **161** vs **163**) (Figure 23).

Dans la série quinolizidine (6/6), le réarrangement de Smiles est inaccessible avec l'intermédiaire *anti*. Le réarrangement de Smiles de l'adduit **HDS_*syn*** est cinétiquement favorable pour le systeme gem-dimethyl et nonsubstitué, avec une énergie d'activation très faible (les différences entre **TS_Smiles** et **HDS_*syn*** sont de -0.2 kcal/mol pour R= H, et 1.7 kcal/mol pour R= Me) en absence d'acide de Lewis. Ainsi, l'adduit **HDS_*syn*** formé va donner plus facilement la double liaison C=C. On peut, tout de même, noter une différence de réactivité entre les deux **HDS_*syn*** de deux substrats. Au niveau de la stabilité, les deux intermédiaires **HDS_*syn*** ont une stabilité relative comparable (5.2 et 5.8 kcal/mol pour R= H et Me respectivement). Cependant, le gemdiméthyl fait augmenter l'énergie d'activation alors que les hydrogènes stabilisent plus l'état de transition **TS_Add_*syn***. Cela a pour conséquence que la barrière de réversibilité de l'étape d'addition est légèrement différente pour les deux **HDS_*syn***. La barrière de réversibilité dans le cas R= Me est 6 kcal/mol, alors que la même barrière pour R= H est 5.3 kcal/mol.

Les intermédiaires **HDS_*syn*** sont légèrement plus stables que leurs homologues **HDS_*anti*** (de 1.7 et 1.5 kcal/mol pour R= H et Me respectivement). Cependant le gemdiméthyl semble perturber l'énergie d'activation des **TS_Add_*syn*** et **TS_Add_*anti***. En effet, dans les cas **TS_Add_*syn***, R= H semble stabiliser plus l'état de transition, et inversement dans les cas **TS_Add_*anti***, R= Me favorise une activation plus facile. De manière générale, dans les deux cas, la formation des intermédiaires **TS_Add_*anti*** est plus réversible que leurs homologues **TS_Add_*syn***. En effet, les barrières de la reconversion sont de 5.3 et 6 kcal/mol pour les intermédiaires **HDS_*syn*** (R= H et Me respectivement) et elles sont de 4.3 et 3.6 kcal/mol pour les intermédiaires **HDS_*anti*** (R= H et Me respectivement). L'intermédiaire **HDS_*anti*** (R= Me) semble subir plus facilement la réversibilité. Il est possible que l'espèce **HDS_*anti*** (R= Me) ne soit pas stable et qu'elle subisse une conversion rapide en **HDS_*syn*** pendant la première étape *via* le mécanisme de rétroaddition/addition. En

effet, une analyse par RMN du brut réactionnel après l'étape d'addition dans le cas dimethyl montre seulement la formation de l'intermédiaire *syn*. Toutefois, les analyses FTIR et la formation totale et presque totale des vinylsulfones (en deux étapes ou *in situ*) montre que l'étape d'addition est totale dans les deux cas.

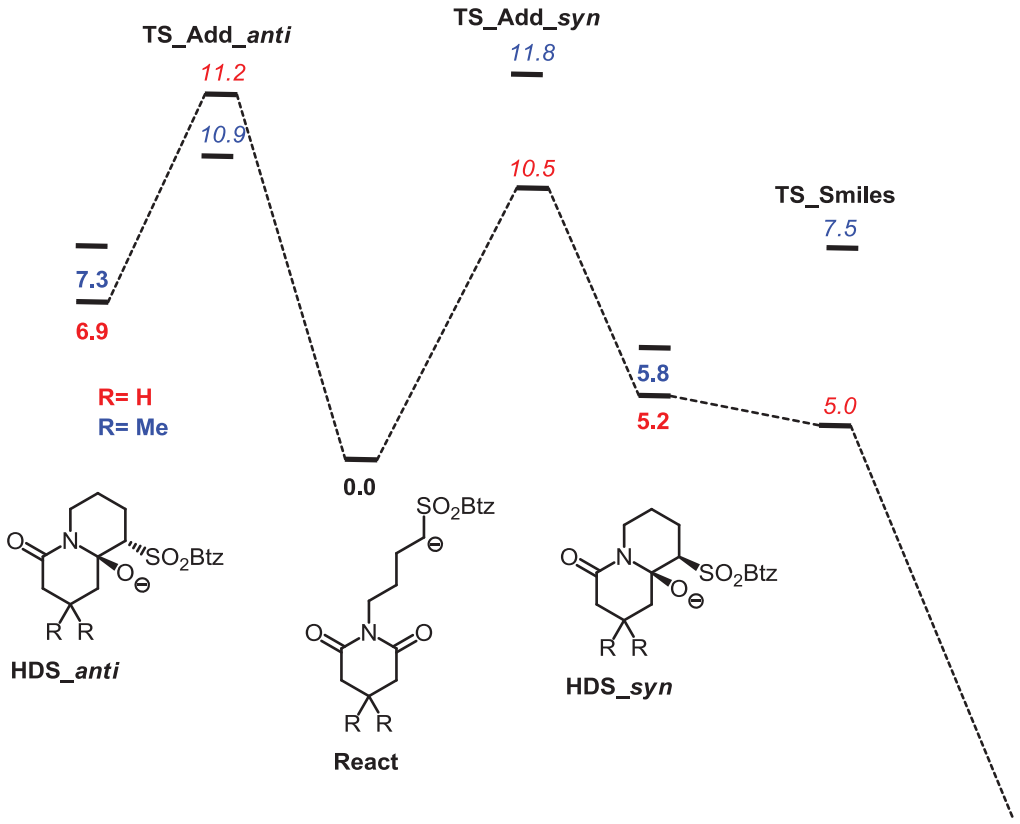


Figure 23: Profil énergétique d'oléfination du composé 163 (R= H, rouge) et 161 (R= Me, bleu) (ΔG en kcal/mol)

Les calculs sur les cas 6/6 avec et sans gemdiméthyl ont permis d'examiner la différence de réactivité entre les deux substrats. Cependant, les différences semblent favoriser plutôt le cas non-substitué, et n'ont donc pas permis de déterminer le rôle exact du gemdiméthyl et pourquoi sa présence défavorise la reconversion vers les produits de départ lors de la réaction de Julia-Kocienski.

II.2.2 Formation d'indolizidines en formant le cycle à 5 chaînons (cas 6/5)

Les calculs effectués pour les cas indolizidines en formant le cycle à 5 chaînons montrent des similitudes avec ceux pour les cas 6/6 (Figure 24). Il existe, cependant des différences entre les deux types de substrats.

Le même phénomène général est aussi observé ici. Les intermédiaires **HDS_*anti*** ne donnent pas le réarrangement de Smiles. Pour les deux substrats, le réarrangement sur les intermédiaires **HDS_*syn*** sont favorables avec une énergie d'activation de 1.5 et 1.4 kcal/mol pour R= H et Me respectivement. Il est intéressant de noter que la taille du cycle formé affecte la stabilité relative de deux intermédiaires **HDS_*syn***. En effet, les intermédiaires **HDS_*syn*** dans le cas 6/6 sont légèrement plus stables (5.2 et 5.8 kcal/mol pour R= H et Me respectivement), alors que dans le cas 6/5, les deux **HDS_*syn*** ont des ΔG de 6.7 et 8.2 kcal/mol (R= H et Me respectivement). La différence de taille du cycle formé n'affecte que légèrement la réactivité lors du réarrangement de Smiles. Dans les cas 6/6, les barrières énergétiques sont de -0.2 et 1.7 kcal/mol. Elles sont de 1.5 et 1.4 kcal/mol dans les cas 6/5 (R= H et Me respectivement). Les différences de l'ordre du kcal/mol sont difficilement interprétables. Dans tous les deux types de substrats 6/6 et 6/5, les intermédiaires **HDS_*syn*** avec R= H sont plus stables que ceux avec R= Me, conséquence attendue de l'encombrement stérique.

Même remarque que précédemment, les intermédiaires **HDS_*anti*** sont moins stables et les barrières de réversibilité sont aussi plus favorables qu'avec les intermédiaires **HDS_*syn***. En effet, les intermédiaires **HDS_*anti*** ont des enthalpies libres de formation de 7.3 et 9.7 kcal/mol (pour R= H et Me respectivement). Leurs barrières de reconversion (5.6 et 3 kcal/mol pour R= H et Me respectivement) sont comparables aux cas 6/6 (4.3 et 3.6 kcal/mol pour R= H et Me respectivement). Il est intéressant de noter que le gemdiméthyl dans le cas 6/5 ne semble pas perturber les états de transitions **TS_Add_*syn*** et **TS_Add_*anti*** comme observée dans le cas 6/6. En effet, R= Me semble stabiliser plus **TS_Add_*syn*** et **TS_Add_*anti*** que son analogue R= H. L'intermédiaire **HDS_*anti*** de R= Me semble subir plus facilement la réversibilité. Donc, l'intermédiaire **HDS_*anti*** de R= Me dans le cas 6/5 pourrait se convertir en **HDS_*syn*** par un mécanisme similaire proposé pour le cas 6/6. Cependant, de même manière qu'aux cas 6/6, les études FTIR et la formation presque quantitative (en deux étapes ou *in situ*) des vinylsulfones dans les deux cas R= H ou Me confirment la formation complète des intermédiaires hémiaminal.

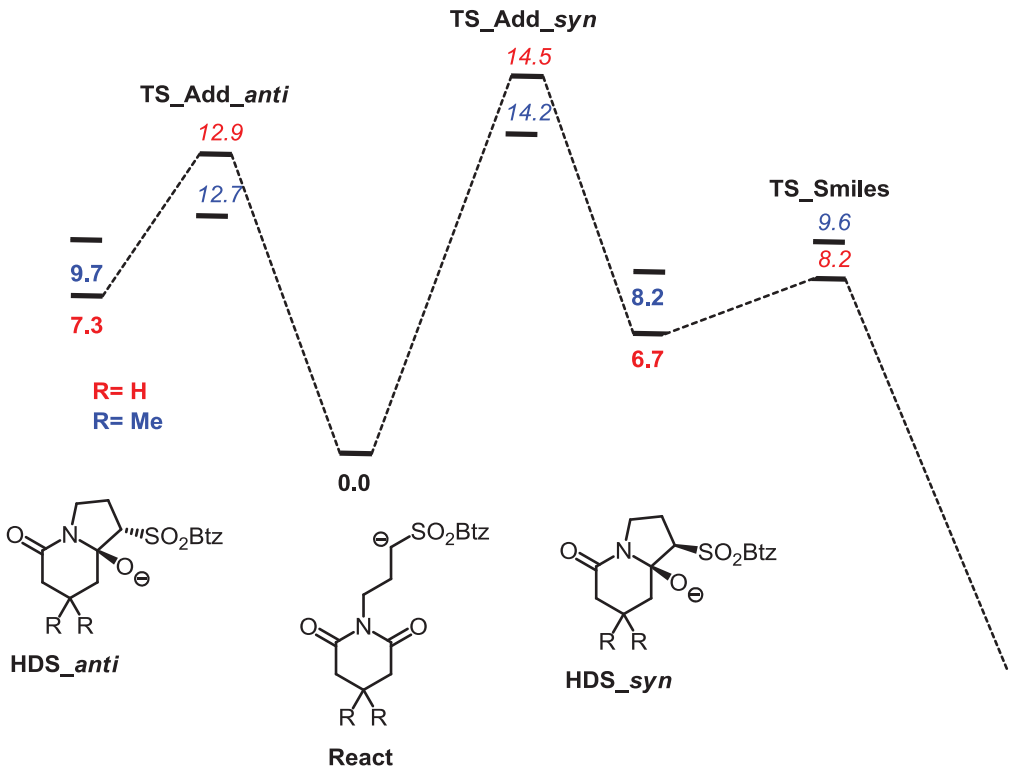


Figure 24: Profil énergétique d'oléfination du composé 162 (R= H, rouge) et 156 (R= Me, bleu) (ΔG en kcal/mol)

Les résultats obtenus pour les cas indolizidines nous ont permis d'analyser l'importance du cycle formé. La tension du cycle formé semble avoir un impact important sur la réactivité du substrat. A partir d'un même cycle de départ, la formation d'un cycle à 5 chaînons déstabilise plus que la formation d'un cycle à 6 chaînons. La présence du groupement gemdiméthyl se manifeste de manière assez similaire dans les cas 6/6 et 6/5. La présence du gemdiméthyl semble favoriser la formation d'hémiaminal *syn*. Néanmoins, il est nécessaire de souligner que ces calculs ne représentent pas le milieu réactionnel dans lequel les cycles sont formés à cause de l'absence d'acide de Lewis, mais plutôt les conditions au cours de l'étape d'élimination en présence de DBU.

II.2.3 L'intermédiaire hémiaminal sulfone

Dans le cadre de l'étude mécanistique, il serait utile de pouvoir caractériser davantage l'espèce intermédiaire hémiaminal sulfone. La structure de cette dernière pourrait nous informer sur la réactivité et la sélectivité *syn*/*anti* lors de l'étape d'addition.

En 1991, lors de leur première publication, S. Julia et coll. ont essayé de fonctionnaliser *in situ* la β-hydroxysulfone intermédiaire de la réaction.[14] Cependant, l'utilisation de l'anhydride acétique pour piéger cet intermédiaire donne seulement la

vinylsulfone correspondante (Schéma 76). Cette observation pourrait être expliquée par l'élimination aisée du groupement acétoxy. Puis en 1993, ils ont réussi à isoler la β-hydroxysulfone *anti*.[30] Dans la série des sulfones Btz, à notre connaissance, c'est le seul cas d'une β-hydroxysulfone isolée. Il est intéressant de noter que son homologue *syn* n'a pas encore été isolé.

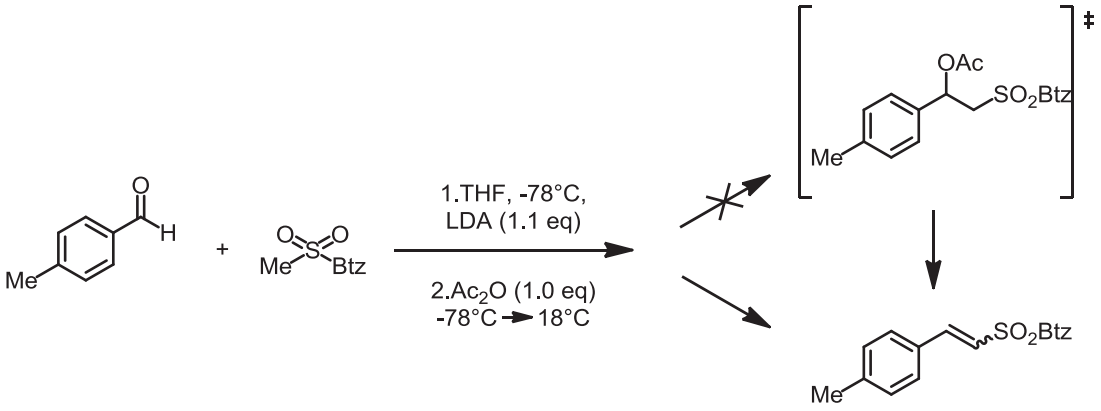


Schéma 76: Essai d'acétylisation d'une β-hydroxysulfone (S. Julia et coll.)

Dans le cadre de notre étude mécanistique, l'intermédiaire hémiaminal pouvait être isolé et purifié après la première étape. Les analyses de corrélation NOESY nous indiquent une possible relation *syn* entre –OH et Btz (Figure 25). Cependant, la présence du proton échangeable sur –OH ne nous permet pas de pouvoir affirmer cette analyse. Il serait donc souhaitable de fonctionnaliser le groupement hydroxy afin d'avoir de meilleures corrélations en NOESY.

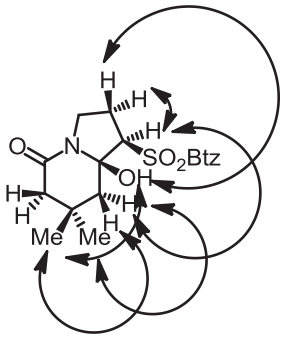
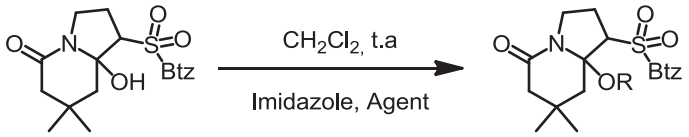


Figure 25: Corrélation NOESY observée sur l'intermédiaire hémiaminal

Dans un premier temps, l'hémiaminal obtenu après la première étape est soumis à différents agents de silylation (Tableau 31). De manière étonnante, un groupement encombrant comme TIPS et un autre moins encombrant comme TMS donnent tous les deux la vinylsulfone. Il est possible que la vitesse de formation de la vinylsulfone à partir de

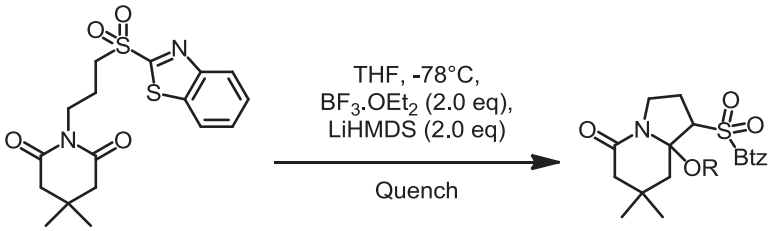
l'hémiaminal soit plus rapide que la vitesse de fonctionnalisation du groupement hydroxyle. Il est donc important de ne pas fonctionnaliser l'hémiaminal isolé mais de piéger *in situ* l'espèce anionique.



Entrée	Agent	Rdt	Observations
1	TMSCl (1.3 eq)	0%	Formation de vinylsulfone
2	TIPSOTf (1.3 eq)	0%	Formation de vinylsulfone

Tableau 31: Essais de fonctionnalisations de l'intermédiaire hémiaminal

Toutes les tentatives utilisant différents agents pour arrêter la réaction et fonctionnaliser *in situ* l'hémiaminal donnent seulement la vinylsulfone (Tableau 32). Ces résultats sont similaires à l'observation de Sylvestre Julia. La fonctionnalisation *in situ* de la β-hydroxysulfone conduit seulement la vinylsulfone correspondante.



Entrée	Quench	Rdt	Observations
1	TMSOTf (1.0 eq)	0%	Formation de vinylsulfone
2	AcCl (2.0 eq)	0%	Formation de vinylsulfone
3	MOMCl (1.0 eq)	0%	Formation de vinylsulfone

Tableau 32: Essais de piègeage *in situ* de l'intermédiaire hémiaminal

L'hémiaminal isolé semble avoir une relation *syn* entre les groupements –OH et –Btz. Cependant, les tentatives de fonctionnalisation de l'hémiaminal intermédiaire ne permettent pas d'affirmer cette hypothèse. Il est, toutefois, intéressant de noter que l'isolement de l'intermédiaire hémiaminal *syn* confirme une partie des résultats des calculs : la formation préférentielle de l'isomère *syn* et l'oléfination à partir de cet hémiaminal, au moins dans le cas gem-dimethyl.

II.3 Les calculs DFT pour les cas exceptionnels

Nous avons vu auparavant que le cas 5/5 dérivé du succinimide ne peut pas donner l'énamide attendu en raison de l'insolubilité du substrat de départ. Curieux de vouloir comprendre la réactivité de ce substrat, les calculs DFT ont été faits en comparaison avec le cas 6/5 de glutarimide. Ces calculs montrent que la taille du cycle de départ pourrait avoir des effets importants sur le mécanisme réactionnel.

D'un autre côté, la formation difficile de certaines vinylsulfones dont les héminaminals sont peu ou pas réactifs pourraient être expliquée par la stabilité de certaines structures intermédiaires.

II.3.1 Comparaison de réactivité : formation de pyrrolizidine (cas 5/5) vs formation d'indolizidine en formant un cycle à 5 chaînons (cas 6/5)

Les voies de formation des intermédiaires **HDS_*syn*** et **HDS_*anti*** ont été modélisées (Figure 26). Comme pour les cas présentés auparavant, le réarrangement de Smiles ne peut pas être réalisé *via* l'espèce **HDS_*anti***. En revanche, l'espèce **HDS_*syn*** réalise facilement ce réarrangement. En comparaison avec le cas 6/5, **HDS_*syn*** du cas 5/5 est beaucoup moins stable (6.7 kcal/mol vs 11.7 kcal/mol). Néanmoins, les barrières énergétiques du réarrangement de Smiles sont comparables dans les deux cas (1.5 kcal/mol pour 6/5 et 1.4 kcal/mol pour 5/5). Le cycle de départ à 6 chaînons semble stabiliser davantage les différentes espèces mécanistiques : les adduits d'additions, **HDS_*syn*** et **HDS_*anti***, et les états de transitions. Ceci est cohérent avec une tension de cycle plus accrue.

Même constat que dans les cas précédents, l'espèce **HDS_*anti*** est moins stable et subit plus facilement la réversibilité que son homologue **HDS_*syn***. En effet, dans le cas 5/5, l'espèce **HDS_*anti*** a une enthalpie libre de formation de 14.0 kcal/mol et une barrière de réversibilité de 0.4 kcal/mol contre 11.7 kcal/mol et 5 kcal/mol pour **HDS_*syn***. Le cycle de départ à 5 chaînons a des effets comparables au cycle à 6 chaînons, l'intermédiaire **HDS_*anti*** est thermodynamiquement moins stable mais cinétiquement plus favorable en absence d'acide de Lewis que son homologue **HDS_*syn*** (14.4 kcal/mol pour **TS_Add_*anti*** vs 16.7 kcal/mol pour **TS_Add_*syn***). Néanmoins, le cycle à 5 chaînons semble avoir aussi des effets plus marquants que le cycle à 6 chaînons sur le mécanisme. La différence entre **TS_Add_*syn*** et **TS_Add_*anti*** dans le cas 5/5 est de 2,3 kcal/mol, alors que dans le cas 6/5, elle est de 1.6 kcal/mol. De ces calculs, malgré le fait d'être un peu plus défavorable, le cas 5/5 ne présente pas de différences insurmontables et devrait aussi former l'énamide si le substrat de départ

était soluble. Par ailleurs, la formation du système 5/5 a abouti avec de bons rendements dans le cas du phthalimide.

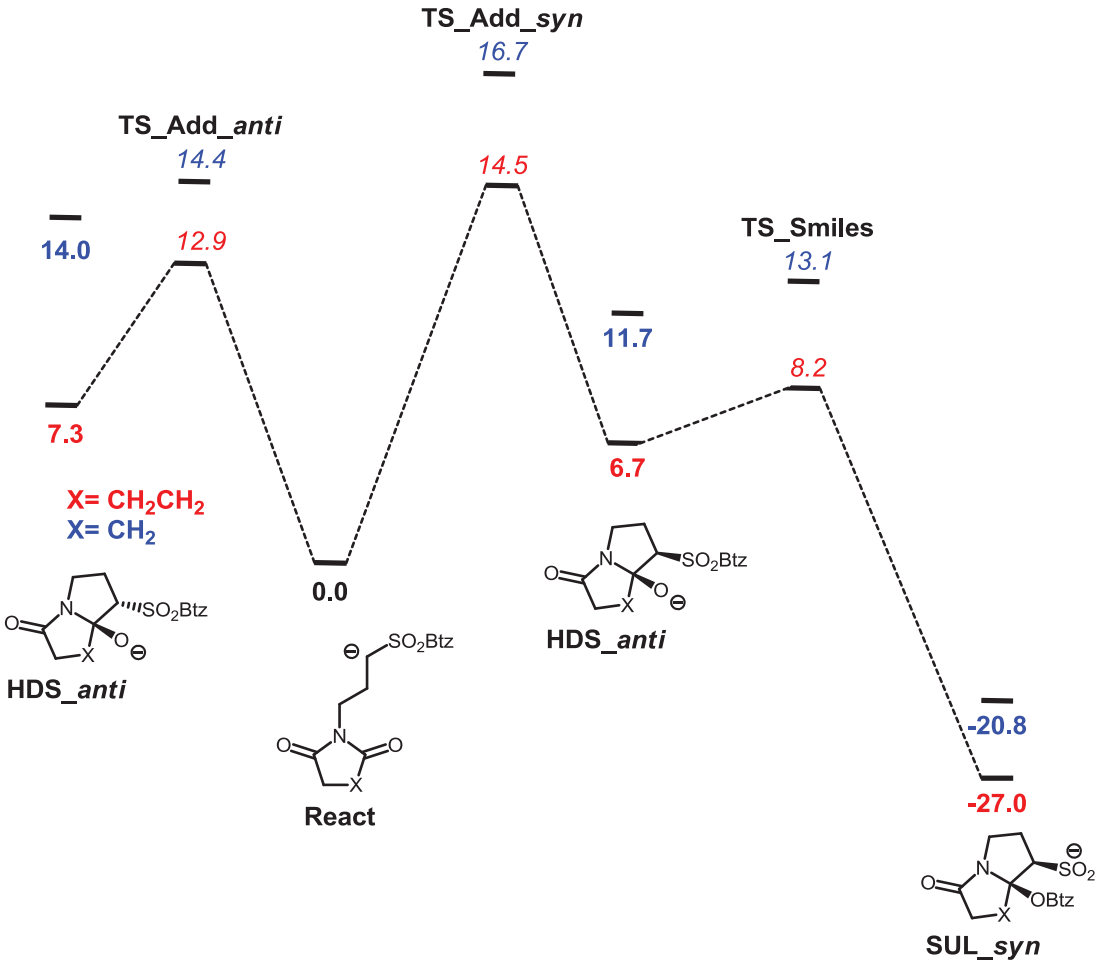


Figure 26: Profil énergétique d'oléfination du composé X3 (X= CH_2CH_2, rouge) et X4 (X= CH_2, bleu) (ΔG en kcal/mol)

II.3.2 Etude de la formation difficile de certaines vinylsulfones.

Comme montré dans le Chapitre 1, certaines sulfones donnent peu ou pas de vinylsulfones, car les intermédiaires hémiaminals restent stables aux conditions de déshydratation (Schéma 77). Une faible stabilité de l'espèce iminium peut être invoquée comme une hypothèse possible pour ce phénomène. Les calculs DFT ont permis de valider cette hypothèse.

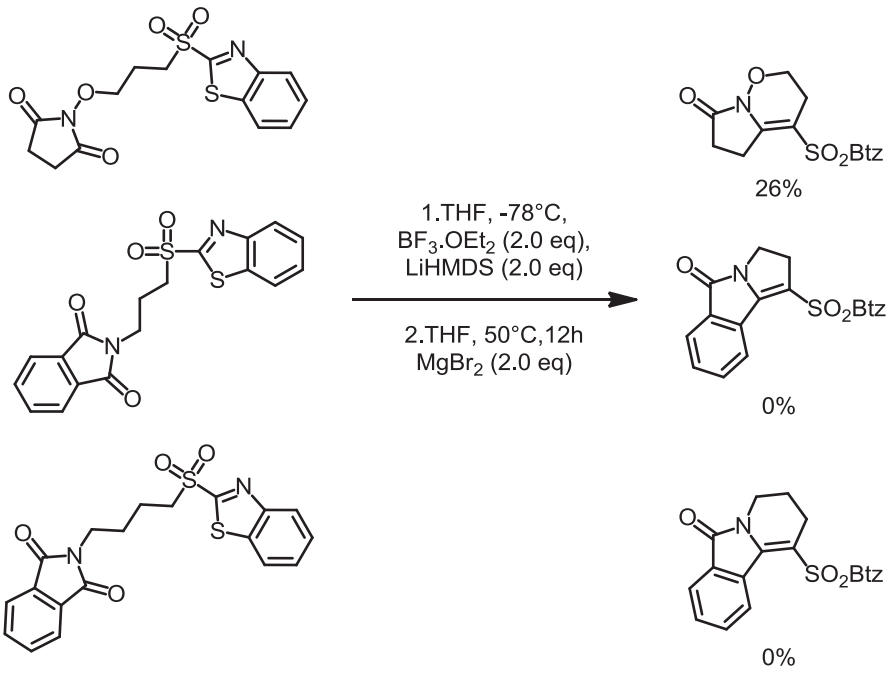


Schéma 77: Cas de formations difficiles des vinylsulfones

Les calculs ont été faits sur des réactions isodesmiques. Ces réactions permettent de quantifier la stabilité relative entre deux espèces chimiques. Par exemple, la stabilité des vinylsulfones pourrait provenir de la conjugaison de la double liaison avec l'hétérocycle. Pour quantifier cet effet, on pourrait comparer la stabilité de la double liaison en présence ou non de l'hétérocycle. Le Schéma 78 montre une réaction isodesmique. Elle nous permet de déterminer la tendance thermodynamique pour former les vinylsulfones à partir d'adduits correspondants. Dans cette réaction, il existe autant de liaison C-C, C-H, O-H, C-S, C-N, S-O dans les produits de départ que dans les produits finaux. Ainsi, la différence d'énergie entre l'état initial et final de la réaction devrait résulter de la différence de stabilité entre les doubles liaisons. Par conséquence, si la réaction considérée est exothermique, la vinylsulfone est plus stable. Si elle est endothermique, l'énamide est considéré comme plus stable que la vinylsulfone. Dans les cas étudiés, les réactions sont exothermiques (Tableau 33). Ainsi, les vinylsulfones sont plus stables que les énamides.

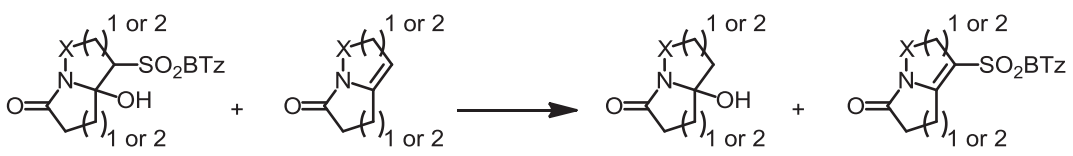


Schéma 78: Réaction isodesmique de formation de vinylsulfones

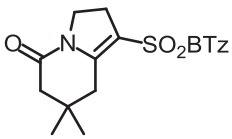
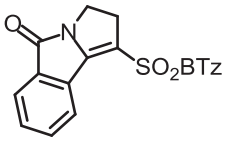
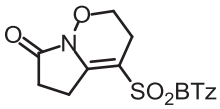
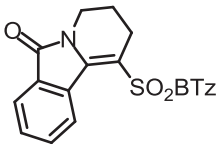
Entrée	Produits	$\Delta H_{isodesmique}$	Entrée	Produits	$\Delta H_{isodesmique}$
1		Réaction exothermique	3		Réaction exothermique
2		Réaction exothermique	4		Réaction exothermique

Tableau 33: Comparaison d'enthalpies de réactions isodesmiques de formation de vinylsulfones

Par analogie, la stabilité des iminiums formés à partir des adduits correspondants pourrait être quantifiée (Tableau 34). Dans la série de molécules étudiées, la formation de l'iminium de l'Entrée 1 est très favorable. Dans le cas de l'Entrée 2, la présence de l'oxygène a rendu cette formation moins favorable. Il semble que l'effet inductif électrocapteur de cet oxygène déstabilise la charge positive sur l'azote. Dans les cas des Entrées 3 et 4, la formation des iminiums à partir des adduits sont thermodynamiquement encore moins favorables. Ces résultats pourraient être dus à la formation des iminiums anti-aromatiques. En effet, la nouvelle double liaison C=N formée dans ces iminiums participent à la délocalisation générale du système π. Nous avons donc dans ces cas, un système de 8 électrons π, donc 4ne^- π, selon le règle de Hückel, ces espèces sont anti-aromatiques.



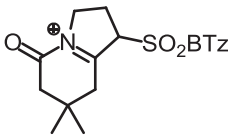
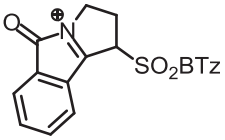
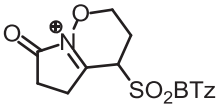
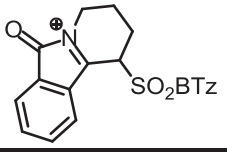
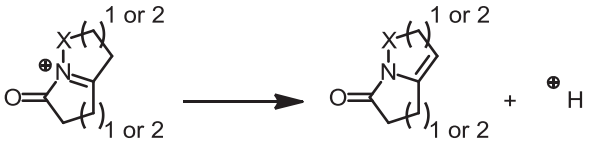
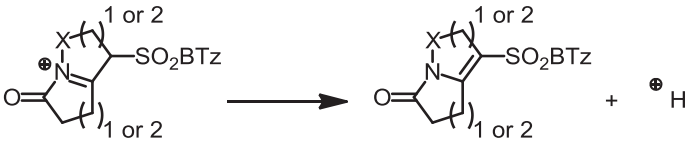
Entrée	Produits	$\Delta H_{isodesmique}$	Entrée	Produits	$\Delta H_{isodesmique}$
1		Réaction exothermique	3		Réaction endothermique
2		Réaction légèrement endothermique	4		Réaction endothermique

Tableau 34: Comparaison d'enthalpies de réactions isodesmiques de formation d'iminiums

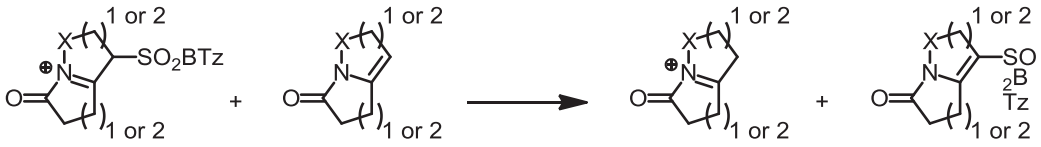
Les calculs de réaction isodesmiques pourraient aussi utilisés pour comparer l'acidité de deux espèces. Dans les cas étudiés, l'équation (3a) est le résultat de la soustraction de l'équation (2a) par l'équation (1a). Ainsi, l'énergie de la réaction calculée nous permet de déduire la capacité de déprotonation de l'iminium pour les différentes espèces Y. Pour les molécules considérées, les réactions sont toutes exothermiques. La déprotonation des iminiums pour former les vinylsulfones correspondantes est donc favorables (Tableau 35).



(1a)



(2a)



(3a)

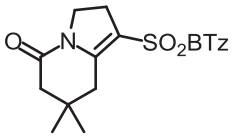
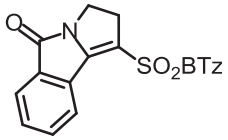
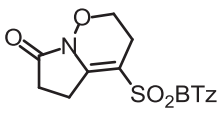
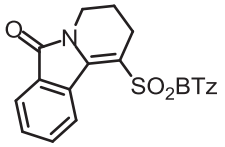
Entrée	Produits	$\Delta H_{isodesmique}$	Entrée	Produits	$\Delta H_{isodesmique}$
1		Réaction exothermique	3		Réaction exothermique
2		Réaction exothermique	4		Réaction exothermique

Tableau 35: Comparaison d'enthalpie de réactions isodesmiques de déprotonation d'imininums

Ces résultats montrent que le faible rendement de vinylsulfone **179** et l'absence de formation des vinylsulfones **187** et **188** dans les conditions douces ne proviennent pas de l'instabilité des produits finaux. La stabilité des iminiums varie selon les différents substrats. Ainsi, on constate une faible stabilité pour les iminiums issus des substrats aromatiques. Malgré leurs stabilités variables, ces iminiums se déprotonent facilement pour former les

vinylsulfones correspondantes. Par conséquence, les résultats observés dans le Chapitre 1 (Figure 7) semblent être reliés aux faibles stabilités des iminiums correspondants.

III- Conclusion

L'étude mécanistique *via* les calculs DFT nous a permis d'avoir des connaissances plus approfondies sur la réaction de Julia-Kocienski intramoléculaire sur les imides. Les résultats obtenus nous offrent des réponses à certaines de nos questions. Toutefois, ils ne sont pas suffisants pour expliquer certains phénomènes observés au cours de l'étude d'extension de cette réaction.

D'abord, les calculs montrent que les imides ne réagissent pas de la même manière que les 1,3-dicétones. Leurs intermédiaires réactionnels sont des hémiaminals qui sont beaucoup moins stables que les β-hydroxysulfones. De manière intéressante, ces intermédiaires subissent moins facilement le réarrangement de Smiles que les β-hydroxysulfones. Ces résultats sont attendus car les imides sont moins électrophiles que les cétones. Le fait que le réarrangement de Smiles est plus difficile dans le cas des hémiaminals pourrait expliquer la reconversion observée. La réaction intramoléculaire de Julia-Kocienski est donc envisageable sur les imides mais avec certaines limites.

La présence de substituants sur l'imide de départ peut créer certaines contraintes stériques. Les résultats théoriques suggèrent que les substrats favorisent systematiquement la formation de l'hémiaminal *syn*. Ce résultat est confirmé par les analyses NOESY de l'intermédiaire isolé. En outre, selon les calculs, seul l'hémiaminal *syn* peut donner le produit final. Ces résultats peuvent expliquer les bons résultats obtenus lorsqu'un groupement est présent sur l'imide de départ. Cependant, ils ne sont pas suffisants pour expliquer les taux de reconversion observés dans le cas des substrats non substitués. Nous n'avons pas réussi à déterminer avec certitude la structure des intermédiaires. Les expériences FTIR nous ont seulement permis de confirmer l'addition totale de l'anion de la sulfone sur le carbonyle de l'imide.

Dans le cas 5/5, les études théoriques montrent bien la faisabilité de la réaction. Cependant, empiriquement, le produit est insoluble dans les solvants différents. Ainsi, nous avons montré que la réaction ne se déroule pas à cause de la solubilité du substrat

Pour les vinylsulfones, les calculs nous ont permis de confirmer notre hypothèse. Les mêmes substrats qui montraient beaucoup de reconversion donnaient des résultats médiocres pour l'élimination, Ce problème pouvait être contourné par la fonctionnalisation *in situ* des hémiaminales intermédiaires. Dans d'autres cas, la formation difficile de certaines

vinylsulfones est liée à une faible stabilité des iminiums. L'utilisation de conditions d'eliminations plus drastiques, ou la fonctionalisation à plus haute température de ces derniers pourrait provoquer la formation des iminiums. Une fois formés, ces iminiums donnent facilement les vinylsulfones correspondantes *via* une déprotonation. Toutes ces étapes pourraient être réalisées par une simple fonctionnalisation à haute température des hémiaminals.

Les études DFT ont montré leur utilité dans certains cas de notre étude. Elles nous ont permis d'avoir une meilleure vision de notre chimie. Cela va nous aider à avoir un meilleur contrôle de la réaction lors de prochaines études, notamment pour l'application de la réaction vers la synthèse totale.

Chapitre 4 Vers la synthèse totale d'un analogue oxo du FR901483

I- Le FR901483 et son analogue oxo

Le FR901483 est un produit naturel isolé en 1996 de la fermentation d'une culture d'un champignon : le *Cladobotryum* sp. No. 11231.[73] Cet alcaloïde contient un squelette tricyclique azoté de type 5-azatricyclo[6.3.1.$0^{1,5}$]dodecane avec 6 centres stéréogènes dont 4 centres contigus. FR901483 a montré des activités immunosuppressives *in vitro*. Ce produit prolonge significativement le temps de survie du greffon.[74] La structure azatricyclique pourrait être biosynthétiquement obtenue par couplage oxydant d'un dipeptide de dérivés de tyrosine.[74] Son intérêt biologique ainsi que sa structure unique a attiré l'attention de beaucoup d'équipes en synthèse totale. La première synthèse totale est réalisée en 1999 par le groupe de Snider.[74] Cette synthèse comprend 22 étapes avec 2% de rendement global. Depuis cette date, plusieurs synthèses totales et synthèses formelles de cette molécule ont été rapportées.[75–82] La présence de l'amine tertiaire portant 2 carbones chiraux au cœur du système tricyclique représente un véritable défi synthétique.

I.1 FR901483 et quelques synthèses totales ou formelles récentes

Depuis la première synthèse totale de Snider et coll. en 1999,[74] une trentaine d'études synthétique du FR901483 ont été menées. Les différentes approches consistent à construire le système azatricyclique **A-B-C** (Figure 27) L'approche la plus utilisée est la formation initiale du spirocycle **A-C**. Snider et coll. ont proposé que ce spirocycle puisse être construit à partir de deux motifs *L*-tyrosine. Les équipes de Sorensen (en 2000)[80] et de Ciufolini (en 2001)[83] ont confirmé cette hypothèse lors de leurs synthèses totales. La deuxième approche consiste à construire en une étape les deux cycles **A** et **B**. Dans cette approche, Brummond et coll. ont utilisé une cascade de réarrangement aza–Cope/cyclisation de Mannich via **279** lors d'une synthèse formelle du FR901483.[77] Une approche, moins utilisée, est la formation initiale du bicycle ponté [3.3.1] **B-C**. L'équipe de Pei-Quang Huang a utilisé une aldolisation régiosélective pour construire le cycle **C** du bicycle ponté **280**.[84] Dernièrement, l'approche récemment exploité par Rovis et coll. (2013), permet de construire le bicycle fusionné **A-B**. Les auteurs n'ont pas terminé la synthèse du produit naturel. Néanmoins, ils ont montré la faisabilité de cette approche. Pour la première fois, la formation de l'azatricycle du FR901483 commence par la construction du bicycle fusionné.

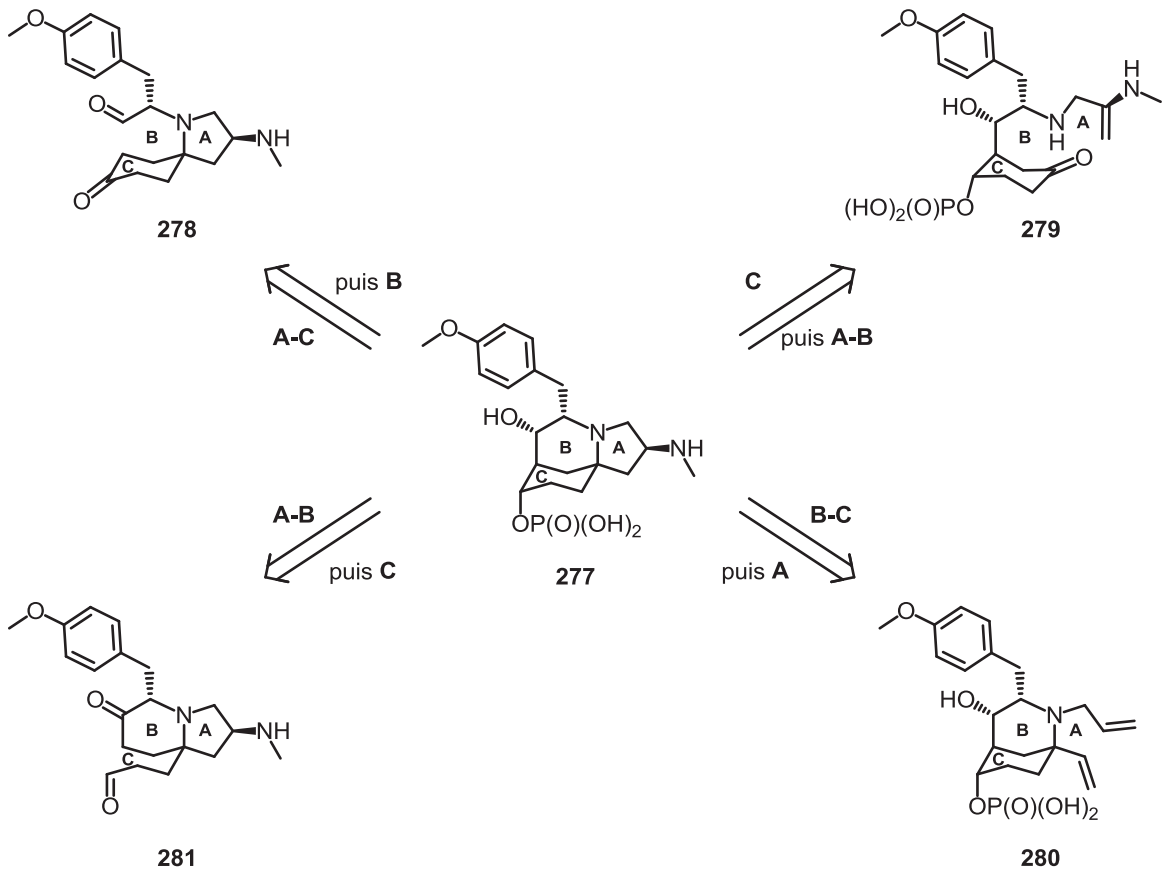


Figure 27: Les approches de synthétique pour le FR901483

I.2.1 La synthèse totale de Sorensen (2000)

La synthèse totale de Sorensen est basée sur une approche biomimétique.[80] Selon les auteurs, le FR901483 pourrait être biosynthétisé par une cyclisation oxydative d'un dipeptide de la *L*-tyrosine (Schéma 79). Comme beaucoup de synthèses du FR901483, les deux cycles spiro **A-C** sont formés au début de la synthèse, puis le système tricyclique est complété par la formation du cycle **B**. Alors que le motif spirobicyclique **A-C** peut être obtenu rapidement par une cyclisation oxydative, la formation du cycle **B** *via* une aldolisation révèle un problème de diastéréosélectivité.

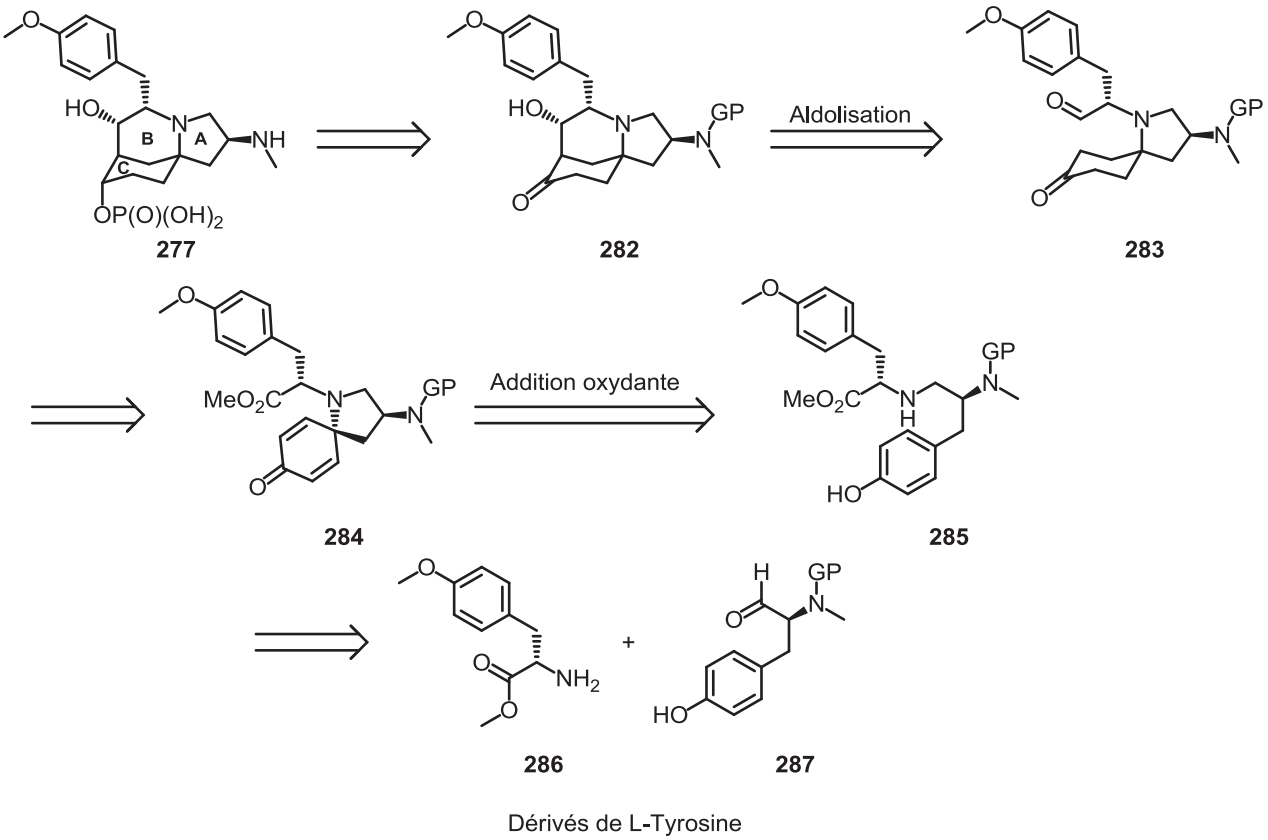
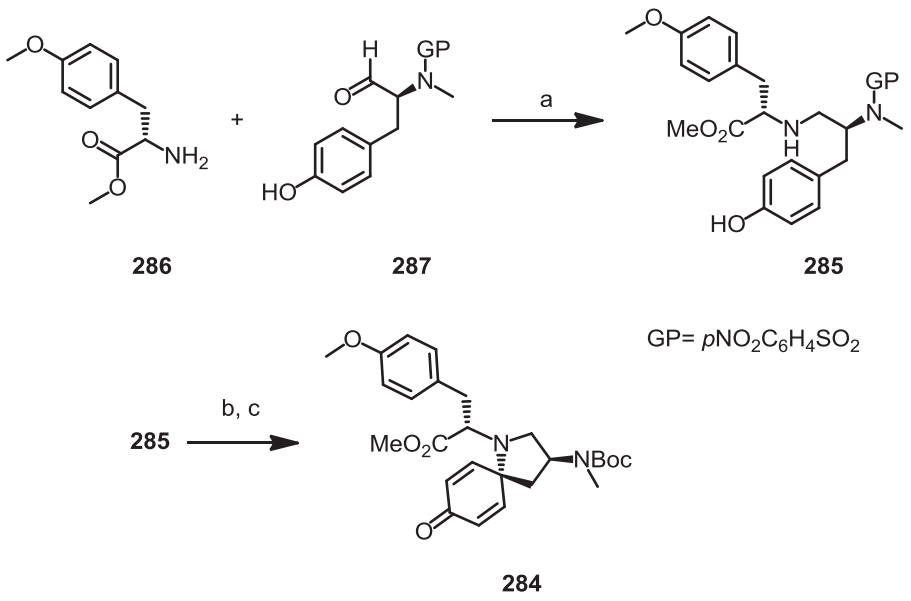


Schéma 79: Rétrosynthèse de Sorensen

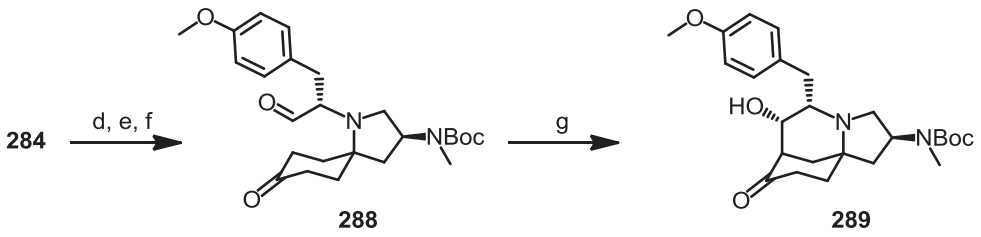
La stratégie de synthèse du spirobicycle employée par l'équipe de Sorensen consiste à utiliser des dérivés de *L*-tyrosine. Cette stratégie énantiospécifique permet d'exploiter les deux centres chiraux présents dans les composés **286** et **287**. Une amination réductrice entre l'amine **286** et l'aldéhyde **287** donne l'amino ester **285** avec un rendement de 80%. La cyclisation oxydative donne le spirobicycle **A-C** avec un rendement de 51%. Les conditions sont celles développées par Ciufolini en 1998.[85] La synthèse se poursuit avec le remplacement du groupement 4-nitrobenzène sulfonamide par un groupement Boc (Schéma 80).



a. $NaBH(OAc)_3$, tamis 4 Å, 0°C à t.a, 80%; b. $PhI(OAc)_2$, $(CF_3)_2CHOH$, t.a, 51%;
c. NaSPh, DMSO, t.a, 3h, puis $(Boc)_2O$, pyr, t.a, 71%.

Schéma 80: Cyclisation oxydative pour la formation du spirocycle A-C

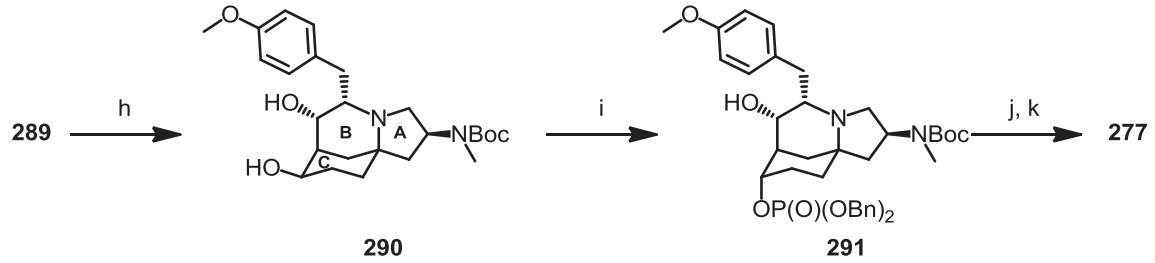
Après une séquence de réduction/oxydation, le composé **288** est soumis à l'aldolisation (Schéma 81). Cette aldolisation peut donner 8 diastéréoisomères, dont 4 facilement accessibles. Les auteurs ont réussi à obtenir le produit souhaité avec 34% dans les conditions développées par Snider lors de la toute première synthèse totale du FR901483.[74] Sorensen et coll. ont mentionné aussi que le produit souhaité est obtenu en mélange avec deux autres stéréoisomères : un épimère au niveau du C-OH et un diastéréoisomère au niveau du carbone quaternaire. Fukuyama en 2012 a réussi à obtenir très majoritairement un diastéréisomère (60%), mais épimère du produit naturel, par organocatalyse en conditions acides en présence d'acide acétique, *L*-proline , acétate d'éthyle.[86]



d. H_2, Ni Raney, EtOAc/EtOH (2:1), t.a, 93%; e. $LiAlH_4$, THF, -78°C à 0°C, 90%;
f. $(COCl)_2$, DMSO, CH_2Cl_2, -78°C, $i Pr_2NEt$, -78°C à 0°C, ~100%; g. MeONa, MeOH, 0°C, 34%.

Schéma 81: Aldolisation pour former l'azatricycle

L'aldol **289** est ensuite réduit en diol **290** avec un rendement de 92% (Schéma 82). La réduction est complètement diastéréosélective, l'approche des réactifs a lieu par la face convexe. L'alcool obtenu a donc la stéréochimie inversée par rapport au produit naturel. L'introduction du groupement dibenzyl phosphate avec inversion de la configuration est réalisée par une réaction de Mitsunobu. Il est intéressant de noter que l'alcool situé sur le cycle **B** n'est pas protégé durant cette réaction. Cette réactivité pourrait être expliquée par la différence d'environnement entre deux alcools. La synthèse est terminée par les déprotections des groupements benzyls et Boc.



h. H_2, Ni Raney, EtOAc/EtOH (1:10), t.a, 92%; i. dibenzyl hydrogen phosphate, tris(4-chlorophenyl)phosphine, DIAD, toluene, t.a, 37% + 17% d'alcène; j. H_2, Pd/C, MeOH, t.a, 95%; k. HCl 4N, dioxane, 0°C, 84%.

Schéma 82: Phosphorylation par réaction de Mitsunobu et obtention du produit naturel

La stratégie de formation initiale du spirobicycle **A-C** employée par l'équipe de Sorensen a été réutilisée pour la synthèse du produit naturel.[74,82,83,87–90] Cependant, la grande différence est la réaction clé utilisée par Sorensen et coll. Le couplage entre deux dérivés de *L*-tyrosine permet d'introduire deux centres chiraux. Cette approche semble être proche de la biosynthèse du FR901483. Les auteurs ont réussi à obtenir le produit naturel en 11 étapes. Dans la même approche, en 2001, Ciufolini et coll. ont rapporté une synthèse totale très similaire.[83] Le problème de sélectivité observé lors de l'aldolisation pour former le cycle **B** a été surmonté par les travaux des équipes de Reissig[91] en 2006 et de Fukuyama en 2010[86,92].

I.2.2 La synthèse formelle de Brummond (2005)

En 2005, Brummond et coll. ont rapporté une synthèse formelle du FR901483.[77] Cette synthèse permet de former, en une étape, le système azatricyclique **292** *via* deux cyclisations en cascade (Schéma 83). La construction du système [3.3.1] s'effectue *via* la formation de l'iminium **293**. Puis une cascade d'aza-Cope/Mannich va former le pyrrolidine. Ces réactions sont réalisées sur un substrat énantiopure. Ce dernier est obtenu à partir des fragments simples **296**, **297**, **298**.

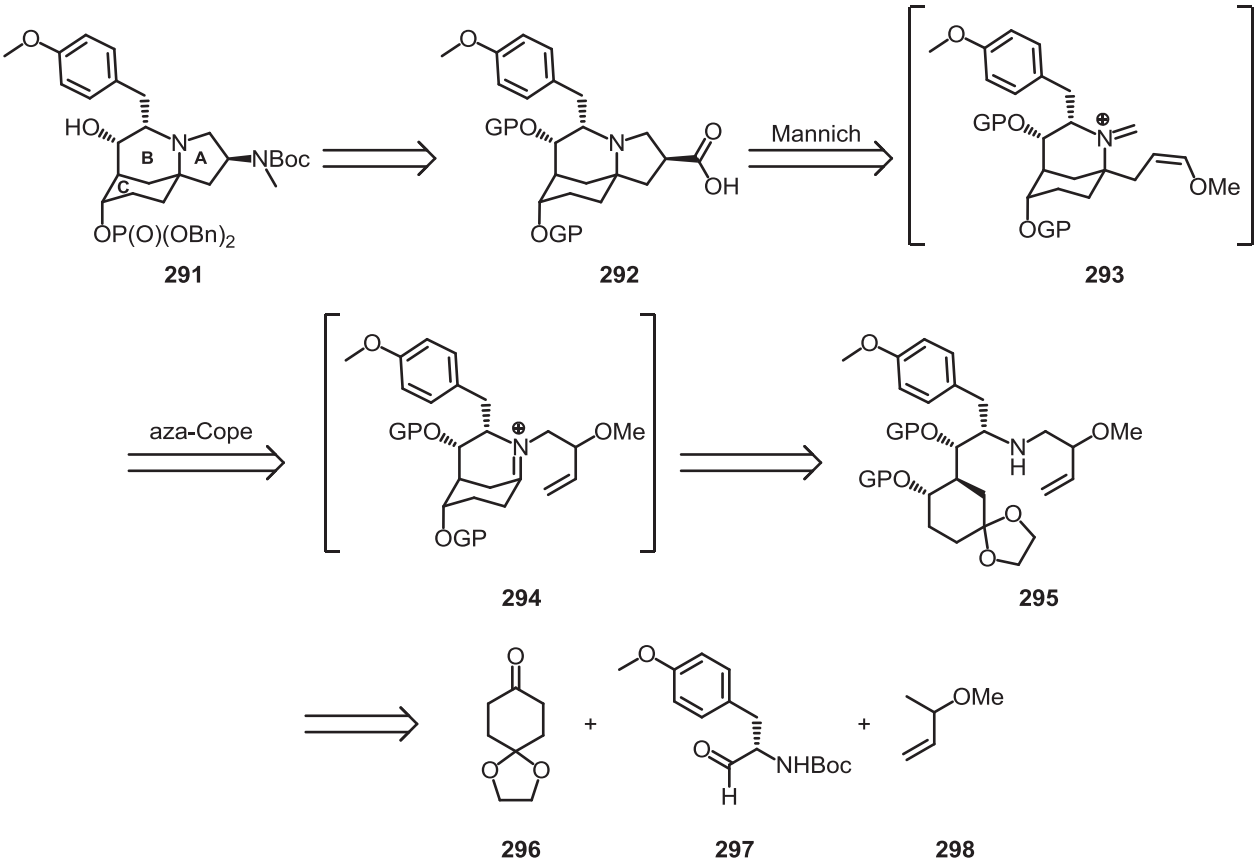
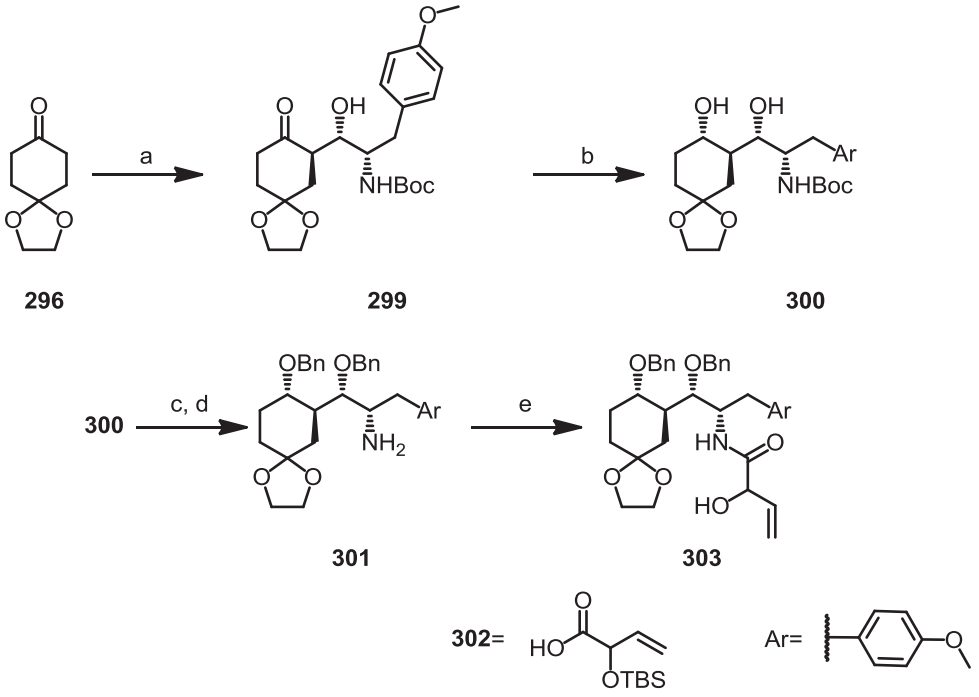


Schéma 83: Rétrosynthèse de Brummond et coll.

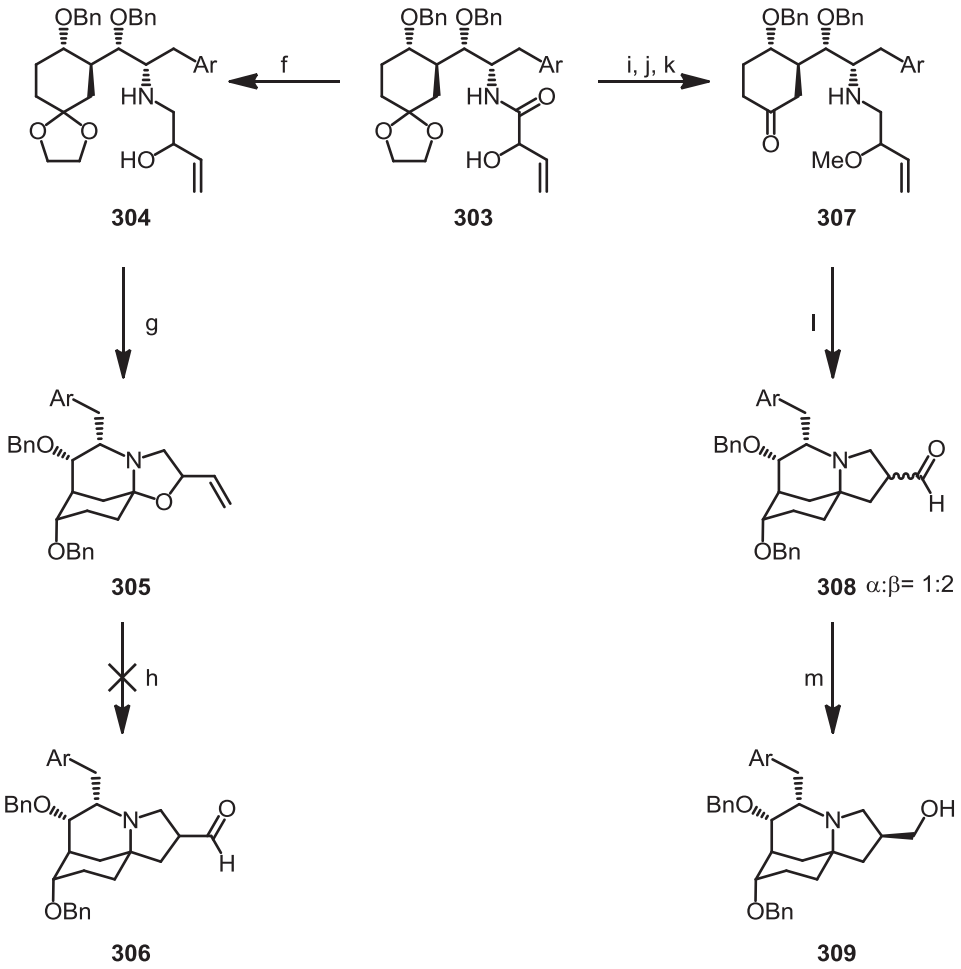
La synthèse du précurseur de cyclisation en cascade (composé **303**) démarre par la préparation de la β-hydroxy cétone **299** (Schéma 84). Cette dernière est préparée par la réaction entre l'énolate de la cétone **296** et l'amino aldéhyde **297**. Cette réaction conduit à un mélange dans lequel le produit **299** est isolé avec un rendement de 56%. Ensuite, la réduction est stéréosélective. Le diol **300** est obtenu sous forme d'un seul diastéréoisomère *via* une addition axiale sur le carbonyle exocyclique. Le diol est protégé avec des groupements benzyls. Puis, la déprotection de l'amine donne le produit **301**. Le couplage entre ce dernier et l'acide **302**; suivi de la déprotection de l'alcool vinylique, donne le précurseur **303** avec un rendement de 83%.



a. i) LDA, THF, -78°C, ii) $ZnCl_2$, iii) **297**, 56%; b. $NaBH_4$, MeOH, THF, 91%; c. Ag_2O, nBu_4NI, BnBr, 71%
d. i) 2,6-lutidine, TBDMSOTf, CH_2Cl_2, 0°C, ii) TBAF, THF, 0°C, 96%;
e. i) **303**, EDCI, CH_2Cl_2, ii) TBAF, THF, 83%

Schéma 84: Synthèse du précurseur pour la cascade d'*aza*-Cope/Mannich

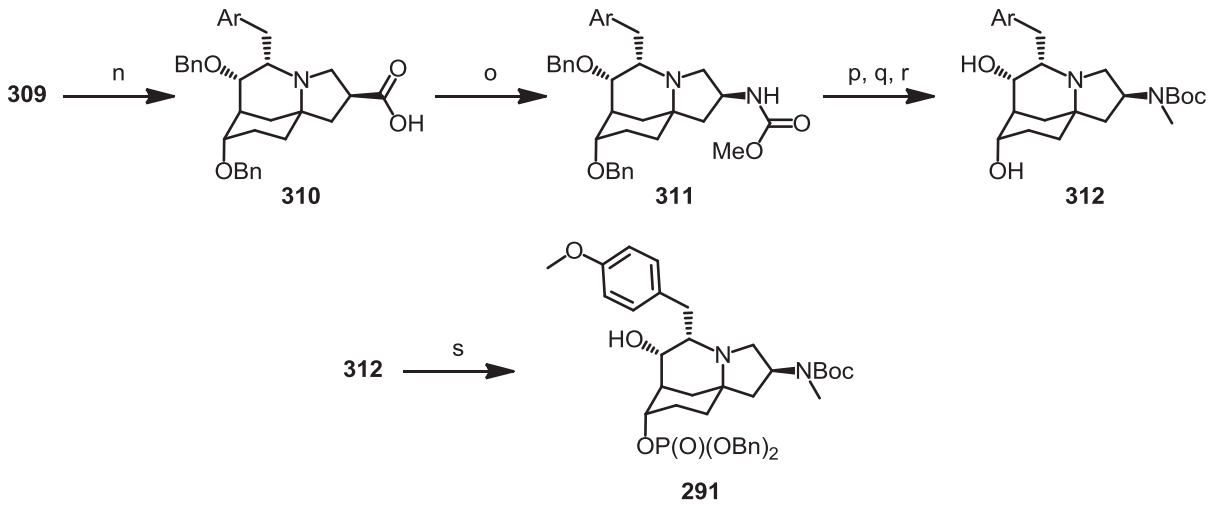
La réduction de l'amide **303** donne l'amino alcool **304** prêt pour la cyclisation en cascade (Schéma 85). La déprotection de la cétone engendre la formation du système tricyclique **A-B-C** en une étape. Toutefois, le carbone quaternaire formé est un aminal. Les auteurs n'ont pas réussi à transformer le composé **305** en l'intermédiaire **306**, proche du produit naturel. Il est intéressant de remarquer que la synthèse du composé **305** pourrait être considéré comme une synthèse formelle d'un analogue-*oxo* du FR901483. En raison de la forte liaison C-O du composé **305**, les auteurs ont protégé l'alcool par un méthyl. Ensuite, l'amino cétone **307** dans les conditions acides à reflux donne un mélange α/β du produit **308** avec un rendement global de 71%. Il est important de noter que les auteurs ont réussi à obtenir majoritairement le bon diastéréoisomère β en utilisant un auxiliaire chiral. Lors de l'essai sans *L*-phenylalanine, le produit majoritaire est l'isomère α. La réduction du mélange α/β de l'aldéhyde **308** donne un mélange α/β de l'alcool **309**. Le diastéréoisomère β de ce dernier est séparé de son isomère α pour la suite de la synthèse.



f. $LiAlH_4$, THF, 80°C, 60%; g. HCl 3N, THF, 82%; h. CSA ou TFA ou PTSA ou Et_2AlCl
i. Ag_2O, MeI, 96%; j. $LiAlH_4$, toluene, 80°C, 97%; k. HCl 3N, THF, 90%; l. *i*) PTSA, benzene, reflux,
ii) *L*-phenylalanine, benzene, reflux, 71%; m. *i*) $NaBH_4$, MeOH, THF, *ii*) séparation de 2 diastéréoisomères.

Schéma 85: Cyclisation en cascade par réactions d'*aza*-Cope/Mannich

L'isomère β de l'alcool **309** est oxydé en acide **310** par le réactif de Jones (Schéma 86). L'acide est transformé en azoture d'acyle. Cet intermédiaire, sans être isolé, est ensuite chauffé dans du méthanol pour donner le carbamate **311** *via* un réarrangement de Curtius. La réduction du carbamate, puis la protection de l'amine formée suivies de la déprotection des alcools donnent le produit **312**. L'introduction du groupement phosphate forme l'intermédiaire **291** identique à l'intermédiaire de la synthèse totale de Sorensen en 2000.[80]



n. CrO_3, H_2SO_4, acetone, H_2O, 100%; o. *i*) EtOC(O)Cl, Et_3N, acetone, 0°C, *ii*) 5M NaN_3 (aq.) *iii*) 90°C, toluene, MeOH, 78%; p. $LiAlH_4$, THF, reflux, 82%; q. Boc_2O, Et_3N, EtOAc, 90%; r. H_2 (50 psi), $Pd(OH)_2/C$, MeOH, 78%C; s. $(BnO)_2PN(iPr)_2$, 1H-tetrazole, CH_2Cl_2, 0°C, puis *t*BuOOH, 0°C, 38%.

Schéma 86: Synthèse formelle de l'intermédiaire 14 par Brummond et coll.

L'approche de Brummond et coll. permet de construire en une étape le système azatricyclique. Dans des approches similaires, la synthèse de Kerr et coll. est basée sur l'annulation intramoléculaire d'imine/cyclopropane,[76] les équipes de Baskaran et de Yong-Qiang Tu ont développé une cascade semipinacol/réarrangement de Schmidt.[93] Durant leurs travaux, Brummond coll. ont synthétisé un dérivé d'un analogue-*oxo* du FR901483 (composé **305**).

I.2.3 La synthèse totale de Huang en (2013)

Huang et coll. en 2013 ont rapporté une synthèse totale du FR901483 basée sur la formation initiale du système bicyclique ponté [3.3.1].[84] Huang et coll. ont utilisé un chiron développé à partir de glutarimide pour démarrer la synthèse (Schéma 87). L'activation du carbonyle de l'imide permet d'introduire le nombre de carbones nécessaire pour le squelette azatricyclique du FR901483.

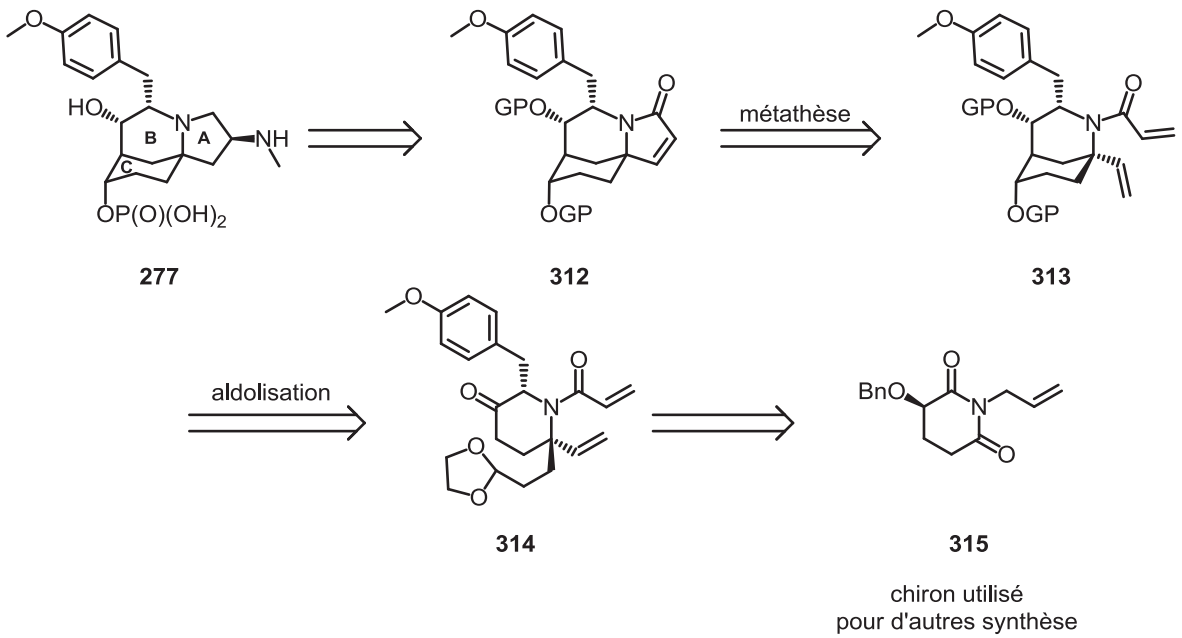
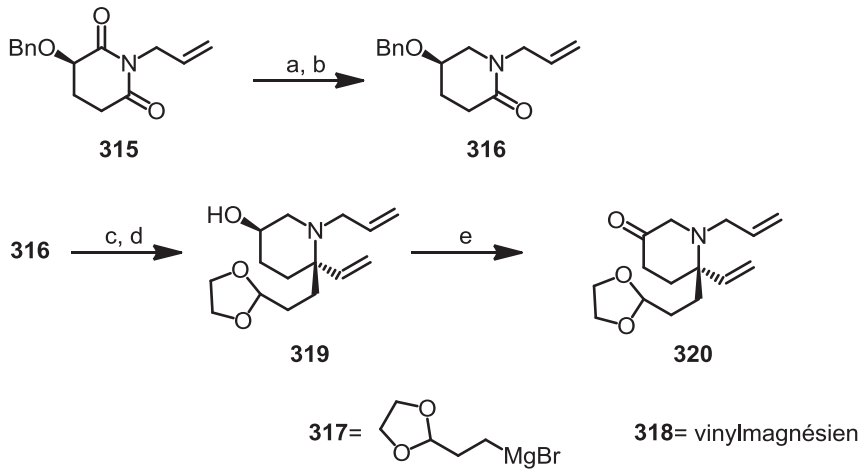


Schéma 87: Rétrosynthèse de Huang et coll.

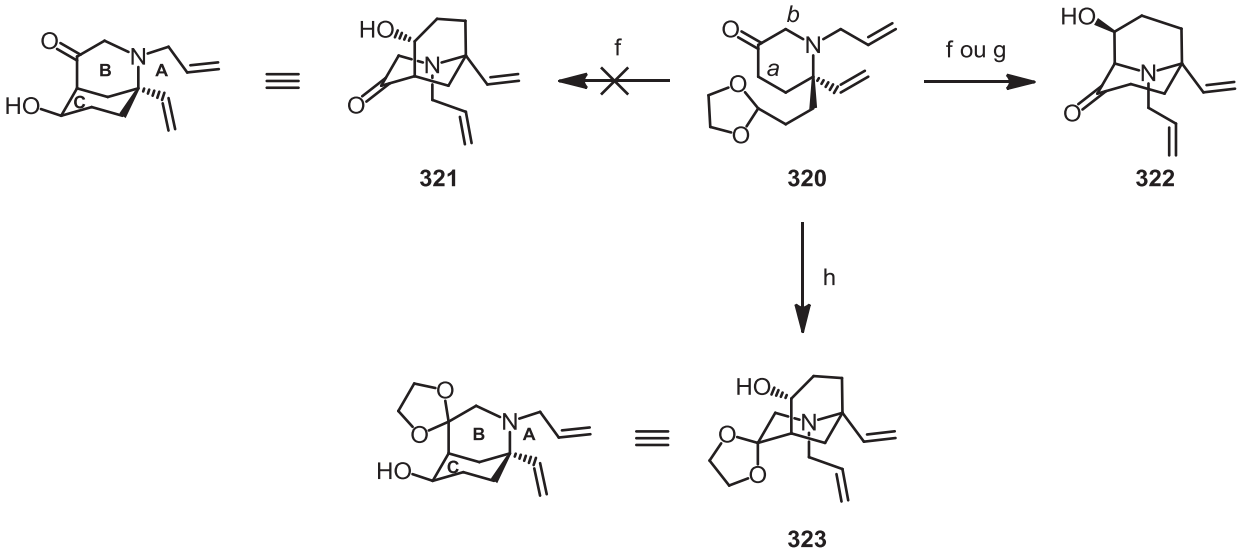
La synthèse commence par la réduction régiosélective du carbonyle en β du groupement benzyloxy pour donner l'amide **316** (Schéma 88) Les auteurs ont postulé que la différence de réactivité entre deux carbonyles vient de l'effet électroattracteur du groupement benzyloxy. Ils ont toutefois mentionné que la réduction pourrait être dirigée par l'oxygène du groupement *O*-benzyl. La synthèse se poursuit avec la *di*-alkylation du carbonyle de l'amide **316** pour obtenir l'amine **319**. La réaction est réalisée sur l'amide activé sous forme d'imidate. Le produit dialkylé est obtenu avec un rendement total de 75%, et un ratio diastéréoisomérique 9:1 en faveur du produit souhaité. Pour expliquer ces résultats, les auteurs ont proposé une approche du groupement vinyl sur l'iminium en *anti* par rapport au *O*-benzyl. Le groupement *O*-benzyl est ensuite déprotégé et l'alcool formé est oxydé pour donner le précurseur **320**.



a. $NaBH_4$, THF; b. Et_3SiH, $BF_3.OEt_2$, CH_2Cl_2, 78% sur 2 étapes;
c. Tf_2O, DTBMP, CH_2Cl_2, **317**, **318**, 75%, *dr*= 9:1
d. naphtaléniure de lithium, THF, -40°C, 85%; e. $(COCl)_2$, DMSO, CH_2Cl_2, Et_3N, -78°C, 90%.

Schéma 88: Di-alkylation sur l'amide activé

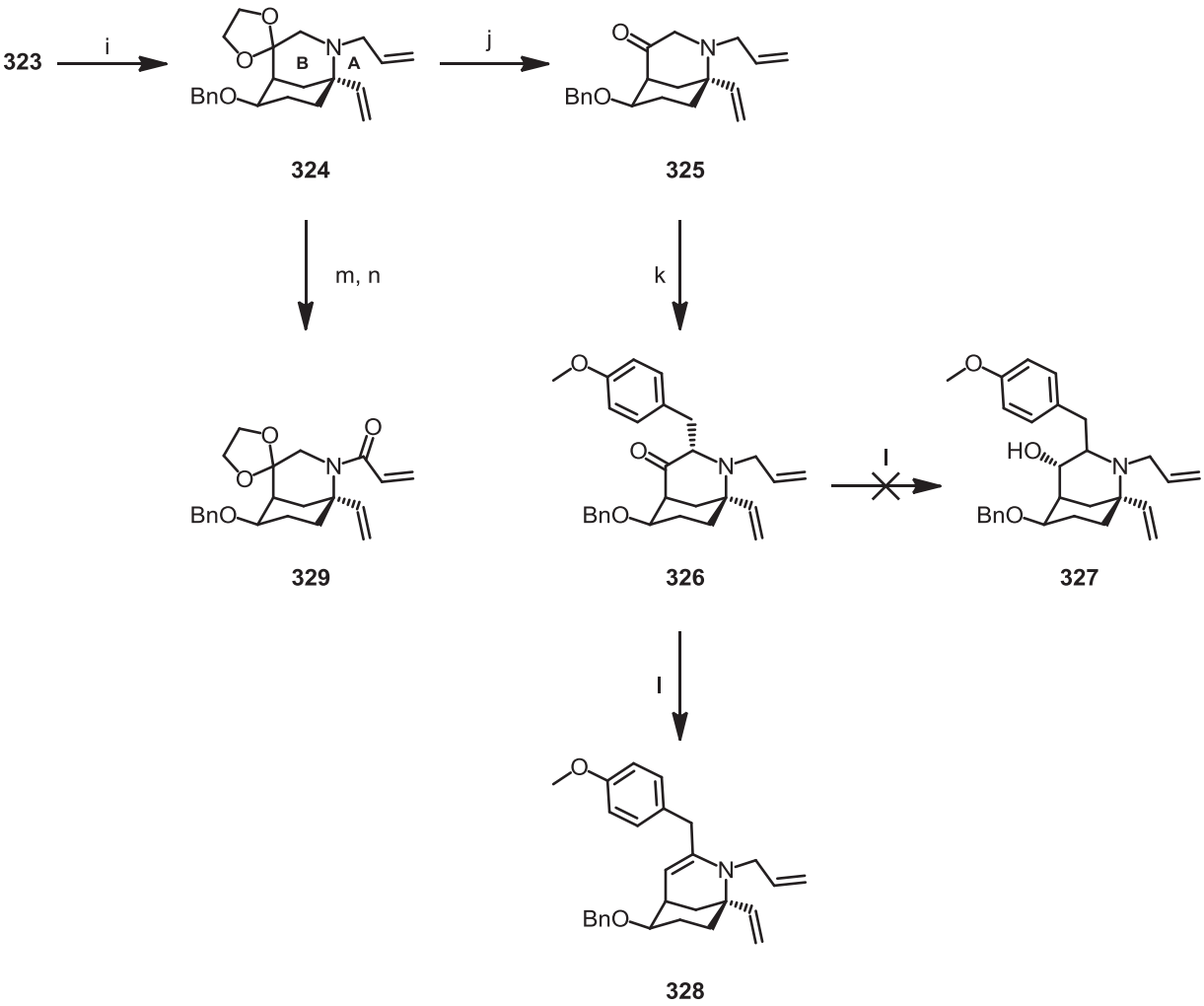
La cyclisation pour former le cycle **C** est réalisée après la déprotection de l'aldéhyde (Schéma 89). Deux régioisomères pourraient être issus de la cyclisation. Lors des premiers essais, les auteurs ont obtenu uniquement le régioisomère issu de l'aldolisation sur la position *b* en α de l'azote (composé **322**). Lorsque l'amine est sous forme de sel chlorure, la cyclisation par CSA donne un mélange 1:1 de deux régioisomères **322** et **323**. Dans ces conditions, l'éthylène glycol situé sur l'aldéhyde est transféré sur la cétone dans le bon régioisomère **323**. A partir de cette observation, les auteurs ont réussi à améliorer le ratio 10:1 en faveur du bon régioisomère en rajoutant de l'éthylène glycol dans le milieu réactionnel.



f. *i*) HCl 4N, THF, t.a, *ii*) *t*BuOK, *t*BuOH ou MeONa, MeOH ou CSA, toluène, 90°C 45-62% de **322**
g. HCl 4N, THF,reflux, 65% de **322**; h. HCl 4N, THF, éthylène glycol, puis CSA, toluene, 90°C, 53% de **323**

Schéma 89: Aldolisation pour former le système [3.3.1]

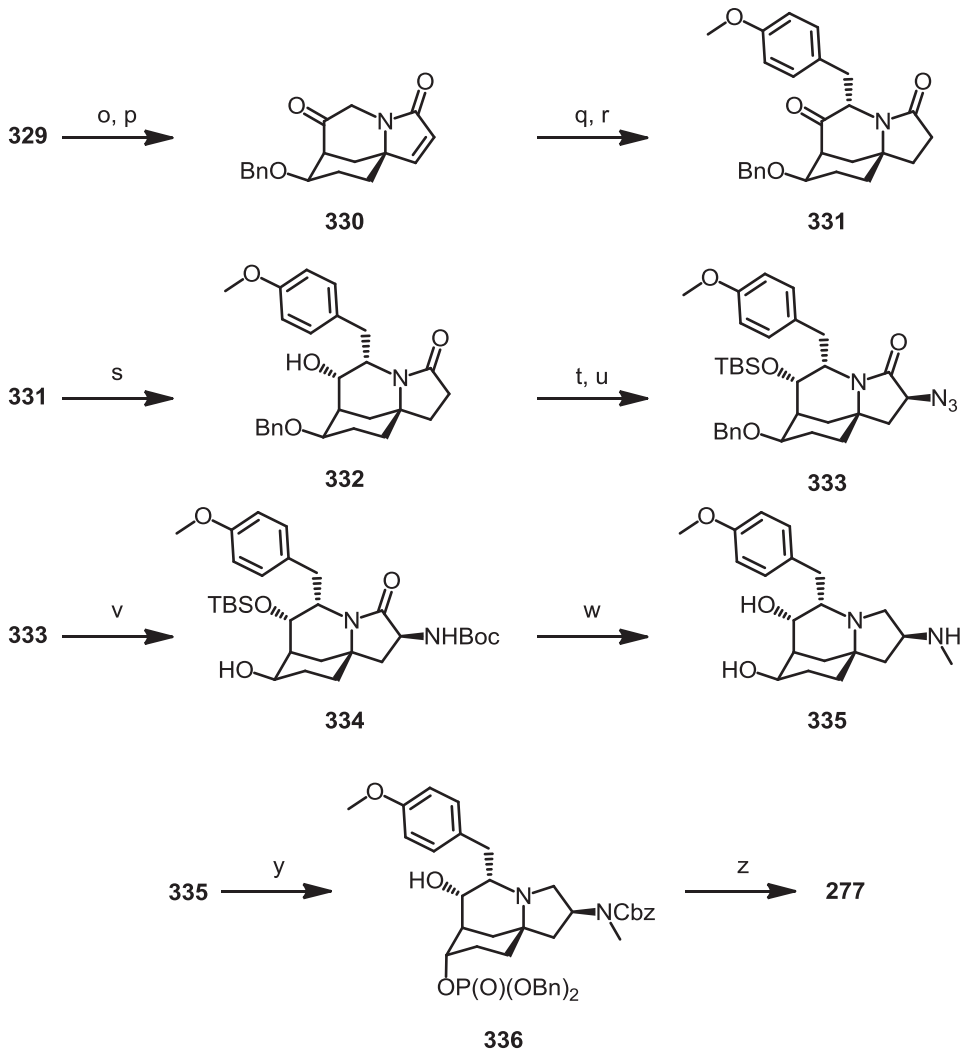
L'alcool libre du composé **323** est ensuite protégé par un groupement benzyl pour donner le système bicyclique ponté [3.3.1] **324**. Les auteurs ont voulu réduire la cétone sur le cycle **B** avant la métathèse. Pour cela, la cétone est déprotégé pour donner **325**. Le groupement *para*-méthoxybenzyl est introduit avec un très bon contrôle diastéréoisomérique. Le produit souhaité **326** est exclusivement obtenu avec un rendement de 80%. De manière intéressante, la réduction de la cétone par SmI_2 donne uniquement le produit d'élimination **328**. Les auteurs ont proposé que l'échec de la transformation du composé **326** en **327** est dû à l'amine. L'amine vinylique **324** a donc été transformée en amide vinylique **329** (Schéma 90).



i. BnBr, NaH, Bu_4NI, DMF, 90%; j. HCl 6N, acétone, reflux, 70%; k. KHMDS, THF, *p*-MeOBnBr, DMF, 80%, *dr* > ou = 99:1; l. SmI_2, H_2O, THF, t.a, 90%; m. $Pd(PPh_3)_4$, NDMBA, CH_2Cl_2, t.a; n. chlorure d'acryloyle, Et_3N, CH_2Cl_2, 0°C, 81% en 2 étapes

Schéma 90: Obtention du précurseur pour la métathèse

L'application de la métathèse suivie de la déprotection de la cétone sur le composé **329** donne le composé **330** (Schéma 91). Encore une fois, le groupement *para*-méthoxybenzyl (PMB) est introduit avec un très bon contrôle diastéréoisomérique pour donner **331**. Le groupement PMB s'approche par la face convexe formée par deux cycles **B**-**C**. La réduction de la cétone **331** avec SmI_2 donne exclusivement le bon diastéréoisomère **332** avec un rendement de 85%. Dans la synthèse totale réalisée par équipe de Fukuyama en 2004, ils ont montré l'importance d'utiliser du HMPU afin d'obtenir le bon diastéréoisomère.[88] La synthèse continue avec l'introduction l'azoture (composé **333**). Pour cette transformation, les auteurs ont utilisé les mêmes conditions que l'équipe de Funk lors de la synthèse totale du produit naturel en 2001.[79] Dans les deux synthèses, les deux équipes ont obtenu un mélange 3:1 en faveur du diastéréoisomère souhaité **333**. L'azoture est réduit en amine et protégé par un groupement Boc pour donner **334**. De manière intéressante, la réduction de l'amide **334** par $LiAlH_4$ engendre aussi la réduction du carbamate *N*-Boc pour former *N*-Me dans le composé **335**. En général, dans les autres synthèses, les équipes insèrent déjà le méthyl sur l'azote avant la réduction de l'amide. Dans la littérature, ils existent quelques exemples sur cette transformation peu rencontrée. La phosphorylation avec inversion de la configuration de l'alcool du cycle **C** est faite dans les mêmes conditions que lors de la synthèse de Sorensen et coll. en 2000 pour former **336**.[80] La synthèse se termine par l'enlèvement des groupements protecteurs sur **336** pour donner le produit naturel.



o. Ti(O*i*Pr)$_4$ (30%), Grubbs II (25%), toluene, 85°C, 92%; p. HCl 4N, acétone, reflux, 85%;
q. KHMDS, THF, -50°C, *p*-MeOBnBr, DMF, 0°C, 75%, *dr* > ou = 99:1; r. Pd/C, H_2, EtOAc, t.a, 90%;
m. Pd(PPh$_3$)$_4$, NDMBA, CH_2Cl_2, t.a; s. SmI_2, MeOH, HMPA, -78°C, 85%, *dr* > ou = 99:1;
t. TBSOTf, Et_3N, CH_2Cl_2, t.a, 93%; u. LDA, TrisN_3, THF, -78°C, AcOH, 90%, *dr*= 3:1;
v. Pd/C, H_2, Boc_2O, MeOH, 90%; w. $LiAlH_4$, THF, 60°C; 92%; y. *i*) $(BnO)_2P(O)OH$, tris(4-chlorophenyl)phosphine, DIAD, Et_3N, THF, t.a, *ii*) CbzCl, Na_2CO_3, CH_2Cl_2/H_2O (3:1), 34%; z. HCl, MeOH, Pd/C, H_2, 92%

Schéma 91: La fin de la synthèse totale réalisée par Huang et coll.

L'approche de Huang et coll. consiste à construire le système ponté [3.3.1] par l'aldolisation en début de la synthèse. Dans la même stratégie, Weinreb et coll., en 2006, ont construit ce système par une réaction de substitution nucléophile d'énolate sur une β-iodo cétone.[94] Dans la synthèse de Huang et coll., la formation du bicycle [3.3.1] passe d'abord par la construction du carbone quaternaire sur un lactame. Dans leur synthèse, Huang et coll. ont montré que la régiochimie de l'aldolisation peut être contrôlée avec des conditions différentes.

I.2.4 La synthèse de Rovis (2013)

Les stratégies de synthèses du FR901483 reposent souvent sur deux grandes approches. La première est basée sur la formation initiale du spirobicycle **A-C**, puis les réactions de cyclisation pour former le système bicyclique [3.3.1] **B-C**. La deuxième approche consiste à former le bicycle [3.3.1], puis la formation du pyrrolidine **A**. Avant 2013, il n'existe aucune approche basée sur la formation initiale du bicycle fusionné **A-B**. Rovis et coll. ont utilisé leur méthodologie développée en 2006[95] pour une synthèse formelle du FR901483.[96] L'approche consiste à utiliser une réaction de cycloaddition [2+2+2] catalysée au rhodium pour former le bicycle **A-B** (Schéma 92).

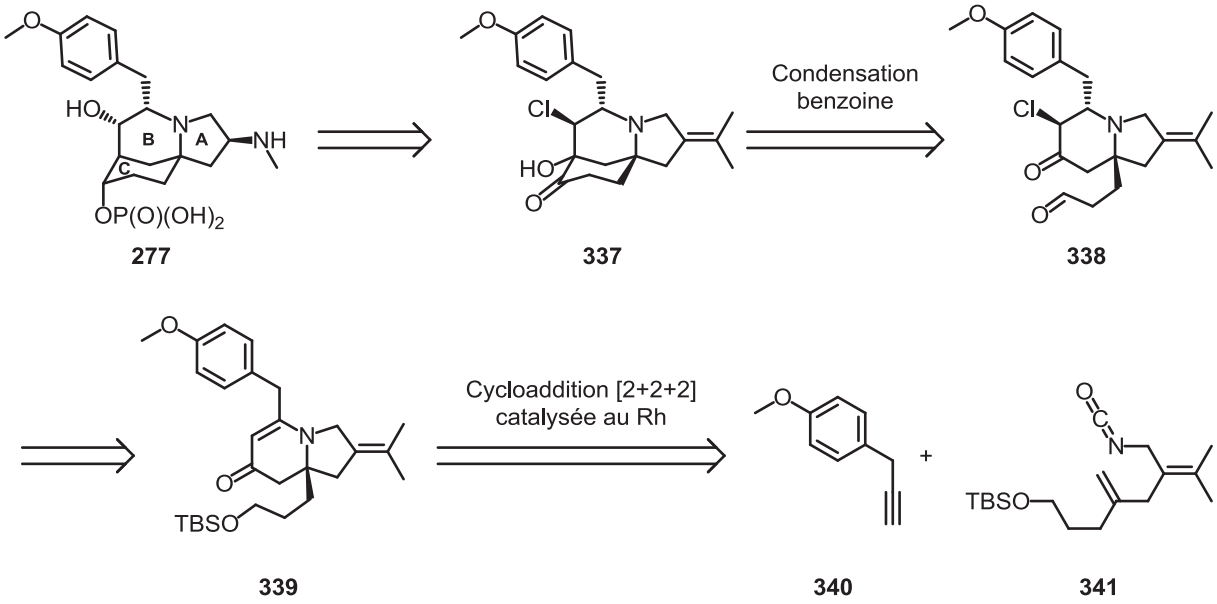
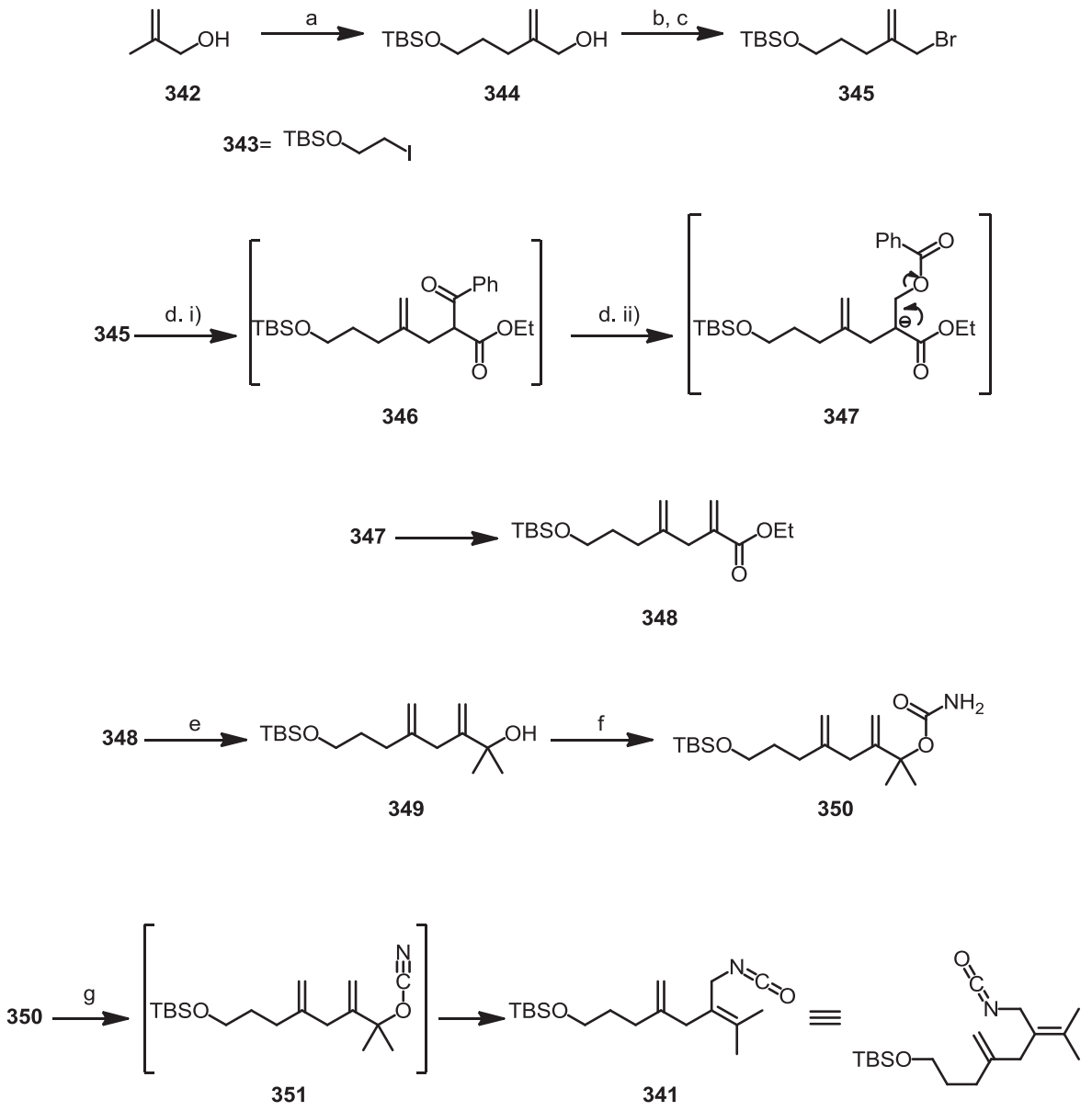


Schéma 92: Rétrosynthèse de Rovis et coll.

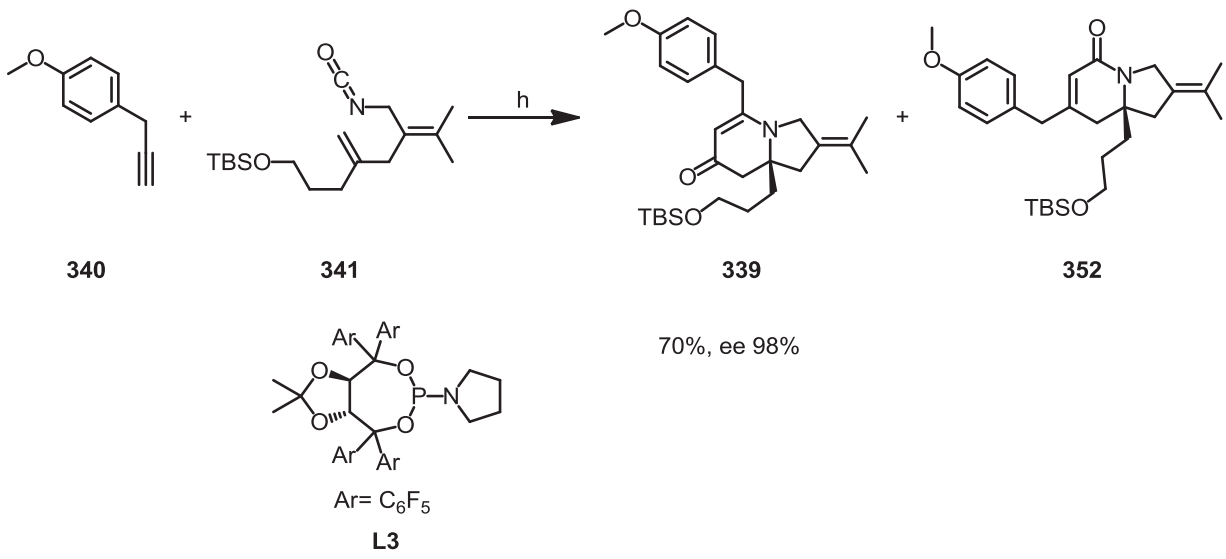
Le substrat **341** est préparé à partir de l'alcool **342** (Schéma 93). La *C*-alkylation de l'alcool est réalisée dans les conditions dianioniques développées par Trost et coll en 1990.[97] L'alcool résultant est ensuite bromé en deux étapes pour donner le composé **345**, avec un rendement global de 83%. La réaction entre le benzoylacétate d'éthyle avec le produit bromé donne le β-céto ester **346**. Ce dernier, sans être isolé, est soumis à des conditions similaires à la réaction de Knoevenagel. Le départ du groupement phénylcétone est expliqué par une cascade : aldolisation, transfert du benzoyl et une élimination E_{1cb}. Cette étape donne l'ester α, β-insaturé **348** avec un rendement de 75%. Cet ester est ensuite transformé en alcool tertiaire *via* l'addition de MeLi en présence de $CeCl_3$. Le carbamate **350** est formé avec 67% de rendement à partir de l'alcool **349**. La déshydratation du carbamate **350** donne l'isocyanate **341**. Ce dernier est formé par un réarrangement sigmatropique [3+3] de l'intermédiaire **351**.



a. *i*) BuLi, TMEDA, Et_2O, -78°C, *ii*) **343**, -78°C à 23°C, 72%; b. MsCl, Et_3N, CH_2Cl_2, 0°C;
c. LiBr, THF, 0°C à 23°C, 83% après 2 étapes; d *i*) benzoylacétate d'éthyle, K_2CO_3, NaI, 50°C
ii) K_2CO_3, $(CH_2O)n$, THF, 65°C, 75%; e. MeLi, $CeCl_3$, Et_2O, 0°C; f. *i*) trichloroacétyl isocyanate, CH_2Cl_2, 0°C,
ii) K_2CO_3, MeOH, H_2O, 78°C à 23°C, 67%; g. TFAA, Me_2NEt, CH_2Cl_2, 0°C, 92%.

Schéma 93: Préparation de l'isocyanate via un réarrangment sigmatropique [3+3]

La cycloaddition [2+2+2] entre l'isocyanate **341** et l'alcyne terminal **340** donne le produit bicyclique **339** avec un rendement de 70% et un excès énantiomérique de 98% L'obtention d'un seul énantiomère est possible grâce au ligand **L3**. La réaction forme aussi une petite portion du lactame insaturé **352** (**352**:**339**= 1:19) (Schéma 94). En raison du mécanisme de la réaction, la formation de ces deux régioisomeres est possible.



h. $[Rh(C_2H_4)_2Cl]_2$ (2 mol%), **L3** (4 mol%), toluène, 110°C.

Schéma 94: Cycloaddition stéréosélective [2+2+2]

Le mécanisme de la réaction passe d'abord par le métallacycle **353** (Schéma 95). Ce dernier pourrait suivre un mécanisme d'insertion d'alcyne, puis l'élimination réductrice pour former le lactame **352**. Pour expliquer la formation de l'amide vinylogue, Rovis et coll. ont proposé, en 2006, la formation du métallacyle **354** *via* une migration du CO. Ce complexe métallique va donner ensuite l'amide vinylogue **339** *via* le même chemin réactionnel décrit pour la formation du produit **352**.

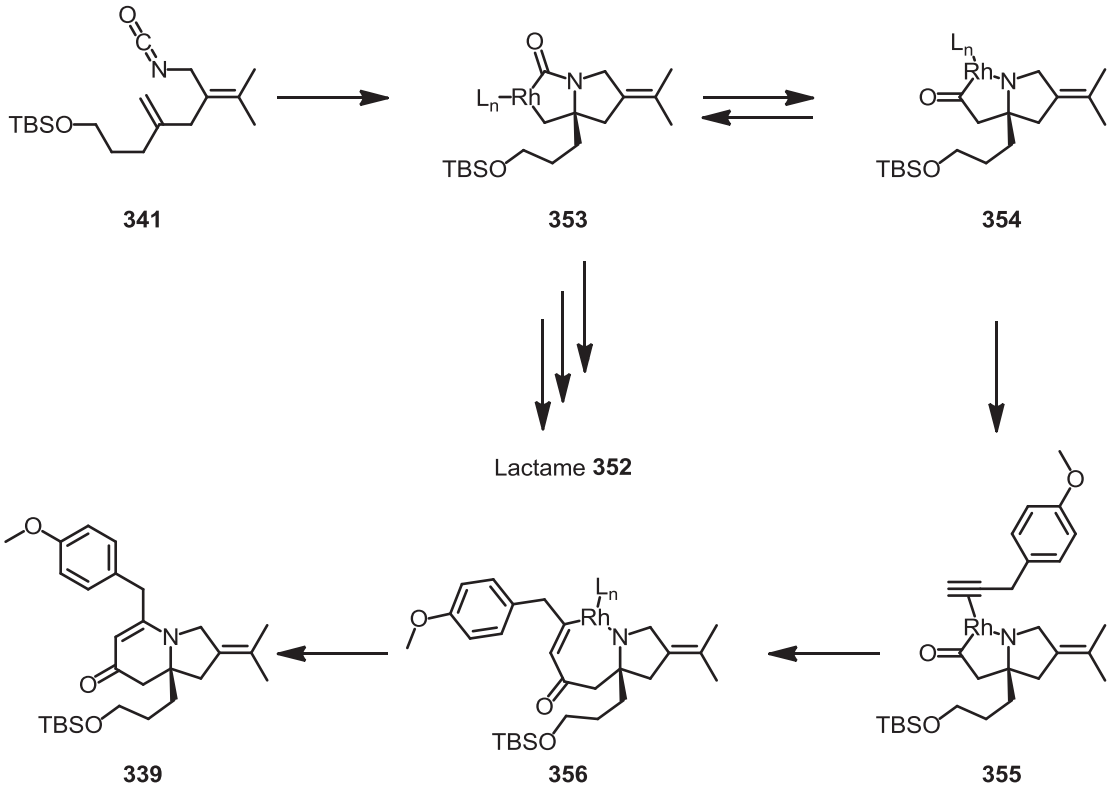
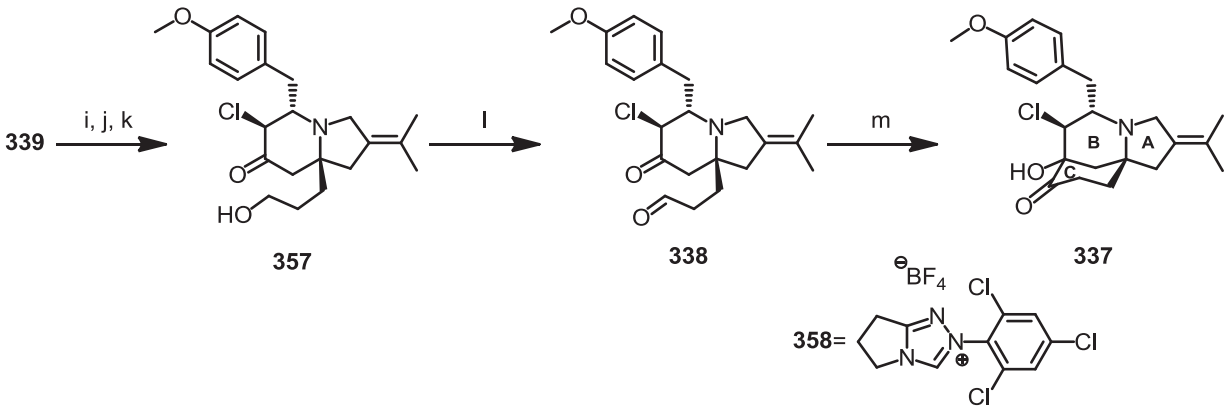


Schéma 95: Mécanisme plausible de la cycloaddition [2+2+2]

Le composé **339** est ensuite chloré, puis la double liaison de la cétone conjuguée est réduite. La réduction donne un seul isomère (composé **357**). La synthèse est terminée par la formation du cycle **C** pour donner la molécule **337** *via* la réaction de Stetter (Schéma 96). L'aldéhyde formé est activé par le carbène dérivé du sel de triazolium **358**.



i. NCS, CH_2Cl_2, -78°C; j. Red-Al, THF, -78°C, 85% après 2 étapes; k. HCl-MeOH, 0°C, 90%
l. *i*) $(COCl)_2$, DMSO, CH_2Cl_2, -78°C, *ii*) Et_3N, -78°C à 23°C, 87%
m *i*) **358** (50 mol%), KHMDS, (45 mol%), toluene, *ii*) évaporation, *iii*) **338**, toluene, 70°C, 41%

Schéma 96: Formation du cycle C par la réaction de Stetter

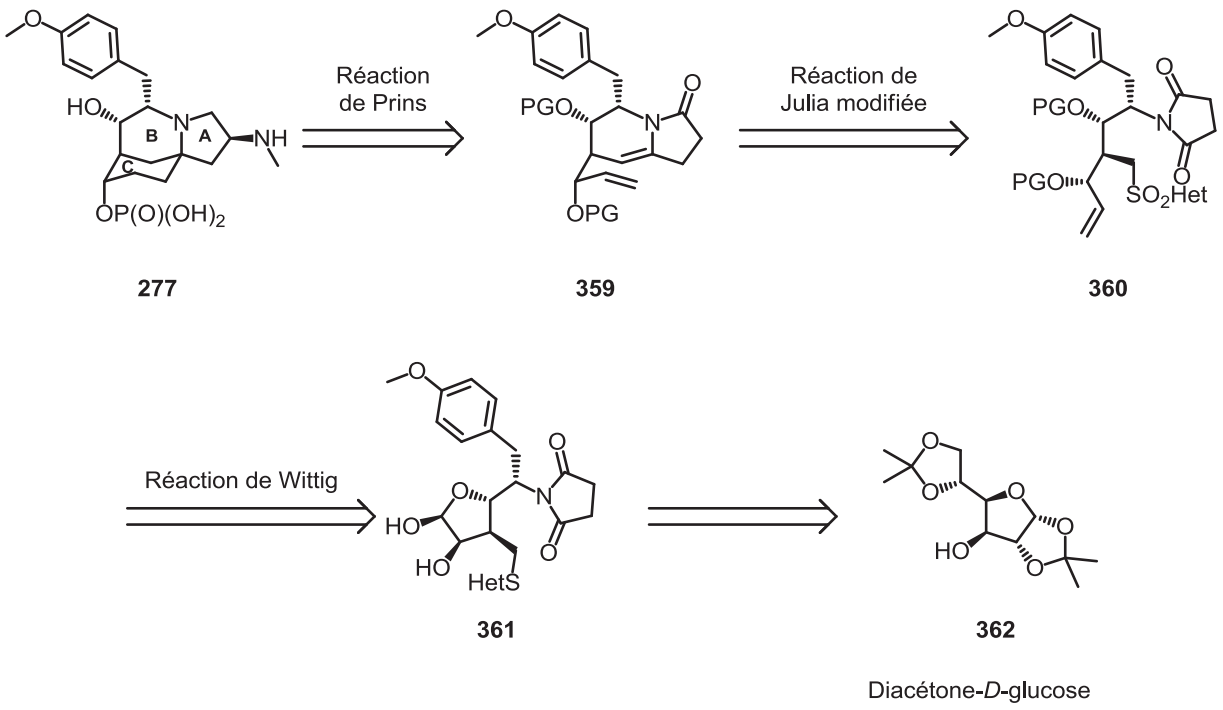
La synthèse de Rovis et coll. ouvre une nouvelle perspective pour la synthèse de l'azatricycle du FR901483. Elle permet de construire le bicycle fusionné **A-B** avec le carbone quaternaire déjà défini. La formation du cycle **C** *via* la réaction de Stetter permet d'éviter le problème de régiochimie rencontré avec la réaction d'aldolisation utilisée dans la synthèse de Huang et coll. Dans les travaux de Rovis et coll., la stéréosélectivité de chaque étape est très remarquable. Néanmoins, la transformation du –Cl en –OH sur le cycle **B** ne semble pas avoir été effectuée. . Les auteurs ne commentent pas l'échec ou non de cette voie. On peut supposer que le plan de synthèse consistait a former l'époxyde à partir de la chlorohydrine, puis réduire l'α,β-epoxycetone.

II- Vers la synthèse du FR901483

II.1 Analyse rétrosynthétique

Comme beaucoup de synthèses totales du FR901483, le but de cette synthèse est de construire de manière efficace l'azatricycle **A-B-C**. C'est également une opportunité pour nous d'appliquer la réaction de Julia-Kocienski intramoléculaire développée sur les imides. L'approche par cette méthode permet de construire initialement le bicycle fusionné **A-B**. Cette stratégie est similaire avec celle employé par Rovis et coll., en 2013. La formation de l'énamide cyclique **360** pourrait permettre la formation du cycle **C** par une réaction de Prins (Schéma 97). La deuxième double liaison nécessaire pour la réaction de Prins pourrait être obtenue par une réaction de Wittig sur la position anomérique du dérivé furanose **361**.

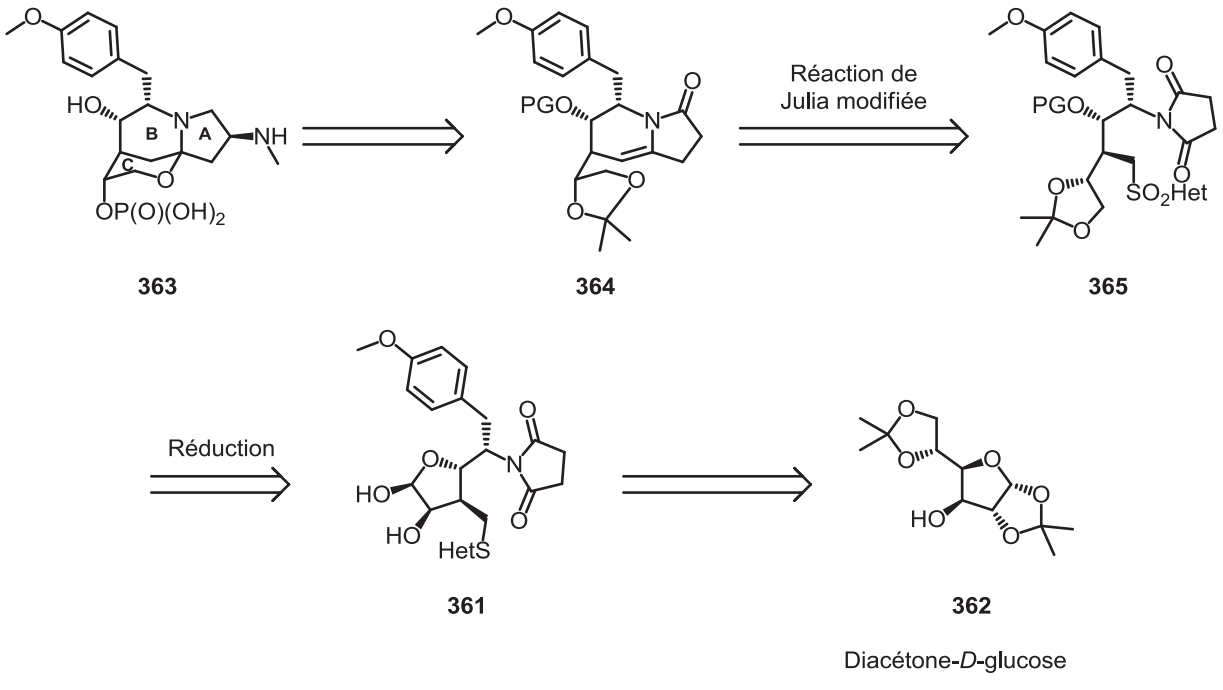
Cette stratégie permet d'accéder également à un analogue *oxo* du FR901483 (Schéma 98, composé **363**). En effet, vu le nombre de synthèses précédentes, ce n'est pas notre objectif de faire compétition sur le nombre d'étapes ou le rendement global, mais plutôt sur le fait qu'une approche différente donnerait accès à de nouveaux analogues. L'intérêt de l'analogue oxo est de faciliter certaines étapes de la synthèse par rapport à celles utilisées pour la synthèse du produit naturel. En effet, la formation d'un aminal devrait être plus facile que la réaction de Prins, voire spontanée. Un autre point différent est la synthèse des précurseurs clé **360** à partir du dérivé furanose **361**. Dans le cas du précurseur **360**, une réaction de Wittig est nécessaire pour transformer l'hemiacétal anomérique en alcène. En revanche, dans le cas du précurseur **365**, une simple réduction donnerait les éléments nécessaires pour former le cycle *oxo* **C**.



277 359 360

361 362

Schéma 97: Analyse rétrosynthétique du FR901483 *via* la réaction de Julia modifiée



363 364 365

361 362

Schéma 98: Analyse rétrosynthétique de l'analogue *oxo* du FR901483 *via* la réaction de Julia modifiée

Le précurseur **365** pourrait être obtenu à partir du diacétone-*D*-glucose (Schéma 99). A partir de ce produit de départ, le cahier des charges des transformations nécessaires est :

-Réduction du carbonyle en C_1

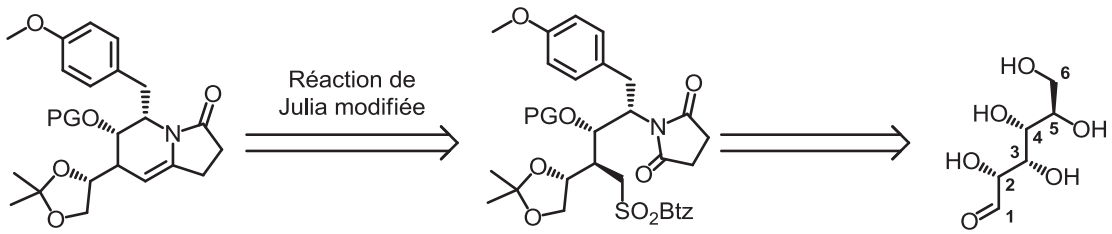
-Protection de l'hydroxy en C_2

-Homologation avec inversion de la configuration en C_3, puis thiofonctionnalisation

-Protection de l'hydroxy en C_4

-Introduction du succinimide avec inversion de la configuration en C_5

-Introduction du *para*-méthoxyphényl en C_6



364 **365** *D*-glucose

Schéma 99: Cahier des charges des transformations du *D*-glucose

Stratégiquement, la réduction du carbonyle en C_1 sera réalisée plus tard dans la synthèse. L'introduction de l'imide avec inversion de la configuration en C_5 sera effectuée vers le milieu de la synthèse après que le *para*-méthoxyphényl soit installé en C_6. L'homologation de l'hydroxy sur C_3 se fera au début de la synthèse sur l'hydroxy libre du diacétone-*D*-glucose (Schéma 100).

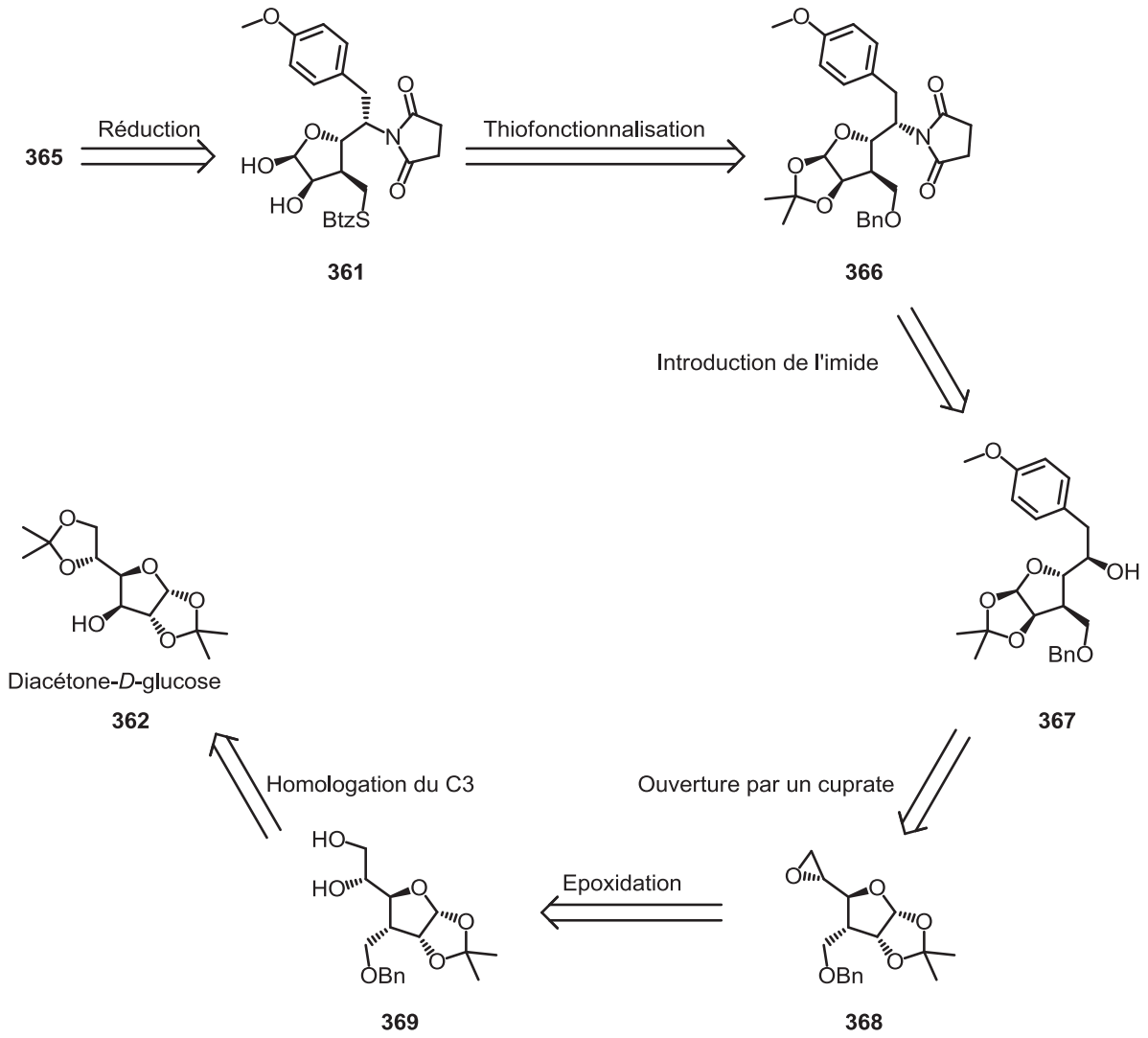


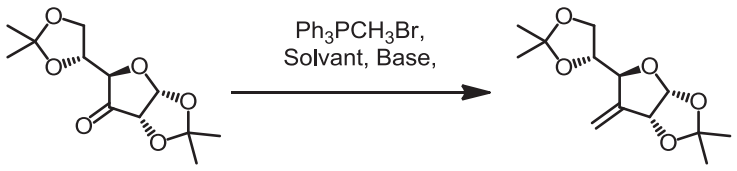
Schéma 100: Les étapes envisagées pour la synthèse du composé 365

II.2 Homologation en C3

II.2.1 Méthode de la littérature: réaction de Wittig

La synthèse du composé **369** est déjà largement décrite dans la littérature. A partir du 1,2:5,6-diisopropylidene-*α*-*D*-glucofuranose, il est facilement obtenu après 5 étapes avec de bons rendements. Plusieurs méthodes existent pour oxyder le C_3,[98–102] mais l'oxydation avec le dichromate de pyridinium est souvent employée. L'utilisation du PDC permet un traitement facile. Le composé **370** est obtenu après une simple filtration sur silice. L'analyse RMN du proton montre la formation d'un produit identique obtenu par la même méthode dans la

littérature. Toutefois, le produit obtenu par cette méthode semblerait contaminé par les sels de chrome. En effet, le produit obtenu a un aspect liquide vert-gris différent de celui observé dans la littérature. L'oléfinaiton du carbonyle est réalisée par les réactions de Peterson, avec le réactif de Petasis, ou Wittig.[103–107] Dans la littérature, les conditions d'oléfination de Wittig du composé **370** sont diverses. Les ylures sont formés à partir du bromure ou de l'iodure de triphénylméthylphosphonium. La déprotonation de ces agents est réalisée par *n*BuLi, NaH, ou encore *t*BuOK,[100,108–112] la préparation d'ylures peut être aussi faite avec le $NaNH_2$.[113–115] Différents solvants ont été aussi utilisés pour cette transformation. Comme montré dans le Tableau 36, des combinaisons base-solvant différentes donnent des résultats assez similaires. Néanmoins, ces résultats de la littérature indiquent qu'aucunes conditions générales n'existent pour cette transformation.



370 **371**

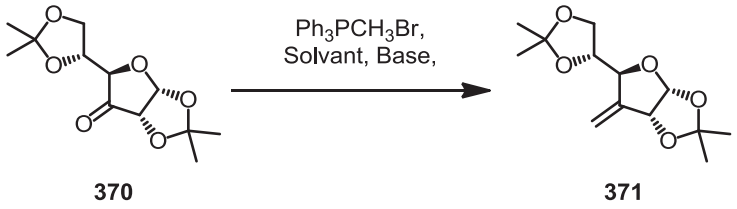
	Et_2O	THF	DMSO
NaH	-	75%	73%
***n*BuLi**	60%	83%[a]	-
***t*BuOK**	-	86%	-

[a] Rendement global après l'oxydation et l'oléfination

Tableau 36: Formation de l'*exo*-méthylène en C3 par réaction de Wittig

Nous avons donc tenté de reproduire les conditions de littérature (Tableau 37). Dans un premier temps, l'hydrure de sodium (7.05 eq) dans le THF a été utilisé pour déprotoner le bromure du triphénylméthylphosphonium (3.3 eq.). Le milieu est très dilué (0.2 M dans le THF). L'utilisation de l'hydrure de sodium permet de réaliser cette réaction dans des conditions assez douces. Cependant, aucune trace de produit final n'a été observée et 68% de produit de départ ont été récupérés. Ce résultat est très différent du rendement observé dans la littérature. Le changement de solvant (DMSO) a permis d'obtenir le produit final avec un rendement de 20%. L'apparition de deux signaux vinyliques vers 5.47-5.42 ppm et la comparaison avec la littérature confirment la formation de la double liaison. L'utilisation d'une base plus soluble dans le THF comme NaHMDS (1.49 eq.) pour déprotoner le bromure de triphénylméthylphosphonium (1.6 eq.) n'améliore pas davantage le rendement.

D'après les recherches dans la littérature, l'utilisation de *n*BuLi dans le THF sont les conditions plus employées. Un autre essai de Wittig est donc mené avec 2.0 eq. du bromure de triphénylméthylphosphonium et 1.89 eq. de *n*BuLi dans THF. Afin d'assurer le meilleur résultat possible, plusieurs précautions ont été mises en œuvre. Le bromure de triphénylméthylphosphonium, assez hygroscopique, a donc éte recristallisé préalablement dans un mélange de chloroforme/ether diéthylique, puis conservé sous vide dans un dessiccateur sur P_2O_5. Comme mentionné précédemment, la cétone de départ pourrait être contaminée par les sels de chromes, et a tendance à s'hydrater facilement. Afin d'éviter tout éventuel problème durant la réaction de Wittig, le substrat de départ a été distillé sous vide à l'aide de la pompe à palette. Cependant, malgré ces précautions, le produit final a été obtenu avec seulement 18% de rendement. Ces résultats montrent que les changements de conditions de réactions n'améliorent pas le rendement du produit souhaité. La multiplication de conditions dans la littérature suggère en effet que la réaction reste problématique à mettre en œuvre. Etant donné ces résultats, il est nécessaire de trouver une alternative à l'oléfination de Wittig.



370 **371**

	THF	DMSO
NaH	0%	20%
NaHMDS	13%	-
***n*BuLi**	18%	-

Tableau 37: Les essais de Wittig pour la formation de l'*exo*-méthylène en C_3

II.2.2 La réaction de Julia modifiée

Au sein de l'équipe, l'application de la réaction de Julia-Kocienski a été beaucoup étudiée. L'utilisation des conditions d'origine de la réaction de Julia-Kocienski sur la cétone **370** ne donne aucune trace en produit souhaité. Seuls les produits de départs ont été isolés. L'utilisation des conditions développées dans le groupe a permis d'obtenir le produit d'oléfination **371** avec un rendement de 85% (Schéma 101). La réaction s'avère efficace et aucun produit secondaire n'a été observé pendant la réaction. La présence du $BF_3.OEt_2$ semble en effet favoriser la réaction. Ce résultat pourrait provenir d'une faible réactivité de la

cétone. Il est possible que ce manque de réactivité soit du a l'encombrement stérique par les autres groupements. Il est intéressant de noter que l'adduit β-hydroxysulfone peut être isolé et purifié après l'addition nucléophile de la sulfone sur la cétone. Les analyses par RMN du proton montrent qu'un seul diastéréoisomère a été obtenu. Il est probable que l'étape d'addition nucléophile se fait sur la face convexe.

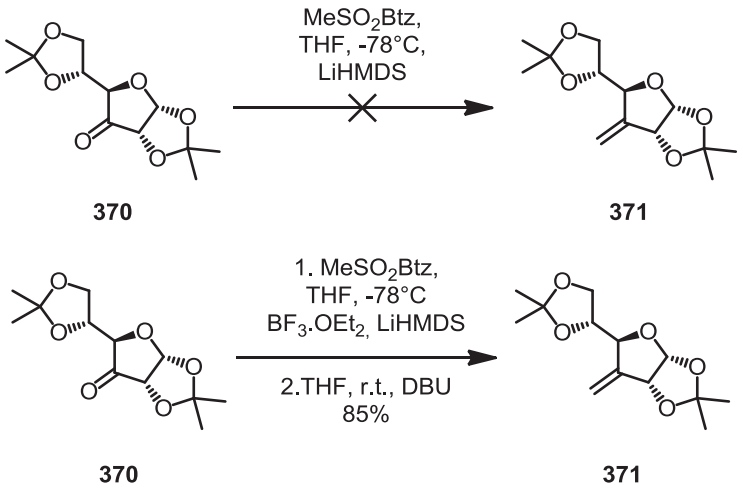
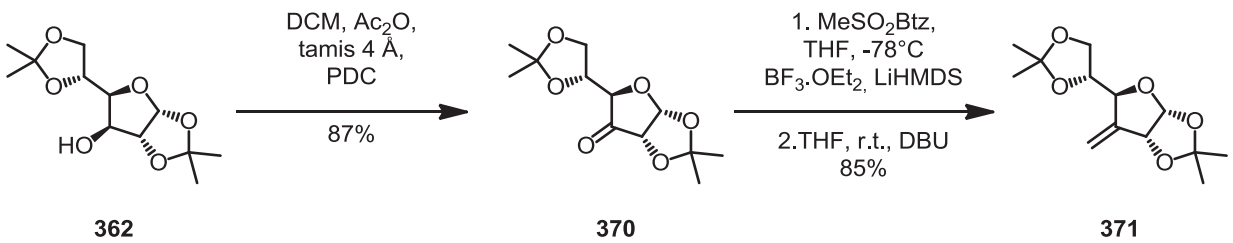


Schéma 101: Formation d'*exo*-méthylène en C_3 par la réaction de Julia modifiée

L'hydroboration sélective suivie de l'oxydation donne le composé **372** avec un rendement de 76% (Schéma 102). La sélectivité de cette étape est expliquée par un contrôle bicyclique, l'hydroboration est faite sur la face convexe. L'alcool primaire formé est ensuite protégé avec un groupement benzyl. Les conditions employées sont celles utilisées dans la littérature. L'utilisation d'un agent de transfert de phase comme l'iodure de tertbutylammonium facilite l'échange des espèces en milieu biphasique. Le produit benzylé **373** a été obtenu avec un rendement de 86%. La prochaine étape est une déprotection sélective sous contrôle cinétique. La déprotection des positions C_5 et C_6 est plus favorable que celle des positions C_1 et C_2 principalement en raison d'un gain d'entropique plus important dans l'état de transition. L'analyse RMN du proton montre la disparition d'un groupement isopropylidène. La comparaison avec la littérature permet de confirmer la déprotection sélective des positions C_5 et C_6. Sans purification, le produit déprotégé est utilisé pour la suite de la synthèse.



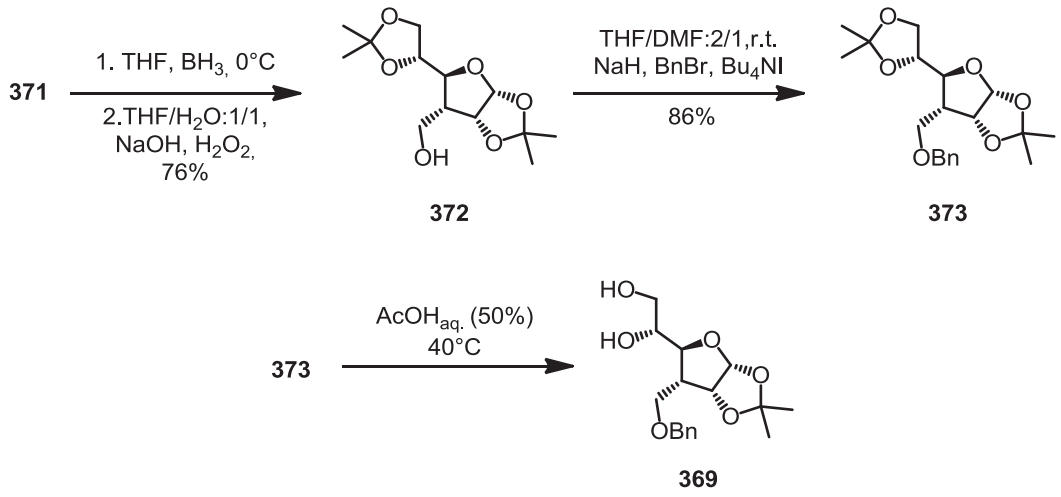


Schéma 102: Synthèse du précurseur 369 selon des conditions décrites dans la littérature

La synthèse du composé **369** est largement décrite dans la littérature. Cependant, l'existence des méthodes différentes pour l'oléfination du C_3 montre la complexité de cette étape. Les essais de réactions de Wittig ne permettent pas d'obtenir le produit souhaité avec un rendement satisfaisant. L'application des conditions de Julia-Kocienski développées au sein de l'équipe donne le produit souhaité avec un bon rendement. Il apparait que la cétone de ce substrat ait une faible réactivité. Cette faible réactivité pourrait être expliquée par les contraintes stériques du système bicyclique. Ainsi, son activation par un acide de Lewis est nécessaire pour favoriser l'addition nucléophile. Par la suite, le composé **369** est facilement obtenu selon des étapes déjà décrites dans la littérature. Une quantité suffisante (5.0 g) de ce composé a été préparée pour la suite de cette étude.

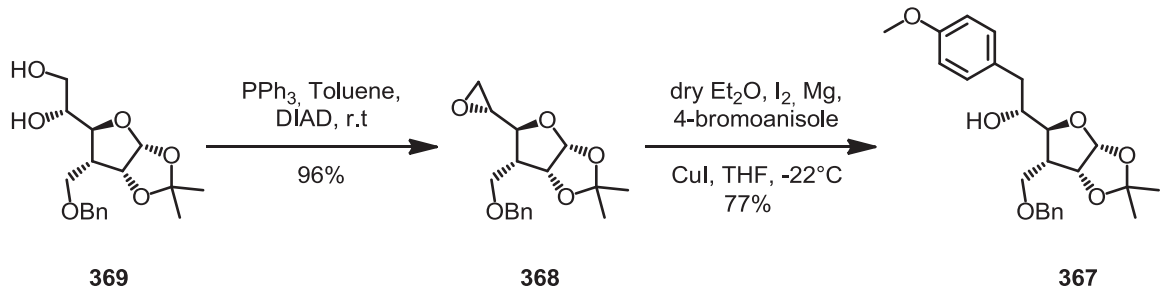
II.3 Substitution en C_6

Le prochain objectif est l'introduction du système *p*-methoxybenzyle en position C6. Les études précédentes sur un substrat similaire nous ont permis de réaliser rapidement cette fonctionnalisation.

Durant le stage de M2 d'Anthony Aimon en 2009, la fonctionnalisation du C_6 par un 4-méthoxyphényl sur un substrat similaire portant un benzyloxy en C3 en place du

benzyloxymethylene a été étudiée. La conversion du **369** en **367** est réalisée en deux étapes (Schéma 103). D'abord, l'époxyde est formé, puis, l'ouverture régiosélective est effectuée par un cuprate de 4-méthoxyphényl. Dans la littérature, la formation de l'époxyde est réalisée en deux étapes : la tosylation de l'alcool primaire suivie de l'attaque de l'alcool secondaire.[116,117] De nombreux tests réalisés par David Emmanuel Duhaut, un ancien stagiaire de M2, n'ont pas donné pas des résultats satisfaisants. En revanche, il a montré que la réaction de Mitsunobu donne de meilleurs rendements pour l'époxydation. L'obtention du composé **368** avec un rendement de 96% permet de poursuivre la synthèse sur des quantités satisfaisantes.

L'ouverture de l'époxyde a été réalisée dans la littérature sur la série glucose.[118] Cette réaction fait intervenir un cuprate par l'intermédiaire d'un réactif de Grignard sur l'époxyde. Au sein de l'équipe, cette transformation a été étudiée sur un substrat très proche. Ainsi, il a été montré qu'il est impératif de préparer le réactif de Grignard et de ne pas utiliser le produit commercial. Dans le cas du composé **368**, l'ouverture de l'époxyde donne **367** avec un rendement de 77%. La structure de ce dernier a pu être établie avec l'apparition d'un singulet vers 3.79 ppm caractéristique du *O*-Me et deux doublets vers 6.86 et 7.24 ppm caractéristiques du PMB. Avec le composé **367** à disposition, nous avons effectué des essais pour substituer l'hydroxy du C_5 par le succinimide.



369 **368** **367**

Schéma 103: Préparation du précurseur 367 pour la fonctionnalisation du C_5

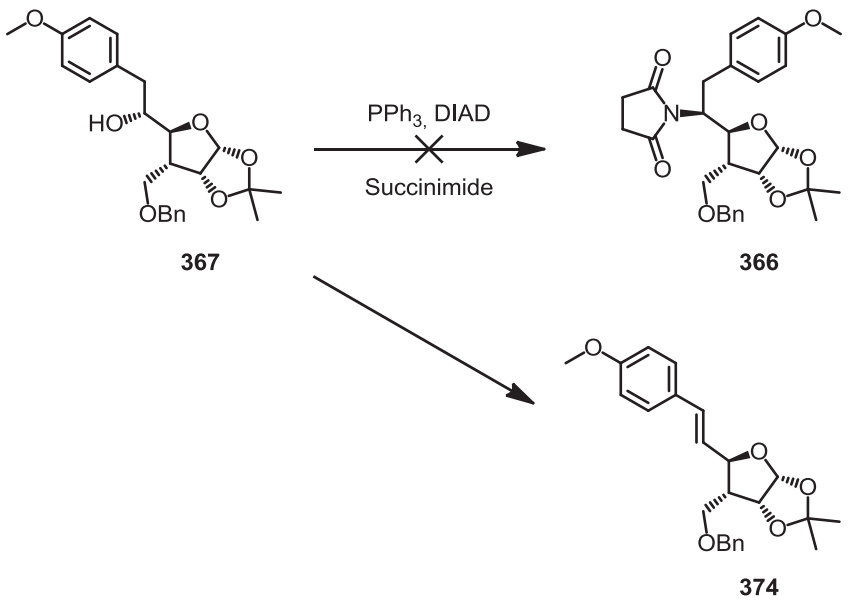
III- Introduction de l'azote en C_5

L'introduction du groupement succinimide est une première étape cruciale pour cette synthèse. En effet, la réaction de Julia-Kocienski sera réalisée sur un des carbonyles de l'imide. La substitution de l'hydroxyle en C_5 par le succinimide pourrait être faite avant ou après la substitution de l'hydroxyle en C_6 par le 4-méthoxyphényl. En tenant compte du savoir-faire au sein de l'équipe, la fonctionnalisation du C_6 a précédé celle du C_5.

III.1 Réaction de Mitsunobu

Selon nos analyses rétrosynthétiques, l'hydroxyle du C_5 sera substitué par un groupement succinimide avec une inversion de la configuration. De ce fait, la réaction de

Mitsunobu s'avère l'outil nécessaire pour cette transformation. Le premier essai de cette réaction dans le THF donne 30% du produit déshydraté **374** (Schéma 104). La présence des signaux allyliques : 1 doublet dédoublé vers 6.05 ppm et un doublet vers 6.61 ppm. Les constantes de couplages (16.0 Hz) permettent de proposer la stéréochimie E pour le composé **374**. L'élimination de l'alcool avec la formation de la double liaison est favorisée par la conjugaison de cette dernière avec le cycle aromatique. Cependant, 70% de produit de départ ont été récupérés. L'élimination nous suggère que l'adduit oxyphosphonium est formé mais la faible réactivité de succinimide et l'encombrement stérique par le cycle avoisinant ne permettent pas à la réaction de Mitsunobu de se réaliser. Etant donné que cette transformation est une des étapes clé de la synthèse, il est donc nécessaire de trouver d'autres voies pour obtenir l'intermédiaire **366**. Nous avons ensuite essayé les réactions de substitutions nucléophiles *via* la formation d'un bon groupement partant.



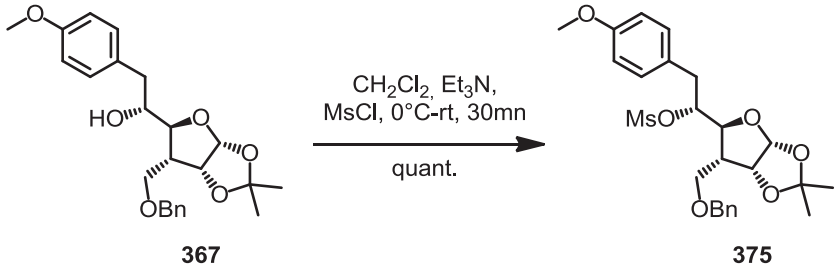
367 **366** **374**

Schéma 104: L'essai de réaction de Mitsunobu

III.2 Substitution nucléophile S_N2

Pour la stratégie de substitution nucléophile, il est important de former un bon groupe partant. Le groupement mésylate a été choisi parmi d'autres groupements comme le tosylate ou le triflate. La mésylation est aisément réalisée avec les conditions classiques, le composé **375** est engagé dans l'étape suivante sans être purifié (Schéma 105). La présence du

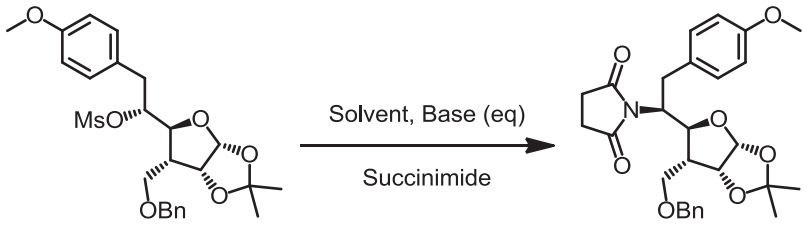
groupement mésyle a été confirmée RMN ^{1}H (singulet de 3H vers 2.30 ppm). Un grand décalage de 1.31 ppm (de 3.74 ppm du composé **367** à 5.06 ppm du composé **375**) du proton sur le C_5 permet de confirmer l'emplacement du groupement mésyle sur l'hydroxyle du C_5.



367 **375**

Schéma 105: Préparation du mésylate 375

Le dérivé mésylé **375** est ensuite engagé dans différents conditions pour la substitution nucléophile par le succinimide (Tableau 38). L'utilisation d'une base inorganique forte comme Cs_2CO_3 en large excès a température ambiante ne donne aucune trace du produit attendu **366** (Entrée 2). Le remplacement de Cs_2CO_3 par NaH n'améliore pas le résultat de réaction (Entrée 3). En 2013, David Crich et coll. ont réussi une substitution nucléophile avec inversion de configuration sur le C_5 dans un mélange 1:1 de nucléophile déprotoné et de nucléophile non déprotoné.[119] Inspirés par ces résultats, nous avons réalisé la réaction dans les conditions similaires. Un mélange équimolaire de succinimide/anion succinimide est préparé, puis la solution résultante est injectée sur une solution de produit mésylé (Entrée 4). De la même façon que lors des essais précédents, le produit souhaité n'a pas été obtenu et la majorité du produit de départ a été récupérée. Ces résultats ne permettent pas de poursuivre cette voie, mais témoignent d'une stabilité inattendue du mesylate. Nous nous sommes alors tournés vers la voie de synthèse indirecte du succinimide en plusieurs étapes.



375 **366**

Entrée	Solvent	Base (eq)	x eq	Rdt du 366	Récupération du S.M
1	THF/DMF (1:3)	Cs_2CO_3 (1.2 eq)	1.1 eq	0%	78%
2	DMF	Cs_2CO_3 (6.0 eq)	3.0 eq	0%	100%
3	DMF	NaH (1.1 eq)	1.0 eq	0%	41%
4	THF/DMF (3:1)	KHMDS (10 eq)	20 eq	0%	82%

Tableau 38: Les essais de réaction S_N2

III.3 Préparation d'une amine et formation d'imide à partir d'anhydride

La nouvelle voie de synthèse consiste à préparer l'amine correspondante. L'amine obtenue réagira ensuite avec l'anhydride succinique pour former le composé **366**. Pour cela, un essai de réaction de Gabriel a été réalisé dans les conditions similaires à celles de l'Entrée 4 (Schéma 106). L'obtention de l'imide **376** permettrait d'accéder à l'amine primaire correspondante. Encore une fois, en présence d'un mélange de phthalimide et de son sel de potassium dans le DMF, le produit attendu n'a pas été obtenu, malgré un chauffage à 80°C.

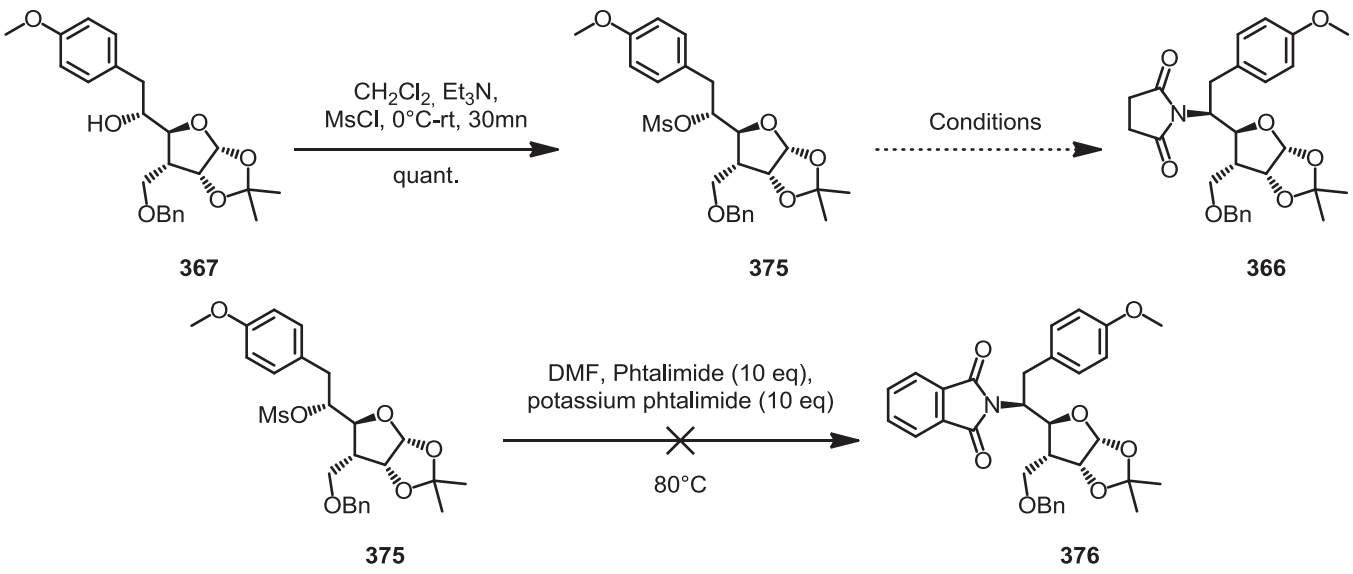


Schéma 106: L'essai de réaction de Gabriel

En parallèle, une tentative pour préparer l'azoture **377** a donné le composé souhaité avec un rendement de 60% avec l'élimination comme réaction parasite (Schéma 107). Le singulet caractéristique du mésylate vers 2.30 ppm n'est plus présent et la masse molaire du produit obtenu correspond à la formule brute du composé attendu. L'absence de couplage entre deux protons du C_4 et du C_5 (J_3) nous suggère une relation *syn* entre ces deux protons et donc une inversion de configuration.

Avec ce composé à notre disposition, nous pouvons envisager la réduction de l'azoture pour former l'amine. Ainsi, la réduction suivie de la condensation avec l'anhydride succinique donne le composé **366** avec un rendement global de 80% (Schéma 107). La réduction et la formation du succinimide ont été réalisées successivement sans purification de l'amine intermédiaire. La présence du carbone quaternaire vers 177.40 ppm indique la

présence d'une fonction carbonyle dans la molécule. L'apparition d'un signal large vers 2.40 ppm avec une intégral de 4 protons confirme la présence des protons du succinimide sur la molécule. L'obtention de ce composé permet d'introduire un élément important, le succinimide, pour la réalisation de la réaction Julia-Kocienski sur les imides. La voie de synthèse du composé **366** à partir de l'intermédiaire **377** permet d'accéder à différents substrats comme le produit **379**, par l'utilisation du diacétyl-*L*-anhydride tartrique (Schéma 107).

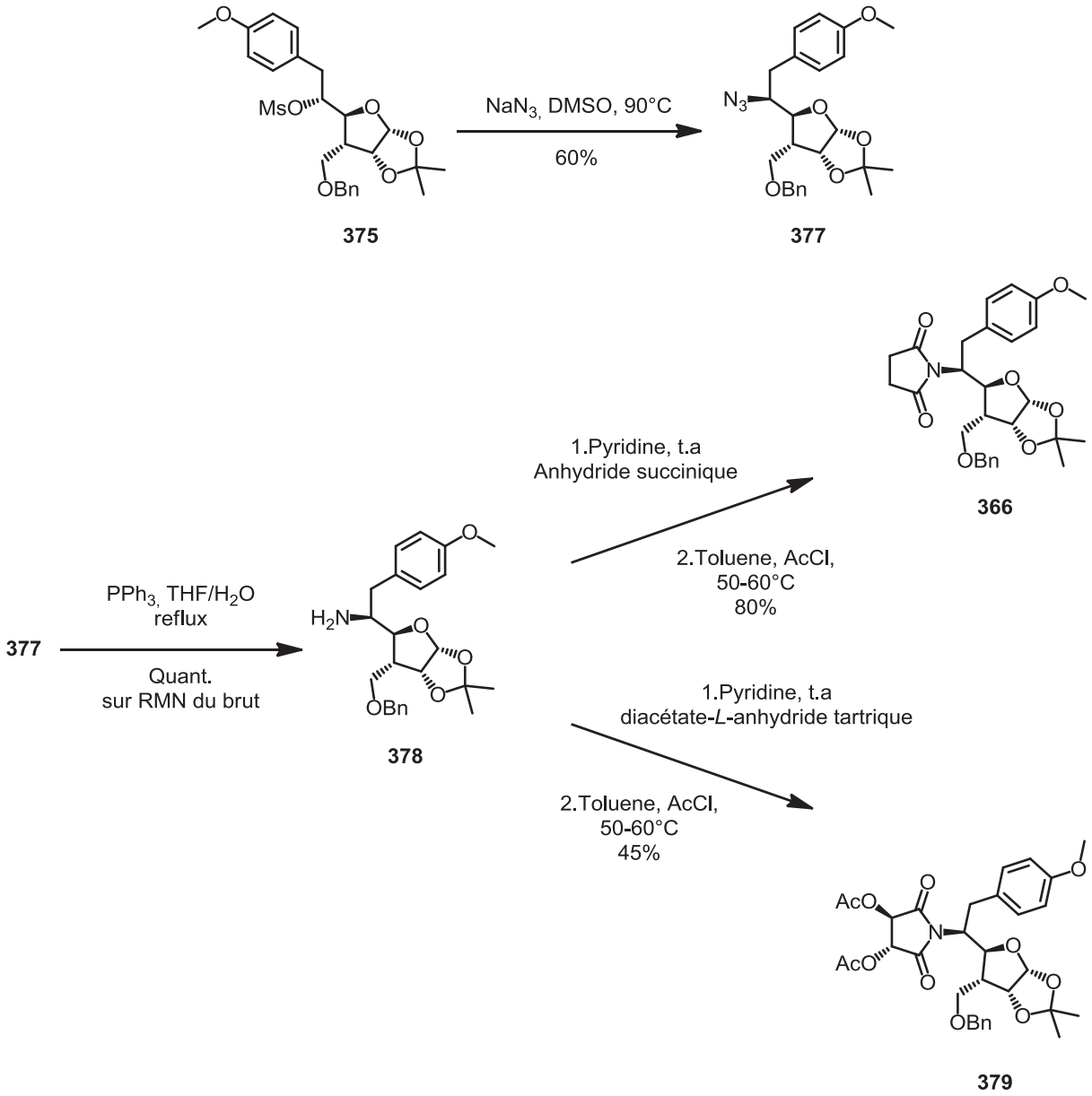


Schéma 107: Préparation de l'imide *via* l'azoture

IV- Introduction du benzothiazolyl sulfure et réduction de l'hémiacétal en diol

Le composé **366** est obtenu après 12 étapes, et selon nos analyses rétrosynthétiques, l'étape suivante sera la formation du thioéther. Cette transformation est effectuée en 4 étapes selon des réactions classiques (Schéma 108). La déprotection du benzyle est réalisée *via* une hydrogénation catalysée par palladium. La formation du tosylate est effectuée en présence de la 4-diméthylaminopyridine et de la triéthylamine, suivie de la substitution avec le thiolate dérivé du 2-mercaptobenzothiazole. L'introduction du benzothiazole, composé **361**, est confirmée par deux doublets (*J*= 7.9) vers 7.75 et 7.60 ppm ainsi que deux doublets de triplés (*J*= 8.01 et 1.36) vers 7.33 et 7.26 ppm. Le produit obtenu est ensuite soumis à des conditions acides fortes pour la déprotection du dernier groupement isopropylidène dans milieu acide : TFA aqueux dans THF. La déprotection de ce dernier est confirmée par l'absence de ses deux singulets caractéristiques vers 1.30-1.50 ppm.

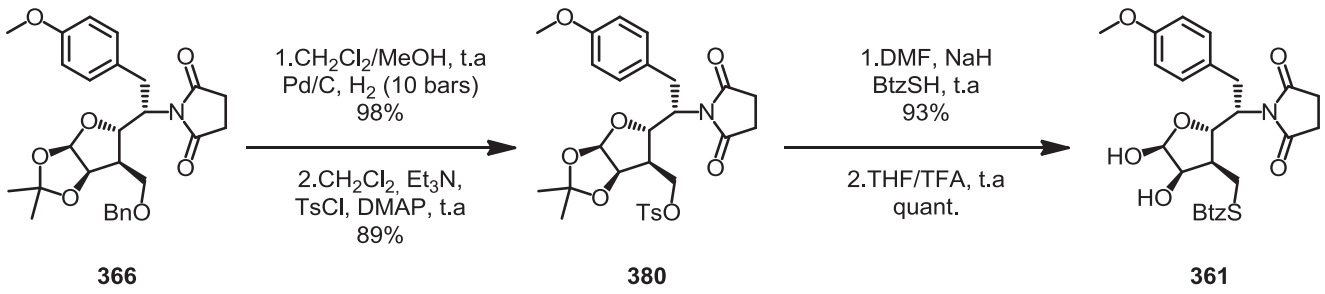


Schéma 108: Préparation du composé 361 à partir du composé 366

IV.1 Tentatives de réduction du lactol déprotégé

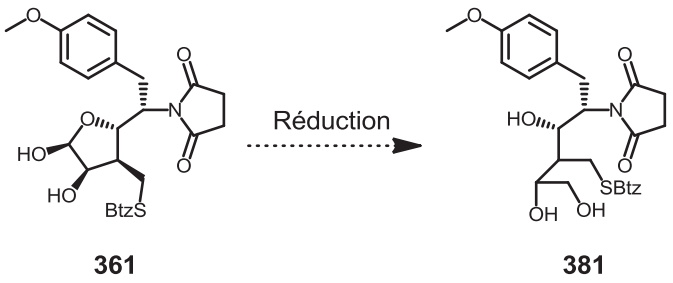


Schéma 109: Réduction du carbone anomérique C_1(voir conditions Tableau 39)

Nous n'avions pas anticipé de difficultés particulières pour la réduction de la fonction hémiacétal, autres que la possibilité de réduire la fonction imide (Schéma 109, Tableau 39). Pourtant, les premiers essais de réductions du **361** ne donnent aucune trace du produit

souhaité. Le premier essai avec $NaBH_4$ montre toujours la présence des protons anomériques en RMN. L'analyse de masse en basse résolution montre aussi que le produit de départ n'a pas été réduit. Avec $NaBH_3CN$ en large excès dans un milieu acide (TFA), aucune évolution du produit de départ n'a été observée. Le chauffage du milieu réactionnel ne semble pas affecter les résultats. Les observations en RMN du brut sont similaires à celles de l'Entrée 1. L'utilisation d'autres solvants (Entrées 5 et 6) semble donner un deuxième produit en faible quantité autre que le produit de départ. Cependant, les signaux des protons anomériques sont toujours présents dans ce produit. Ces résultats suggèrent que la réduction n'a pas eu lieu, il est donc nécessaire d'essayer d'autres agents de réduction beaucoup plus réactifs. Le $LiAlH_4$ est connu pour être un très bon réducteur. Ce réactif a été choisi malgré la présence de l'imide sur le produit de départ. Toutefois, les résultats obtenus sont surprenants. La RMN du milieu réactionnel est identique qu'à celle du produit de départ. Les signaux d'imides et de l'hemiacetal sont encore présents.

En parallèle, l'utilisation du K-selectride dans THF ne donne aucune trace du produit réduit (Entrées 7 et 8). En effet, le spectre RMN du milieu réactionnel est identique à celui du produit de départ. Ce résultat est inattendu car le K-selectride est connu comme étant un bon réducteur. Il est possible que le K-selectride soit très encombré pour réagir avec le lactol **361**. Comme nous avons vu précédemment dans l'oléfination du C_3, l'utilisation d'un acide de Lewis, comme $BF_3.OEt_2$, peut activer considérablement l'électrophile. Une tentative de reduction avec K-selectride en presence de $BF_3.OEt_2$ donnent un seul produit par RMN avec la disparition du produit départ. De manière inattendue, le spectre du milieu réactionnel montre toutefois encore l'existence du proton anomérique et du succinimide.

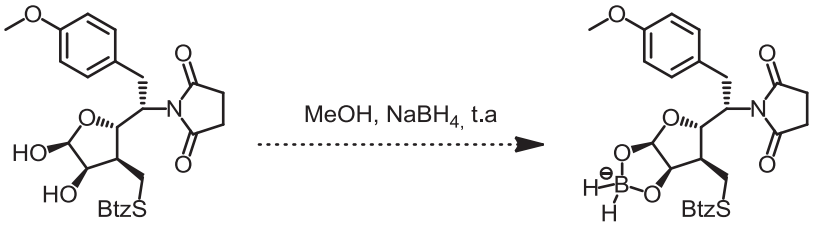
La RMN du nouveau produit a des signaux bien définis similaires aux produits protégés par l'isopropylidène. Il semblerait que le bore forme un complexe avec les hydroxyles en C_1 et C_2 (Schéma 110). Les analyses par spectrométrie de masse du brut réactionnel, en particulier la distribution isotopique, semblent soutenir cette hypothèse (m/z $[M+BF_2.H_2O+H]^+ = 581$). Il est évident que la réduction doit être réalisée sur la forme ouverte de l'hémiacétal afin d'exposer l'aldéhyde. La formation d'un cycle à 5 chaînons ne permettrait pas l'ouverture du lactol. Cela pourrait expliquer la non-réactivité du lactol **361** vis-à-vis des réducteurs contenant du bore ou de l'aluminium. En effet, un exemple dans la littérature évoque cette possibilité.[120] Pour contourner le problème, nous avons tenté de protéger sélectivement l'hydroxyle du C_2.



361 **381**

Entrée	Solvant	Agents (eq)	Additifs	Température	Rdt
1	MeOD	$NaBH_4$ (3.0 eq)	n/a	0°C → t.a	0%
2	MeOD	$NaBH_3CN$ (large excès)	TFA	0°C → t.a	0%
3	MeOH	$NaBH_4$ (3.0 eq)	n/a	0°C → 40°C	0%
4	MeOH/H_2O (4:1)	$NaBH_4$ (8.0 eq)	n/a	0°C → t.a	0%
5	H_2O	$NaBH_4$ (5.5 eq)	n/a	0°C → t.a	0%
6	THF	$LiAlH_4$ (2.0 eq)	n/a	0°C → t.a	0%
7	THF	K-selectride (2.0 eq)	n/a	-78°C → t.a	0%
8	THF	K-selectride (2.0 eq)	$BF_3.OEt_2$	-78°C → t.a	0%

Tableau 39: Les essais de réduction du lactol 361



361 **382**

Schéma 110: Complexation du diol 361 avec le bore

IV.2 Protection sélective du C_2, puis réduction du C_1

Dans la littérature, un seul exemple évoque la formation d'ester boronique cyclique **384** dans les conditions utilisant le $NaBH_4$ (Schéma 111)[120] Le bore joue le rôle d'un groupement protecteur. L'équipe de Terashima a donc protégé sélectivement l'hydroxy en C_2 par TDBMS (Schéma 1111). Dans les conditions de réaction, le produit souhaité **386** est minoritaire. Il est, toutefois, montré que le produit **α-385** est réduit facilement par $NaBH_4$ dans un mélange THF/H_2O. Les auteurs ont observé un équilibre rapide entre **α-385** et **386** sur CCM durant la réduction (Schéma 111). Etant inspiré par ces résultats, nous avons réalisé une réduction en deux étapes : protection sélective de l'hydroxyle en C_2 suivie de la réduction du

carbone anomérique. Deux stratégies ont été testées en parallèle : la .protection de l'hydroxyle par un acétate et la protection par un TBDMS décrite dans la littérature (Tableau 40).

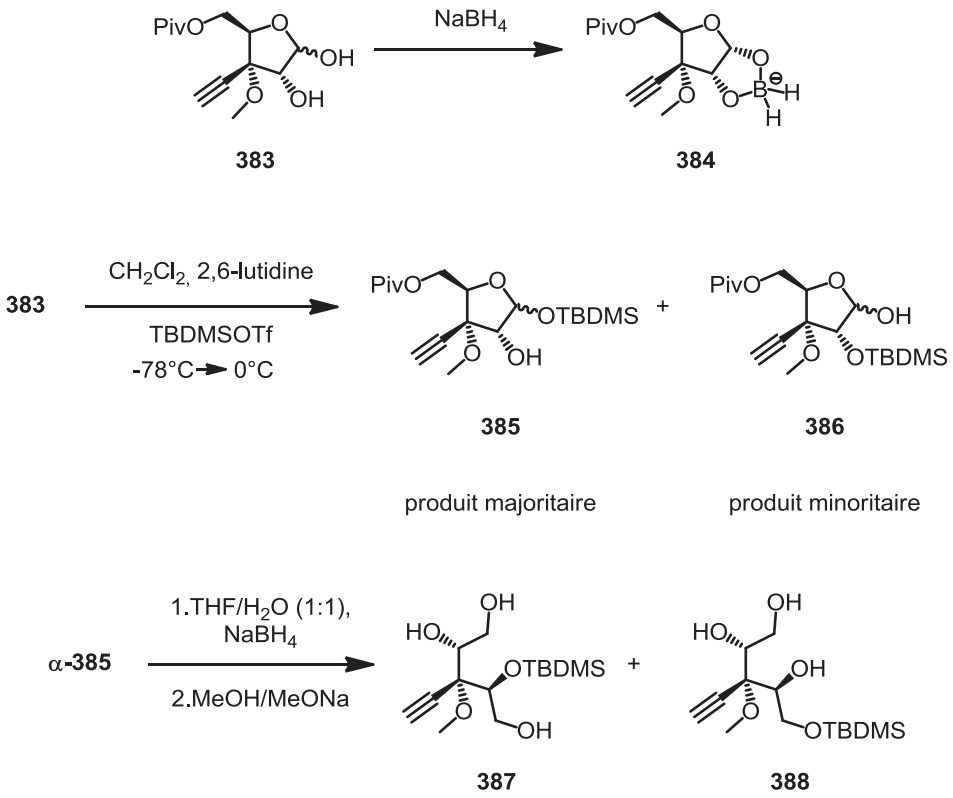


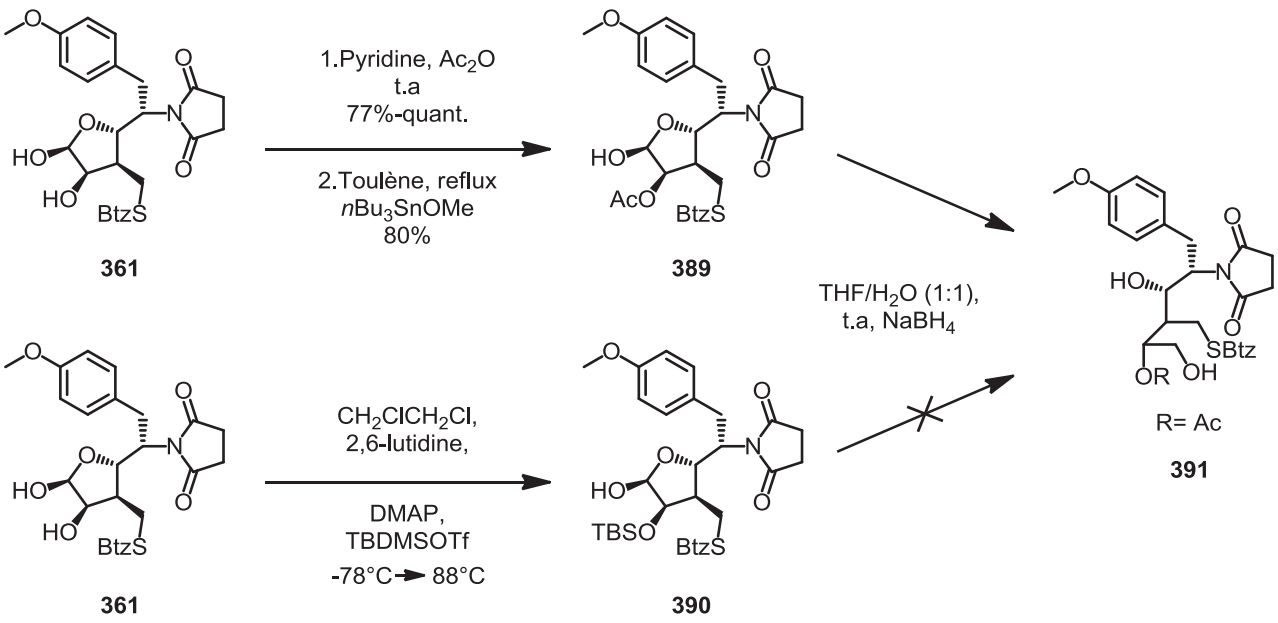
Schéma 111: Réduction d'un lactol monoprotégé par $NaBH_4$

La protection par l'acétate est une transformation en deux étapes (Tableau 40). D'abord, les hydroxyles libres sont protégés par des acétates dans des conditions douces, bien connues : pyridine, anhydride acétique à température ambiante. Puis, la déprotection sélective de l'hydroxyle en C_1 est plus délicate. L'utilisation d'acétate d'hydrazine ne donne pas des résultats satisfaisants. Il semble qu'un seul anomère est déprotégé après un temps de réaction long. En revanche, l'utilisation de méthoxytributylétain (nBu$_3$SnOMe) donne une conversion totale. La réduction du produit monoacétylé par $NaBH_4$ à température ambiante donne un nouveau produit dont la masse moléculaire correspond à celle du produit réduit.

La protection sélective par TBDMS semble plus difficile que prévue. En effet, un excès de TBDMSOTf a été utilisé afin d'obtenir un taux de conversion satisfaisante (54%). Ce résultat est très différent de celui obtenu dans la littérature (91% de taux de conversion). En revanche, les analyses par RMN et par spectrométrie de masse montre bien la monosilylation. Toutefois, il est impossible de déterminer la régiosélectivité de la réaction

(Tableau 40). Cela ne devait pas être un facteur déterminant, d'après la littérature, nous avons tenté la réduction du produit monosilylé. Cependant, la réduction du composé **390** semble ne pas fonctionner. Les analyses par spectrométrie de masse ne montrent pas la présence du produit réduit.

Ainsi, le composé acétylé **389** semble être réduit plus facilement que son homologue silylé **390** (Tableau 40). Afin de pouvoir confirmer la structure du composé **391** et donc la réussite de la réduction, le composé **391** est peracétylé (Schéma 112). Les analyses de RMN (^{1}H, ^{13}C, ^{13}C DEPT135, ^{1}H COSY, ^{1}H-^{13}C HSQC, ^{1}H-^{13}C HMBC) nous ont permis d'élucider la structure de **392**. La RMN du proton montre un doublet vers 5.94 ppm correspondant au proton en C_4 (^{1}H COSY). Ainsi, l'hydroxyle en C_4 est bien acétylé. Des doublets dédoublés vers 4.63 ppm et 4.20 ppm sont les protons diastéréotopiques du C_1. Le cycle **389** est donc bien ouvert.



Entrée	R	Observations	
		RMN du brut	MS du brut
1	Ac	Spectre différent du produit acétylé	Produit réduit
2	TBDMS	Spectre proche du produit silylé	Produit non réduit

Tableau 40: Réduction du diol monoprotégé

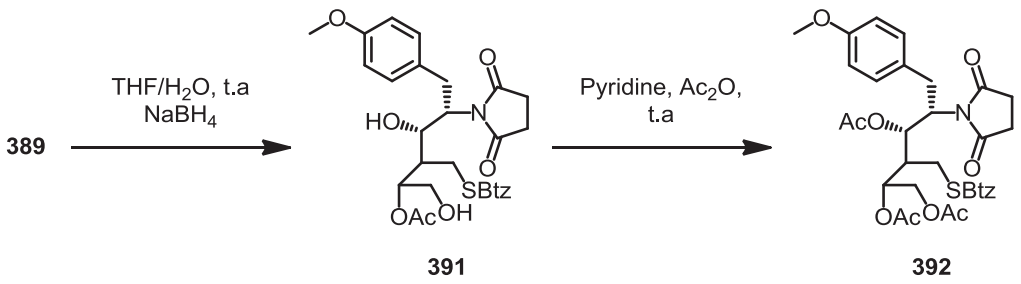


Schéma 112: Peracétylation du produit réduit 391

Le produit peracétylé **392** est ensuite déprotégé pour la suite de la synthèse (Schéma 113). Le produit déprotégé est ensuite soumis à des conditions de protection par isopropylidène décrite par Isobe et coll.[121] Ces conditions permettent d'éviter un traitement aqueux qui pourrait causer la perte de produit. La quantité obtenue n'est cependant pas suffisante pour une caractérisation complète. Il est difficile de donner la structure du produit obtenu. Les analyses par spectrométrie de masse (m/z $[M+Na]^+$= 579) montrent une concordance avec la masse moléculaire du produit souhaité **394**. La RMN du proton contient des signaux qui semblent caractéristiques d'un groupement isopropylidène.

Des tentatives de réduction correspondantes sur l'analogue **379** dérivé du tartrate, ainsi que des tentatives infructueuses de faire la réaction de Wittig sur l'hémiacétal **361** ne seront pas détaillées ici. Malheureusement, les essais nécessaires pour atteindre ce stade n'ont laissé qu'une quantité insuffisante du produit **394** pour tester la réaction de Julia-Kocienski.

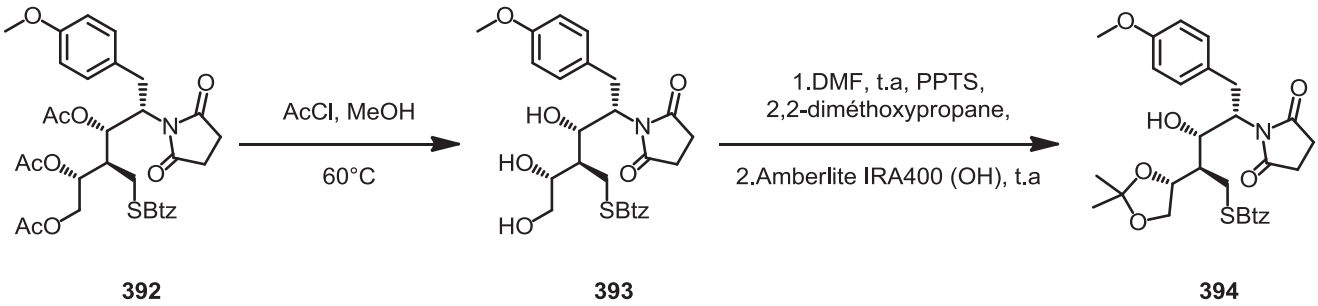


Schéma 113: Protection du diol-1.2 par un isopropylidène

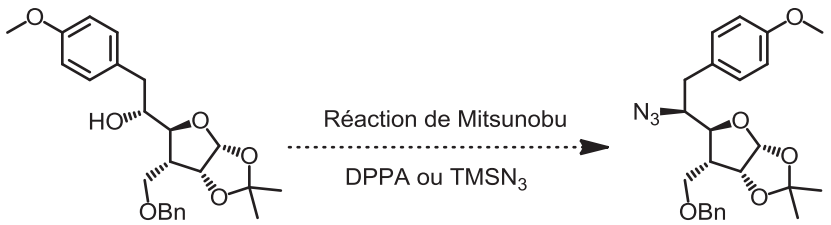
V- Conclusion

Partant de diacétone-*D*-glucose, après 19 étapes, nous avons réussi à obtenir un produit proche du précurseur **365** nécessaire pour l'étape clé. Le dernier produit obtenu (composé **394**) contient 3 nouvelles fonctions sur 3 carbones différents de *D*-glucose. Pour la

première fois, la réaction de Julia modifiée a été utilisée pour former l'*exo*-méthylène sur le C_3 pour former le composé **371**. Le groupement succinimide est introduit *via* une transformation en trois étapes. La réduction du carbone anomérique C_1 du composé **361** s'est avérée plus compliquée que prévue. Ce problème a été contourné par une protection sélective du C_2.

Ainsi, toutes les fonctions hydroxyles du diacétone-*D*-glucose ont subi des transformations. Le positionnement proche des fonctions sur un petit squelette carboné rend les interactions plus importantes. Comme déjà observé par d'autres équipes durant les synthèses totales du FR901483, certaines transformations sont seulement possibles sur des molécules modèles possédant peu de fonctions.[77,122] Les interactions entre les fonctions sur un petit squelette carboné peuvent affecter la réactivité de chaque fonction.[123] Il est alors important de tenir compte de ces interactions afin de trouver des conditions pour chaque transformation.

Certaines étapes de la synthèse pourraient être encore améliorées. L'azoture **377** pourrait être obtenu à partir du composé **367** par la réaction de Mitsunobu avec des sources d'azoture telles que DPPA ou $TMSN_3$ (Schéma 114).



367 **377**

Schéma 114: Introduction de l'azoture par la réaction de Mitsunobu

La transformation de l'amine **378** en imide par la voie développée permet d'introduire une plus grande variété d'imides en utilisant différents anhydrides cycliques (Schéma 115). Ces différents imides permettraient d'envisager différentes voies pour terminer la synthèse totale.

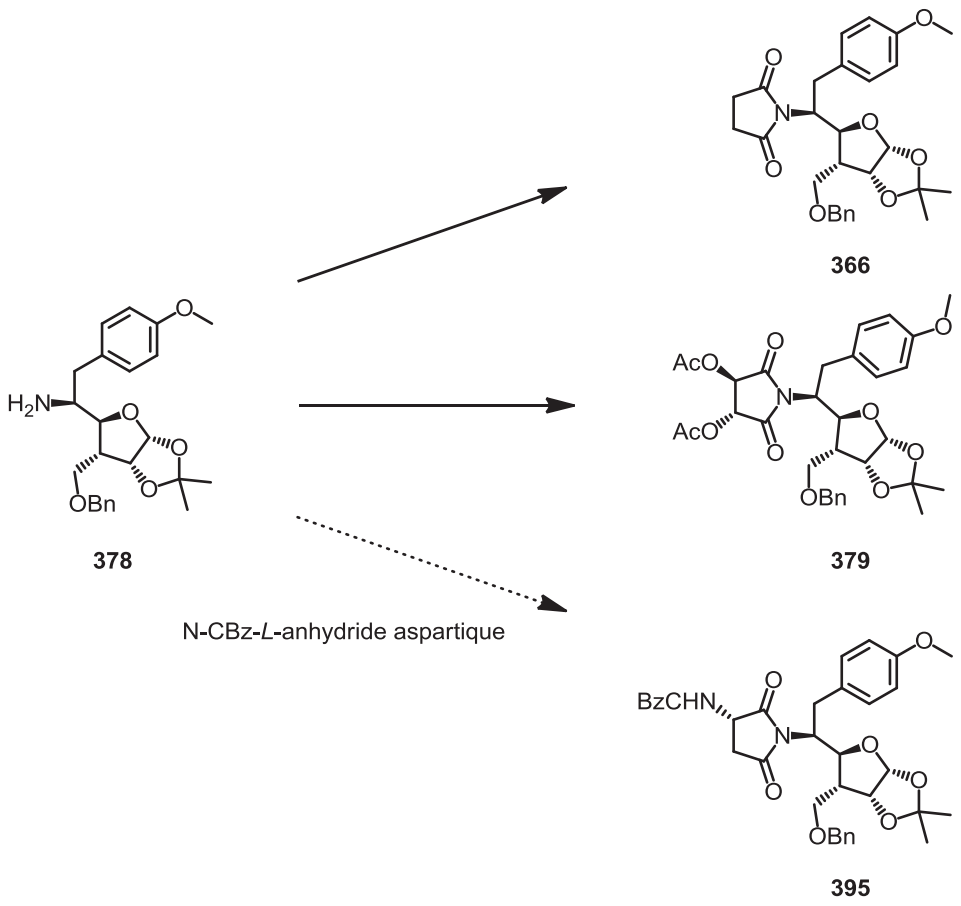


Schéma 115: L'étendue possible de synthèse d'imides

A partir du dernier produit obtenu **394**, le précurseur clé de la réaction Julia modifiée pourrait être obtenu après seulement deux étapes. La réaction clé de Julia-Kocienski et l'hydrolyse de l'acetonide permettront la formation du système azatricyclique. L'analogue *oxo* **363** pourrait être obtenu *via* des étapes décrites dans la synthèse totale de Yong-Qiang Tu et coll (Schéma 116).[124]

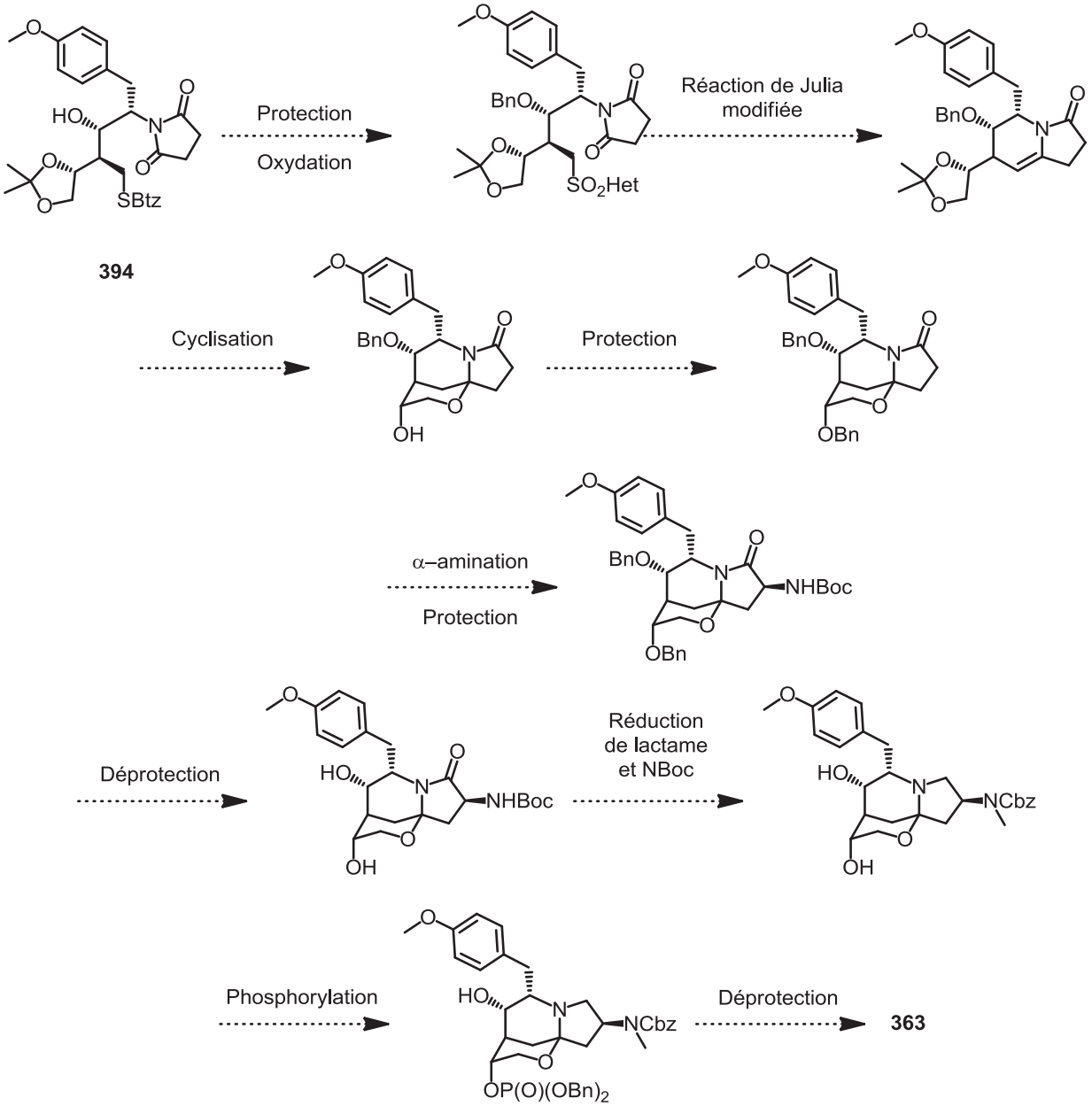


Schéma 116: Fin de synthèse à partir du composé 394

Le produit **379** pourrait aussi être un précurseur intéressant (Schéma 117). La déshydratation sélective d'un silyloxy sur l'imide sous conditions basiques donnerait un α-céto lactame. Ce dernier devrait faciliter l'introduction du groupement *N*-Me via l'amination réductrice. Toutefois, **379** contient des hydroxy acétyles sur l'imide. Cela demanderait de trouver des groupements protecteurs adéquats pour ces hydroxy tout au long de la synthèse.

La présence de substituents sur l'imide peut aussi favoriser la réaction de Julia-Kocienski (Schéma 117).

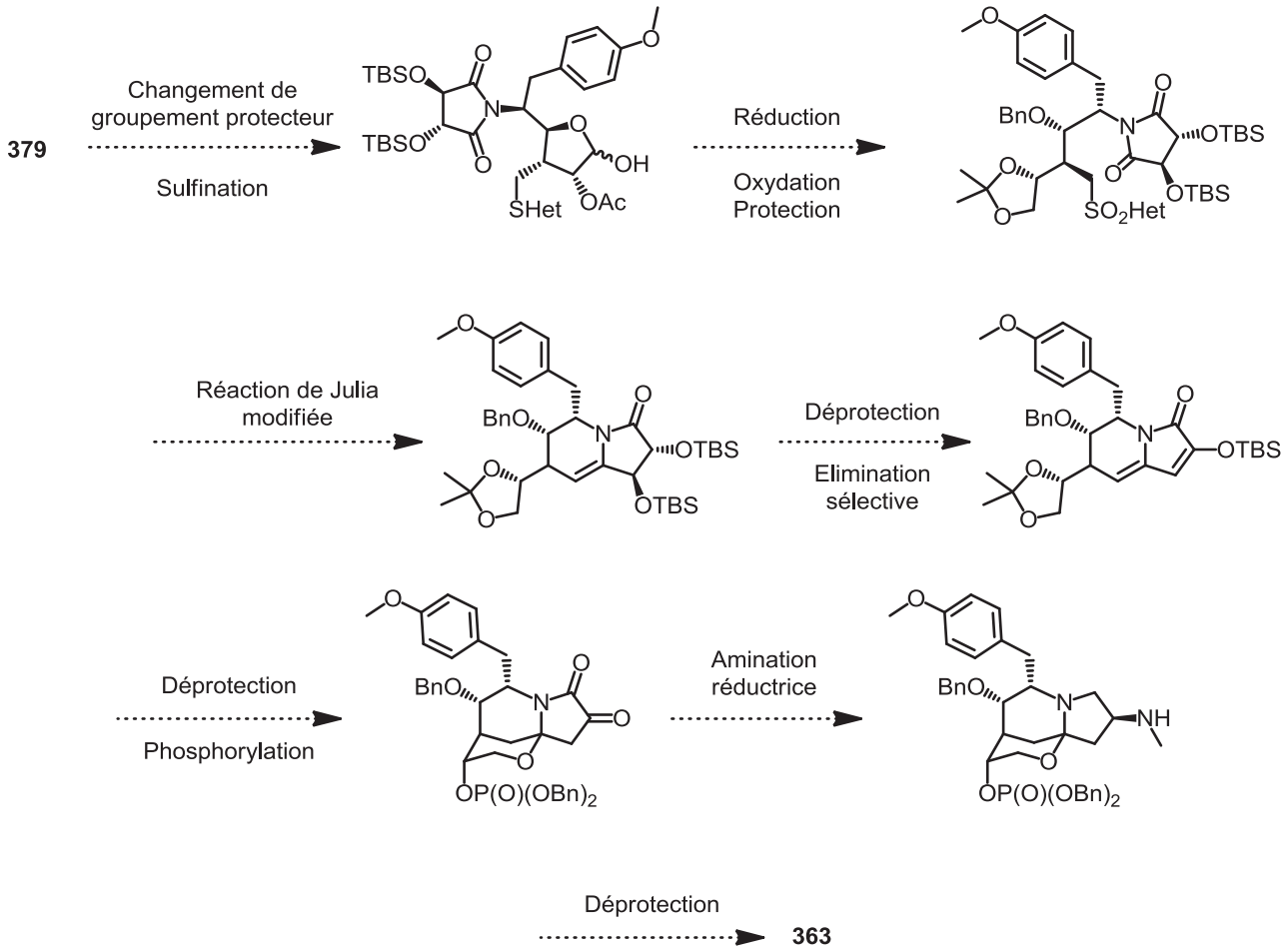


Schéma 117: Fin de synthèse à partir du composé 379

L'obtention du produit **395** donnerait un accès plus rapide au composé cible **363** (Schéma 118). Les conditions utilisées pendant la synthèse du **394** pourraient être compatibles avec la présence de l'azote. Ensuite, la transformation de *N*-Cbz en *N*-Ts serait possible avec les conditions réactionnelles. La méthylation de *N*-Ts pourrait être faisable dans les conditions utilisées par Ciufolini et coll. lors de la synthèse totale du produit naturel.[83] Enfin, l'azote protégé par le groupement tosyl pourrait être stable dans les conditions des étapes suivantes. Elaboration jusqu'au précurseur de la réaction de Julia-Kocienski se ferait comme précédemment. Une réaction de Julia-Kocienski régiosélective, cyclization, phosphorylation, et déprotection mèneraient a l'analogue oxo du produit naturel.

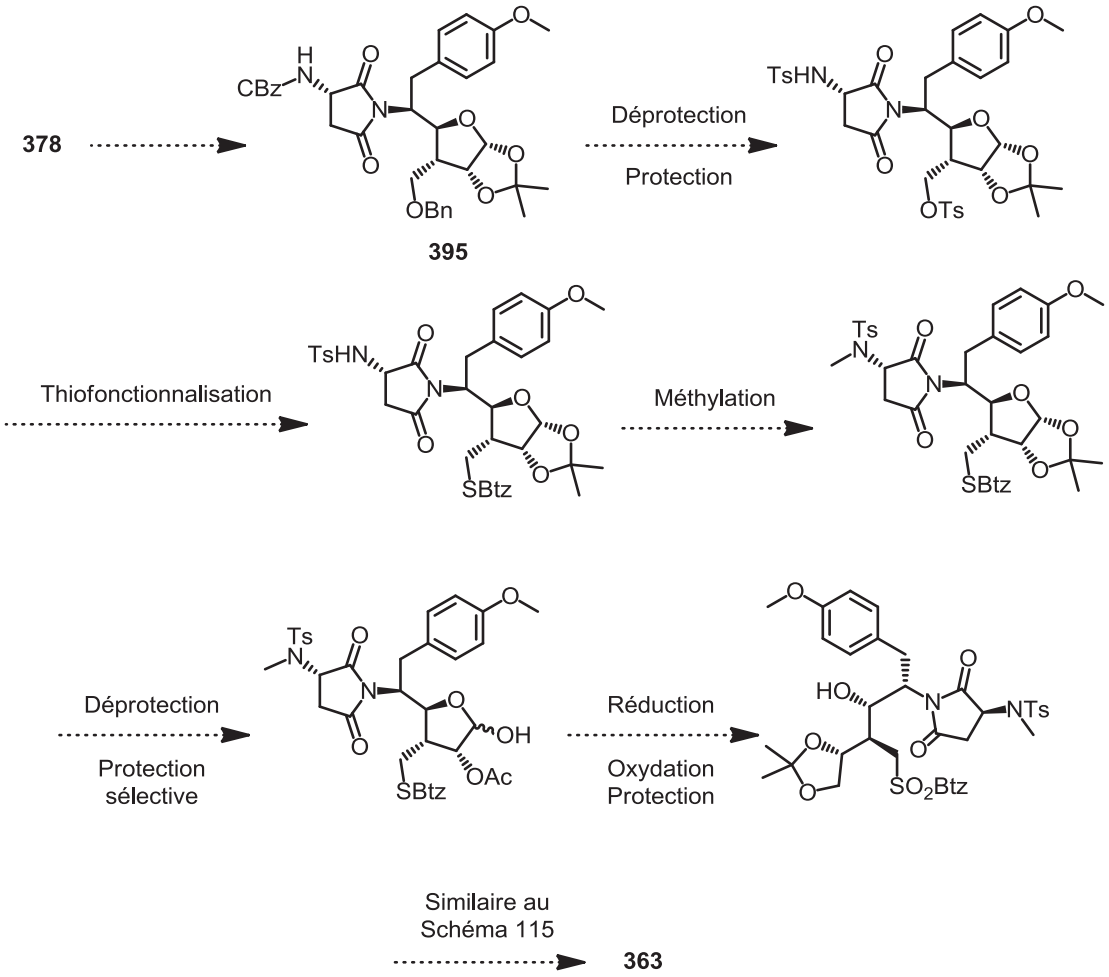


Schéma 118: Perspective *via* le produit 395

Les différentes voies de synthèse sont en cours d'étude au sein de l'équipe. La réduction de l'hemiacetal a un stage plus précoce permettra d'introduire les imides en fin de synthèse, et ainsi de tester plus facilement les différentes possibilités.

Conclusion générale et Perspectives

Nous avons développé une nouvelle méthode synthétique pour la synthèse des motifs pyrrolizidine, indolizidine, quinolizidine *via* l'extension de la réaction de Julia-Kocienski intramoléculaire sur les imides cycliques (Schéma 119). Selon notre connaissance, notre méthode est la première synthèse qui permet d'obtenir régiosélectivement des liaisons C=C *exendo* en peu d'étapes.

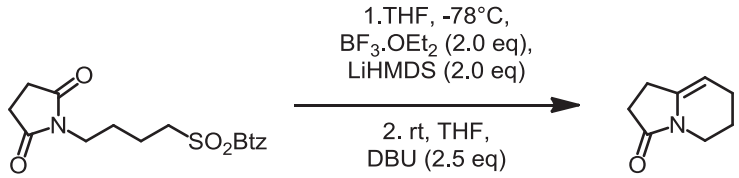


Schéma 119: Synthèse d'enamide à partir d'imide

La réaction fonctionne bien sur les différents types de substrats. Elle permet d'accéder à un motif comme indolizidine à partir des systèmes différents : un cycle de départ à 5 chaînons avec une chaîne alkyle à 4 carbones ou un cycle de départ à 6 chaînons avec une chaîne alkyle à 3 carbones (Schéma 120). Cette méthode est particulièrement efficace sur des substrats dont le cycle de départ est fonctionnalisé. En général, la présence des groupements sur les cycles de départ donne moins de reconversion vers le substrat. Ainsi, on peut classer les substrats en deux groupes : les substrats qui donnent peu ou pas de reconversion et les substrats qui donnent la reconversion.

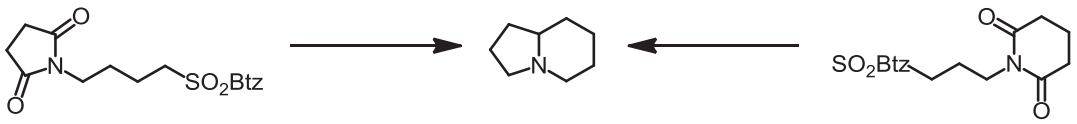


Schéma 120: Voies de synthèses possibles pour le motif indolizidine par l'extension de la réaction de Julia-Kocienski intramoléculaire sur les imides

Durant notre étude, deux nouvelles réactions ont été découvertes : la formation des vinylsulfones et la réaction que l'on appelle « activation du THF ».

Pour la formation des vinylsulfones, les substrats ne donnent pas les produits souhaités avec des rendements comparables lors de la première optimisation. Ainsi, différentes conditions ont été développées. Nous avons déterminé différentes conditions selon les catégories de substrats. Cela nous offre par ailleurs une flexibilité de conditions en fonction des groupements sur les substrats. Ainsi, pour les substrats simples, une réaction en une étape est envisageable, alors que pour les substrats dont les groupements fonctionnels ne favorisent

pas la formation des *N*-acyliminium, une réaction en deux étapes avec des conditions plus drastiques est nécessaire.

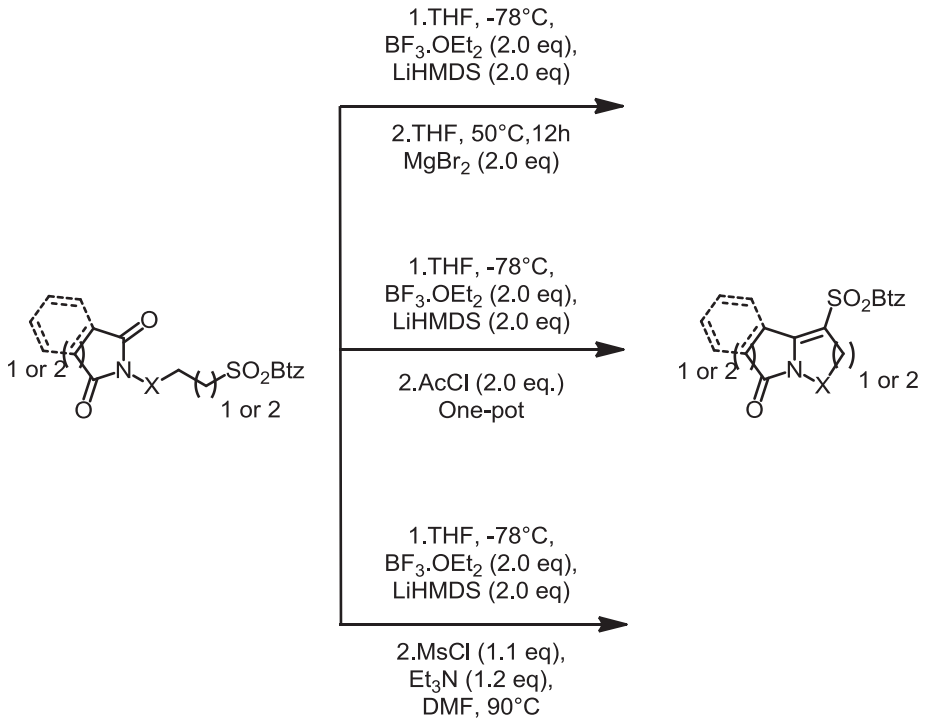


Schéma 121: Différents conditions pour les synthèses de vinylsulfones

La réaction que l'on appelle « activation du THF » fait intervenir des sulfones avec des solvants oxygénés pour donner des produits couplages entre les hétérocycles et les solvants. D'après la littérature, ce couplage est souvent réalisé en présence des métaux. Nous avons développés un couplage radicalaire sans utilisation de métaux. Toutefois, les résultats expérimentaux montrent que cette réaction est substrat-dépendante. Ainsi, entre le 1,4-dioxane, le tétrahydrofurane ou l'éthanol des conditions réactionnelles peuvent varier.

Dans le but d'approfondir nos connaissances sur la réaction de Julia-Kocienksi intramoléculaires sur les imides, une étude mécanistique a été réalisée. Les études mécanistiques réalisées en collaboration avec Dr. Lionel Perrin nous ont permis d'avoir une compréhension plus importante sur nos résultats. Pour la réaction de Julia-Kocienski sur les imides, les calculs montrent que la stéréosélectivité de l'addition nucléophile intramoléculaire sur les imides cycliques de l'anion en α des sulfones est influencée par la présence de groupements sur les imides cycliques. Ce résultat est intéressant puisque selon les calculs un seul des deux diastéréoisomères de l'hémiaminal peut donner l'énamide souhaité. Cela pourrait expliquer la reconversion importante observée dans certains cas. Pour la formation des vinylsulfones, les calculs nous avons permis d'expliquer la faible réactivité de certains

héminaminals. Partant de l'hypothèse d'un mécanisme cationique avec la formation des *N*-acyliminiums, les calculs montrent que la formation difficile de ces derniers pourrait être le facteur limitant de cette réaction.

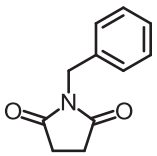
Afin d'illustrer notre extension de la réaction de Julia-Kocienski intramoléculaire sur les imides et dans la thématique de notre équipe concernant la synthèse de molécules naturelles ou de leurs analogues, nous avons commencé la synthèse d'un analogue *oxo* du FR901483. Jusqu'à présent, seuls les substrats qui portent des chaînes d'alkyles simples ont été étudiés. Cette synthèse va nous permettre d'étudier l'effet des groupements sur la chaîne d'alkyle. Durant notre étude, nous avons observé certaines réactivités non communes de certains groupements fonctionnels. Cette anomalie pourrait être due à des interactions entre ces groupements dans un espace atomique relativement restreint. Ainsi, l'utilisation des méthodes alternatives à celles trouvées dans la littérature a été nécessaire. Il sera intéressant de pouvoir un jour déterminer ces interactions sur un autre modèle et donc de proposer des conditions propres à ce modèle.

L'extension de la réaction de Julia-Kocienski intramoléculaire sur les imides ouvre de nouvelles perspectives pour la synthèse des alcaloïdes. En effet, les motifs « -Izidines » sont présents dans beaucoup de familles d'alcaloïdes. On peut facilement trouver ces motifs non seulement dans les alcaloïdes de types pyrrolizidine, indolizidine, ou quinolizidine mais aussi dans d'autres types tels que les cylindricines, les lycopodiums, ou les alcaloïdes non classés comme le FR901483. La synthèse d'un analogue *oxo* sera poursuivie, il sera intéressant d'étudier l'effet des groupements sur la chaîne d'alkyle. D'après différentes perspectives présentées dans le Chapitre 4, il devrait être possible de raccourcir la synthèse ainsi d'étudier la régiosélectivité de la réaction de Julia-Kocienski intramoléculaire. Enfin, si le FR901483 et son analogue *oxo*, pouvaient être obtenus, il serait intéressant de comparer leurs activités biologiques.

Experimental Section

Unless otherwise noted, all experiments were performed under argon. All solvents were distilled from the appropriate drying agents, or purchased from Acros (Sure-Seal bottle), or purified using a Solvent Purification System from Innovative Technology. All reactions were monitored by thin layer chromatography (Macherey-Nagel). TLC plates were visualized by exposure to UV light or revealed using H_2SO_4 (10%) in ethanol. All commercially available chemicals were used without further purification. Macherey-Nagel silica gel 60 (particle size 40-63 μm) was used for flash column chromatography. ^{1}H, ^{13}C NMR spectra were reported in ppm and were recorded on Avance Bruker (300 and 400 MHz) instruments in commercial $CDCl_3$ or d_6-DMSO. Infrared spectra were taken on a Thermo Scientific Nicolet iS10 FT-IR spectrometer and are reported in reciprocal centimeters (cm^{-1}). High-resolution mass spectra were measured under electrospray ionization. Melting points were obtained on a Büchi melting point B-540 apparatus and are uncorrected. Optical rotations were measured on Perkin Elmer 343-Polarimeter in a 1 mL micro cuvette (cell length 100 mm).

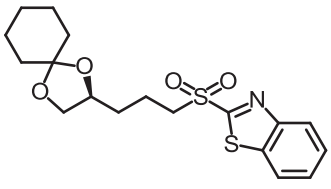
1-benzylpyrrolidine-2,5-dione (144)



A mixture of succinimide (2.0 g, 20.2 mmol), benzyl bromide (2.6 mL, 22.2 mmol) and anhydrous potassium carbonate (3.35 g, 24.2 mmol) was stirred at room temperature in anhydrous acetone (30 mL) for 12h, and gave a fine white precipitate of potassium bromide. The mixture was filtered and the acetone was evaporated to give a pale orange solid which was recrystallised from ethyl acetate/light petroleum ether to give N-benzylsuccinimide as white solid (3.0 g, 78%)

^{1}H NMR (CDCl3) d 7.45–7.10 (m, 5H), 4.61 (s, 2H), 2.64 (s, 4H)

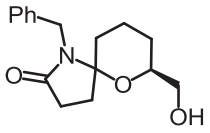
(*S*)-2-((3-(1,4-dioxaspiro[4.5]decan-2-yl)propyl)sulfonyl)benzo[*d*]thiazole (146)



The compound was prepared by M. Samuel Habib and M. Thibault Alle from the commercially available 1,2:5,6-di-*O*-cyclohexylidene-*D*-mannitol

^{1}H NMR (CDCl3, 300 MHz), δ 1.37-1.38 (m, 2H), 1.53-1.61 (m, 8H), 1.69-1.79 (m, 2H), 1.86-2.02 (m, 2H), 3.32-3.47 (m, 2H), 3.53 (dd, J = 7.0 and 7.7Hz, 1H), 4.02-4.17 (m, 2H), 7.30 (dt, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.40 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.85 (m, 1H).

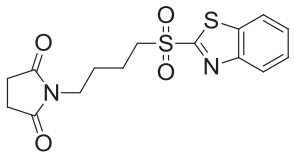
(7*S*)-1-benzyl-7-(hydroxymethyl)-6-oxa-1-azaspiro[4.5]decan-2-one



To a solution of compound **144** (41 mg, 0.22 mmol, 1.2 eq) and **146** (70 mg, 0.184 mmol, 1.0 eq) in THF (200 µL) at -78°C, was added $BF_3.OEt_2$ (46 µL, 0.37 mmol, 2.0 eq) and le LHMDS (370 µL, 0.37 mmol, 2.0 eq). The mixture was stirred at -78°C for 3h30. The reaction mixture was quenched with water. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (2 fois 2 mL). The combined organic layers were washed with brine (2 fois 2 mL), dried over Na_2SO_4 and evaporated under vacuum. The residue is dissolved in dry THF (200 µL) and DBU (46 µL, 0.37 mmol, 2.0 eq). The mixture was stirred at room temperature for 10 minutes. The solvent was evaporated. The crude was filtered over silica gel usign petroleum ether/ethyl acetate (8/2) as eluent to eliminate the unreacted sulfone and afford mixture **A** (30 mg) as a yellow oil. The mixture **A** (30 mg) of compound **144**and enamide was dissolved in MeOH, then APTS was added (2.0 mg, cat.). The mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The reaction was stopped with a saturated solution of $NaHCO_3$. The aqueous phase was extracted two times with dichloromethane. The combined organic phases were washed with saturated solution of $NaHCO_3$, dried over Na_2SO_4 and evaporated under vacuum. The crude product was chromatographed on silica gel using petroleum ether/ethyl acetate (1/1) as eluent to afford the pure product **148** (6 mg, 9% over two steps) as a colorless oil.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 – 7.19 (m, 5H), 4.58 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.52 (dd, *J* = 11.5, 3.1 Hz, 1H), 3.38 (dd, *J* = 11.5, 6.1 Hz, 1H), 2.68 – 2.26 (m, 3H), 1.96 – 1.52 (m, 5H), 1.51 – 1.39 (m, 2H).

1-(4-(benzo[*d*]thiazol-2-ylsulfonyl)butyl)pyrrolidine-2,5-dione (149)



To a solution of succinimide (2.00 g, 20.2 mmol) in acetone (80 mL) were added tributylammonium bromide (1.93 g, 6.0 mmol), 1,4-dibromobutane (7.17 mL, 60 mmol) and potassium carbonate (27.60 g, 200 mmol). The reaction mixture was stirred with a mechanical stirrer for 12 h; the complete consumption of the imide was monitored by TLC. The reaction mixture was then filtered through a fritted glass filter; the solid was washed with acetone. The solvent was evaporated; the crude mixture was filtered over silica gel with petroleum ether / ethyl acetate (1/0-7/3) to eliminate excess alkylating reagent. The resulting solution was concentrated to give a colorless oil **F** (3.293 g, 14.07 mmol). In a second round bottom flask, 2-mercaptobenzothiazol (2.35 g, 14.07 mmol) was dissolved in DMF (40 mL). Then at 0°C, sodium hydride (619 mg, 15.48 mmol) was added, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min. A solution of **F** (3.293 g, 14.07 mmol) in DMF (15 mL) was then added to the mixture at 0°C, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 12 h. After a careful hydrolysis with water, ethyl acetate was added. The two phases were separated; the aqueous phase was extracted 6 times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed 3 times with water, 2 times with brine and dried over $MgSO_4$. The solvent was evaporated, and the crude mixture was dissolved in ethanol (60 mL). Then a mixture of ammonium molybdate (914 mg, 0.74 mmol) in hydrogen peroxide (35% in water) (10.5 mL, 118.4 mmol) was added to the reaction mixture at 0°C. The reaction was carried out at room temperature for 12 h. After 12 h, a precipitate was formed; the mixture was filtered through a fritted glass filter. The solid was washed with water, cold ethanol and petroleum ether to give **149** as a white solid (3.1 g, 43%).

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.22 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 8.03 (dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.68 – 7.58 (m, 2H), 3.58 – 3.49 (m, 4H), 2.68 (s, 4H), 1.93 – 1.84 (m, 2H), 1.80 – 1.71 (m, 2H).

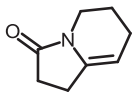
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 177.2, 165.7, 152.8, 136.9, 128.2, 127.8, 125.6, 122.5, 54.1, 37.8, 28.2, 26.3, 19.9.

IR (υ_{max}): 2970, 2956, 2932, 1769, 1690, 1467, 1406, 1325, 1314, 1216, 1144, 1073, 1054, 1025, 850, 815, 764, 733, 636, 622 cm^{-1}.

HRMS (ESI) Calcd. for $[M+Na]^+$: $C_{15}H_{16}N_2NaO_4S_2$: 375.0444. Found: 375.0447.

Mp: 150-152°C.

1,2,6,7-tetrahydroindolizin-3(5*H*)-one (150)



To a solution of **149** (279 mg, 0.79 mmol) in THF (24 mL) at -78°C, was added boron trifluoride diethyl etherate (0.2 mL, 1.6 mmol) and lithium bis(trimethylsilyl)amide (1.0 M in Toluene) (1.6 mL, 1.6 mmol). The mixture was stirred at -78°C for 30 minutes. A phosphate buffer solution pH = 7.0 was added (3 mL) at -78°C and the mixture was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated under vacuum. The residue is dissolved in dry THF (24 mL) and DBU (0.3 mL, 2.01 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 10 minutes. A phosphate buffer solution pH = 7.0 was added (3 mL) at -78°C and the mixture was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated under vacuum. The crude product was chromatographed on silica gel using petroleum ether/ethyl acetate (5/5) as eluent to afford the pure compound **150** (59 mg, 55%) as a colorless oil.

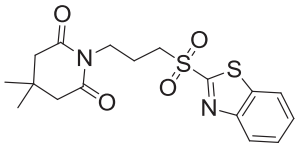
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.67 (br, s, 1H), 3.53 – 3.43 (m, 2H), 2.63 – 2.53 (m, 2H), 2.45 – 2.36 (m, 2H), 2.09 – 2.01 (m, 2H), 1.78 – 1.66 (m, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 174.5, 138.2, 97.7, 39.0, 29.2, 22.6, 21.4, 20.5.

IR (υ_{max}): 2933, 2871, 2849, 1700, 1660, 1652, 1446, 1409, 1330, 1278, 1204, 1150 cm^{-1}.

HRMS (ESI) Calcd. for $[M+H]^+$: $C_8H_{12}NO$: 138.0913. Found: 138.0910.

1-(3-(benzo[*d*]thiazol-2-ylsulfonyl)propyl)-4,4-dimethylpiperidine-2,6-dione (156)



To a solution of 3,3-dimethylglutarimide (2.80 g, 19.86 mmol) in acetone (80 mL) were added tributylammonium bromide (1.94 g, 6.02 mmol), 1,3-dibromopropane (12 mL, 49.26 mmol) and potassium carbonate (37.7 g, 272.77 mmol). The reaction mixture was stirred with a mechanical stirrer for 12 h; the complete consumption of the imide was monitored by TLC. The reaction mixture was then filtered through a fritted glass filter; the solid was washed with acetone. The solvent was evaporated; the crude mixture was filtered over silica gel with petroleum ether / ethyl acetate (1/0-7/3) to eliminate excess alkylating reagent. The resulting

solution was concentrated to give a colorless oil **A**. In a second round bottom flask, 2-mercaptobenzothiazole (3.32 g, 19.86 mmol) was dissolved in DMF (50 mL). Then at 0°C, sodium hydride (874 mg, 21.85 mmol) was added, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min. A solution of **A** in DMF (50 mL) was then added to the mixture at 0°C, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 12 h. After a careful hydrolysis with water, ethyl acetate was added. The two phases was separated; the aqueous phase was extracted 6 times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed 3 times with water, 2 times with brine and dried over $MgSO_4$. The solvent was evaporated, and the crude mixture was dissolved in ethanol (80 mL). Then a mixture of ammonium molybdate (1.226 g, 0.993 mmol) in hydrogen peroxide (13.6 mL, 159 mmol) was added to the reaction mixture at 0°C. The reaction was carried out at room temperature for 12 h. After 12 h, a precipitate was formed; the mixture was filtered through a fritted glass filter. The solid was washed with water, cold ethanol and petroleum ether to give **156** as a white solid (6.6 g, 87%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.18 (dd, *J* = 7.1, 1.6 Hz, 1H), 8.00 (dd, *J* = 7.3, 2.1 Hz, 1H), 7.67 – 7.53 (m, 2H), 3.90 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.57 – 3.48 (m, 2H), 2.48 (s, 4H), 2.18 – 2.06 (m, 2H), 1.05 (s, 6H).

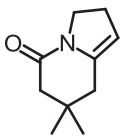
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl3) δ 172.1, 165.5, 152.8, 136.9, 128.2, 127.8, 125.6, 122.5, 52.8, 46.3, 37.7, 29.3, 27.8, 21.5.

IR (υ_{max}): 2956, 2926, 2874, 1717, 1666, 1466, 1421, 1360, 1343, 1328, 1297, 1148, 1122, 1024, 765, 626, 560 cm^{-1}.

HRMS (ESI) Calcd. for $[M+Na]^+$: $C_{17}H_{20}N_2NaO_4S_2$: 403.0757. Found: 403.0770.

Mp: 141-145°C.

7,7-dimethyl-2,3,7,8-tetrahydroindolizin-5(6*H*)-one (157)



To a solution of **156** (300 mg, 0.79 mmol) in THF (24 mL) at -78°C, was added boron trifluoride diethyl etherate (0.2 mL, 1.6 mmol) and lithium bis(trimethylsilyl)amide (1.0 M in Toluene) (1.6 mL, 1.6 mmol). The mixture was stirred at -78°C for 30 minutes. A phosphate buffer solution pH = 7.0 was added (3 mL) at -78°C and the mixture was extracted three times

with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated under vacuum. The residue is dissolved in dry THF (24 mL) and DBU (0.3 mL, 2.01 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 10 minutes. A phosphate buffer solution pH = 7.0 was added (3mL) at -78°C and the mixture was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated under vacuum. The crude product was chromatographed on silica gel using petroleum ether/EtOAc (2/3) as eluent to afford the pure 7,7-dimethyl-2,6,7,8-tetrahydroindolizin-5(3H)-one **157** (105 mg, 79%) as a colorless oil.

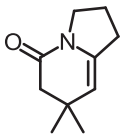
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.87 (br, s 1H), 3.82 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 2.58 – 2.49 (m, 2H), 2.20 (s, 4H), 0.95 (s, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 166.7, 139.0, 106.1, 45.8, 44.2, 36.8, 30.4, 27.7, 27.1.

IR (υ_{max}): 2956, 2931, 2896, 2871, 1722, 1667, 1435, 1391, 1353, 1270, 1247, 1018 cm^{-1}.

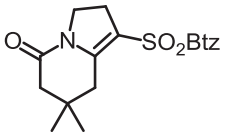
HRMS (ESI) Calcd. for $[M+Na]^+$: $C_{10}H_{15}NNaO$: 188.1046. Found: 188.1041.

7,7-dimethyl-2,3,6,7-tetrahydroindolizin-5(1*H*)-one (158)



^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.71 (br, s, 1H), 3.63 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.59 – 2.46 (m, 2H), 2.28 (s, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.03 (s, 6H).

1-(benzo[*d*]thiazol-2-ylsulfonyl)-7,7-dimethyl-2,3,7,8-tetrahydroindolizin-5(6*H*)-one (160)



To a solution of **156** (300 mg, 0.79 mmol) in THF (24 mL) at -78°C, was added boron trifluoride diethyl etherate (0.2 mL, 1.6 mmol) and lithium bis(trimethylsilyl)amide (1.0 M in Toluene) (1.6 mL, 1.6 mmol). The mixture was stirred at -78°C for 30 minutes. A phosphate buffer solution pH = 7.0 was added (3 mL) at -78°C and the mixture was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated under vacuum. The residue is dissolved in dry THF (24 mL) and $MgBr_2$ (291

mg, 1.58 mmol) was added. The mixture was stirred overnight at 50°C. A phosphate buffer solution pH = 7.0 was added (3 mL) at -78°C and the mixture was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated under vacuum. The crude product was chromatographed on silica gel using petroleum ether/ethyl acetate (4/6) as eluent to afford the pure compound **160** (261 mg, 92%) as a white solid.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 – 8.15 (m, 1H), 8.01 – 7.96 (m, 1H), 7.65 – 7.52 (m, 2H), 3.94 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.07 – 2.94 (m, 4H), 2.34 (s, 2H), 1.06 (s, 6H).

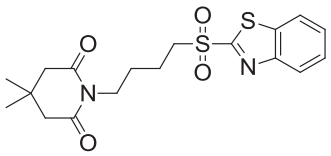
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 168.3, 167.5, 155.0, 153.0, 136.9, 127.9, 127.7, 125.5, 122.4, 113.0, 45.8, 44.4, 35.9, 31.4, 27.8, 27.2.

IR (υ_{max}): 2954, 2948, 2925, 1680, 1602, 1465, 1389, 1339, 1321, 1291, 1281, 1274, 1149, 1106, 1083, 774, 732, 605 cm^{-1}.

HRMS (ESI) Calcd. for $[M+H]^+$: $C_{17}H_{19}N_2O_3S_2$: 363.0832. Found: 363.0822.

Mp: 154-156 °C.

1-(4-(benzo[*d*]thiazol-2-ylsulfonyl)butyl)-4,4-dimethylpiperidine-2,6-dione (161)



To a solution of 3,3-dimethylglutarimide (2.80 g, 19.86 mmol) in acetone (56 mL) were added tributylammonium bromide (1.94 g, 6.02 mmol), 1,4-dibromobutane (7.11 mL, 60 mmol) and potassium carbonate (37.7g, 272.77 mmol). The reaction mixture was stirred with a mechanical stirrer for 12 h; the complete consumption of the imide was monitored by TLC. The reaction mixture was then filtered through a fritted glass filter; the solid was washed with acetone. The solvent was evaporated; the crude mixture was filtered over silica gel with petroleum ether / ethyl acetate (1/0-7/3) to eliminate excess alkylating reagent. The resulting solution was concentrated to give a colorless oil **B** (4.904 g, 17.83 mmol). In a second round bottom flask, 2-mercaptobenzothiazole (3.32 g, 19.86 mmol) was dissolved in DMF (50 mL). Then at 0°C, sodium hydride (893 mg, 22.32 mmol) was added, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min. A solution of **B** (4.904 g, 17.83 mmol) in DMF (50 mL) was then added to the mixture at 0°C, the reaction mixture was stirred at room temperature for 12 h. After a careful hydrolysis with water, ethyl acetate was added. The two

phases were separated; the aqueous phase was extracted 6 times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed 3 times with water, 2 times with brine and dried over $MgSO_4$. The solvent was evaporated, and the crude mixture was dissolved in ethanol (80 mL). Then a mixture of ammonium molybdate (1.226 g, 0.993 mmol) in hydrogen peroxide (35% in water) (13.6 mL, 159 mmol) was added to the reaction mixture at 0°C. The reaction was carried out at room temperature for 12 h. After 12 h, a precipitate was formed; the mixture was filtered through a fritted glass filter. The solid was washed with water, cold ethanol and petroleum ether to give **161** as a white solid (4.8 g, 61%).

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.22 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.67 – 7.57 (m, 2H), 3.76 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.58 – 3.51 (m, 2H), 2.45 (s, 4H), 1.93 – 1.82 (m, 2H), 1.73 - 1.63 (m, 2H), 1.02 (s, 6H).

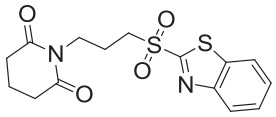
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 172.0, 165.8, 152.9, 137.0, 128.2, 127.8, 125.7, 122.5, 54.3, 46.4, 38.4, 29.2, 27.8, 26.6, 20.1.

IR (υ_{max}): 2953, 2909, 2869, 1717, 1659, 1467, 1394, 1352, 1320, 1292, 1238, 1143, 1129, 1083, 1021, 886, 787, 754, 724, 623, 607, 590 cm^{-1}.

HRMS (ESI) Calcd. for $[M+Na]^+$: $C_{18}H_{22}N_2NaO_4S_2$: 417.0913. Found: 417.0924.

Mp: 108-110°C.

1-(3-(benzo[*d*]thiazol-2-ylsulfonyl)propyl)piperidine-2,6-dione (162)



To a solution of glutarimide (5.00 g, 44.25 mmol) in acetone (177 mL) were added tributylammonium bromide (4.30 g, 13.39 mmol), 1,3-dibromopropane (13.50 mL, 133 mmol) and potassium carbonate (61.15 g, 442 mmol). The reaction mixture was stirred with a mechanical stirrer for 12 h; the complete consumption of the imide was monitored by TLC. The reaction mixture was then filtered through a fritted glass filter; the solid was washed with acetone. The solvent was evaporated; the crude mixture was filtered over silica gel with petroleum ether / ethyl acetate (1/0-7/3) to eliminate excess alkylating reagent. The resulting solution was concentrated to give a colorless oil **C** (10.189 g, 43.5 mmol). In a second round bottom flask, 2-mercaptobenzothiazole (8.0 g, 47.8 mmol) was dissolved in DMF (107 mL). Then at 0°C, sodium hydride (1.9 g, 47.5 mmol) was added, and the reaction mixture was

stirred at room temperature for 30 min. A solution of **C** (10.189 g, 43.5 mmol) in DMF (107 mL) was then added to the mixture at 0°C, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 12 h. After a careful hydrolysis with water, ethyl acetate was added. The two phases were separated;the aqueous phase was extracted 6 times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed 3 times with water, 2 times with brine and dried over $MgSO_4$. The solvent was evaporated, and the crude mixture was dissolved in ethanol (177 mL). Then a mixture of ammonium molybdate (2.7 g, 2.2 mmol) in hydrogen peroxide (35% in water) (30 mL, 350 mmol) was added to the reaction mixture at 0°C. The reaction was carried out at room temperature for 12 h. After 12 h, a precipitate was formed; the mixture was filtered through a fritted glass filter. The solid was washed with water, cold ethanol and petroleum ether to give **162** as a white solid (11.5 g, 73%).

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.21 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.67 – 7.55 (m, 2H), 3.91 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.59 – 3.51 (m, 2H), 2.64 (t, *J* = 6.6 Hz, 4H), 2.18 – 2.08 (m, 2H), 1.99 – 1.90 (m, 2H).

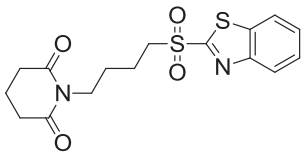
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 172.7, 165.6, 152.8, 136.9, 128.2, 127.8, 125.6, 122.5, 52.8, 37.8, 32.8, 21.5, 17.1.

IR (υ_{max}): 2973, 2927, 2911, 1716, 1666, 1470, 1352, 1328, 1298, 1165, 1147, 1127, 1038, 1022, 769, 628 cm^{-1}.

HRMS (ESI) Calcd. for $[M+Na]^+$: $C_{15}H_{16}N_2NaO_4S_2$: 375.0444. Found: 375.0455.

Mp: 140-144°C.

1-(4-(benzo[*d*]thiazol-2-ylsulfonyl)butyl)piperidine-2,6-dione (163)



To a solution of glutarimide (5.00 g, 44.25 mmol) in acetone (177 mL) were added tributylammonium bromide (4.30 g, 13.39 mmol), 1,4-dibromobutane (16.00 mL, 134. mmol) and potassium carbonate (61.15 g, 443 mmol). The reaction mixture was stirred with a mechanical stirrer for 12 h; the complete consumption of the imide was monitored by TLC. The reaction mixture was then filtered through a fritted glass filter; the solid was washed with acetone. The solvent was evaporated; the crude mixture was filtered over silica gel with petroleum ether / ethyl acetate (1/0-7/3) to eliminate excess alkylating reagent. The resulting

solution was concentrated to give a colorless oil **D** (9.754 g, 39.33 mmol). In a second round bottom flask, 2-mercaptobenzothiazole (7.23 g, 43.3 mmol) was dissolved in DMF (97 mL). Then at 0°C, sodium hydride (1.73 g, 43.3 mmol) was added, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min. A solution of **D** (9.754 g, 39.33 mmol) in DMF (97 mL) was then added to the mixture at 0°C, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 12 h. After a careful hydrolysis with water, ethyl acetate was added. The two phases were separated; the aqueous phase was extracted 6 times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed 3 times with water, 2 times with brine and dried over $MgSO_4$. The solvent was evaporated, and the crude mixture was dissolved in ethanol (157 mL). Then a mixture of ammonium molybdate (2.4 g, 1.9 mmol) in hydrogen peroxide (35% in water) (27 mL, 315 mmol) was added to the reaction mixture at 0°C. The reaction was carried out at room temperature for 12 h. After 12 h, a precipitate was formed; the mixture was filtered through a fritted glass filter. The solid was washed with water, cold ethanol and petroleum ether to give **163** as a white solid (9.0 g, 62%).

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.21 (dd, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J* = 7.1, 1.6 Hz, 1H), 7.66 – 7.56 (m, 2H), 3.74 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.58 – 3.49 (m, 2H), 2.59 (t, *J* = 6.6 Hz, 4H), 1.93 – 1.80 (m, 4H), 1.71 – 1.62 (m, 2H).

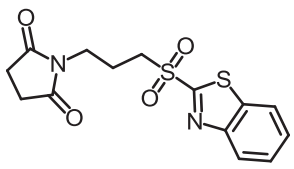
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 172.6, 165.7, 152.8, 136.9, 128.1, 127.8, 125.6, 122.5, 54.3, 38.4, 32.8, 26.6, 19.9, 17.2.

IR (υ_{max}): 2946, 2923, 2853, 1711, 1660, 1468, 1422, 1355, 1324, 1290, 1143, 765, 732, 606, 589, 553 cm^{-1}.

HRMS (ESI) Calcd. for $[M+Na]^+$: $C_{16}H_{18}N_2NaO_4S_2$: 389.0600. Found: 389.0611.

Mp: 99-100°C.

1-(3-(benzo[*d*]thiazol-2-ylsulfonyl)propyl)pyrrolidine-2,5-dione (164)



To a solution of succinimide (2.00 g, 20.2 mmol) in acetone (80 mL) were added tributylammonium bromide (1.93 g, 6.0 mmol), 1,3-dibromopropane (6.1 mL, 60 mmol) and potassium carbonate (27.6 g, 200 mmol). The reaction mixture was stirred with a mechanical stirrer for 12 h; the complete consumption of the imide was monitored by TLC. The reaction

mixture was then filtered through a fritted glass filter; the solid was washed with acetone. The solvent was evaporated; the crude mixture was filtered over silica gel with petroleum ether / ethyl acetate (1/0-7/3) to eliminate excess alkylating reagent. The resulting solution was concentrated to give a colorless oil **E** (3.325 g, 15.11mmol). In a second round bottom flask, 2-mercaptobenzothiazol (2.53 g, 15.11 mmol) was dissolved in DMF (38 mL). Then at 0°C, sodium hydride (665 mg, 16.62 mmol) was added, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min. A solution of **E** (3.325 g, 15.11 mmol) in DMF (38 mL) was then added to the mixture at 0°C, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 12 h. After a careful hydrolysis with water, ethyl acetate was added. The two phases were separated; the aqueous phase was extracted 6 times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed 3 times with water, 2 times with brine and dried over $MgSO_4$. The solvent was evaporated, and the crude mixture was dissolved in ethanol (80 mL). Then a mixture of ammonium molybdate (809 mg, 0.66 mmol) in hydrogen peroxide (35% in water) (9.00 mL, 104.7 mmol) was added to the reaction mixture at 0°C. The reaction was carried out at room temperature for 12 h. After 12 h, a precipitate was formed; the mixture was filtered through a fritted glass filter. The solid was washed with water, cold ethanol and petroleum ether to give **164** as a white solid (2.8 g, 41%).

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.21 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 8.02 (dd, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.67 – 7.58 (m, 2H), 3.67 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.59 – 3.52 (m, 2H), 2.72 (s, 4H), 2.23 – 2.15 (m, 2H).

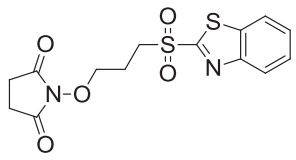
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 177.3, 165.4, 152.8, 136.9, 128.3, 127.9, 125.6, 122.5, 52.6, 37.2, 28.3, 21.3.

IR (υ_{max}): 2964, 2943, 2924, 1769, 1691, 1463, 1438, 1400, 1392, 1358, 1310, 1283, 1254, 1203, 1139, 1080, 1045, 1024, 768, 759 cm^{-1}.

HRMS (ESI) Calcd. for $[M+Na]^+$: $C_{14}H_{14}N_2NaO_4S_2$: 361.0287. Found: 361.0295.

Mp: 189-190°C.

1-(3-(benzo[*d*]thiazol-2-ylsulfonyl)propoxy)pyrrolidine-2,5-dione (165)



To a solution of *N*-hydroxysuccinimide (2.30 g, 20.0 mmol) in acetone (80 mL) were added tributylammonium bromide (1.93 g, 6.0 mmol), 1,3-dibromopropane (6.1 mL, 60 mmol) and

potassium carbonate (27.6 g, 200 mmol). The reaction mixture was stirred with a mechanical stirrer for 12 h; the complete consumption of the imide was monitored by TLC. The reaction mixture was then filtered through a fritted glass filter; the solid was washed with acetone. The solvent was evaporated; the crude mixture was filtered over silica gel with petroleum ether / ethyl acetate (1/0-7/3) to eliminate excess alkylating reagent. The resulting solution was concentrated to give a colorless oil **G** (4.4 g, 18.8 mmol). In a second round bottom flask, 2-mercaptobenzothiazol (3.25 g, 19.47 mmol) was dissolved in DMF (50 mL). Then at 0°C, sodium hydride (856 mg, 21.41 mmol) was added, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min. A solution of **G** (4.4 g, 18.8 mmol) in DMF (50 mL) was then added to the mixture at 0°C, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 12 h. After a careful hydrolysis with water, ethyl acetate was added. The two phases were separated; the aqueous phase was extracted 6 times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed 3 times with water, 2 times with brine and dried over Mg SO_4. The solvent was evaporated, and the crude mixture was dissolved in ethanol (70 mL). Then a mixture of ammonium molybdate (809 mg, 0.66 mmol) in hydrogen peroxide (35% in water) (9.00 mL, 104.7 mmol) was added to the reaction mixture at 0°C. The reaction was carried out at room temperature for 12 h. After 12 h, a precipitate was formed; the mixture was filtered through a fritted glass filter. The solid was washed with water, cold ethanol and petroleum ether to give **165** as a white solid (3.5 g, 50%).

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.22 (dd, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 8.02 (dd, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.67 – 7.57 (m, 2H), 4.26 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.89 – 3.82 (m, 2H), 2.69 (s, 4H), 2.36 – 2.28 (m, 2H).

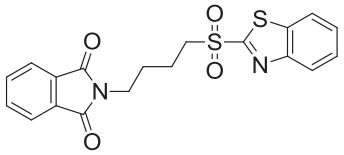
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 171.1, 165.5, 152.8, 137.0, 128.3, 127.8, 125.7, 122.5, 74.9, 51.6, 25.5, 21.9.

IR (υ_{max}): 2971, 2926, 1783, 1714, 1471, 1406, 1327, 1315, 1296, 1218, 1147, 1083, 965, 760, 731, 640 cm^{-1}.

HRMS (ESI) Calcd. for $[M+Na]^+$: $C_{14}H_{14}N_2NaO_5S_2$: 377.0236. Found: 377.0248.

Mp: 143-144°C

2-(4-(benzo[*d*]thiazol-2-ylsulfonyl)butyl)isoindoline-1,3-dione (166b)



To a solution of phtalimide (5.00 g, 33.98 mmol) in acetone (136 mL) were added tributylammonium bromide (3.31 g, 10.28 mmol), 1,4-dibromobutane (12.18 mL, 101.93 mmol) and potassium carbonate (46.89 g, 339 mmol). The reaction mixture was stirred with a mechanical stirrer for 12 h; the complete consumption of the imide was monitored by TLC. The reaction mixture was then filtered through a fritted glass filter; the solid was washed with acetone. The solvent was evaporated; the crude mixture was filtered over silica gel with petroleum ether / ethyl acetate (1/0-7/3) to eliminate excess alkylating reagent. The resulting solution was concentrated to give a colorless oil **H** (8.695 g, 30.83 mmol). In a second round bottom flask, 2-mercaptobenzothiazol (5.48 g, 32.81 mmol) was dissolved in DMF (74 mL). Then at 0°C, sodium hydride (1.31 g, 32.81 mmol) was added, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min. A solution of **H** (8.404 g, 29.8 mmol) in DMF (74 mL) was then added to the mixture of second flask at 0°C, the reaction mixture was stirred at room temperature for 12 h. After a careful hydrolysis with water, ethyl acetate was added. The two phases were separated; the aqueous phase was extracted 6 times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed 3 times with water, 2 times with brine and dried over $MgSO_4$. The solvent was evaporated, and the crude mixture was dissolved in ethanol (120 mL) and dichloromethane (40 mL). Then a mixture of ammonium molybdate (2.00 g, 1.62 mmol) in hydrogen peroxide (35% in water) (20.50 mL, 239.05 mmol) was added to the reaction mixture at 0°C. The reaction was carried out at room temperature for 12 h. After 12 h, the reaction was quenched carefully at 0°C with sodium thiosulfate, dichloromethane was added. The two phases were separated; the aqueous phase was extracted 5 times with dichloromethane. The combined organic layers was washed 3 times with water, 3 times with sodium thiosulfate, 1 time with brine and dried over $MgSO_4$. The solid was washed with water, cold ethanol and petroleum ether to give **166b** as a white solid (9.9 g, 73%)

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.19 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 8.02 (dd, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 5.6, 3.0 Hz, 2H), 7.70 (dd, *J* = 5.6, 3.0 Hz, 2H), 7.66 – 7.57 (m, 2H), 3.70 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.62 – 3.56 (m, 2H), 2.00 – 1.82 (m, 4H).

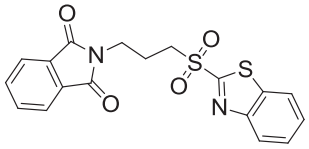
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 168.4, 165.7, 152.8, 136.9, 134.2, 132.0, 128.2, 127.8, 125.7, 123.5, 122.5, 54.1, 36.9, 27.2, 19.9.

IR (υ_{max}): 3063, 2972, 2929, 2873, 1765, 1702, 1465, 1398, 1377, 1326, 1147, 1031, 760, 718, 635 cm^{-1}.

HRMS (ESI) Calcd. for $[M+Na]^+$: $C_{19}H_{16}N_2NaO_4S_2$: 423.0444. Found: 423.0449.

Mp: 143-145°C.

2-(3-(benzo[*d*]thiazol-2-ylsulfonyl)propyl)isoindoline-1,3-dione (166a)



The compound was prepared by Dr. David Gueyrard from the commercially available *N*-(3-Bromopropyl)phthalimide

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.13 (dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 8.00 (dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 5.5, 3.0 Hz, 2H), 7.73 (dd, J = 5.5, 3.1 Hz, 2H), 7.65 – 7.55 (m, 2H), 3.84 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.65 – 3.54 (m, 2H), 2.33 – 2.25 (m, 2H).

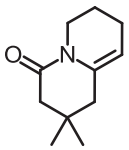
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 168.2, 165.4, 152.8, 136.9, 134.4, 131.9, 128.2, 127.8, 125.6, 123.6, 122.5, 52.6, 36.3, 22.3.

IR (υ_{max}): 3091, 2923, 1770, 1708, 1433, 1399, 1379, 1323, 1306, 1297, 1187, 1142, 1127, 1110, 1052, 768, 724, 708 cm^{-1}.

HRMS (ESI) Calcd. for $[M+Na]^+$: $C_{18}H_{14}N_2NaO_4S_2$: 409.0287. Found: 409.0292.

Mp: 163-164°C.

2,2-dimethyl-2,3,7,8-tetrahydro-1H-quinolizin-4(6*H*)-one (167)



To a solution of **161** (312 mg, 0.79 mmol) in THF (24 mL) at -78°C, was added boron trifluoride diethyl etherate (0.2 mL, 1.6 mmol) and lithium bis(trimethylsilyl)amide (1.0 M in Toluene) (1.6 mL, 1.6 mmol). The mixture was stirred at -78°C for 30 minutes. A phosphate buffer solution pH = 7.0 was added (3 mL) at -78°C and the mixture was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated under vacuum. The residue is dissolved in dry THF (24 mL) and DBU (0.3 mL, 2.01 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 10 minutes. A phosphate buffer solution pH = 7.0 was added (3 mL) at -78°C and the mixture was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated under vacuum. The crude product was chromatographed twice

on silica gel using petroleum ether/ethyl acetate (4/6) as eluent to afford the pure compound **167** (86 mg, 60%) as a colorless oil.

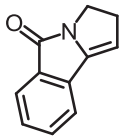
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.73 (br, s, 1H), 3.75 – 3.67 (m, 2H), 2.29 (s, 2H), 2.16 (s, 2H), 2.09 – 2.00 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 0.96 (s, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 168.1, 134.3, 105.3, 46. 7, 43.4, 40.3, 29.2, 27.6, 22.5, 21.7.

IR (υ_{max}): 2953, 2933, 2893, 2869, 1705, 1676, 1469, 1376, 1263, 1253, 1166, 750, 619 cm^{-1}.

HRMS (ESI) Calcd. for $[M+Na]^+$: $C_{11}H_{17}NNaO$: 202.1202. Found: 202.1199.

2H-pyrrolo[2,1-a]isoindol-5(3*H*)-one (168)



To a solution of **166a** (306 mg, 0.79 mmol) in THF (24 mL) at -78°C, was added boron trifluoride diethyl etherate (0.2 mL, 1.6 mmol) and lithium bis(trimethylsilyl)amide (1.0 M in Toluene) (1.6 mL, 1.6 mmol). The mixture was stirred at -78°C for 30 minutes. A phosphate buffer solution pH = 7.0 was added (3 mL) at -78°C and the mixture was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated under vacuum. The residue is dissolved in dry THF (24 mL) and DBU (0.3 mL, 2.01 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 10 minutes. A phosphate buffer solution pH = 7.0 was added (3 mL) at -78°C and the mixture was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated under vacuum. The crude product was chromatographed on silica gel using petroleum ether/ethyl acetate (6/4) as eluent to afford the pure compound **168** (90 mg, 67%) as a colorless oil.

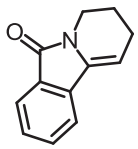
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.45 (m, 2H), 5.72 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.89 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 3.16 (td, *J* = 7.8, 3.0 Hz, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162.9, 141.8, 136.6, 130.8, 130.3, 129.3, 123.2, 121.6, 106.0, 40.0, 34.9.

IR (υ_{max}): 2957, 1771, 1704, 1467, 1440, 1494, 1366, 1236 cm^{-1}.

HRMS (ESI) Calcd. for $[M+Na]^+$: $C_{11}H_9NNaO$: 194.0576. Found: 194.0570.

3,4-dihydropyrido[2,1-a]isoindol-6(2*H*)-one (169)



To a solution of **166b** (314 mg, 0.79 mmol) in THF (24 mL) at -78°C, was added boron trifluoride diethyl etherate (0.2 mL, 1.6 mmol) and lithium bis(trimethylsilyl)amide (1.0 M in Toluene) (1.6 mL, 1.6 mmol). The mixture was stirred at -78°C for 30 minutes. A phosphate buffer solution pH = 7.0 was added (3 mL) at -78°C and the mixture was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated under vacuum. The residue is dissolved in dry THF (24 mL) and DBU (0.3 mL, 2.01 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 10 minutes. A phosphate buffer solution pH = 7.0 was added (3 mL) at -78°C and the mixture was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated under vacuum. The crude product was chromatographed on silica gel using petroleum ether/ethyl acetate (5/5) as eluent to afford the pure compound **169** (116 mg, 80%) as a colorless oil.

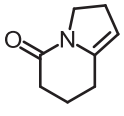
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.76 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.73 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.32 (m, 2H), 1.90 (m, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.6, 135.0, 134.7, 131.2, 129.8, 128.6, 122.7, 119.3, 104.7, 38.2, 22.2, 21.4.

IR (υ_{max}): 2935, 2865, 2842, 1734, 1693, 1664, 1471, 1468, 1403, 1359, 1237, 725, 717, 692 cm^{-1}.

HRMS (ESI) Calcd. for $[M+Na]^+$: $C_{12}H_{11}NNaO$: 208.0733. Found: 208.07235

2,3,7,8-tetrahydroindolizin-5(6*H*)-one (170)



To a solution of **162** (93 mg, 0.263 mmol) in THF (8 mL) at -78°C, was added boron trifluoride diethyl etherate (64 µL, 0.524 mmol) and lithium bis(trimethylsilyl)amide (1.0 M in Toluene) (0.53 mL, 0.53 mmol). The mixture was stirred at -78°C for 30 minutes. A phosphate buffer solution pH = 7.0 was added (1.5 mL) at -78°C and the mixture was

extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated under vacuum. The residue is dissolved in dry THF (24 mL) and DBU (0.1 mL, 0.67 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 10 minutes. A phosphate buffer solution pH = 7.0 was added (1.5 mL) at -78°C and the mixture was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated under vacuum. The crude product was chromatographed on silica gel using petroleum ether/ethyl acetate (4/6) as eluent to afford the pure compound **170** (20 mg, 55%) as a colorless oil.

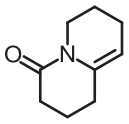
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.83 (br, s, 1H), 3.83 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 2.56 – 2.47 (m, 2H), 2.46 – 2.35 (m, 4H), 1.77 (m, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167.3, 139.7, 104.8, 44.5, 32.1, 26.8, 23.3, 19.9.

IR (υ_{max}): 2950, 2933, 2869, 1691, 1636, 1439, 1407, 1276, 1236, 1247, 1147 cm^{-1}.

HRMS (ESI) Calcd. for $[M+H]^+$: $C_8H_{12}NO$: 138.0913. Found: 138.0907.

2,3,7,8-tetrahydro-1H-quinolizin-4(6*H*)-one (171)



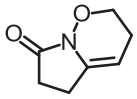
To a solution of **163** (96 mg, 0.262 mmol) in THF (8 mL) at -78°C, was added boron trifluoride diethyl etherate (64 µL, 0.524 mmol) and lithium bis(trimethylsilyl)amide (1.0 M in Toluene) (0.53 mL, 0.53 mmol). The mixture was stirred at -78°C for 30 minutes. A phosphate buffer solution pH = 7.0 was added (1.5 mL) at -78°C and the mixture was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated under vacuum. The residue is dissolved in dry THF (8 mL) and DBU (0.1 mL, 0.67 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 10 minutes. A phosphate buffer solution pH = 7.0 was added (1.5 mL) at -78°C and the mixture was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated under vacuum. The crude product was chromatographed on silica gel using petroleum ether/ethyl acetate (6/4) as eluent to afford the pure compound **171** (22 mg, 55%) as a colorless oil.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.71 (br, s, 1H), 3.74 – 3.68 (m, 2H), 2.49 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.40 – 2.32 (m, 2H), 2.08 – 1.99 (m, 2H), 1.76 (m, 4H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 168.4, 135.6, 103.9, 40.3, 33.3, 30.0, 22.4, 21.7, 20.1.

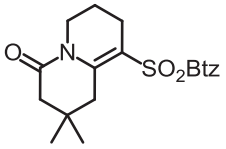
IR (υ_{max}): 2944, 2932, 2874, 2842, 1675, 1637, 1425, 1373, 1260, 1247, 1170, 773 cm^{-1}.
HRMS (ESI) Calcd. for $[M+H]^+$: $C_9H_{14}NO$: 152.1070. Found: 152.1073.

5,6-dihydro-2H-pyrrolo[1,2-b][1,2]oxazin-7(3*H*)-one (172)



To a solution of **165** (93 mg, 0.263 mmol) in THF (24 mL) at -78°C, was added boron trifluoride diethyl etherate (65 µL, 0.524 mmol) and lithium bis(trimethylsilyl)amide (1.0 M in Toluene) (0.53 mL, 0.53 mmol). The mixture was stirred at -78°C for 30 minutes. A phosphate buffer solution pH = 7.0 was added (1.5 mL) at -78°C and the mixture was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated under vacuum. The residue is dissolved in dry THF (24 mL) and DBU (0.1 mL, 0.67 mmol) was added. The mixture was stirred at room temperature for 10 minutes. A phosphate buffer solution pH = 7.0 was added (1.5 mL) at -78°C and the mixture was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated under vacuum. The crude product was chromatographed on silica gel using petroleum ether/ethyl acetate (5/5) as eluent to afford the pure compound **172** (22 mg, 55%) as a colorless oil.
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.83 (br, s, 1H), 4.19 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.71 – 2.60 (m, 2H), 2.50 – 2.40 (m, 2H), 2.33 – 2.26 (m, 2H).
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 165.9, 134.7, 94.3, 69.3, 26.3, 22.4, 20.1.
IR (υ_{max}): 2983, 2936, 2876, 1722, 1685, 1637, 1371, 1363, 1326, 1240, 1060, 1046, 942, 913, 726 cm^{-1}.
HRMS (ESI) Calcd. for $[M+Na]^+$: $C_7H_9NNaO_2$: 162.0525. Found: 162.0521.

9-(benzo[*d*]thiazol-2-ylsulfonyl)-2,2-dimethyl-2,3,7,8-tetrahydro-1*H*-quinolizin-4(6*H*)-one (175)



To a solution of **161** (312 mg, 0.79 mmol) in THF (24 mL) at -78°C, was added boron trifluoride diethyl etherate (0.2 mL, 1.6 mmol) and lithium bis(trimethylsilyl)amide (1.0 M in Toluene) (1.6mL, 1.6 mmol). The mixture was stirred at -78°C for 30 minutes. A phosphate buffer solution pH = 7.0 was added (3 mL) at -78°C and the mixture was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated under vacuum. The residue is dissolved in dry THF (24 mL) and $MgBr_2$ (291 mg, 1.58 mmol) was added. The mixture was stirred overnight at 50°C. A phosphate buffer solution pH = 7.0 was added (3 mL) at -78°C and the mixture was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4. Evaporation gives the pure compound **175** (300 mg, quant.) without further purification as a yellow-orange solid.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.59 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.19 (s, 2H), 2.72 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.40 (s, 2H), 1.86 (m, 2H), 0.98 (s, 6H).

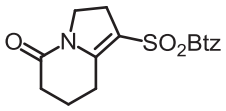
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 169.2, 168.3, 152.7, 150.6, 136.7, 127.8, 127.6, 125.3, 122.3, 114.5, 46.4, 40.8, 39.3, 29.7, 27.4, 25.4, 20.8.

IR (υ_{max}): 2956, 2931, 2894, 2871, 1685, 1579, 1469, 1357, 1309, 1255, 1144, 1116, 762, 624 cm^{-1}.

HRMS (ESI) Calcd. for $[M+H]^+$: $C_{18}H_{21}N_2O_3S_2$: 377.0988. Found: 377.0994.

Mp: 183-185 °C.

1-(benzo[*d*]thiazol-2-ylsulfonyl)-2,3,7,8-tetrahydroindolizin-5(6*H*)-one (176)



To a solution of **162** (279 mg, 0.79mmol) in THF (24mL) at -78°C, was added boron trifluoride diethyl etherate (0.2mL, 1.6mmol) and lithium bis(trimethylsilyl)amide (1.0M in Toluene, 1.6mL, 1.6mmol). The mixture was stirred at -78°C for 30 minutes. The reaction was quenched with acetyl chloride (115 µL, 1.6 mmol) at -78°C. The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred for 12 h. A phosphate buffer solution pH = 7.0 was added (3mL) at -78°C and the mixture was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated under vacuum. The crude product was chromatographed on silica gel using 2:3 petroleum

ether/EtOAc mixture as eluent to afford the pure compound **176** (240 mg, 91%) as a white-brown solid.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.15 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.55 (m, 2H), 3.90 (t, *J* = 9.5 Hz, 2H), 3.09 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.97 (t, *J* = 9.4 Hz, 2H), 2.47 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.91 (m, 2H).

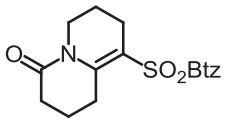
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 168.8, 167.5, 155.6, 153.0, 136.8, 127.9, 127.6, 125.5, 122.4, 111.7, 44.7, 32.1, 26.9, 22.9, 19.1.

IR (υ_{max}): 2962, 2904, 2879, 2871, 1679, 1600, 1470, 1388, 1333, 1315, 1280, 1143, 1108, 763, 629 cm^{-1}.

HRMS (ESI) Calcd. for $[M+H]^+$: $C_{15}H_{15}N_2O_3S_2$: 335.0519. Found: 335.0525.

Mp: 143-144 °C.

9-(benzo[*d*]thiazol-2-ylsulfonyl)-2,3,7,8-tetrahydro-1*H*-quinolizin-4(6*H*)-one (177)



To a solution of **163** (290 mg, 0.79mmol) in THF (24mL) at -78°C, was added boron trifluoride diethyl etherate (0.2mL, 1.6mmol) and lithium bis(trimethylsilyl)amide (1.0M in Toluene, 1.6mL, 1.6mmol). The mixture was stirred at -78°C for 30 minutes. The reaction was quenched with acetyl chloride (115 µL, 1.6 mmol) at -78°C. The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred for 4 days. A phosphate buffer solution pH = 7.0was added (3mL) at -78°C and the mixture was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated under vacuum. The crude product was chromatographed on silica gel using petroleum ether/ethyl acetate (4/6) as eluent to afford the pure compound **177** (247 mg, 88%) as a orange solid.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.13 (dd, *J* = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J* = 7.3, 1.6 Hz, 1H), 7.65 – 7.47 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.30 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.65 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.54 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.82 (m, 4H).

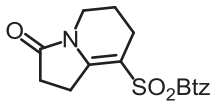
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 169.7, 168.2, 152.7, 151.6, 136.6, 127.7, 127.4, 125.3, 122.2, 112.8, 41.0, 33.0, 26.7, 25.0, 20.6, 18.5.

IR (υ_{max}): 2952, 2900, 2883, 1687, 1578, 1469, 1381, 1356, 1332, 1305, 1259, 1140, 1116, 1085, 1043, 766, 690, 628 cm^{-1}.

HRMS (ESI) Calcd. for $[M+Na]^+$: $C_{16}H_{16}N_2NaO_3S_2$: 371.0495. Found: 371.0491.

Mp: 85-86 °C.

8-(benzo[*d*]thiazol-2-ylsulfonyl)-1,2,6,7-tetrahydroindolizin-3(5*H*)-one (178)



To a solution of **149** (279 mg, 0.79mmol) in THF (24mL) at -78°C, was added boron trifluoride diethyl etherate (0.2mL, 1.6mmol) and lithium bis(trimethylsilyl)amide (1.0M in Toluene, 1.6mL, 1.6mmol). The mixture was stirred at -78°C for 30 minutes. The reaction was quenched with acetyl chloride (115 µL, 1.6 mmol) at -78°C. The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred for 12 h. A phosphate buffer solution pH = 7.0 was added (3mL) at -78°C and the mixture was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated under vacuum. The crude product was chromatographed on silica gel using petroleum ether/ethyl acetate mixture (4/6) as eluent to afford the pure compound **178** (248 mg, 95%) as a white-brown solid.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.17 (dd, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J* = 7.3, 1.5 Hz, 1H), 7.65 – 7.52 (m, 2H), 3.53 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.50 – 3.42 (m, 2H), 2.65 – 2.55 (m, 4H), 1.87 (m, 2H).

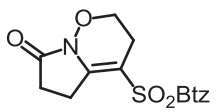
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 175.8, 168.1, 155.1, 153.0, 136.7, 127.7, 127.6, 125.4, 122.3, 106.4, 39.4, 28.0, 24.4, 23.0, 19.9.

IR (υ_{max}): 2963, 2916, 2360, 2339, 1722, 1600, 1467, 1453, 1403, 1359, 1319, 1307, 1245, 1146, 1116, 1091, 1079, 1048, 1010, 991, 875, 850, 827, 807, 774, 631 cm^{-1}.

HRMS (ESI) Calcd. for $[M+Na]^+$: $C_{15}H_{14}N_2NaO_3S_2$: 357.0338. Found: 357.0341.

Mp: 206-207 °C.

4-(benzo[*d*]thiazol-2-ylsulfonyl)-5,6-dihydro-2*H*-pyrrolo[1,2-b][1,2]oxazin-7(3*H*)-one (179)



To a solution of **165** (280 mg, 0.789 mmol) in THF (24 mL) at -78°C, was added boron trifluoride diethyl etherate (0.2 mL, 1.6 mmol) and lithium bis(trimethylsilyl)amide (1.0 M in Toluene) (1.6 mL, 1.6 mmol). The mixture was stirred at -78°C for 30 minutes. A phosphate buffer solution pH = 7.0 was added (3 mL) at -78°C and the mixture was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated under vacuum. The residue is dissolved in dry DMF (1.6 mL) and methanesulfonyl chloride (67 µL, 0.868 mmol) was added 0°C, followed by the addition of triethylamine (0.13 mL, 0.947 mmol). The mixture was stirred at 90°C for 12 h. Water was added at room temperature and the mixture was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with water, then with brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated under vacuum. The crude product was chromatographed on silica gel using petroleum ether/ethyl acetate (5/5) as eluent to afford the pure compound **179** (190 mg, 71%) as a brown solid.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (m, 2H), 4.25 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.49 – 3.39 (m, 2H), 2.84 – 2.76 (m, 2H), 2.59 (m, 2H).

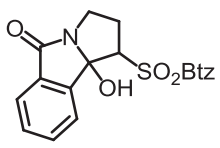
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 167.3, 167.3, 152.9, 149.3, 136.7, 127.9, 127.7, 125.4, 122.3, 102.7, 68.9, 25.2, 23.6, 21.6.

IR (υ_{max}): 2950, 2944, 2361, 2339, 1748, 1619, 1469, 1307, 1208, 1147, 1110, 1096, 1064, 982, 869, 850, 822, 763, 731, 690 cm^{-1}.

HRMS (ESI) Calcd. for $[M+H]^+$: $C_{14}H_{13}N_2O_4S_2$: 337.0311. Found: 337.0314.

Mp: 161-162 °C.

1-(benzo[*d*]thiazol-2-ylsulfonyl)-9b-hydroxy-2,3-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,1-a]isoindol-5(9b*H*)-one (180)



To a solution of **166a** (306 mg, 0.79 mmol) in THF (24 mL) at -78°C, was added boron trifluoride diethyl etherate (0.2 mL, 1.6 mmol) and lithium bis(trimethylsilyl)amide (1.0 M in Toluene) (1.6mL, 1.6 mmol). The mixture was stirred at -78°C for 30 minutes. A phosphate buffer solution pH = 7.0 was added (3 mL) at -78°C and the mixture was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4

and evaporated under vacuum. The residue is dissolved in dry THF (24 mL) and $MgBr_2$ (291 mg, 1.58 mmol) was added. The mixture was stirred overnight at 50°C. A phosphate buffer solution pH = 7.0 was added (3 mL) at -78°C and the mixture was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4. Compound **180** was recovered as a white solid after dehydration in 47% yield.

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 8.34 – 8.28 (m, 1H), 8.25 – 8.21 (m, 1H), 7.98 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.75 – 7.56 (m, 5H), 4.34 (dd, J = 11.2, 8.1 Hz, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.48 – 3.42 (m, 1H), 3.23 – 3.10 (m, 1H), 2.72 – 2.61 (m, 1H).

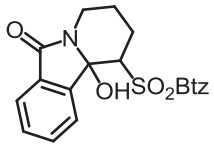
^{13}C NMR (101 MHz, d_6-DMSO) δ 168.4, 167.2, 152.3, 145.2, 136.5, 132.8, 131.7, 130.2, 128.2, 127.9, 125.2, 125.0, 123.4, 122.7, 94.8, 67.0, 39.5, 29.5.

IR (υ_{max}): 3251, 2965, 2900, 1686, 1472, 1389, 1334, 1310, 1257, 1150, 1087, 761, 615, 522 cm^{-1}.

HRMS (ESI) Calcd. for $[M+Na]^+$: $C_{18}H_{14}N_2NaO_4S_2$: 409.0287. Found: 409.0285.

Mp: 186-187 °C.

1-(benzo[*d*]thiazol-2-ylsulfonyl)-10b-hydroxy-1,3,4,10b-tetrahydropyrido[2,1-a]isoindol-6(2*H*)-one (181)



To a solution of **166b** (314 mg, 0.79 mmol) in THF (24 mL) at -78°C, was added boron trifluoride diethyl etherate (0.2 mL, 1.6 mmol) and lithium bis(trimethylsilyl)amide (1.0 M in Toluene) (1.6mL, 1.6 mmol). The mixture was stirred at -78°C for 30 minutes. A phosphate buffer solution pH = 7.0 was added (3 mL) at -78°C and the mixture was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated under vacuum. The residue is dissolved in dry THF (24 mL) and $MgBr_2$ (291 mg, 1.58 mmol) was added. The mixture was stirred overnight at 50°C. A phosphate buffer solution pH = 7.0 was added (3 mL) at -78°C and the mixture was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4. Compound **181** was recovered as a white solid after dehydration in 53% yield.

^{1}H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ 8.36 – 8.29 (m, 2H), 8.27 – 8.20 (m, 1H), 7.69 (m, 4H), 7.61 – 7.55 (m, 1H), 4.08 – 3.97 (m, 2H), 2.92 (dd, *J* = 13.0, 9.8 Hz, 1H), 2.46 – 2.39 (m, 1H), 2.33 – 2.25 (m, 1H), 1.85 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.56 – 1.40 (m, 1H).

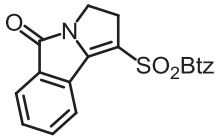
^{13}C NMR (101 MHz, d_6-DMSO) δ 166.3, 163.7, 152.2, 145.5, 136.5, 131.5, 131.3, 129.7, 128.2, 127.9, 126.7, 125.1, 123.4, 122.2, 86.5, 69.2, 34.7, 24.2, 23.2.

IR (υ_{max}): 3221, 2944, 1670, 1473, 1416, 1317, 1148, 1020, 756, 727, 602, 577, 511 cm^{-1}.

HRMS (ESI) Calcd. for $[M+Na]^+$: $C_{19}H_{16}N_2NaO_4S_2$: 423.0444. Found: 423.0441.

Mp: 211-213 °C.

1-(benzo[*d*]thiazol-2-ylsulfonyl)-2*H*-pyrrolo[2,1-a]isoindol-5(3*H*)-one (187)



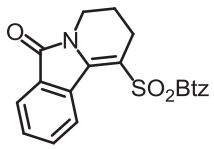
To a solution of **166a** (304 mg, 0.789 mmol) in THF (24 mL) at -78°C, was added boron trifluoride diethyl etherate (0.2 mL, 1.6 mmol) and lithium bis(trimethylsilyl)amide (1.0 M in Toluene) (1.6 mL, 1.6 mmol). The mixture was stirred at -78°C for 30 minutes. A phosphate buffer solution pH = 7.0 was added (3 mL) at -78°C and the mixture was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated under vacuum. The residue is dissolved in dry DMF (1.6 mL) and methanesulfonyl chloride (67 µL, 0.868 mmol) was added 0°C, followed by the addition of triethylamine (0.13 mL, 0.947 mmol). The mixture was stirred at 90°C for 12 h. Water was added at room temperature and the mixture was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with water, then with brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated under vacuum. The crude product was chromatographed on silica gel using petroleum ether/ethyl acetate (7/3) as eluent to afford the pure compound **187** (156 mg, 54%) as a yellow solid.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 4.01 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.61 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 166.6, 163.9, 153.1, 151.1, 136.9, 135.9, 132.8, 132.7, 128.2, 128.2, 127.8, 127.7, 125.7, 123.8, 122.4, 113.3, 40.4, 34.7.

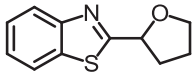
IR (υ_{max}): 2920, 2861, 1715, 1623, 1467, 1393, 1352, 1331, 1144, 1093, 769, 690, 618, 567.
HRMS (ESI) Calcd. for $[M+H]^+$: $C_{18}H_{13}N_2O_3S_2$: 369.0362. Found: 369.0352.
Mp: 215-217 °C.

1-(benzo[*d*]thiazol-2-ylsulfonyl)-3,4-dihydropyrido[2,1-a]isoindol-6(2*H*)-one (188)



To a solution of **166a** (315 mg, 0.789 mmol) in THF (24 mL) at -78°C, was added boron trifluoride diethyl etherate (0.2 mL, 1.6 mmol) and lithium bis(trimethylsilyl)amide (1.0 M in Toluene) (1.6 mL, 1.6 mmol). The mixture was stirred at -78°C for 30 minutes. A phosphate buffer solution pH = 7.0 was added (3 mL) at -78°C and the mixture was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated under vacuum. The residue is dissolved in dry DMF (1.6 mL) and methanesulfonyl chloride (67 µL, 0.868 mmol) was added 0°C, followed by the addition of triethylamine (0.13 mL, 0.947 mmol). The mixture was stirred at 90°C for 12 h. Water was added at room temperature and the mixture was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with water, then with brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated under vacuum. The crude product was chromatographed on silica gel using petroleum ether/ethyl acetate (7/3) as eluent to afford the pure compound **188** (144 mg, 47%) as a yellow solid.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.08 – 8.04 (m, 1H), 7.94 – 7.89 (m, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.64 – 7.59 (m, 1H), 7.54 – 7.45 (m, 3H), 3.78 – 3.71 (m, 2H), 2.98 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.05 – 1.95 (m, 2H).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 166.9, 166.1, 152.4, 144.9, 136.5, 132.8, 132.0, 131.4, 129.8, 128.6, 127.9, 127.5, 125.4, 123.0, 122.2, 115.2, 38.5, 26.4, 20.6.
IR (υ_{max}): 2925, 2853, 1715, 1587, 1468, 1394, 1367, 1321, 1298, 1143, 1084, 1013, 765, 696, 615.
HRMS (ESI) Calcd. for $[M+Na]^+$: $C_{19}H_{14}N_2NaO_3S_2$: 405.0338. Found: 405.0322.
Mp: 140-142 °C.

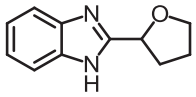
2-(tetrahydrofuran-2-yl)benzo[*d*]thiazole (190)



To a solution at 70°C of **2-(ethylsulfonyl)benzo[*d*]thiazole** (80 mg, 0.352 mmol) in THF (7.5 mL), was added a solution of diisopropylamine (10 µL, 0.715 mmol) and AIBN (31 mg, 0.189 mmol) in THF (0.5 mL). The mixture was stirred under reflux of THF for 12 h. The reaction mixture was cooled to room temperature. Water and ethyl acetate were added. The mixture was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated under vacuum. The crude product was chromatographed on silica gel using petroleum ether/ethyl acetate (8/2) as eluent to afford the pure product **190** (50 mg, 68%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.33 (dd, *J* = 7.4, 5.5 Hz, 1H), 4.18 – 4.08 (m, 1H), 3.93-403 (m, 1H), 2.58 – 2.41 (m, 1H), 2.32 – 2.18 (m, 1H), 2.08 – 1.95 (m, 2H). The ^{1}H NMR spectrum is in agreement with the literature.[67]

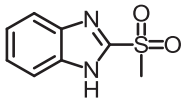
2-(tetrahydrofuran-2-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazole (191)



To a solution at 70°C of **212** (75 mg, 0.383 mmol) in THF (7.5 mL), was added a solution of diisopropylamine (10 µL, 0.715 mmol) and AIBN (31 mg, 0.189 mmol) in THF (0.5 mL). The mixture was stirred under reflux of THF for 12 h. The reaction mixture was cooled to room temperature; water and ethyl acetate were added. The mixture was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated under vacuum. The crude product was chromatographed on silica gel using petroleum ether/ethyl acetate (5/5) as eluent to afford the pure product **191** (19 mg, 27%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58 (br s, 2H), 7.25 – 7.22 (m, 2H), 5.25 (dd, J = 7.7, 5.9 Hz, 1H), 4.07 – 3.94 (m, 2H), 2.56 – 2.45 (m, 1H), 2.38 – 2.29 (m, 1H), 2.09 – 1.93 (m, 2H). The ^{1}H NMR spectrum is in agreement with the literature.[67]

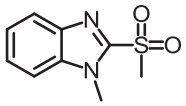
2-(methylsulfonyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazole (212)



To a solution of benzimidazol (2.11 g, 14.04 mmol) in DMF (36 mL) at 0°C was added sodium hydride (620 mg, 15.5 mmol) the reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min. Then at 0°C, iodomethane (0.877 mL, 14.04 mmol) was added, the reaction mixture was stirred at room temperature for 12 h. After a careful hydrolysis with water, ethyl acetate was added. The two phases were separated; the aqueous phase was extracted 6 times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed 3 times with water, 2 times with brine and dried over $MgSO_4$. Solvent was evaporated, and the crude mixture was dissolved in ethanol (56 mL). Then a mixture of ammonium molybdate (85 g, 0.069 mmol) in hydrogen peroxide (35% in water) (9.5 mL, 111 mmol) was added to the reaction mixture at 0°C. The reaction was carried out at room temperature for 12 h. After 12 h, the reaction was quenched carefully at 0°C with sodium thiosulfate, dichloromethane was added. Two phases were separated; the aqueous phase was extracted 5 times with dichloromethane. The combined organic layers was washed 3 times with water, 3 times with sodium thiosulfate, 1 time with brine and dried over $MgSO_4$. The solvent was evaporated and the residue was recrystallized to give **212** as a white solid (807 mg, 29% over 2 steps).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.70 (dd, *J* = 6.1, 3.2 Hz, 2H), 7.37 (dd, *J* = 6.2, 3.2 Hz, 2H), 3.48 (s, 3H). The ^{1}H NMR spectrum is in agreement with the literature.[125]

1-methyl-2-(methylsulfonyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazole (213)

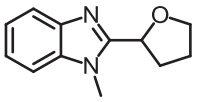


To a solution of benzimidazol (2.11 g, 14.04 mmol) in DMF (46 mL) at 0°C was added sodium hydride (1.72 g, 43 mmol) the reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min. Then at 0°C, iodomethane (1.75 mL, 28.1 mmol) was added, the reaction mixture was stirred at room temperature for 12 h. After a careful hydrolysis by water, ethyl acetate was added. Two phases was separated; aqueous phase was extracted 6 times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed 3 times with water, 2 times with brine and dried

over $MgSO_4$. Solvent was evaporated, and the crude mixture was dissolved in ethanol (56 mL). Then a mixture of ammonium molybdate (87 g, 0.07 mmol) in hydrogen peroxide (35% in water) (9.5 mL, 111 mmol) was added to the reaction mixture at 0°C. The reaction was carried out at room temperature for 12 h. After 12 h, the reaction was quenched carefully at 0°C with sodium thiosulfate, dichloromethane was added. Two phases were separated; the aqueous phase was extracted 5 times with dichloromethane. The combined organic layers was washed 3 times with water, 3 times with sodium thiosulfate, 1 time with brine and dried over $MgSO_4$. The solvent was evaporated and the residue was recrystallized to give **213** as a white solid (1.542 g, 52% over 2 steps).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (dt, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 2H), 7.43 – 7.36 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.55 (s, 3H). The ^{1}H NMR spectrum is in agreement with the literature.[126]

1-methyl-2-(tetrahydrofuran-2-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazole (216)



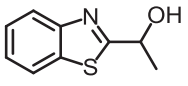
To a solution at 70°C of **213** (80 mg, 0.381 mmol) in THF (7.5 mL), was added a solution of diisopropylamine (10 µL, 0.715 mmol) and AIBN (31 mg, 0.189 mmol) in THF (0.5 mL). The mixture was stirred under reflux of THF for 12 h. The reaction mixture was cooled to room temperature; water and ethyl acetate were added. The mixture was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated under vacuum. The crude product was chromatographed on silica gel using petroleum ether/ethyl acetate (5/5) as eluent to afford the pure product **216** (40 mg, 52%).

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 7.74 (dd, *J* = 6.0, 2.5 Hz, 1H), 7.33 – 7.14 (m, 3H), 5.16 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.91 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.82 – 2.67 (m, 1H), 2.38 – 2.25 (m, J = 1H), 2.23 – 1.95 (m, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl3) δ 153.6, 141.9, 136.5, 122.8, 122.0, 119.8, 109.2, 73.6, 68.8, 30.3, 29.4, 26.1.

HRMS (ESI) Calcd. for (M^++Na): $C_{12}H_{14}N_2NaO$: 225.0998. Found: 225.1001

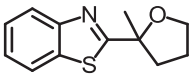
1-(benzo[*d*]thiazol-2-yl)ethanol (217)



To a solution at 70°C of **2-(ethylsulfonyl)benzo[*d*]thiazole** (80 mg, 0.352 mmol) in ethanol (7.5 mL), was added a solution of diisopropylamine (10 µL, 0.715 mmol) and AIBN (31 mg, 0.189 mmol) in ethanol (0.5 mL). The mixture was stirred under reflux of ethanol for 12 h. The reaction mixture was cooled to room temperature. Water and ethyl acetate were added. The mixture was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated under vacuum. The crude product was chromatographed on silica gel using petroleum ether/ethyl acetate (8/2) as eluent to afford the pure product **217** (30 mg, 47%).

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 7.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.25 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.39 (br, 1H), 1.70 (d, J = 6.6 Hz, 3H). The ^{1}H NMR spectrum is in agreement with the literature.[67]

2-(2-methyltetrahydrofuran-2-yl)benzo[*d*]thiazole (219b)



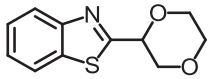
To a solution at 70°C of **2-(ethylsulfonyl)benzo[*d*]thiazole** (80 mg, 0.352 mmol) in Me-THF (7.5 mL), was added a solution of diisopropylamine (10 µL, 0.715 mmol) and AIBN (31 mg, 0.189 mmol) in Me-THF (0.5 mL). The mixture was stirred under reflux of THF for 12 h. The reaction mixture was cooled to room temperature. Water and ethyl acetate were added. The mixture was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated under vacuum. The crude product was chromatographed on silica gel using petroleum ether/ethyl acetate (8/2) as eluent to afford the pure product **219b** (30 mg, 39%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.45 (td, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.35 (td, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 4.12 – 4.04 (m, 2H), 2.69 – 2.56 (m, 1H), 2.23 – 1.89 (m, 3H), 1.74 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 180.9, 154.0, 135.3, 125.9, 124.7, 122.8, 121.8, 85.13, 69.1, 39.3, 28.0, 26.2

HRMS (ESI) Calcd. for (M^++Na): $C_{12}H_{14}N_2NaO$: 242.0600. Found: 242.0610

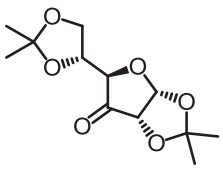
2-(1,4-dioxan-2-yl)benzo[*d*]thiazole (220)



To a solution at 70°C of **2-(ethylsulfonyl)benzo[*d*]thiazole** (80 mg, 0.352 mmol) in dioxane (7.5 mL), was added a solution of diisopropylamine (10 µL, 0.715 mmol) and AIBN (31 mg, 0.189 mmol) in ethanol (0.5 mL). The mixture was stirred under reflux of dioxane for 12 h. The reaction mixture was cooled to room temperature. Water and ethyl acetate were added. The mixture was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated under vacuum. The crude product was chromatographed on silica gel using petroleum ether/ethyl acetate (9/1-8/2) as eluent to afford the pure product **220** (11 mg, 14%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (td, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.39 (td, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 9.7, 3.1 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 11.6, 3.1 Hz, 1H), 4.03 – 3.97 (m, 2H), 3.84 – 3.65 (m, 3H). The ^{1}H NMR spectrum is in agreement with the literature.[67]

(3a*R*,5*R*,6a*S*)-5-((*R*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2,2-dimethyldihydrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-6(3a*H*)-one (370)

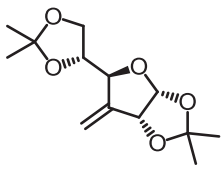


To a solution of *D*-glucose diacetonide (10.00 g, 38.46 mmol) in dichloromethane (50 mL) were added crushed 4Å molecular sieves (30 g) and a mixture of pyridinium dichromate (21.00 g, 55.85 mmmol) and acetic anhydride (11 mL, 116.37 mmol) in dichlormethane (100 mL). The reaction was heated under reflux for 12 h. The consumption of starting material was

monitored by TLC. The reaction mixture was then allowed to warm to room temperature. Celite was added and the solvent was evaporated. Dichloromethane was added to the residue, the mixture was filtered through a bilayers solid pad: Celite (1-2 cm) and Silica gel (4-5 cm). The solid was washed with 500 mL of dichloromethane and 500 mL of ethyl acetate. The solvent was evaporated. If the resulting concentrated residue was dark green, a second filtration could be run to afford **370** as yellow oil (6.04 g, 61%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.14 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.41 – 4.33 (m, 3H), 4.05 – 4.00 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.34 (s, 6H). The ^{1}H NMR spectrum in agreement with the literature[127].

(3a*R*,5*S*,6a*R*)-5-((*R*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2,2-dimethyl-6-methylenetetrahydrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxole (371)

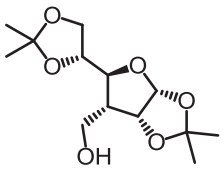


A mixture of **370** (6.04 g, 23.41 mmol) and 2-(methylsulfonyl)benzo[*d*]thiazole (5.61 g, 26.36 mmol) was co-evaporated with toluene. Then the mixture was dissolved in THF (30 mL). $BF_3.OEt_2$ (6.50 mL, 52.72 mmol) was added slowly at -78°C, followed by a dropwise addition of LiHMDS (1.0 M in toluene) (53 mL, 53 mmol). The reaction was carried out at -78°C for 30-45 mn. The consumption of 2-(methylsulfonyl)benzo[*d*]thiazole was monitored by TLC. The reaction was then quenched at -78°C by a pH 7.0 buffer solution. Ethyl acetate was added. Two phases were separated. The aqueous solution was acidified by a solution of acetic acid (1.0 M in THF) and extracted 4 times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, and concentrated. The crude oil was then diluted in THF (240 mL) and DBU (8 mL, 52.72 mmol) was added at 0°C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 12 h. The consumption of intermediate species was monitored by TLC. The solvent was evaporated and purification of crude product with petroleum ether/ ethyl acetate (9/1) as eluent gave a yellow oil **371** (4.52 g, 75%)

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.78 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.47 (br, 1H), 5.42 (br, 1H), 4.86 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.07 – 3.98 (m, 2H), 3.96 – 3.86 (m, 1H), 1.49 (s,

3H), 1.41 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.33 (s, 3H). The ^{1}H NMR spectrum in agreement with the literature[128]

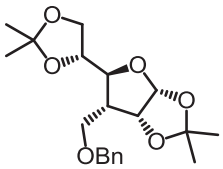
((3a*R*,5*S*,6*R*,6a*R*)-5-((*R*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-6-yl)methanol (372)



To a solution of **371** (4.52 g, 17.66 mmol) in THF (38 mL) at 0°C, was added dropwise BH_3.THF (1.0 M in THF) (42 mL, 42 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. The consumption of starting material was monitored by TLC. After 2 h, at 0°C a solution of THF/water (1/1) (28 mL) was added slowly, a strong emission of gas was observed. Then hydrogen peroxide (35%) (28 mL) and sodium hydroxide (2.0 M) (34 mL) were added at 0°C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 12 h until the intermediate was consumed. If it was not the case, more hydrogen peroxide (30 mL) and sodium hydroxide (30 mL) could be added and the reaction could be run for an extra 12 h. When the TLC monitoring show an almost mono-spot reaction, water was added at 0°C, followed by the addition of ethyl acetate. The two phases were separated. The aqueous phase was extracted 6 times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$ and concentrated. The crude product was purified by column chromatography with petroleum ether/ ethyl acetate (8/2 then 6/4) to give **372** as a yellow oil (2.60 g, 54%).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.76 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.74 (dd, J = 4.6, 3.9 Hz, 1H), 4.18 – 4.11 (m, 1H), 4.03 – 3.80 (m, 5H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.30 (s, 3H). The ^{1}H NMR spectrum in agreement with the literature[104]

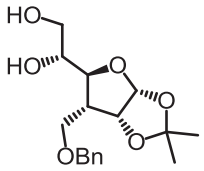
(3a*R*,5*S*,6*R*,6a*R*)-6-((benzyloxy)methyl)-5-((*R*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxole (373)



To a solution of **372** (2.60 g, 9.50 mmol) in THF (20 mL) and DMF (10 mL), was added sodium hydride (60%) (764 mg, 19 mmol) at 0°C, the reaction was stirred at room temperature for more than 2 h. The color changed from light yellow to dark orange. If it was not the case, more of sodium hydride (770 mg) could be added. Then, benzyl bromide (2.4 mL, 14.30 mmol) was added dropwise at 0°C, followed by the addition of tetrabutylammonium iodide (95 mg, 0.256 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 12 h. The consumption of starting material was monitored by TLC and NMR. After a careful hydrolysis with iced water, ethyl acetate was added and the two phases were separated. The aqueous phase was extracted 6 times with ethyl acetate. The combined organic phases were washed 4 times with water, 2 times with brine and dried over $MgSO_4$. The solvent was evaporated and the crude product was purified by column chromatography with petroleum ether/ ethyl acetate (9/1) as eluent to give **373** as a colorless oil (1.86 g, 54%)

^{1}H NMR (300 MHz, CDCl3) δ 7.37 – 7.27 (m, 5H), 5.78 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.78 (dd, *J* = 4.3, 3.9, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.09 – 4.02 (m, 2H), 3.93 – 3.85 (m, 1H), 3.83 – 3.73 (m, 3H), 2.28 – 2.17 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.,33 (s, 3H). The ^{1}H NMR spectrum in agreement with the literature [115]

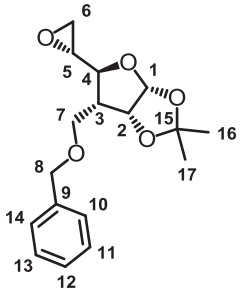
(*R*)-1-((3a*R*,5*S*,6*R*,6a*R*)-6-((benzyloxy)methyl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl)ethane-1,2-diol (369)



Compound **373** (1.86 g, 5.11 mmol) was diluted in an aqueous solution of acetic acid (70% v/v) (34 mL). The reaction mixture was stirred at 40°C for 6h. The consumption of starting material was monitored by TLC. The reaction mixture was quenched with solid $NaHCO_3$ at 0°C, and then more water was added to the solution to dissolve extra of $NaHCO_3$. Ethyl acetate was added, two phases were separated. The aqueous phase was extracted 6 times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine and dried over $MgSO_4$. The solvent was evaporated to afford compound **369** as a lightly orange oil (1.34 g, 80%). The product was used in the next step without further purification.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 – 7.28 (m, 5H), 5.78 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.68 (t, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.99 – 3.86 (m, 2H), 3.81 (dd, *J* = 11.3, 4.0 Hz, 1H), 3.73 – 3.64 (m, 2H), 3.61 – 3.51 (m, 1H), 2.23 – 2.11 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.29 (s, 3H). The ^{1}H NMR spectrum in agreement with the literature [115]

(3a*R*,5*S*,6*R*,6a*R*)-6-((benzyloxy)methyl)-2,2-dimethyl-5-((*R*)-oxiran-2-yl)tetrahydrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxole (368)



In a round bottom flask, compound **369** (1.34 g, 4.13 mmol) and triphenylphosphine (1.30 g, 4.95 mmol) were dissolved in toluene (14 mL), followed by the addition of 4Å molecular sieves (772 mg). Then diisopropyl azodicarboxylate (0.9 mL, 4.54 mmol) was added at 0°C. After a few seconds, the reaction mixture was heated under reflux for 12 h. The consumption of starting material was monitored by TLC. The solvent was evaporated and the residue was purified by column chromatography with petroleum ether/ ethyl acetate (9/1-8/2) to afford compound **368** as a colorless oil (892 mg, 70%).

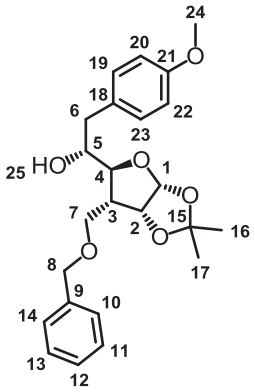
^{1}H COSY, ^{1}H-^{13}C HSQC, ^{1}H-^{13}C HMBC.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 – 7.27 (m, $5H_{10, 11, 12, 13, 14}$), 5.82 (d, *J* = 3.5 Hz, $1H_1$), 4.76 (t, *J* = 4.1 Hz, $1H_2$), 4.56 (s, $2H_8$,), 3.80 (dd, *J* = 8.5, 8.5 Hz, $1H_7$), 3.69 – 3.61 (m, $2H_{4, 7}$), 3.10 – 3.03 (m, $1H_5$), 2.79 – 2.74 (m, $1H_6$), 2.71 (m, $1H_6$), 2.37 – 2.28 (m, $1H_3$), 1.48 and 1.33 (s, $3H_{16}$ and s, $3H_{17}$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 138.2 (C_9), 128.4 ($C_{11, 12, 13}$), 127.74 ($C_{11, 12, 13}$), 127.72 ($C_{10, 14}$), 112.2 (C_{15}), 105.4 (C_1), 81.1 (C_2), 80.0 (C_4), 73.5 (C_8), 66.1 (C_7), 52.4 (C_5), 48.6 (C_3), 45.0 (C_6), 26.9 and 26.5 (C_{16} and C_{17}).

HRMS (ESI) Calcd. for $[M+Na]^+$: $C_{17}H_{22}NaO_5$: 329.1359. Found: 329.1356.

(*R*)-1-((3a*R*,5*S*,6*R*,6a*R*)-6-((benzyloxy)methyl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl)-2-(4-methoxyphenyl)ethanol (367)



To a two neck round bottom flask charged with I_2 (two spatula), crushed and ultra-sounded Mg turnings (350 mg), were added anhydrous diethyl ether (4 mL) and 4-bromoanisol (1.00 mL, 7.97 mmol). The reaction could starte by itself, if it was not the case, it could be started by a slight heating. After few minutes, the reaction should be cooled down, the color changes from dark brown to colorless and then to yellow. Anhydrous diethyl ether (4 mL) and 4-bromoanisol (0.83 mL, 6.61 mmol) were added. Then the reaction was stirred at reflux until the total consumption of Mg. If it is not the case, 4-bromoanisol (0.8 mL) could be added. When the Mg was totally consumed, the reaction was allowed to cool to 0°C with a rigorous stirring. Then the prepared Grignard reagent was injected slowly to a mixture of compound **368** (892 mg, 2.92 mmol) and CuI (57 mg, 0.3 mmol) in THF (12 mL) at -20°C. The mixture was stirred at -20°C. The consumption of compound **368** was monitored by TLC. The reaction was quenched with saturated NH_4Cl until pH 7-8. The two phases were separated. The aqueous phase was extracted 4 times with ethyl acetate. The combined organic phases were washed with brine and dried over $MgSO_4$. Purification of the crude product by column chromatography with petroleum ether/diethyl ether/ethyl acetate (7.5/1/1.5) as eluent afforded compound **367** as a yellow oil (983 mg, 81%).

^{1}H COSY, ^{1}H-^{13}C HSQC, ^{1}H-^{13}C HMBC.

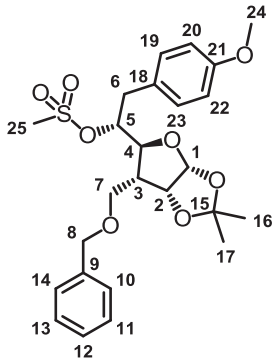
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 – 7.29 (m, *J* = 13.3, 4.4 Hz, $5H_{10, 11, 12, 13, 14}$), 7.24 (d, *J* = 8.6 Hz, $2H_{19, 23}$), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, $2H_{20, 22}$), 5.83 (d, *J* = 3.7 Hz, $1H_1$), 4.70 (dd, *J* = 4.2, 4.2 Hz, $1H_2$), 4.63 (d, *J* = 12.0 Hz, $1H_8$), 4.49 (d, *J* = 12.0 Hz, $1H_8$), 3.99 (s, $1H_{25}$), 3.89 – 3.82 (m, $2H_{4, 7}$), 3.79 (s, $3H_{24}$), 3.77 – 3.71 (m, $1H_5$), 3.66 (dd, *J* = 9.2, 9.2 Hz, $1H_7$), 3.06 (d, *J* =

13.9 Hz, $1H_6$), 2.72 (dd, *J* = 13.9, 8.4 Hz, $1H_6$), 2.22 – 2.14 (m, $1H_3$), 1.50 and 1.32 (s, $3H_{16}$ and s, $3H_{17}$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 158.0 (C_{21}), 137.0 (C_9), 130.7 (C_{18}), 130.7 ($C_{19, 23}$), 128.5 ($C_{11, 12, 13}$), 128.0 ($C_{11, 12, 13}$), 127.9 ($C_{10, 14}$), 113.6 ($C_{20, 22}$), 112.0 (C_{15}), 104.3 (C_1), 83.7 (C_4), 82.3 (C_2), 73.9 (C_5), 73.5 (C_8), 67.2 (C_7), 55.2 (C_{24}), 48.9 (C_3), 38.8 (C_6), 26.70 and 26.4 (C_{16} and C_{17}).

HRMS (ESI) Calcd. for $[M+Na]^+$: $C_{24}H_{30}NaO_6$: 437.1935. Found: 437.1927.

(*R*)-1-((3a*R*,5*S*,6*R*,6a*R*)-6-((benzyloxy)methyl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl)-2-(4-methoxyphenyl)ethyl methanesulfonate (375)



To a solution of compound **367** (983 mg, 2.37 mmol) in dichloromethane (5 mL) at 0°C were added methanesulfonyl chloride (0.30 mL, 3.56 mmol) and triethylamine (0.65 mL, 4.75 mmol). The reaction was carried out at room temperature for 12 h. The consumption of the starting material was monitored by TLC. After careful hydrolysis with iced water at 0°C, the two phases were separated. The aqueous phase was extracted 4 times with dichloromethane. The combined organic layers were washed with brine and dried over $MgSO_4$. The solvent was evaporated to afford compound **375** (1.26 g, 108%) as a yellow oil. The crude product was used for the next step without further purification

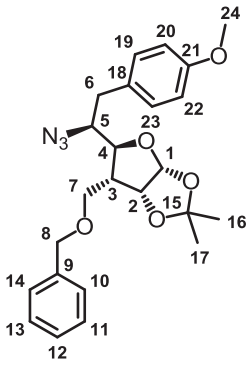
^{1}H COSY, ^{1}H-^{13}C HSQC, ^{1}H-^{13}C HMBC.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 – 7.30 (m, $5H_{10, 11, 12, 13, 14}$), 6.99 (d, *J* = 8.7 Hz, $2H_{19, 23}$), 6.73 (d, *J* = 8.7 Hz, $2H_{20, 22}$), 5.84 (d, *J* = 3.6 Hz, $1H_1$), 5.09 – 5.02 (m, $1H_5$), 4.71 (dd, *J* = 4.4, 3.7 Hz, $1H_2$), 4.55 (s, $2H_8$), 4.29 (dd, *J* = 10.2, 2.6 Hz, $1H_4$), 3.90 (dd, *J* = 9.5, 5.7 Hz, $1H_7$), 3.76 (s, $3H_{24}$), 3.70 (dd, *J* = 9.4, 7.9 Hz, $1H_7$), 2.94 – 2.88 (m, $2H_6$), 2.39 – 2.31 (m, $1H_3$), 2.30 (s, $3H_{25}$), 1.49 and 1.32 (s, $3H_{16}$ and s, $3H_{17}$).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 158.6 (C_{21}), 138.1 (C_9), 130.7 ($C_{19, 23}$), 128.8 (C_{18}), 128.5 ($C_{10, 11, 12, 13, 14}$), 128.2 ($C_{10, 11, 12, 13, 14}$) 127.8 ($C_{10, 11, 12, 13, 14}$), 114.0 ($C_{20, 22}$), 112.5 (C_{15}), 105.0 (C_1), 84.8 (C_5), 82.1 (C_4), 81.2 (C_2), 73.7 (C_8), 67.2 (C_7), 55.3 (C_{24}), 46.2 (C_3), 37.4 (C_{25}), 34.3 (C_6), 26.9 and 26.5 (C_{16} and C_{17}).

HRMS (ESI) Calcd. for $[M+Na]^+$: $C_{25}H_{32}NaO_8S$: 515.1710. Found: 515.1710.

(3a*R*,5*S*,6*R*,6a*R*)-5-((S)-1-azido-2-(4-methoxyphenyl)ethyl)-6-((benzyloxy)methyl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxole (377)



A mixture of compound **375** (1.26 g, 2.56 mmol) and sodium azide (770 mg, 11.85 mmol) in DMF (12 mL) was stirred at 85-90°C for 6 h. The reaction was monitored by TLC. After careful hydrolysis at 0°C with iced water, ethyl acetate was added. The two phases were separated. The aqueous phase was extracted 6 times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed 4 times with water, 2 times with brine and dried over $MgSO_4$. The solvent was evaporated. Purification of the crude product by column chromatography with petroleum ether/ ethyl acetate (8/2) as eluent gave compound **377** (553 mg, 53% over two steps) and compound **374**.

^{1}H COSY, ^{1}H-^{13}C HSQC.

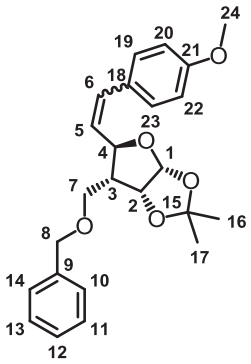
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 – 7.26 (m, $5H_{10, 11, 12, 13, 14}$), 7.19 (d, J = 8.6 Hz, $2H_{19, 23}$), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, $2H_{20, 22}$), 5.89 (d, J = 3.5 Hz, $1H_1$), 4.70 (dd, J = 4.3, 3.9 Hz, $1H_2$), 4.54 (d, J = 12.0 Hz, $1H_8$), 4.46 (d, J = 12.1 Hz, $1H_8$), 3.99 (dd, J = 9.9, 1.2 Hz, $1H_4$), 3.81 (s, $3H_{24}$), 3.79 – 3.74 (m, $1H_7$), 3.60 – 3.46 (m, $2H_{5, 7}$), 3.16 – 3.00 (m, $2H_6$), 2.67 – 2.56 (m, $1H_3$), 1.45 and 1.34 (s, $3H_{16}$ and s, $3H_{17}$).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 158.4 (C_{21}), 138.0 (C_9), 130.3 ($C_{19, 23}$), 129.4 (C_{18}), 128.4 ($C_{10, 11, 12, 13, 14}$), 127.6 ($C_{10, 11, 12, 13, 14}$), 127.5 ($C_{10, 11, 12, 13, 14}$), 114.0 ($C_{20, 22}$), 112.24 (C_{15}), 104.92

(C_1), 81.55 (C_2), 81.33 (C_4), 73.17 (C_8), 66.93 (C_7), 63.17 (C_5), 55.21 (C_{24}), 44.80 (C_3), 36.73 (C_6), 26.89 and 26.50 (C_{16} and C_{17}).

HRMS (ESI) Calcd. for $[M+Na]^+$: $C_{24}H_{29}N_3NaO_5$: 462.1999. Found: 462.2002.

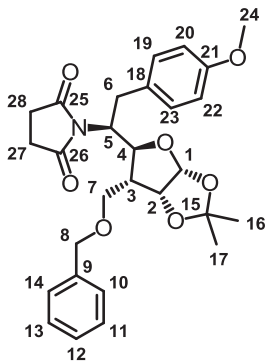
(3a*R*,5*R*,6*R*,6a*R*)-6-((benzyloxy)methyl)-5-(-4-methoxystyryl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxole (374)



^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 – 7.27 (m, 7H), 6.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.61 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.05 (dd, *J* = 15.8, 7.6 Hz, 1H), 5.90 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.81 (dd, *J* = 4.1, 4.1 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.41 (dd, *J* = 10.2, 7.7 Hz, 1H), 3.89 – 3.77 (m, 4H), 3.54 (dd, *J* = 9.4, 5.4 Hz, 1H), 2.3 – 2.2 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.38 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 159.5, 138.3, 133.0, 129.1, 128.3, 127.9, 127.5, 127.5, 124.7, 113.9, 111.6, 105.0, 80.7, 80.6, 73.3, 66.0, 55.2, 50.5, 26.7, 26.4

1-((*S*)-1-((3a*R*,5*S*,6*R*,6a*R*)-6-((benzyloxy)methyl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl)-2-(4-methoxyphenyl)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione (366)



To a solution of compound **377** (553 mg, 1.26 mmol) in a THF/water mixture (4/1) (55 mL) was added triphenylphosphine (991 mg, 3.78 mmol). The mixture was stirred at 70°C for 4 h; the consumption of the starting material was monitored by TLC and NMR. The mixture was concentrated, co-evaporated 3 times with toluene and dissolved into pyridine (25.0 mL). The succinic anhydride (189 mg, 1. 89 mmol) was added at 0°C. The reaction was carried out at room temperature for 4 h. The consumption of starting material was monitored by TLC and NMR. Pyridine was evaporated. The crude mixture was co-evaporated 3 times with toluene. The residue was dissolved into toluene (10 mL) and acetyl chloride (1.20 mL) was added at 0°C. The mixture was stirred at 60°C for 12 h. The reaction was monitored by TLC and NMR. The solution was concentrated, and the crude product was purified by column chromatography with petroleum ether/ethyl acetate (5/5 then 4/6) to afford compound **366** as a colorless oil (378 mg, 60% over three steps).

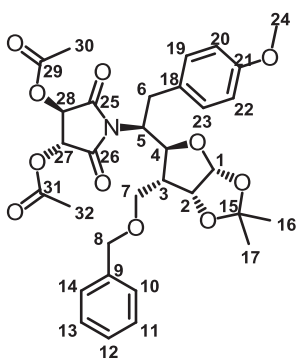
^{1}H COSY, ^{1}H-^{13}C HSQC, ^{1}H-^{13}C HMBC.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 – 7.26 (m, $5H_{10, 11, 12, 13, 14}$), 6.97 (d, *J* = 8.6 Hz, $2H_{19, 23}$), 6.74 (d, *J* = 8.7 Hz, $2H_{20, 22}$), 5.75 (d, *J* = 3.6 Hz, $1H_1$), 4.79 (dd, *J* = 4.8, 3.7 Hz, $1H_2$), 4.58 (d, *J* = 12.0 Hz, $1H_8$), 4.53 (d, *J* = 12.0 Hz, $1H_8$), 4.47 (dd, *J* = 9.0, 9.0 Hz, $1H_4$), 4.33 – 4.24 (m, $1H_5$), 3.89 (dd, *J* = 9.4, 8.1 Hz, $1H_7$), 3.74 (s, $3H_{24}$), 3.66 (dd, *J* = 9.5, 5.2 Hz, $1H_7$), 3.18 (dd, *J* = 13.6, 12.2 Hz, $1H_6$), 2.98 (dd, *J* = 13.7, 5.0 Hz, $1H_6$), 2.58 -2.30 (br s, $4H_{27, 28}$), 2.29 – 2.20 (m, $1H_3$), 1.47 and 1.33 (s, $3H_{16}$ and s, $3H_{17}$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 177.4 ($C_{25, 26}$), 158.3 (C_{21}), 138.0 (C_9), 129.8 ($C_{19, 23}$), 128.8 (C_{18}), 128.4 ($C_{10, 11, 12, 13, 14}$), 127.8 ($C_{10, 11, 12, 13, 14}$), 127.8 ($C_{10, 11, 12, 13, 14}$), 113.8 ($C_{20, 22}$), 112.3 (C_{15}), 104.6 (C_1), 82.2 (C_2), 78.6 (C_4), 73.5 (C_8), 66.6 (C_7), 57.3 (C_5), 55.2 (C_{24}), 48.6 (C_3), 32.0 (C_6), 27.7 ($C_{27, 28}$), 27.1 and 26.8 (C_{16} and C_{17}).

HRMS (ESI) Calcd. for $[M+Na]^+$: $C_{28}H_{33}NNaO_7$: 518.2149. Found: 518.2126

(3*R*,4*R*)-1-((*S*)-1-((3a*R*,5*S*,6*R*,6a*R*)-6-((benzyloxy)methyl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-yl)-2-(4-methoxyphenyl)ethyl)-2,5-dioxopyrrolidine-3,4-diyl diacetate (379)



To a solution of compound **377** (674 mg, 1.53 mmol) in a THF/water mixture (4/1) (65 mL) was added triphenylphosphine (1.21 g, 4.61 mmol). The mixture was stirred at 70°C for 4 h. The consumption of starting material was monitored by TLC and NMR. The mixture was concentrated, co-evaporated 3 times with toluene and dissolved into pyridine (15 mL). The diacetyl-*L*-tartaric anhydride (497 mg, 2.30 mmol) was added at 0°C. The reaction was carried out at room temperature for 4 h. The consumption of starting material was monitored by TLC and NMR. Pyridine was evaporated. The crude mixture was co-evaporated 3 times with toluene. The residue was dissolved into toluene (12 mL) and acetyl chloride (1.5 mL) was added at 0°C. The mixture was stirred at 60°C for 12 h. The consumption of starting material was monitored by TLC and NMR. The solution was concentrated, and the crude product was purified 2 times by column chromatography with petroleum ether/ethyl acetate (9/1 then 8/2) to afford compound **379** as a colorless oil (426 mg, 45% over three steps).

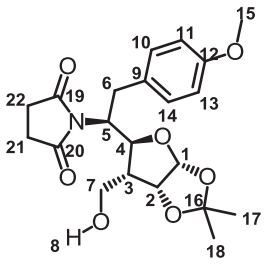
^{1}H COSY, ^{1}H-^{13}C HSQC, ^{1}H-^{13}C HMBC.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 – 7.27 (m, $5H_{10,11,12,13,14}$), 6.99 (d, *J* = 8.6 Hz, $2H_{19,23}$), 6.79 (d, *J* = 8.6 Hz, $2H_{20,22}$), 5.74 (d, *J* = 3.5 Hz, $1H_1$), 5.53 – 5.25 (br s, $2H_{27,28}$), 4.77 (dd, *J* = 4.6, 3.8 Hz, $1H_2$), 4.54 (d, *J* = 1.1 Hz, $2H_8$), 4.41 – 4.29 (m, $2H_{4,5}$), 3.85 (dd, *J* = 9.5, 7.8 Hz, $1H_7$), 3.77 (s, $3H_{24}$), 3.60 (dd, *J* = 9.5, 5.6 Hz, $1H_7$), 3.24 – 3.07 (m, $2H_6$), 2.24 – 2.18 (m, $1H_3$), 2.12 (s, $6H_{29,31}$), 1.47 (s, $1H_{16,17}$), 1.33 (s, $1H_{16,17}$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 169.9 ($C_{29,31}$), 169.4 ($_{C25,26}$), 158.8 (C_{21}), 138.3 (C_9), 130.0 ($C_{19,23}$), 128.7 ($C_{10,11,12,13,14}$), 128.5 (C_{18}), 128.1, 128.0 ($C_{10,11,12,13,14}$), 114.4 ($C_{20,22}$), 112.6 (C_{15}), 104.9 (C_1), 82.2 (C_2), 79.5 (C_4), 73.7 (C_8), 72.2 ($C_{27,28}$), 66.7 (C_7), 57.9 (C_5), 55.5 (C_{24}), 48.2 (C_3), 32.2 (C_6), 27.4 ($C_{16,17}$), 27.0 ($C_{16,17}$), 20.7 ($C_{30,32}$).

HRMS (ESI) Calcd. for $[M+Na]^+$: $C_{32}H_{37}NNaO_{11}$: 634.2259. Found: 634.2235

1-((*S*)-1-((3a*R*,5*S*,6*R*,6a*R*)-6-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl)-2-(4-methoxyphenyl)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione (380bis)



A solution of compound **366** (366 mg, 0.74 mmol) in dichloromethane (14 mL) and methanol (14 mL) was poured into an autoclave; Pd/C (40 mg, 5%mol) was then added. The autoclave was carefully closed and filled with hydrogen (around 6 bars). The mixture was stirred at room temperature for 12 h. The consumption of starting material was monitored by TLC. The mixture was filtered over a Celite pad and the solid was washed with dichloromethane (20 mL). The resulting solution was concentrated to afford compound **380bis** as a colorless oil (294 mg, 98%).

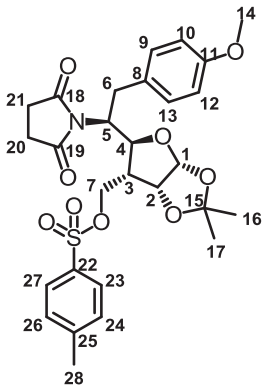
^{1}H COSY, ^{1}H-^{13}C HSQC, ^{1}H-^{13}C HMBC.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.00 (d, *J* = 8.6 Hz, $2H_{10, 14}$), 6.74 (d, *J* = 8.6 Hz, $2H_{11, 13}$), 5.76 (dd, *J* = 3.7 Hz, $1H_1$), 4.80 (dd, *J* = 4.7, 4.2 Hz, $1H_2$), 4.58 (dd, *J* = 9.1, 8.0 Hz, $1H_4$), 4.40 – 4.29 (m, $1H_5$), 3.96 (d, *J* = 5.9 Hz, $2H_7$), 3.72 (s, $3H_{15}$), 3.32 (dd, *J* = 13.7, 12.1 Hz, $1H_6$), 2.95 (dd, *J* = 13.7, 5.2 Hz, $1H_6$), 2.60 – 2.26 (br s, $5H_{8, 21, 22}$), 2.17 – 2.06 (m, $1H_3$), 1.50 and 1.31 (s, $3H_{17}$ and s, $3H_{18}$).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.5 ($C_{19, 20}$), 158.3 (C_{12}), 129.8 ($C_{10, 14}$), 128.7 (C_9), 113.8 ($C_{11, 13}$), 112.5 (C_{16}), 104.7 (C_1), 82.9 (C_2), 77.9 (C_4), 59.6 (C_7), 56.9 (C_5), 55.2 (C_{15}), 49.3 (C_3), 32.3 (C_6), 27.8 ($C_{21, 22}$), 27.0 and 26.6 (C_{17} and C_{18}).

HRMS (ESI) Calcd. for $[M+Na]^+$: $C_{21}H_{27}NNaO_7$: 428.1680. Found: 428.1670

((3a*R*,5*S*,6*R*,6a*R*)-5-((*S*)-1-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-2-(4-methoxyphenyl)ethyl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-6-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate (380)



To a solution of compound **380bis** (294 mg, 0.73 mmol) in dichloromethane (3.2 mL) at 0°C were added p-toluenesulfonyl chloride (180 mg, 0.94 mmol) in powder, triethylamine (0.30 mL, 2.18 mmol) and 4-dimethylaminopyridine (40 mg, 0.32 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 6 h. The consumption of starting material was monitored by TLC.

Iced water was added to the mixture at 0°C and the aqueous phase was extracted (5 times) with dichloromethane. The combined organic layers were washed with brine and dried over $MgSO_4$. The solvent was evaporated and the crude mixture was purified by column chromatography with petroleum ether/ethyl acetate (6/4-5/5) as eluent to afford compound **380** as a yellow oil (362 mg, 89%).

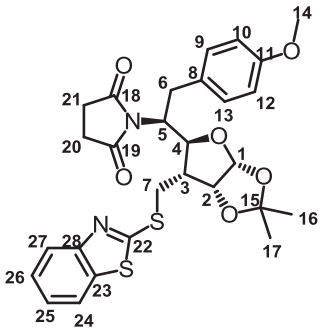
^{1}H COSY, ^{1}H-^{13}C HSQC, ^{1}H-^{13}C HMBC.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (d, *J* = 8.3 Hz, $2H_{24, 26}$), 7.30 (d, *J* = 8.3 Hz, $2H_{23, 27}$), 6.94 (d, *J* = 8.6 Hz, $2H_{9, 13}$), 6.73 (d, *J* = 8.6 Hz, $2H_{10, 12}$), 5.72 (d, *J* = 3.5 Hz, $1H_1$), 4.69 (dd, *J* = 4.4, 4.0 Hz, $1H_2$), 4.35 – 4.17 (m, $4H_{4, 5, 7}$), 3.72 (s, $3H_{14}$), 3.09 (dd, *J* = 13.3, 11.6 Hz, $1H_6$), 2.79 (dd, *J* = 13.4, 5.0 Hz, $1H_6$), 2.48 – 2.26 (m, $8H_{3, 20, 21, 28}$), 1.32 and 1.22 (s, $3H_{16}$ and s, $3H_{17}$).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177.3 ($C_{18, 19}$), 158.4 (C_{11}), 145.0 (C_{25}), 132.4 (C_{22}), 129.8 and 129.8 ($C_{23, 27}$ and $C_{9, 13}$), 128.2 ($C_{24, 26}$), 128.1 (C_8), 113.8 ($C_{10, 12}$), 112.4 (C_{15}), 104.6 (C_1), 80.99 (C_2), 77.4 (C_4), 66.3 (C_7), 56.5 (C_5), 55.2 (C_{14}), 47.1 (C_3), 32.0 (C_6), 27.7 ($C_{20, 21}$), 26.8 and 26.5 (C_{16} and C_{17}), 21.6 (C_{28}).

HRMS (ESI) Calcd. for $[M+Na]^+$: $C_{28}H_{34}NO_9S$: 560.1949. Found: 560.1934.

1-((*S*)-1-((3a*R*,5*S*,6*R*,6a*R*)-6-((benzo[d]thiazol-2-ylthio)methyl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl)-2-(4-methoxyphenyl)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione (361bis)



To a solution of 2-mercaptobenzothiazol (49 mg, 0.29 mmol) in DMF (0.31 mL), was added sodium hydride (60 %) (14 mg, 0.35 mmol). The mixture was stirred at 40°C for 1 h. Then at 0°C, a solution of compound **380** (89 mg, 0.161 mmol) in DMF (0.7 mL) was added. The reaction mixture was stirred at 40°C for more than 18 h. Iced water was added to the mixture at 0°C, the aqueous phase was extracted (5 times) with ethyl acetate, the combined organic layers were washed with brine and dried over $MgSO_4$. The solvent was evaporated and the

crude was purified by column chromatography with petroleum ether/ethyl acetate (6/4-5/5) as eluent to afford **361bis** as a yellow oil (84 mg, 93%).

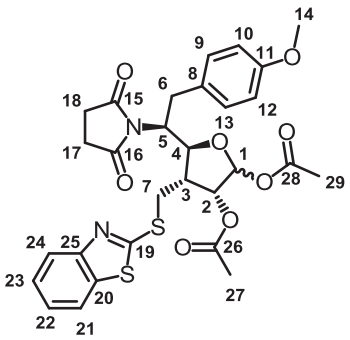
^{1}H COSY, ^{1}H-^{13}C HSQC, ^{1}H-^{13}C HMBC.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 (d, J = 7.9, $1H_{27}$), 7.67 (d, J = 7.9 Hz, $1H_{24}$), 7.37 – 7.32 (m, $1H_{26}$), 7.31 – 7.27 (m, $1H_{25}$), 7.12 (d, J = 8.6 Hz, $2H_{9,\ 13}$), 6.82 (d, J = 8.7 Hz, $2H_{10,\ 12}$), 5.76 (d, J = 3.6 Hz, $1H_1$), 4.87 (dd, J = 4.8, 3.9 Hz, $1H_2$), 4.63 (dd, J = 9.2, 9.2 Hz, $1H_4$), 4.45 – 4.37 (m, $1H_5$), 4.07 (dd, J = 13.4, 3.3 Hz, $1H_7$), 3.79 (s, $3H_{14}$), 3.76 – 3.70 (m, $1H_6$), 3.43 – 3.32 (m, $2H_{6,\ 7}$), 2.75 – 2.67 (m, $1H_3$), 2.56 – 2.26 ($4H_{20,\ 21}$), 1.54 and 1.35 (s, $3H_{16}$ and s, $3H_{17}$).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl3) δ 177.0 (br s, $C_{18,19}$), 166.3 (C_{22}), 158.4 (C_{11}), 153.0 (C_{23}), 135.4 (C_{28}), 130.0 ($C_{9,\ 13}$), 128.9 (C_8), 126.2 (C_{26}), 124.5 (C_{25}), 121.5 (C_{24}), 121.2 (C_{27}), 113.9 ($C_{10;\ 12}$), 112.5 (C_{15}), 104.6 (C_1), 82.3 (C_2), 79.6 (C_4), 57.9 (C_5), 55.3 (C_{14}), 48.0 (C_3), 32.2 (C_6), 29.8 (C_7), 27.8 ($C_{20,\ 21}$), 27.2 and 26.8 (C_{16} and C_{17}).

HRMS (ESI) Calcd. for $[M+Na]^+$: $C_{28}H_{31}N_2O_6S_2$: 555.1618. Found: 555.1612.

(3*R*,4*R*,5*S*)-4-((benzo[d]thiazol-2-ylthio)methyl)-5-((*S*)-1-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-2-(4-methoxyphenyl)ethyl)tetrahydrofuran-2,3-diyl diacetate (389bis)



To a solution of compound **361bis** (61 mg, 0.11 mmol) in THF (1.2 mL), was added an aqueous solution of TFA (90%) (11 mL of TFA in 1.2 mL of H_2O). The mixture was stirred at room temperature for 12 h. Then the solvent was evaporated. The crude was co-evaporated with toluene (3 times) and was filtered on silica gel with dichloromethane/ethyl acetate (1/0 then 0.5/0.5 then 0/1) as eluent. The solvent was evaporated and the resulting solid was washed with acetonitrile/petroleum ether to afford the unprotected compound **361** (9 mg) as a white solid. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 – 7.71 (m), 7.42 – 7.28 (m), 7.09 (d, *J* = 8.6 Hz), 6.80 (d, *J* = 8.6 Hz), 5.39 – 5.34 (br s), 5.31 (s), 4.59 – 4.34 (m), 4.28 – 4.17 (m), 3.90 –

3.73 (m), 3.54 – 3.36 (m), 3.31 – 3.17 (m), 2.76 – 2.65 (m), 2.64 – 2.32 (m), HRMS (ESI) Calcd. for $[M+H]^+$: $C_{25}H_{27}N_2O_6S_2$: 515.1305. Found: 515.1280. To a solution of compound **361** (9 mg, 0.02 mmol) in pyridine (1.5 mL), was added acetic anhydride (0.3 mL). The mixture was stirred at room temperature for 12 h. Then the solvent was evaporated. The crude was co-evaporated with toluene (2 times) and was purified by column chromatography with petroleum ether/ethyl acetate (6/4 then 5/5) as eluent to afford compound **389bis** in an α/β mixture as a colorless oil (10 mg, 84%).

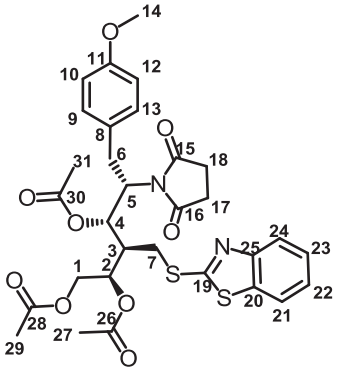
^{1}H COSY, ^{1}H-^{13}C HSQC, ^{1}H-^{13}C HMBC.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 – 7.75 (m, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.9 Hz, minor), 7.66 (d, *J* = 7.9 Hz, minor)., 7.60 – 7.56 (m, 1H), 7.35 – 7.27 (m, 2.54H), 7.11 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.00 (d, *J* = 8.6 Hz, 0.56H), 6.82 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.74 (d, *J* = 8.6 Hz, 0.5H), 6.34 (d, *J* = 4.3 Hz, minor, 0.21H), 6.00 (s, $1H_1$), 5.47 (dd, *J* = 8.8, 4.3 Hz, minor, 0.23H), 5.38 (d, *J* = 5.3 Hz, $1H_2$), 4.85 (dd, *J* = 9.9, 4.2 Hz, minor), 4.76 (dd, *J* = 10.1, 7.6 Hz, $1H_4$), 4.39 – 4.31 (m, $1H_5$), 4.11 (dd, *J* = 13.6, 3.6 Hz, $1H_7$), 3.81 – 3.76 (m, $4H_{6,14}$), 3.76 – 3.73 (m, minor), 3.39 – 3.26 (m, $2H_{6,7}$), 3.21 – 3.13 (m, $1H_3$), 2.58 – 2.21 (m, $5H_{17,18,}$minor) 2.18 (s, minor), 2.14 (s, $3H_{27,29}$), 2.12 (s, minor), 2.10 (s, $3H_{27,29}$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 178.0 ($C_{15,16}$), 176.7 ($C_{15,16}$), 169.9 (C_{26}), 169.6 (C_{28}), 169.6 (minor), 169.4 (minor), 165.6 (minor), 165.5 (C_{19}), 158.5 (C_{11}), 158.4 (minor), 153.0 (minor), 152.8 (C_{25}), 135.5 (C_{20}), 135.3 (minor), 129.9 ($C_{9,13}$), 128.7 (C_8), 128.6 (minor), 126.3 (C_{23}), 124.6 (C_{22}), 124.5 (minor), 121.6 (C_{21}), 121.6 (minor), 121.3 (C_{24}), 121.2 (minor), 114.0 ($C_{10,12}$), 113.9 (minor), 98.38 (C_1), 94.62 (minor), 82.1 (minor), 82.0 (C_4), 77.5 (C_2), 71.7 (minor), 59.5 (C_5), 57.1 (minor), 55.3 (C_{14}), 55.2 (minor), 45.0 (C_3), 41.4 (minor), 32.4, 32.2, 32.0 (C_6), 29.6 (C_7), 27.8 (s), 27.7 (minor), 27.8 ($C_{17,18}$), 21.4 ($C_{27,29}$), 21.3 (minor), 20.8 ($C_{27,29}$).

HRMS (ESI) Calcd. for $[M+H]^+$: $C_{29}H_{31}N_2O_8S_2$: 599.1516. Found: 599.1507.

(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-3-((benzo[d]thiazol-2-ylthio)methyl)-5-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-6-(4-methoxyphenyl)hexane-1,2,4-triyl triacetate (392)



To a solution of compound **389bis** (85 mg, 0.14 mmol) in toluene (1.0 mL), was added *n*Bu_3SnOMe (0.1 mL, 0.35 mmol). The mixture was stirred under reflux for 12 h. HCl 5% and dichloromethane were added to the mixture at 0°C, the aqueous phase was extracted (5 times) with dichloromethane. The combined organic layers were washed with brine and dried over $MgSO_4$. The solvent was evaporated and the crude mixture was purified by column chromatography with petroleum ether/ethyl acetate (1/1 then 0/1) as eluent. The solvent was evaporated and the resulting residue was washed with acetonitrile/petroleum ether. The solvent was evaporated, the resulting residue was washed with HCl 5%/dichloromethane to afford the monoacetylated compound **389** (25 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77 – 7.71 (m), 7.57 – 7.51 (m), 7.33 – 7.27 (m), 7.19 – 7.06 (m), 6.86 – 6.73 (m), 6.12 – 6.06 (m), 5.47 (d), 5.34 (d), 5.23 (s), 4.67 – 4.43 (m), 4.10 – 3.98 (m), 3.79 (s), 3.78 – 3.69 (m), 3.53 – 3.21 (m), 2.66 – 2.31 (m), 2.12 (s), 2.10 – 2.03 (m), 1.84 – 1.68 (m, grease), 1.47 – 1.35 (m), 1.33 – 1.11 (m), 1.00 – 0.86 (m, grease). HRMS (ESI) Calcd. for $[M+Na]^+$: $C_{27}H_{28}N_2NaO_7S_2$: 579.1230. Found: 579.1229. Compound **389** (25 mg, 0.02 mmol) was then diluted in THF/H_2O (1:1) (0.3 mL). $NaBH_4$ (3.6 mg, 0.09 mmol) was added. The mixture was stirred at 40°C for 12 h. After a hydrolysis with aqueous saturated NH_4Cl (3 mL) at 0°C, solvent was evaporated. Dichloromethane was then added and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (6 times). The combined organic phases was washed with brine, and dried over $MgSO_4$. The solvent was evaporated to afford the opened-reduced compound **391** (26 mg) MS (ESI) $[M+Na]^+$: 581.1, $[M+H]^+$: 559.2, $[M+H-16]^+$: 543.2. Compound **391** (26 mg) was diluted in pyridine (1.2 mL). Then at 0°C, acetic anhydride (0.25 mL) was added, the mixture was stirred at room temperature for 12h. The solvent was then evaporated, and the crude was purified by column chromatography with petroleum ether/diethyl ether/ethyl acetate (5/1/4) as eluent to afford compound **392** (5 mg).

^{1}H COSY, ^{1}H-^{13}C HSQC, ^{1}H-^{13}C HMBC.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7.80 (d, *J* = 7.7 Hz, $1H_{21}$), 7.70 (d, *J* = 7.7 Hz, $1H_{24}$), 7.37 – 7.32 (m, $1H_{23}$), 7.26 – 7.21 (m, $1H_{22}$), 6.90 (d, *J* = 8.6 Hz, $2H_{9,13}$), 6.64 (d, *J* = 8.6 Hz, $2H_{10,12}$), 5.94 (dd, *J* = 9.5, 1.4 Hz, $1H_4$), 5.33 (dt, *J* = 6.7, 2.7 Hz, $1H_2$), 4.80 – 4.72 (m, $1H_5$), 4.63 (dd, *J* = 12.3, 2.6 Hz, $1H_1$), 4.20 (dd, *J* = 12.3, 6.6 Hz, $1H_1$), 3.74 – 3.70 (m, $1H_7$), 3.66 (s, $3H_{14}$), 3.19 (dd, *J* = 13.7, 11.9 Hz, $1H_6$), 3.01 – 2.92 (m, $2H_{6,7}$), 2.83-2.75 (m, $1H_3$), 2.48 – 2.23 (br, $4H_{17,18}$), 2.22 (s, $3H_{27}$), 1.98 (s, $3H_{29}$), 1.91 (s, $3H_{31}$).

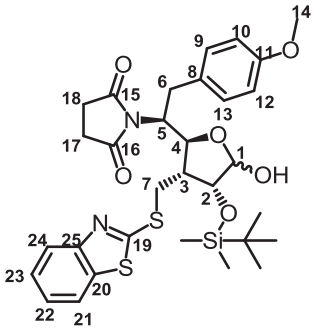
^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 177.4 (HMQC, $C_{15,16}$) 170.8 (C_{28}), 170.6 (C_{30}), 170.2 (C_{26}), 165.3 (HMQC, C_{19}), 158.4 (C_{11}), 153.1 (HMQC, C_{25}), 135.5 (HMQC, C_{20}), 129.8 ($C_{9,13}$), 128.7 (C_8), 126.3 (C_{23}), 124.6 (C_{22}), 121.6 (C_{21}), 121.3 (C_{24}), 113.9 ($C_{10,12}$), 72.5 (C_4), 70.5

(C_2), 64.3 (C_1), 55.5 (C_5), 55.3 (C_{14}), 40.6 (C_3), 32.5 (C_7), 32.26 (C_6), 27.8 ($C_{17,18}$), 21.4 (C_{27}), 20.9 (C_{29}), 20.8 (C_{31}).

HRMS (ESI) Calcd. for $[M+H]^+$: $C_{31}H_{35}N_2O_9S_2$: 643.1778. Found: 643.1760

HRMS (ESI) Calcd. for $[M+Na]^+$: $C_{31}H_{34}N_2NaO_9S_2$: 665.1598. Found: 665.1575

1-((1*S*)-1-((2*S*,3*R*,4*R*)-3-((benzo[*d*]thiazol-2-ylthio)methyl)-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-hydroxytetrahydrofuran-2-yl)-2-(4-methoxyphenyl)ethyl)pyrrolidine-2,5-dione (390)



To a solution of compound **361bis** (626 mg, 1.13 mmol) in THF (12 mL), was added an aqueous solution of TFA (90%) (113 mL of TFA in 12 mL of H_2O). The mixture was stirred at room temperature for 12 h. Then the solvent was evaporated. Chloroform and aqueous saturated $NaHCO_3$ was added. Two phases were separated and the aqueous phase was extracted with chloroform (6 times). The combined organic phases were washed with brine, dried over $MgSO_4$. The solvent was evaporated and the crude mixture was purified by column chromatography with dichloromethane/ethyl acetate (1/0 then 0.5/0.5 then 0/1) to afford unprotected compound **361** (582 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 (dd, *J* = 7.8, 3.3 Hz), 7.42 – 7.33 (m), 7.34 – 7.27 (m), 7.09 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.6 Hz), 5.41 – 5.38 (m), 5.31 (s), 4.53 – 4.35 (m), 4.33 – 4.13 (m), 3.87 – 3.68 (m), 3.54 – 3.40 (m), 3.28 (dd, *J* = 13.8, 4.8 Hz), 2.78 – 2.63 (m), 2.64 – 2.28 (m). Co-evaporation with toluene was done before the silylation. To a solution of compound **361** (13 mg, 0.02 mmol) in dichloroethane (0.3 mL), was added 2,6-lutidine (6 µL, 0.05 mmol) and TBDMSOTf (9µL, 0.04 mmol) at -78°C. After 5 mn stirring at room temperature, DMAP (2.6 mg, 0.02 mmol) was added. TBDMSPOTf (8 x 1.5 µL) and 2,6-lutidine (3 x 6 µL) was added during the reaction. The reaction mixture was then heated at reflux for 48h. The reaction was stopped when half of starting material was consumed on TLC. At 0°C, water and dichloromethane was added and two phases were separated. The aqueous phase was extracted 6 times with dichloromethane. The combined organic phases were washed with brine and dried over

$MgSO_4$. The solvent was evaporated. Filtration on silica gel with dichloromethane/ethyl acetate (1/0 then 0.5/0.5 then 0/1) give compound **390** as a white solid (4 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 – 7.70 (m), 7.66 – 7.59 (m, minor), 7.45 – 7.39 (m), 7.36 – 7.29 (m), 7.15 – 7.01 (m), 6.85 – 6.71 (m), 5.34 (d, *J* = 3.9 Hz), 5.25 (s, 1H), 4.64 – 4.46 (m), 4.46 – 4.37 (m, minor), 4.37 – 4.26 (m, minor), 4.22 (dd, *J* = 5.9, 3.7 Hz, minor), 4.08 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J* = 14.6, 12.1 Hz, 1H), 3.79 (s, minor), 3.78 – 3.75 (m), 3.57 – 3.38 (m), 3.37 – 3.26 (m), 3.11 (dd, *J* = 13.7, 5.3 Hz, 1H), 2.74 – 2.20 (m), 0.92 (s), 0.90 (s), 0.88 (s, 9H, -Si*t*Bu), 0.13 (s, 3H, -SiMe), 0.11 (s, minor), 0.10 (s, minor), 0.05 (s, 3H, -SiMe).

HRMS (ESI) Calcd. for $[M+H]^+$: $C_{31}H_{41}N_2O_6S_2Si$: 629.2170. Found: 629.2154.

Références

(1) *Dictionary of Alkaloids*, 2nd ed.; Buckingham, J., Baggaley K. H., Roberts, A. D., Szabo, L. F., Ed.; CRC Press, 2010.
(2) Lapointe, G.; Schenk, K.; Renaud, P. *Chem. – Eur. J.* **2011**, *17* (11), 3207–3212.
(3) Rajender, A.; Rao, J. P.; Rao, B. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013* (9), 1749–1757.
(4) Tite, T.; Jacquelin, F.; Bischoff, L.; Fruit, C.; Marsais, F. *Tetrahedron Asymmetry* **2010**, *21* (16), 2032–2036.
(5) Chou, S.-S. P.; Chiang, S.-L.; Huang, G.-L.; Chiang, B.-S.; Yu, Y.-C. *Tetrahedron* **2013**, *69* (1), 274–283.
(6) Despinoy, X. L. M.; McNab, H. *Tetrahedron* **2000**, *56* (35), 6359–6383.
(7) Ha, D.-C.; Yun, C.-S.; Yu, E. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37* (15), 2577–2580.
(8) Hoye, T. R.; Dvornikovs, V.; Sizova, E. *Org. Lett.* **2006**, *8* (23), 5191–5194.
(9) Santra, S.; Masalov, N.; Epstein, O. L.; Cha, J. K. *Org. Lett.* **2005**, *7* (26), 5901–5904.
(10) Du-a-man, S.; Soorukram, D.; Kuhakarn, C.; Tuchinda, P.; Reutrakul, V.; Pohmakotr, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014* (8), 1708–1715.
(11) E. Kelly, S. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B.M., Fleming, I., Schreiber, S.L., Pergamon Press, 1991; Vol. 1, pp 729–817.
(12) Gueyrard, D.; Haddoub, R.; Salem, A.; Bacar, N. S.; Goekjian, P. G. *Synlett* **2005**, 520–522.
(13) Julia, M.; Paris, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14* (49), 4833–4836.
(14) Baudin, J. B.; Hareau, G.; Julia, S. A.; Ruel, O. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32* (9), 1175–1178.
(15) Kocienski, P. J.; Lythgoe, B.; Waterhouse, I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 1045–1050.
(16) Denmark, S. E.; Cresswell, A. J. *J. Org. Chem.* **2013**, *78* (24), 12593–12628.
(17) Field, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74* (15), 3919–3921.
(18) Field, L.; McFarland, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75* (22), 5582–5586.
(19) McFarland, J. W.; Buchanan, D. N. *J. Org. Chem.* **1965**, *30* (6), 2003–2007.
(20) Kocienski, P. J.; Lythgoe, B.; Ruston, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1978**, 829–834.
(21) Pascali, V.; Umani-Ronchi, A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 351.
(22) Markó, I. E.; Murphy, F.; Kumps, L.; Ates, A.; Touillaux, R.; Craig, D.; Carballares, S.; Dolan, S. *Tetrahedron* **2001**, *57* (13), 2609–2619.
(23) Keck, G. E.; Savin, K. A.; Weglarz, M. A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60* (10), 3194–3204.
(24) Kende, A. S.; Mendoza, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31* (49), 7105–7108.
(25) Ihara, M.; Suzuki, S.; Taniguchi, T.; Tokunaga, Y.; Fukumoto, K. *Synlett* **1994**, 859–860.
(26) Blakemore, P. R.; Cole, W. J.; Kocieński, P. J.; Morley, A. *Synlett* **1998**, 26–28.
(27) Bourdais, J.; Abenhaim, D.; Sabourault, B.; Lorre, A. *J. Heterocycl. Chem.* **1976**, *13* (3), 491–496.
(28) Ueno, Y.; Kojima, A.; Okawara, M. *Chem. Lett.* **1984**, *13* (12), 2125–2128.
(29) Baudin, J. B.; Hareau, G.; Julia, S. A.; Lorne, R.; Ruel, O. *Bull Soc Chim Fr* **1993**, *130*, 856–878.
(30) Baudin, J. B.; Hareau, G.; Julia, S. A.; Ruel, O. *Bull Soc Chim Fr* **1993**, *130*, 366–357.
(31) Charette, A. B.; Berthelette, C.; St-Martin, D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42* (31), 5149–5153.
(32) Charette, A. B.; Berthelette, C.; St-Martin, D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42* (37), 6619.
(33) Kocienski, P. J.; Bell, A.; Blakemore, P. R. *Synlett* **2000**, 365–366.
(34) Blakemore, P. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2563–2585.
(35) Alonso, D. A.; Nájera, C.; Varea, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45* (3), 573–577.

(36) Mirk, D.; Grassot, J.-M.; Zhu, J. *Synlett* **2006**, 1255–1259.
(37) Kowalski, C.; Creary, X.; Rollin, A. J.; Burke, M. C. *J. Org. Chem.* **1978**, *43* (13), 2601–2608.
(38) Charette, A. B.; Lebel, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118* (42), 10327–10328.
(39) Pospíšil, J.; Markó, I. E. *Org. Lett.* **2006**, *8* (26), 5983–5986.
(40) Ishigami, K.; Watanabe, H.; Kitahara, T. *Tetrahedron* **2005**, *61* (31), 7546–7553.
(41) Pospíšil, J. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52* (18), 2348–2352.
(42) Billard, F.; Robiette, R.; Pospíšil, J. *J. Org. Chem.* **2012**, *77* (14), 6358–6364.
(43) Liu, P.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (43), 10772–10773.
(44) Pfund, E.; Lebargy, C.; Rouden, J.; Lequeux, T. *J. Org. Chem.* **2007**, *72* (21), 7871–7877.
(45) Aïssa, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009* (12), 1831–1844.
(46) Jakubec, P.; Cockfield, D. M.; Dixon, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (46), 16632–16633.
(47) Harris, J. M.; O'Doherty, G. A. *Tetrahedron* **2001**, *57* (24), 5161–5171.
(48) Bourdon, B.; Corbet, M.; Fontaine, P.; Goekjian, P. G.; Gueyrard, D. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49* (5), 747–749.
(49) Bourdon, B. Formation d'éthers d'énol par réaction de type Julia- Kocienski et leur conversion en spirocétals : application à la synthèse de la Broussonetine H et à la synthèse d'analogues du Bistramide A. PhD Thesis, Université de Lyon: Lyon.
(50) Habib, S.; Larnaud, F.; Pfund, E.; Lequeux, T.; Fenet, B.; Goekjian, P. G.; Gueyrard, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013* (10), 1872–1875.
(51) Habib, S.; Gueyrard, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015* (4), 871–875.
(52) Petasis, N. A.; Lu, S.-P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36* (14), 2393–2396.
(53) Kozlowski, M. C.; Xu, Z.; Santos, A. G. *Tetrahedron* **2001**, *57* (21), 4537–4542.
(54) Kise, N.; Takenaga, Y.; Ishikawa, Y.; Morikami, Y.; Sakurai, T. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53* (15), 1940–1945.
(55) Watanabe, Y.; Iida, H.; Kibayashi, C. *J. Org. Chem.* **1989**, *54* (17), 4088–4097.
(56) Sato, T.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C. *Org. Lett.* **2003**, *5* (21), 3839–3842.
(57) Robinson, R. S.; Dovey, M. C.; Gravestock, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005* (3), 505–511.
(58) Michael, J. P.; Koning, C. B. de; Westhuyzen, C. W. van der. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3* (5), 836–847.
(59) Singh, R. K.; Sinha, N.; Jain, S.; Salman, M.; Naqvi, F.; Anand, N. *Tetrahedron* **2005**, *61* (37), 8868–8874.
(60) Gigant, N.; Habib, S.; Medoc, M.; Goekjian, P. G.; Gueyrard, D.; Gillaizeau, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014* (29), 6501–6506.
(61) Wiberg, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25* (4), 312–322.
(62) Corbet, M.; Bourdon, B.; Gueyrard, D.; Goekjian, P. G. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49* (5), 750–754.
(63) Kobayashi, S.; Busujima, T.; Nagayama, S. *Chem. – Eur. J.* **2000**, *6* (19), 3491–3494.
(64) Blakemore, P. R.; Ho, D. K. H.; Nap, W. M. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3* (8), 1365–1368.
(65) Rodrigo, E.; García Ruano, J. L.; Cid, M. B. *J. Org. Chem.* **2013**, *78* (21), 10737–10746.
(66) He, M.; Ghosh, A.; Zajc, B. *Synlett* **2008**, 999–1004.
(67) He, T.; Yu, L.; Zhang, L.; Wang, L.; Wang, M. *Org. Lett.* **2011**, *13* (19), 5016–5019.
(68) Robiette, R.; Pospíšil, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013* (5), 836–840.

(69) Plesniak, K.; Zarecki, A.; Wicha, J. In *Sulfur-Mediated Rearrangements II*; Schaumann, E., Ed.; Topics in Current Chemistry; Springer Berlin Heidelberg, 2006; pp 163–250.
(70) Truce, W. E.; Kreider, E. M.; Brand, W. W. In *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Inc., 2004.
(71) Warren, L. A.; Smiles, S. *J. Chem. Soc. Resumed* **1930**, 1327–1331.
(72) Legnani, L.; Porta, A.; Caramella, P.; Toma, L.; Zanoni, G.; Vidari, G. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (6), 3092–3100.
(73) Sakamoto, K.; Tsujii, E.; Abe, F.; Nakanishi, T.; Yamashita, M.; Shigematsu, N.; Izumi, S.; Okuhara, M. *J. Antibiot. (Tokyo)* **1996**, *49* (1), 37–44.
(74) Snider, B. B.; Lin, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121* (34), 7778–7786.
(75) Huo, H.-H.; Zhang, H.-K.; Xia, X.-E.; Huang, P.-Q. *Org. Lett.* **2012**, *14* (18), 4834–4837.
(76) Carson, C. A.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2009**, *11* (3), 777–779.
(77) Brummond, K. M.; Hong, S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (3), 907–916.
(78) Ousmer, M.; Braun, N. A.; Ciufolini, M. A. *Org. Lett.* **2001**, *3* (5), 765–767.
(79) Maeng, J.-H.; Funk, R. L. *Org. Lett.* **2001**, *3* (8), 1125–1128.
(80) Scheffler, G.; Seike, H.; Sorensen, E. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39* (24), 4593–4596.
(81) Simila, S. T. M.; Martin, S. F. *J. Org. Chem.* **2007**, *72* (14), 5342–5349.
(82) Diaba, F.; Martínez-Laporta, A.; Bonjoch, J. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (19), 9365–9372.
(83) Ousmer, M.; Braun, N. A.; Ciufolini, M. A. *Org. Lett.* **2001**, *3* (5), 765–767.
(84) Huo, H.-H.; Xia, X.-E.; Zhang, H.-K.; Huang, P.-Q. *J. Org. Chem.* **2013**, *78* (2), 455–465.
(85) Braun, N. A.; Ciufolini, M. A.; Peters, K.; Peter, E.-M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39* (26), 4667–4670.
(86) Kan, T.; Fukuyama, T.; Ieda, S.; Masuda, A.; Wakimoto, T.; Kariyama, M.; Asakawa, T. *Heterocycles* **2012**, *86* (2), 1071.
(87) Wardrop, D. J.; Zhang, W. *Org. Lett.* **2001**, *3* (15), 2353–2356.
(88) Kan, T.; Fujimoto, T.; Ieda, S.; Asoh, Y.; Kitaoka, H.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2004**, *6* (16), 2729–2731.
(89) Diaba, F.; Bonjoch, J. **2007**, 320–330.
(90) Asari, A.; Angelov, P.; Auty, J. M.; Hayes, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48* (14), 2631–2634.
(91) Kaden, S.; Reissig, H.-U. *Org. Lett.* **2006**, *8* (21), 4763–4766.
(92) Ieda, S.; Kan, T.; Fukuyama, T. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51* (31), 4027–4029.
(93) Puppala, M.; Murali, A.; Baskaran, S. *Chem. Commun.* **2012**, *48* (46), 5778.
(94) Kropf, J. E.; Meigh, I. C.; Bebbington, M. W. P.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71* (5), 2046–2055.
(95) Yu, R. T.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (9), 2782–2783.
(96) Perreault, S.; Rovis, T. *Synthesis* **2013**, *45* (06), 719–728.
(97) Trost, B. M.; Chan, D. M. T.; Nanninga, T. N. In *Organic Syntheses*; John Wiley & Sons, Inc., 2003.
(98) Blandino, M.; McNelis, E. *Org. Lett.* **2002**, *4* (20), 3387–3390.
(99) Turks, M.; Vēze, K.; Kiseļovs, G.; Mackeviča, J.; Lugiņina, J.; Mishnev, A.; Marković, D. *Carbohydr. Res.* **2014**, *391*, 82–88.
(100) Mazur, A.; Tropp, B. E.; Engel, R. *Tetrahedron* **1984**, *40* (20), 3949–3956.
(101) Czernecki, S.; Georgoulis, C.; Stevens, C. L.; Vijayakumaran, K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26* (14), 1699–1702.

(102) Lee, J.-C.; Chang, S.-W.; Liao, C.-C.; Chi, F.-C.; Chen, C.-S.; Wen, Y.-S.; Wang, C.-C.; Kulkarni, S. S.; Puranik, R.; Liu, Y.-H.; Hung, S.-C. *Chem. – Eur. J.* **2004**, *10* (2), 399–415.
(103) Lankin, D. C.; Nugent, S. T.; Rao, S. N. *Carbohydr. Res.* **1993**, *244* (1), 49–68.
(104) Gong, Y.; Sun, H.; Xie, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009* (34), 6027–6033.
(105) Oikawa, Y.; Nishi, T.; Yonemitsu, O. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 19–26.
(106) Kakefuda, A.; Masuda, A.; Ueno, Y.; Ono, A.; Matsuda, A. *Tetrahedron* **1996**, *52* (8), 2863–2876.
(107) Marschner, C.; Baumgartner, J.; Griengl, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, *1994* (10), 999–1004.
(108) Chandrasekhar, S.; Sridhar, C.; Srihari, P. *Tetrahedron Asymmetry* **2012**, *23* (5), 388–394.
(109) Seth, P. P.; Allerson, C. A.; Østergaard, M. E.; Swayze, E. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21* (16), 4690–4694.
(110) Tzioumaki, N.; Tsoukala, E.; Manta, S.; Kiritsis, C.; Balzarini, J.; Komiotis, D. *Carbohydr. Res.* **2011**, *346* (2), 328–333.
(111) Regan, A. C.; Sciammetta, N.; Tattersall, P. I. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41* (43), 8211–8215.
(112) Chun, M. W.; Choi, S. W.; Kang, T. K.; Choi, W. J.; Kim, H. O.; Gao, Z.-G.; Jacobson, K. A.; Jeong, L. S. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2008**, *27* (4), 408–420.
(113) Köster, R.; Simić, D.; Grassberger, M. A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1970**, *739* (1), 211–219.
(114) Kinoshita, M.; Taniguchi, M.; Morioka, M.; Takami, H.; Mizusawa, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61* (6), 2147–2156.
(115) Mohapatra, D. K.; Mondal, D.; Gurjar, M. K. *Tetrahedron* **2007**, *63* (12), 2613–2621.
(116) Oikawa, Y.; Nishi, T.; Itaya, H.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24* (19), 1987–1990.
(117) Oikawa, Y.; Nishi, T.; Yonemitsu, O. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 19–26.
(118) Mereyala, H. B.; Reddy Gadikota, R. *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, *9* (5), 827–833.
(119) Picard, S.; Crich, D. *Tetrahedron* **2013**, *69* (26), 5501–5510.
(120) Nakatani, K.; Arai, K.; Terashima, S. *Tetrahedron* **1993**, *49* (9), 1901–1912.
(121) Kitamura, M.; Isobe, M.; Ichikawa, Y.; Goto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106* (11), 3252–3257.
(122) Brummond, K. M.; Lu, J. *Org. Lett.* **2001**, *3* (9), 1347–1349.
(123) Castro, B.; Chaudret, R.; Ricci, G.; Kurz, M.; Ochsenbein, P.; Kretzschmar, G.; Kraft, V.; Rossen, K.; Eisenstein, O. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (13), 5939–5947.
(124) Ma, A.-J.; Tu, Y.-Q.; Peng, J.-B.; Dou, Q.-Y.; Hou, S.-H.; Zhang, F.-M.; Wang, S.-H. *Org. Lett.* **2012**, *14* (14), 3604–3607.
(125) Toda, N.; Asano, S.; Barbas, C. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52* (48), 12592–12596.
(126) Ando, K.; Kobayashi, T.; Uchida, N. *Org. Lett.* **2015**, *17* (10), 2554–2557.
(127) Munos, J. W.; Pu, X.; Liu, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18* (10), 3090–3094.
(128) Doboszewski, B.; Herdewijn, P. *Tetrahedron* **2008**, *64* (23), 5551–5562.