



CHIMIE DES NITRONES :APPLICATIONS EN SYNTHESE ORGANIQUE ET A LA SYNTHESE DE COMPOSES BIO-ACTIFS

Xavier Guinchard

► To cite this version:

Xavier Guinchard. CHIMIE DES NITRONES :APPLICATIONS EN SYNTHESE ORGANIQUE ET A LA SYNTHESE DE COMPOSES BIO-ACTIFS. Chimie. Université Joseph-Fourier - Grenoble I, 2006. Français. NNT : . tel-00267072

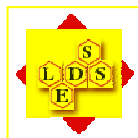
HAL Id: tel-00267072

<https://theses.hal.science/tel-00267072>

Submitted on 26 Mar 2008

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THESE

présentée par

Xavier GUINCHARD

pour obtenir le titre de

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
GRENOBLE I**

Spécialité Chimie

CHIMIE DES NITRONES : APPLICATIONS EN SYNTHÈSE ORGANIQUE ET A LA SYNTHÈSE DE COMPOSES BIO-ACTIFS

Soutenue le 15 septembre 2006 devant la commission d'examen composée de :

**Pr Francis MARSAIS
Dr Laurent MICOUIN
Dr Andrew GREENE
Dr Jean-Noël DENIS
Pr Yannick VALLEE**

**Professeur, Université de Rouen
Directeur de Recherche, Université de Paris 5
Directeur de Recherche, LEDSS, Grenoble
Directeur de Recherche, LEDSS, Grenoble
Professeur, Université de Grenoble 1**

**Rapporteur
Rapporteur
Président
Examineur
Examineur**

Thèse préparée au sein du Laboratoire d'Etudes Dynamiques et Structurales de la Sélectivité (LEDSS)

Remerciements

Ce travail a été réalisé à l'université Joseph Fourier, au sein du Laboratoire d'Etudes Dynamiques et Structurales de la Sélectivité, dirigé par Monsieur le Professeur Pascal Dumy.

Je remercie chaleureusement Monsieur Jean-Noël Denis, Directeur de Recherche au CNRS, pour avoir encadré ce travail de thèse ainsi que pour sa gentillesse et son enthousiasme. Qu'il trouve ici l'expression de ma gratitude pour la formation de scientifique qu'il m'a apporté. En particulier, je le remercie pour l'autonomie et l'esprit d'initiative qu'il m'a laissé au cours de ce travail. Enfin, je le remercie tout particulièrement pour la confiance qu'il a accordée un beau jour au jeune étudiant de licence que j'étais qui ne savait encore trop quoi faire dans la vie et pour qui son premier stage a été une révélation.

Je remercie vivement le Professeur Francis Marsais et le Docteur Laurent Micouin pour avoir accepté de juger ce travail, ainsi que le Docteur Andrew Greene et le Professeur Yannick Vallée pour l'honneur qu'ils me font de participer à ce jury.

Je remercie le Docteur Laurence Lafanechère pour avoir accepté d'effectuer les tests biologiques au Centre de Criblage pour les Molécules Bio-Actives (CMBA, CEA Grenoble) et Raphaël Dupont (stagiaire de maîtrise) pour avoir effectué les tests. Je remercie également le Professeur Nicole Moreau et son équipe (Laboratoire de Biochimie, ENSCP) pour avoir effectué les tests antibactériens.

J'adresse tous mes remerciements à l'Association de la Recherche contre le Cancer (ARC) ainsi qu'à l'ACI n° 02L0525 : "Nouvelles approches thérapeutiques du cancer" qui ont financé ce travail.

Je tiens à remercier Madame Sylvette Beyne et Madame Béatrice Gennaro pour leur disponibilité et leurs conseils en RMN. Mes remerciements vont aussi à Monsieur Christian Philouze et Monsieur André Durif, pour avoir réalisé les analyses cristallographiques par diffraction des rayons X, ainsi qu'à Mademoiselle Izabel Bérard et Monsieur Jean-Pierre Gaude pour les analyses de spectrométrie de masse. Enfin, merci à Madame Elizabeth Loire et Madame Marie Escudé pour les analyses élémentaires.

J'associe à ces remerciements toute l'équipe du LEDSS 1 pour sa sympathie et pour toute l'aide qu'elle a pu m'apporter au cours de ma thèse. Un merci particulier à Sandrine et Fred pour leurs bons conseils lors des (nombreuses !) corrections de divers documents, ainsi que pour les nombreuses discussions scientifiques puis à Pierre-Yves pour tous les petits conseils, chimiques ou informatiques. Merci également pour leur gentillesse et leur disponibilité à Nadia, Françoise, Véro, Monique, Pierrette et Marie-Jeanne. Merci à Pascale pour sa gentillesse et les tea-times, rendez-vous quotidiens de la bonne humeur, de la déprime, des potins ou encore des conseils culinaires !! Un merci tout particulier à Ella, pour sa gentillesse et les deux ans passés ensemble à nettoyer le labo !! Merci à James, Stéphanie, Christophe, Karel, Jignesh, Estelle, Fred, Tina, Fadi et Pascal pour les bons moments passés entre étudiants !! De même, merci à Géraldine, qui a certainement contribué à me lancer dans cette aventure au moment où j'étais encore indécis ! Merci enfin aux potes des autres étages, Amaël, Julien, Malek, Seb, Benjamin, Thomas et Walid.

Merci à mes amis, en particulier Nico et Ben, qui ont été là tout ce temps et pour qui j'ai certainement dû paraître un peu distant à plus d'une reprise. Qu'ils sachent qu'il n'en est rien ! La thèse est une expérience unique qui se vit et s'explique difficilement !!

Un merci particulier à ma famille et belle famille en qui j'ai trouvé un soutien et un intérêt constant.

Enfin, merci à toi, Anne, sans qui ces trois années auraient été bien plus difficiles qu'elles ne l'ont été, sans qui j'aurais certainement été découragé bien souvent. Merci pour ton soutien, ton intérêt aussi (tu connais presque aussi bien que moi ma chimie à force de me faire répéter !!) et tes encouragements. Merci... pour tout .

INTRODUCTION BIBLIOGRAPHIQUE : LE MILIEU MARIN, UNE PHARMACIE NATURELLE.....	7
A. LA BIODIVERSITE DU MILIEU MARIN.....	7
1) Qu'est ce que la biodiversité ?.....	7
2) La biodiversité dans le milieu marin	8
3) Pourquoi la biodiversité marine est-elle importante ?.....	9
B. LE MONDE DES METABOLITES MARINS	10
1) Les métabolites secondaires : un atout pour la survie	11
a) Rôle de défense contre les rayonnements.....	11
b) L'allélopathie.....	12
c) L'inhibition de l'épibiose	13
d) Les métabolites coupe-faim.....	13
e) Dissuader le prédateur	13
f) Une dernière hypothèse moins séduisante	14
2) Du métabolite au médicament	14
a) La démarche de la recherche de nouveaux médicaments dans la nature	14
b) Des médicaments dans la mer ?	16
c) Quelques exemples de réussites en médecine.....	17
C. LES EPONGES MARINES	18
1) Généralités.....	18
2) Une riche source de métabolites.....	18
3) Quelques exemples de métabolites d'éponges marines et leur rôle.....	19
4) Activités biologiques des métabolites d'éponges : Vers de nouveaux médicaments ?.....	21
5) Les métabolites bromés d'origine marine.....	22
a) Abondance naturelle du brome dans le milieu marin.....	23
b) Biosynthèse de ces métabolites : le rôle des halogénoperoxydases	23
i . Les différentes halogénoperoxydases.....	24
ii . Les bromoperoxydases à vanadium	24
iii . Mécanisme d'action	25
D. LES METABOLITES INDOLIQUES D'ORIGINE MARINE	26
1) L'indole dans la nature	26
2) Les alcaloïdes indoliques issus d'éponges marines	29
a) Le discodermindole et le 6-hydroxydiscodermindole.....	30
b) Les topsentines.....	30
i . Structure et nomenclature des topsentines.....	30
ii . Activités biologiques	32
iii . Synthèses totales	34
c) Les nortopsentines	37
i . Structure et nomenclature des nortopsentines	37
ii . Activités biologiques	37
iii . Synthèses totales	38
d) Les hamacanthines et les dihydrohamacanthines	41
i . Structures et nomenclature des hamacanthines	41
ii . Activités biologiques	42
iii . Synthèses totales	43
GLOSSAIRE.....	51
CHAPITRE 1: APPLICATION DE LA CHIMIE DES N-BENZYLNITRONES A LA SYNTHÈSE DE COMPOSES BIO-ACTIFS.....	53
A. INTRODUCTION.....	53

1) Structure et réactivité du noyau indolique vis-à-vis des composés comportant une double liaison carbone-azote.....	53
a) Réaction avec des imines et des sels d'iminium.....	55
b) Réaction avec des oximes.....	56
c) Réaction avec des nitrones.....	57
2) Analyse rétrosynthétique des alcaloïdes cibles	59
3) Travaux déjà réalisés au laboratoire.....	61
4) Objectifs de cette partie du travail de thèse	64
B. PREPARATION DES 1,2-DIAMINES INDOLIQUES	65
1) Préparation des <i>N</i> -hydroxylamines indoliques.....	65
a) Préparation de la nitrone α -aminée.....	65
b) Préparation des <i>N</i> -hydroxylamines indoliques β -aminées	66
2) Synthèse des 1,2-diamines indoliques β -aminées non bromées.....	67
3) Accès aux 1,2-diamines indoliques 5'- ou 6'-bromées.....	67
a) Travaux préliminaires : Recherche d'un nouveau groupement protecteur.....	67
b) Résultats obtenus au cours de ce travail.....	70
4) Conclusion	78
C. SYNTHÈSE DU DISCODERMINDOLE ET D'ANALOGUES STRUCTURAUX	78
D. VERS LA SYNTHÈSE DES NORTOPSENTINES.....	80
E. SYNTHÈSE TOTALE DES TOPSENTINES	84
1) Préparation des motifs α -cétoimidazolines	84
2) Oxydation du cycle imidazoline en cycle imidazole	86
F. SYNTHÈSE TOTALE D'HAMACANTHINES.....	89
G. PREPARATION DE DIMÈRES CYCLIQUES DE NITRONES AMINÉES.....	92
H. CONCLUSION	96
CHAPITRE 2: REACTIONS DES <i>N</i>-BOC NITRONES VIS-A-VIS DES REACTIFS ORGANOMETALLIQUES.....	99
A. INTRODUCTION.....	99
1) Pourquoi des <i>N</i> -Boc nitrones ?.....	100
2) <i>N</i> -Boc imines et précurseurs.....	101
3) Projet de ce travail de thèse	102
B. PREPARATION DES PRECURSEURS DE <i>N</i>-BOC NITRONES : LES (PHENYLSULFONYL)ALKYL-<i>N</i>-HYDROXYCARBAMATES DE <i>TERT</i>-BUTYLE.....	103
C. ESSAIS D'OBTENTION DES <i>N</i>-BOC NITRONES	107
D. REACTIONS DE CYCLOADDITIONS 1,3-DIPOLAIRES.....	107
E. REACTIONS AVEC LES REACTIFS ORGANOMETALLIQUES	109
1) Réaction de nitrones avec des réactifs organométalliques.....	109
2) Réaction avec les alcynyllithiens	111
a) Préparation des <i>N</i> -hydroxylamines propargyliques	111
b) Transformations chimiques des hydroxylamines propargyliques	113
i . Cyclisation pallado-catalysée	114
ii . Déprotection de l'hydroxylamine	115
iii . Réduction	116
3) Réactions avec les réactifs de Grignard	117
a) Bromure de vinylmagnésium	117
b) Bromure d'allylmagnésium.....	118
c) Bromure de 2-thiénylmagnésium	119

d) Bromure de 2-furylmagnésium	120
e) Bromure de 2-benzothiénylmagnésium : préparation du zileuton.....	120
f) Bromures de 3-indolylmagnésium.....	122
g) Bromures d'arylmagnésium	125
F. CONCLUSION.....	126
CHAPITRE 3: VERS DE NOUVELLES NITRONES CHIRALES ?	129
A. CHIMIE DES <i>N</i> -SULFINYL IMINES	129
1) Les <i>N</i> -sulfinyl imines.....	130
2) Des <i>N</i> -sulfinyl nitrones ?	132
B. TENTATIVES DE PREPARATION DES <i>N</i> -SULFINYL NITRONES	132
C. CONCLUSION.....	136
CHAPITRE 4: TESTS BIOLOGIQUES	137
A. TESTS BIOLOGIQUES SUR LA CK2	137
B. TESTS DE CYTOTOXICITE CELLULAIRE	138
C. ACTIVITES ANTIBACTERIENNES ET INHIBITRICES DE POMPES D'EFFLUX	139
1) Cadre du travail.....	139
2) Les tests biologiques	140
a) Matériel et méthodes.....	140
b) Tests d'activité antibiotique.....	141
c) Tests d'activité inhibitrice de pompes d'efflux.....	141
i . Que sont les pompes d'efflux bactériennes ?.....	141
ii . La cytotoxicité.....	142
iii . Résultats.....	142
CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	153
EXPERIMENTAL PART: GENERAL PROCEDURE.....	161
EXPERIMENTAL PART: CHAPTER 1.....	163
EXPERIMENTAL PART: CHAPTER 2	209
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	245

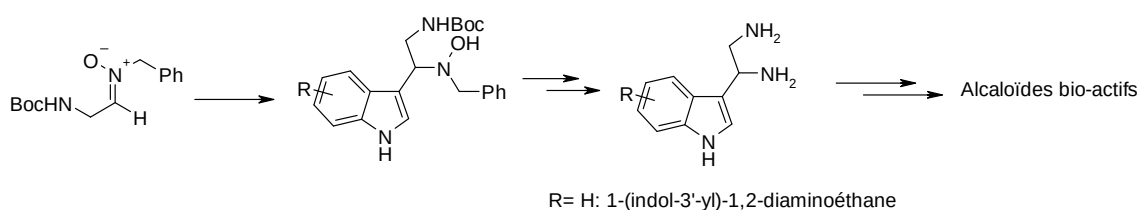
INTRODUCTION GENERALE

En raison des avancées des connaissances dans la compréhension des mécanismes cellulaires, des mécanismes du cancer ou encore de l'identification de nouvelles cibles potentielles pour le traitement médical, un besoin pressant en nouvelles structures organiques se fait sentir. La synthèse totale est un art s'inscrivant pleinement dans cette demande, puisqu'elle permet à la fois l'accès à des structures biologiquement actives connues, mais également à de nombreux intermédiaires synthétiques de structure originale.

La mer et l'océan sont la source d'un nombre considérable de produits naturels bio-actifs à structures hautement élaborées. Si ceci fait d'eux l'une des plus prometteuses sources de médicaments potentiels, la faible quantité isolée limite en général la portée des tests biologiques, contraignant les chimistes organiciens à en développer des synthèses totales. C'est pourquoi la synthèse organique est devenue une science où l'imagination et l'audace sont devenues des qualités indispensables.

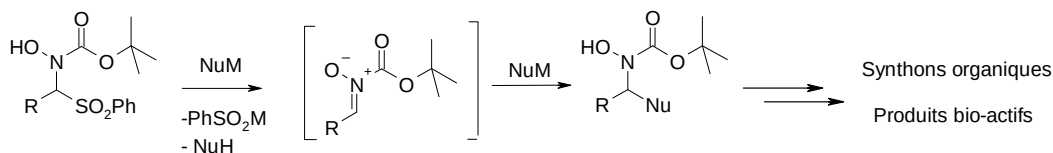
Ce travail de thèse s'inscrit dans ce cadre, puisqu'il a consisté à préparer par voie chimique des composés isolés d'éponges marines aux activités biologiques prometteuses. C'est pourquoi, avant de présenter le travail effectué, nous entamerons ce manuscrit par la présentation d'une étude bibliographique du milieu marin, afin de tenter d'expliquer pourquoi celui-ci est devenu assez récemment la cible d'un si grand intérêt de la part des biologistes et des chimistes. Nous expliquerons donc la présence de tant de métabolites bio-actifs dans l'océan, leurs rôles, leur impact sur la recherche pharmaceutique et encore le travail synthétique déjà existant sur les cibles que nous avons choisies. Cette revue permettra de mieux faire comprendre notre choix des alcaloïdes indoliques en tant que cibles.

Dans un premier temps, nous avons utilisé la chimie des nitrones pour la préparation de plusieurs familles de métabolites indoliques bio-actifs d'origine marine. Les résultats obtenus sont reportés dans le chapitre 1. Ces produits naturels ont en commun le même motif structural 1-(indol-3'-yl)-1,2-diaminoéthane, que nous avons préparé à partir des *N*-hydroxylamines indoliques β -aminées résultant de condensations entre des noyaux indoliques et la *N*-benzylnitron α -aminée dérivant du *N*-(Boc)aminoacétaldéhyde.

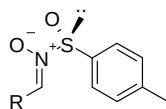


Nous avons ensuite préparé de nouvelles nitrones porteuses d'un groupement *tert*-butoxycarbonyle (Boc), dans l'optique de pallier les problèmes de déprotection en présence de fonctions chimiques sensibles à l'hydrogènyse ou aux catalyseurs métalliques. Nous avons synthétisé des précurseurs de ces nitrones que nous avons ensuite fait réagir avec une large

gamme de réactifs organométalliques. Nous avons ainsi obtenu de nombreuses *N*-hydroxylamines originales dont nous avons montré l'utilité en synthèse organique au moyen de transformations chimiques simples et de la synthèse de composés bio-actifs. Ce travail est présenté dans le chapitre 2.



Nous avons ensuite tenté de développer un groupement électroattracteur chiral pour les nitrones : le groupement *p*-tolylsulfinyle. Il présenterait les avantages de pouvoir être déprotégé facilement et de pouvoir induire une diastéréosélectivité lors de réactions chimiques. Les essais de préparation de *N*-sulfinyl nitrones chirales seront décrits dans le chapitre 3.



Enfin, dans un dernier chapitre, nous présenterons les résultats des tests biologiques réalisés sur plusieurs produits issus de ce travail de thèse. Ces résultats biologiques, ainsi que la chimie de synthèse des produits impliqués, font l'objet d'une demande de dépôt de brevet dans le domaine des antibiotiques. Ils seront décrits dans le chapitre 4.

Enfin, nous concluons et présenterons les perspectives de ce travail.

INTRODUCTION BIBLIOGRAPHIQUE

INTRODUCTION BIBLIOGRAPHIQUE : LE MILIEU MARIN, UNE PHARMACIE NATURELLE

Depuis la fin du vingtième siècle, le milieu marin constitue l'une des plus prometteuses sources de candidats médicaments en vue de traitements thérapeutiques. En effet, exploré et exploité depuis peu, il s'avère qu'il dépasse maintenant le milieu terrestre dans la diversité, la complexité et le nombre de produits naturels qui en sont extraits. Ceci est évidemment dû aux nouvelles technologies d'investigation, qui permettent d'explorer plus loin et plus profondément, mais aussi à l'incroyable biodiversité du milieu marin.

A. La biodiversité du milieu marin

1) *Qu'est ce que la biodiversité ?*

La biodiversité¹ représente la vie sur terre. Ce concept désigne donc les différentes formes de vie, comprenant les plantes, les animaux et les micro-organismes, les gènes qu'ils contiennent et les écosystèmes* qu'ils forment. La biodiversité peut être définie par conséquent selon trois critères, du gène jusqu'à l'écosystème.

- *La diversité génétique*

La diversité génétique est définie par le niveau de similarité ou de différence dans la composition génétique des individus, des populations* et des espèces*. Ces similarités ou différences peuvent évoluer sous l'influence de nombreux processus différents : par exemple, la mutation chromosomale ou l'évolution divergente de populations due à une barrière physique. La diversité génétique joue donc un grand rôle dans l'adaptation évolutive des espèces.

- *La diversité des espèces*

La diversité des espèces est un terme le plus souvent utilisé comme synonyme de biodiversité, où la richesse en espèces (nombre d'espèces dans un habitat donné) est l'index principal utilisé pour sa mesure. L'estimation actuelle du nombre total d'espèces sur la terre est de 12,5 millions. Toutefois, le nombre total d'espèces qui pourraient exister varie de 5 à 100

* Les mots suivis d'un astérisque sont expliqués dans le glossaire p50.

¹ <http://www.marinebiodiversity.ca/fr/what.html>

millions. Certains biologistes suggèrent qu'il pourrait y avoir 10 millions d'espèces non répertoriées dans les profondeurs des océans !²

Dans les domaines marins et terrestres, la diversité des organismes les plus petits est moins bien établie que celle des organismes les plus grands. Par exemple, concernant le milieu marin, il existe une pléthore d'informations sur les baleines, les dauphins, les marsouins et les poissons alors que ce n'est que récemment que les scientifiques ont compris l'extrême diversité présente chez les micro-organismes, les bactéries et le phytoplancton. L'origine et l'extinction des espèces sont les principaux composants qui déterminent la diversité biologique.

- La diversité des écosystèmes

Les écosystèmes* sont formés d'une combinaison unique d'animaux, de plantes, de micro-organismes et de caractéristiques physiques qui définissent une zone. La diversité des écosystèmes est la variation dans la collection d'assemblages, de communautés et d'habitats d'une région donnée. De nouveaux habitats continuent d'être découverts très rapidement.

Certains auteurs³ amalgament la diversité des communautés et des écosystèmes, expliquant qu'on ne peut séparer la communauté de l'écosystème. D'après eux, "aucun système écologique, que ce soit l'individu, la population ou la communauté, ne peut être étudié en isolation de l'environnement dans lequel il existe".

2) La biodiversité dans le milieu marin

Les océans couvrent plus de 70 % de notre planète et la vie sur Terre trouve son origine dans ceux-ci. Dans certains écosystèmes, comme les barrières de corail, les experts estiment que la biodiversité est supérieure à celle des forêts tropicales. Et les océans sont loin d'avoir livré tous leurs secrets... Le centre d'études de la vie marine ("Center of Marine Life" : CML), qui regroupe 300 scientifiques de 53 pays, a comptabilisé à ce jour environ 200 000 espèces de plantes et d'animaux vivants dans le milieu marin. Ils estiment que ce chiffre pourrait dépasser les deux millions avant fin 2010. Pourtant, l'environnement marin a reçu beaucoup moins d'attention que son homologue terrestre, ce qui est surprenant, puisque l'évolution y a commencé 2,7 milliards d'années plus tôt. Ce manque d'attention est probablement dû à l'accès relativement limité de l'océan ainsi qu'à son immensité. Il existe en fait une abondance de biodiversité dans les environnements marins qui résulte de millions d'années d'évolution. Tous les *phyla** actuellement décrits sont représentés dans l'océan, à l'exception d'un seul, alors que seulement la moitié l'est sur terre. Par conséquent, 15 *phyla* sont exclusivement marins. Les organismes marins font donc preuve d'une plus grande diversité que les organismes terrestres. Les créatures

² Grassle, J. F.; Maciolek, N. J. *Amer. Nat.* **1992**, 139, 313.

³ Gray, J. S. *Marine Biodiversity: Patterns, treats and conservation needs*. GESAMP reports and studies, **1997**, 62, 24.

de l'océan montrent une diversité de stratégies de survie inégalée sur terre. Des recherches plus poussées sont donc encore nécessaires pour mieux comprendre la véritable diversité de l'environnement marin.

3) Pourquoi la biodiversité marine est-elle importante ?

Comprendre la biodiversité marine est très important pour un certain nombre de raisons. Son importance est illustrée par les critères suivants :

- Alimentation

Les océans peuvent s'avérer être une riche source d'alimentation, sous forme de poissons, d'invertébrés et d'algues. Les poissons et les fruits de mer représentent les plus grandes sources de protéines animales, surtout pour les pays en voie de développement. Très peu de poissons sont consommés par l'homme en comparaison du nombre d'espèces existantes. Les océans représentent donc une ressource peu exploitée. Les algues sont également très abondantes et peu utilisées, excepté en Asie de l'Est. La conservation de la biodiversité de ces populations* permettra l'utilisation future de ressources pour l'instant mises de côté.

- Matières premières

Les médecines naturelles trouvent leur source dans la biodiversité. Ainsi, la majorité des médicaments provient de plantes terrestres. L'océan héberge de nombreux animaux sessiles* qui se défendent avec des moyens chimiques. De plus, le monde marin est source d'une grande diversité biochimique, résultat d'une large diversité de *phylum**. Les molécules bio-actives qu'ils contiennent pourraient être extraites de ces organismes afin de produire des candidats médicaments, voire des composés pharmaceutiques.

Des polysaccharides pour l'alimentation humaine sont produits par des algues rouges, brunes ou vertes. Les algues sont aussi une ressource importante en agriculture pour l'alimentation du bétail ou comme compost pour les terres agricoles.

Des matériaux de construction peuvent être obtenus à partir des coraux et du sable corallien.⁴

Enfin, la chitine* issue des carapaces de crustacés est déjà très utilisée en agriculture (pour ses propriétés phytosanitaires et antifongiques), en médecine, en diététique, en traitement des eaux ou encore dans l'industrie papetière.⁵

⁴ http://www.intnet.mu/iels/20dec2000_sand.htm

⁵ <http://www.france-chitine.com/util.html>

- Climat

Les écosystèmes sont un des facteurs les plus importants qui contrôlent le climat global. Les cycles biogéochimiques*⁶ des gaz sont fortement contrôlés par le milieu biotique terrestre, dans lequel le monde marin joue un rôle prépondérant. Par exemple, les plantes et les animaux marins aident à contrôler le dioxyde de carbone dans l'océan. Le phytoplancton l'absorbe dans les eaux de surface et rejette de l'oxygène. Ensuite, lorsqu'il meurt, le phytoplancton se dépose sur le fond des océans et contribue ainsi à la sursaturation en dioxyde de carbone des eaux profondes. Ce phénomène, appelé " pompe biologique ", forme un gradient vertical de CO₂ dans l'océan. Tout impact sur le phytoplancton marin ou autre biote* pourrait dérégler la pompe biologique et créer une perte d'efficacité de la capture de CO₂ dans les profondeurs. Cette perte pourrait alors conduire à une augmentation non souhaitable du CO₂ dans l'atmosphère.

B. Le monde des métabolites marins

Chaque organisme marin, au cours de sa vie, interagit avec une grande variété d'autres organismes.⁷ Les interactions majeures sont l'interaction prédateur-proie et les interactions entre parasite et hôte. Par conséquent, l'habileté d'une proie à réduire l'impact de la pression prédatrice est un facteur important pour sa survie. Il n'est donc pas surprenant que beaucoup d'organismes aient élaborés des systèmes de défense contre la prédation. La diversité de ces mécanismes de défense n'a d'égale que la diversité des stratégies de prédation. En particulier, ces mécanismes de défense peuvent être bien illustrés dans le milieu marin. Par exemple, les invertébrés marins sont souvent des animaux immobiles ou se mouvant très lentement et semblent parfois dépourvus de défenses. Il n'en est cependant rien. Les invertébrés ont réellement créé des moyens de défense performants : mécaniques ou comportementaux.

Ainsi, la plupart des invertébrés des fonds sous-marins sont pourvus d'épines ou d'une carapace permettant de décourager le prédateur. Par exemple, certains oursins arborent de longues épines. Les gastéropodes, qui vivent dans des zones à forte pression prédatrice de la part des crabes, ont souvent de fines coquilles et une ouverture de petite taille pour décourager la prédation. Les cnidaires* ont développé de fins filaments urticants qui constituent une redoutable protection, alors que les coraux se protègent par un exosquelette calcaire compact. Ces différentes protections constituent des défenses mécaniques contre les prédateurs.

D'autres espèces ont développé des stratégies de défense plutôt comportementales. Par exemple, certaines anémones de mer contractent vivement leurs tentacules à l'approche d'un danger, diminuant ainsi significativement leur surface exposée. Les mécanismes de défense comportementaux et physiques sont bien connus et décrits.

⁶ http://fr.wikipedia.org/wiki/Cycle_biog%C3%A9ochimique

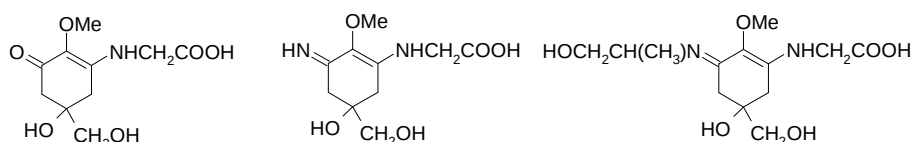
⁷ Braekman, J. C.; Daloze, D. *Pure Appl. Chem.* **1986**, 58, 357.

1) Les métabolites secondaires : un atout pour la survie

Malgré tout, de nombreux êtres vivants dans le milieu marin semblent *a priori* dépourvus de tels moyens de défense. Pourtant, la quantité de substances extraites par l'homme de ces organismes marins a amené les biologistes à supposer l'existence de mécanismes de défense chimiques. En effet, ces métabolites secondaires* produits et stockés en grande quantité dans les organismes marins présentent très souvent des activités biologiques diverses et variées. La fonction biologique de ces métabolites est étudiée depuis peu. Si l'on se place d'un point de vue adaptationniste, ces métabolites doivent inévitablement rendre à l'organisme un service supérieur au coût métabolique que leur synthèse entraîne pour l'organisme.⁸ L'étude de leur activité est donc importante pour la compréhension du lien entre la structure chimique et la réponse biologique dans les organismes vivants. Il semble que, dans tous les cas, leur rôle est relié à leur protection. Si ce rôle est en général bien établi, les mécanismes d'action peuvent en revanche être divers.

a) Rôle de défense contre les rayonnements

Certains métabolites secondaires semblent agir comme un bouclier contre les radiations ultraviolettes qui atteignent les animaux sessiles. Par exemple, une série de composés de la famille des mycosporines a été isolée du corail *Acropora formosa I* (Schéma 1).⁹ La concentration de ces composés décroît avec la profondeur à laquelle l'échantillon biologique a été récolté.



Mycosporines

Schéma 1

⁸ (a) Pawlik, J. R. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1911. (b) Paul, V. J. **1992**: Chemical defences of benthic marine invertebrates, pp. 164-188, in Paul, V. J. (ed.). *Ecological roles of marine natural products*, Comstock publishing, Ithaca, New York.

⁹ (a) Dunlap, W. C.; Chalker, B. E. *Coral Reefs* **1986**, 5, 155. (b) Dunlap, W. C.; Chalker, B. E. Oliver, J. K. *J. Exp. Mar. Biol. Ecol.* **1986**, 104, 239.

c) L'inhibition de l'épibiose

L'épibiose caractérise le développement d'un organisme sur un autre organisme. C'est la notion de *biofouling* en anglais,¹⁴ que l'on pourrait traduire comme le piétinement ou le recouvrement biologique. Chaque espèce doit veiller à préserver sa surface de toute forme de vie parasite, à moins d'une étroite symbiose profitant aux deux individus. Certains métabolites secondaires permettent d'empêcher la sédentarisation de ces microorganismes sur les invertébrés. Il a été montré que certaines espèces (chez les éponges en particulier) pouvaient inhiber l'épibiose par des moyens mécaniques, comme en contractant régulièrement les tissus hôtes,¹⁵ et physico-chimiques, comme en modifiant le pH de leur surface exposée.¹⁶

d) Les métabolites coupe-faim

Il a été montré que certains de ces métabolites secondaires avaient des propriétés coupe-faim, c'est-à-dire qu'une fois disséminés dans le milieu naturel, ils agissent sur les prédateurs comme un médicament anorexigène. Il a été possible de réaliser des tests en aquarium en proposant à un prédateur (souvent un poisson) un aliment de son régime alimentaire habituel contenant un métabolite isolé et purifié pour lequel on suspecte une activité anorexigène. Il suffit alors d'observer le comportement alimentaire du prédateur pour en déduire l'activité du métabolite.

e) Dissuader le prédateur

Il est communément admis que les métabolites secondaires d'une espèce marine permettent de décourager ou de dissuader le prédateur et ainsi d'empêcher son attaque.¹⁷ Bien que le rôle défensif de certains de ces métabolites ait été démontré, il faudrait mener les tests sur beaucoup plus d'entre eux avant de le généraliser. En effet, seul un petit nombre d'espèces a été évalué et certaines classes ont été étudiées plus attentivement que d'autres.¹⁸ De plus, la défense chimique des espèces est distribuée de manière très hétérogène. Les conditions écologiques du milieu où vit l'organisme étudié influencent largement sa stratégie et ses moyens de défense. Par exemple, parmi les mollusques, la présence de défenses chimiques est principalement restreinte

¹⁴ (a) Henrikson, A. A.; Pawlik, J. R. *J. Exp. Mar. Biol. Ecol.* **1995**, *194*, 157. (b) Henrikson, A. A.; Pawlik, J. R. *Biofouling* **1996**, *12*, 245.

¹⁵ Bartel, D.; Volfrath, B. *Oecologia* **1989**, *78*, 357.

¹⁶ Beker, J. H.; Orr, D. R. *J. Ecol.* **1986**, *74*, 155.

¹⁷ Pawlik, J. R. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1911. (b) Chanas, B.; Pawlik, J. R.; Lindel, T.; Fenical, W. *J. Exp. Mar. Biol. Ecol.* **1996**, *208*, 185. (c) McClintock, J. B. *J. Chem. Ecol.* **1997**, *23*, 1607. (d) Wilson, D. L.; Puyana, M.; Fenical, W.; Pawlik, J. R. *J. Chem. Ecol.* **1999**, *25*, 2811. (e) Waddell, B.; Pawlik, J. R. *Mar. Ecol. Prog. Ser.* **2000**, *195*, 125. (f) Waddell, B.; Pawlik, J. R. *Mar. Ecol. Prog. Ser.* **2000**, *195*, 133.

¹⁸ Faulkner, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **1984**, *1*, 551.

aux mollusques sans coquilles. Chez les cnidaires, seuls ceux qui n'ont pas de filaments urticants ni d'exosquelette protecteur sont pourvus de défenses chimiques. Enfin, c'est dans les espèces sessiles ou à mobilité réduite que l'on trouve les plus grandes concentrations en métabolites secondaires bio-actifs. Ceci semble particulièrement vrai dans les tropiques, où la prédation des poissons est supérieure à celle des régions tempérées.¹⁹

f) Une dernière hypothèse moins séduisante

Malgré le désir combiné des chimistes et des biologistes de vouloir attribuer à ces substances un rôle défensif spécifique, une hypothèse alternative serait d'imaginer que ces métabolites ne servent à rien,²⁰ d'imaginer que le processus de sélection naturelle ne génère pas d'organismes capables d'exploiter leurs ressources intrinsèques. Certains métabolites pourraient avoir joué un rôle jadis, par exemple de prévention contre un prédateur pouvant être éteint aujourd'hui et dont la voie métabolique ne s'est pas arrêtée. Il s'avère en tout cas que de nombreux métabolites secondaires ayant été testés n'ont pas semblé jouer un rôle dans les systèmes de défense chimique. Peut-être ont-ils alors une autre utilité ? Ou aucune ? Cette alternative est cependant peu crédible, en raison du nombre d'exemples de fonctions pour lesquelles la production de métabolites a été assignée, que ce soit en réponse à une prédation ou à une difficulté physique.

2) *Du métabolite au médicament*

a) La démarche de la recherche de nouveaux médicaments dans la nature

A travers les âges les hommes semblent avoir toujours trouvé dans la nature le nécessaire à leur survie. Les plantes constituent la base des systèmes pharmaceutiques qui ont existé depuis des siècles.²¹ Les premiers recueils, écrits en écriture cunéiforme sur des tablettes d'argiles, remontent à 2600 ans avant Jésus-Christ et proviennent de Mésopotamie.²² On y découvre les remèdes utilisés à l'époque contre la toux, les inflammations etc... Sur les nombreuses plantes prescrites à l'époque, beaucoup sont à la base de nos traitements actuels. La médecine égyptienne est plus ancienne encore, mais le document le plus fameux qu'on lui connaisse est le papyrus d'Ebers, date de 1600 ans avant Jésus-Christ. Ce document recense environ 700 remèdes naturels. Les médecines chinoises, indiennes ou encore grecques nous ont,

¹⁹ (a) Bakus, G. J.; Green, G. *Science* **1974**, 185, 951. (b) Bakus, G. J. *Science*, **1981**, 211, 497.

²⁰ Haslam, E. *Nat. Prod. Rep.* **1986**, 5, 155.

²¹ Anon *Herbalgram* **1998**, 33.

²² Newman, D. J.; Cragg, G. M.; Snader, K. M. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, 17, 215.

elles aussi, laissé des écrits sur leurs médecines naturelles. Dans tous ces documents, l'usage de plantes est omniprésent.

L'étude des populations pratiquant encore une médecine traditionnelle peut apprendre beaucoup. L'éthnopharmacologie, une science récente, tente d'entreprendre l'étude de ces populations et leurs savoirs traditionnels. Elle est définie par le président de la Société Française d'Ethnopharmacologie (SFE) comme "l'étude scientifique interdisciplinaire de l'ensemble des matières d'origine végétale, animale ou minérale, et des savoirs ou des pratiques s'y rattachant, que les cultures vernaculaires* mettent en oeuvre pour modifier les états des organismes vivants, à des fins thérapeutiques, curatives, préventives ou diagnostiques".²³ Cependant, cette démarche est semée d'embûches de tous genres et pose de nombreux problèmes, de communication, administratifs ou encore éthiques. Dans le cadre de cette démarche ethnopharmacologique ou de campagne de recherches de nouveaux médicaments, les scientifiques extraient des organismes vivants pour trouver des produits nouveaux possédant de bonnes activités biologiques. Et la nature ne cesse de nous donner de nouvelles structures chimiques d'intérêt pharmacologique. Un bon nombre d'entre elles s'est avéré être de bonne touches, voire même de bons médicaments. Avec l'arrivée de moyens modernes et des criblages ciblés, les plantes terrestres continuent de fournir d'importantes structures pharmacologiques. Le taxol, la camptothécine, l'étoposide ou encore la podophyllotoxine sont de remarquables exemples de composés anticancéreux (Schéma 3).

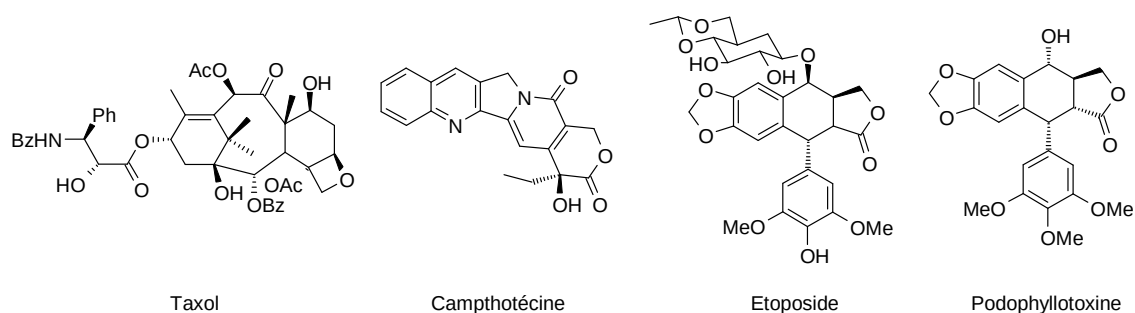


Schéma 3

Depuis quelque temps cependant, les océans attirent l'attention des chercheurs. Ils contiennent de très nombreuses espèces animales et végétales. Il semble dès lors logique qu'ils puissent être une vaste source de nouvelles substances pour enrichir nos pharmacopées. De plus, face aux phénomènes de résistances, de plus en plus problématiques, un besoin pressant de nouvelles structures se fait ressentir. La richesse structurale des produits naturels d'origine marine peut apporter des solutions à ces problèmes.

²³ J. Fleurentin et al (eds), 1991, Ethnopharmacologie. Sources, méthodes, objectifs, Paris-Metz, Orstom Eds - SFE, 26-39. Voir <http://www.ethnopharmacologia.org>

b) Des médicaments dans la mer ?

Les premières substances importantes, découvertes dans le milieu marin en 1951, sont deux nucléosides inhabituels, la spongouridine et la spongothymidine, qui possèdent de bonnes activités anti-tumorales et antivirales (Schéma 4).²⁴

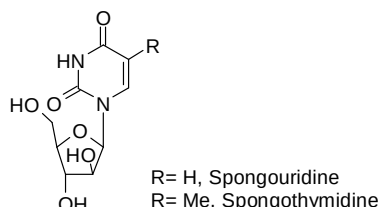


Schéma 4

Des prostaglandines ont ensuite été découvertes dans une gorgone caribéenne en 1969.²⁵ Cette découverte arrivait de manière concomitante avec la prise de conscience de l'importance pharmacologique des prostaglandines déjà trouvées dans le milieu terrestre. L'isolement de ces substances semble être le point de départ réel de l'engouement suscité par la suite auprès de la communauté scientifique envers les océans. Les progrès technologiques dans le domaine de la plongée, de la robotisation et de la spectroscopie ont alors permis de plonger plus bas, puis de récolter de nombreux échantillons d'espèces variées et ensuite de caractériser des substances dont certaines structures étaient hautement élaborées. En 2002, plus de 10 000 produits naturels d'origine marine avaient été rapportés pour les 40 dernières années.²⁶ Une littérature scientifique abondante est publiée chaque année et certains chimistes de synthèse se sont tournés vers une activité plus biologique entièrement dédiée aux produits naturels marins.²⁷ Leur travail consiste en la recherche de nouvelles structures ainsi qu'en la compréhension des rôles biologiques dans lesquels ils sont impliqués.

Alors que sur terre, ce sont les plantes qui sont la plus riche source de produits naturels, dans le milieu marin, ce sont les invertébrés qui tiennent ce rôle, tels que les éponges, les cnidaires, les tuniciers ou encore les mollusques. Cette richesse écologique fait du milieu marin la plus grande chimiothèque dont disposent les scientifiques pour la recherche de structures bio-actives, comme le prouvent les nombreuses revues sur les activités biologiques de nombreux produits naturels d'origine marine.²⁸ Cependant, s'il semble romantique d'imaginer un plongeur se baladant au gré du courant en récoltant quelques spécimens, cette image est loin de la réalité.

²⁴ Bergmann, W.; Feeney, R. *J. Org. Chem.* **1951**, *16*, 981.

²⁵ Weinheimer, A. J.; Spraggins, R. L. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *15*, 5185.

²⁶ Faulkner, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 1.

²⁷ Faulkner, D. J. *Chem. in Brit.* **2005**, 680.

²⁸ Par exemple: (a) Capon, R. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *4*, 633. (b) Newman, D. J.; Cragg, G. M.; Snader, K.M. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 215. (c) Mayer, A. M. S.; Hamann, M. T. *Marine Biotechnology* **2004**, *6*, 37.

De nombreux produits naturels d'origine marine sont d'ores et déjà de bonnes touches pour des applications médicales.²⁹ Quelques-uns sont sur le marché ou en phase clinique. C'est le cas de l'ectéinascidine 743 (anti-cancéreux),³⁰ la dolastatine 10 (anticancéreux) ou encore l'ara-C (= la spongothymidine, anti-tumoral et antiviral) qui, en 2003, avaient tous atteint les phases II ou III d'essais cliniques (*Schéma 5*).



De façon générale, plusieurs revues ont montré l'intérêt des produits naturels d'origine marine dans le combat contre les maladies parasitaires,³¹ tuberculeuses³² ou encore virales (en particulier contre le SIDA).³³

³³ Gochfeld, D. J.; El Sayed, K. A.; Hu, J. F.; Bartyzel, P.; Dunbar, D. C.; Wilkins, S. P.; Zjawiony, J. K.; Schinazi, R.F.; Wirtz, S. S.; Tharnish, P. M.; Hamann, M. T. *Mini-Rev. Med. Chem.*, **2003**, 3, 401.

C. Les éponges marines

1) Généralités

Les éponges marines sont des invertébrés primitifs multicellulaires qui font partie de la biomasse marine depuis la période du Cambrien inférieur (600.10⁶ années). Elles sont présentes sur toute la planète et vivent dans de nombreux écosystèmes. Les éponges vivent souvent en symbiose avec des microorganismes. Il est généralement admis que le secret de leur longévité n'est pas simplement dû à leur adaptabilité mais également à l'efficacité de leurs mécanismes de défense et aux symbioses dont elles profitent largement. Les relations entre les éponges et les symbiotes sont complexes.³⁴ On attribue aux symbiotes plusieurs rôles possibles.³⁵ Dans la mesure où les éponges se nourrissent de microorganismes, il est possible que l'éponge tolère une colonie qui lui servirait de garde-manger. Il est également possible que ces colonies symbiotiques empêchent la colonisation de l'éponge par d'autres espèces, c'est-à-dire l'épibiose.

Les défenses physiques et comportementales sont rares chez les éponges. Pourtant, étant des organismes sessiles et mous, elles ont à faire face à un grand nombre de dangers, tels que la prédation, la compétition pour l'espace vital, l'épibiose ou encore l'infection par des microorganismes pathogènes. Si quelques unes sont pourvues de spicules calcaires aiguisées et coupantes qui les protègent, la majorité d'entre elles vit dans des trous ou des crevasses pour se protéger des prédateurs. D'autres choisissent le camouflage en se couvrant de petits organismes. Pourtant, au vu du nombre incroyable de métabolites secondaires isolés de ces éponges, on peut supposer que la stratégie de défense chimique doit être de loin la plus courante.

2) Une riche source de métabolites

De nombreuses éponges sont toxiques pour de nombreux prédateurs,³⁶ en particulier sous les tropiques. Et de fait, il s'avère que les éponges de mer sont la source du plus grand nombre de métabolites secondaires isolés et caractérisés par l'homme.³⁷ Ces métabolites peuvent être présents à de fortes concentrations, ce qui amène les spécialistes à penser qu'ils jouent un rôle biologique important.

La diversité structurale des métabolites secondaires d'éponges marines est remarquable. On trouve des nucléosides, des terpènes, des stéroïdes, des peptides cycliques, des alcaloïdes, des

³⁴ Dumdey, E. J.; Blunt, J. W.; Munro, M. H. G.; Battershill, C. N.; Page, M. J. In: *Sponge Sciences: Multidisciplinary Perspectives*, Watanabe, Y.; Fusetani, N., eds., Tokyo, Springer-Verlag, pp 353.

³⁵ Faulkner, D. J.; Unson, M. D.; Bewgley, C. A. *Pure Appl. Chem.* **1994**, 66, 1983.

³⁶ Green, G. *Mar. Biol.* **1977**, 40, 207.

³⁷ (a) Braekman, J. C.; Daloze, D. Moussiaux, B.; Stoller, C.; Deneubourg, F. *Pure Appl. Chem.* **1989**, 61, 509. (b) Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Munro, M. H. G.; Northcote, P. T.; Prinsep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, 22, 15 et tous les articles de cette série. (c) Proksch, P.; Ebel, R.; Edrada, R. A.; Wray, V.; Steube, K. *Sponges (Porifera)*, **2003**, 117.

acides gras, des peroxydes, des acides aminés et de nombreux macrocycles, cette liste n'étant évidemment pas exhaustive.

Il est intéressant de constater que, pour une même espèce, la protection des individus dépend des conditions de vie de chacun d'eux. Par exemple, l'éponge *Crambe crambe* est mieux armée chimiquement et possède des concentrations nettement supérieures en métabolites cytotoxiques lorsqu'elle vit dans l'obscurité qu'à la lumière. Dans le cas de l'éponge *Lissodendoryx*, il a été observé que la concentration en halichondrin B (un métabolite bio-actif) varie nettement selon la saison et la profondeur. Cette capacité à stimuler ou ralentir la production de métabolites secondaires est un facteur important pour qui veut élever des éponges en vue d'une récolte de métabolites.

Cependant, on ignore encore si les éponges produisent elles-mêmes la totalité de ces métabolites ou si ceux-ci sont synthétisés par les microorganismes vivant en symbiose avec elles. Un vif débat anime donc actuellement la communauté scientifique spécialisée. Il est proposé que l'éponge puisse assimiler et stocker les substances contenues dans sa nourriture quotidienne. La réalité est certainement entre ces deux hypothèses, certains métabolites ayant été isolés à la fois dans les colonies de microorganismes et dans les éponges. Les études à venir trancheront, mais le nombre croissant de métabolites isolés de colonies de microorganismes associés aux éponges peut inciter à penser que ceux-ci ne sont pas étrangers à l'incroyable diversité structurale des métabolites secondaires isolés à ce jour. La biosynthèse des produits marins est un sujet très étudié depuis quelques années.³⁸

3) Quelques exemples de métabolites d'éponges marines et leur rôle

Bien que de nombreux métabolites secondaires doués d'activités biologiques aient été décrits, le rôle biologique de seulement un petit nombre d'entre eux a été étudié. Ainsi, des études ont été menées sur les éponges de mer et leurs métabolites par les groupes de Pawlik, Fenical et Faulkner,³⁹ dont voici quelques exemples représentatifs.

- Il a été montré que l'idiadione, représentant 1,2% de la masse sèche de l'éponge *Leiosella idia*, inhibe totalement l'appétit des poissons (Schéma 6).

³⁸ Garson, M. J. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1699.

³⁹ Pour quelques exemples, voir: (a) Wilson, D. L.; Puyana, M.; Fenical, W.; Pawlik, J. R. *J. Chem. Ecol.* **1999**, 25, 2811. (b) McClintock, J. B. *J. Chem. Ecol.* **1997**, 23, 1607. (c) Pawlick, J. R.; McFall, G.; Zea, S. *J. Chem. Ecol.* **2002**, 28, 1103. (d) Pawlik, J. R.; Kernan, M. R.; Molinski, T. F.; Harper, M. K.; Faulkner, D. J. *J. Exp. Mar. Biol. Ecol.* **1988**, 119, 11.

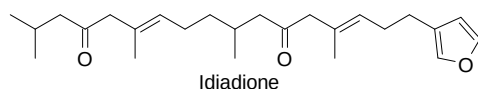


Schéma 6

- De la même façon, une famille de macrolides a été isolée d'éponges du sud du pacifique de l'ordre *Halichondrida*.^{39d} Ces composés sont présents à des concentrations de l'ordre de 0,03 à 0,3% de la masse sèche d'éponge. Des tests ont montré qu'ils inhibaient l'appétit de poissons de récifs à une concentration de 0,01% de métabolite par pastille de nourriture proposée. Ils sont actuellement les suppresseurs d'appétit les plus efficaces qui aient été découverts (Schéma 7).

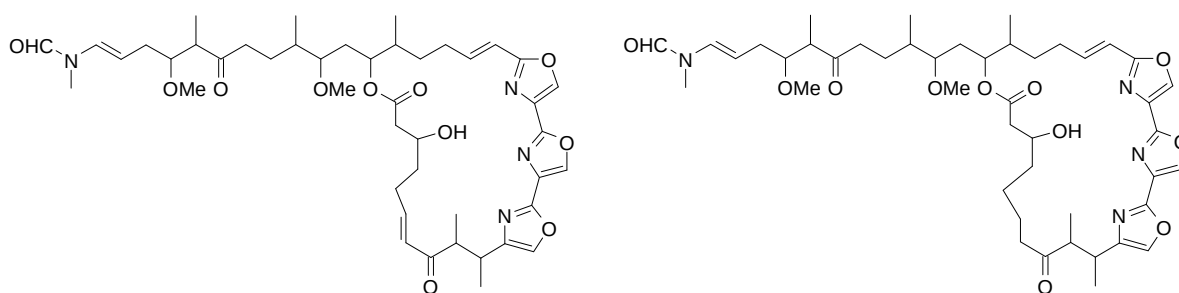
Macrocycles de *Halichondrida*

Schéma 7

- Le groupe de Pawlik a travaillé sur les éponges du genre *Ircinia*, qui dégagent une odeur intense et peu agréable, en se demandant si celle-ci les protège de la prédation.^{39c} Il s'est avéré que ces éponges contiennent de fortes concentrations en acides furanosesterpène tétroniques (FTA) et qu'elles exsudent des composés volatils de faible poids moléculaire tels que du sulfure de diméthyle, du méthylisonitrile ou encore de l'isothiocyanate de méthyle. Il a été montré que les FTA avaient des activités anorexigènes tandis que les fractions volatiles jouaient plutôt un rôle antimicrobien ou anti-*biofouling*.

- D'autres études ont permis de déterminer le rôle anti-*biofouling* de cyclopeptides bromés,⁴⁰ de déterminer le rôle d'inhibiteur de la métamorphose de larves d'un agent allélochimique,⁴¹ ou encore d'étudier les défenses chimiques d'éponges marines vivant dans des fjords, où la situation écologique est très différente des tropiques.⁴²

⁴⁰ Sjögren, M.; Göransson, U.; Johnson, A. L.; Dahlström, M.; Andersson, R.; Bergman, J.; Jonsson, P. R.; Bohlin, L. *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 368.

⁴¹ Green, K. M.; Russell, B. D.; Clarck, R. J.; Jones, M. K.; Garson, M. J.; Skilleter, G. A.; Degnan, B. M. *Mar. Biol.* **2002**, 140, 355.

⁴² Lippert, H.; Iken, K.; Volk, C.; Köck, M.; Rachor, E. *J. Exp. Mar. Biol. Ecol.* **2004**, 310, 131.

4) Activités biologiques des métabolites d'éponges : Vers de nouveaux médicaments ?

La relation entre la médecine et les éponges marines remonte au temps d'Alexandre le Grand (356-323 avant J.-C.) et elle nous est décrite par l'historien Pline (23-79 après J.-C.).⁴³ Les médecins utilisaient les éponges saturées en iode pour stimuler la coagulation du sang, ou, en combinaison avec des extraits de plantes, pour anesthésier des patients. Les éponges pouvaient être trempées dans du vin rouge et être appliquées sur la poitrine en cas de maladie cardiaque, ou encore, trempées dans l'urine, pour guérir les morsures d'animaux venimeux. Dans ces écrits, Pline recommande leur utilisation en cas d'insolation, de coupure, de fracture, de maux d'estomac, de maladies infectieuses ou encore de tumeur aux testicules ! Dès le 17^{ème} siècle, des médecins russes, ukrainiens et polonais utilisaient un extrait, sous forme de poudre, d'une éponge appelée *Badiaga*, qu'ils appliquaient sur le corps en cas de problèmes pulmonaires ou douleurs rhumatismales. Il a été montré par la suite qu'en réalité ce remède est un extrait de plusieurs éponges. Ce remède traditionnel est devenu le Stodal[®], un sirop pour la toux sèche et pour les asthmatiques.

Les éponges marines sont considérées comme une mine d'or au vu du nombre et de la diversité structurale des métabolites secondaires qu'elles produisent. Des centaines d'articles rapportent des activités biologiques diverses et variées telles que des activités anticancéreuses, antivirales, anti-inflammatoires, antifongiques, immunosuppressives, neurosuppressives, relaxantes, antimalariques ou encore antibiotiques. Une excellente et récente revue recense tous ces articles traitant d'activités biologiques, ainsi que le mécanisme d'action de ces composés.⁴³ On peut y constater l'incroyable diversité des activités biologiques des métabolites secondaires mais également de leur mécanisme d'action.

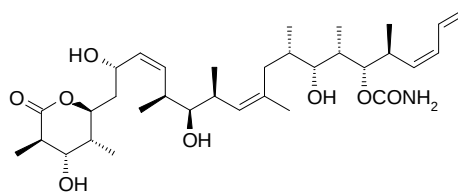
Parmi ceux-ci, les composés isolés d'éponges marines du type *Discodermia*, comme les discodermolides, par exemple, ont suscité un intérêt particulier. Ces produits possèdent des cytotoxicités de l'ordre de 13 à 120 nM contre les cellules leucémiques murines P-388 et humaines A-549 et agissent par stabilisation du réseau microtubulaire.⁴⁴ Gunaseraka et ses collaborateurs ont isolé le discodermolide en 1990⁴⁵ de *Discodermia dissoluta*. Depuis son extraction, de nombreux analogues ont été extraits d'autres éponges de mer (Schéma 8).⁴⁶

⁴³ Sipkema, D.; Franssen, M. C. R.; Osinga, R.; Tramper, J. W. *Mar. Biotechnol.* **2005**, 7, 142.

⁴⁴ Ter Haar, E.; Kowalski, R. J.; Hamel, E.; Lin, C. M.; Longley, R. E.; Gunaseraka, S. P.; Rosenkranz, H. S.; Day, B. W. *Biochemistry* **1996**, 35, 243.

⁴⁵ Gunaseraka, S. P.; Gunaseraka, M.; Longley, R. E.; Schulte, G. K. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4912 (corrections **1991**, 56, 1346).

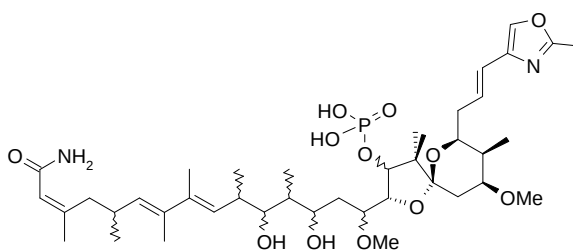
⁴⁶ Gunaseraka, S. P.; Paul, G. K.; Longley, R. E.; Isbrucker, R. A.; Pomponi, S. A. *J. Nat. Prod.* **2002**, 65, 1643.



Discodermolide

Schéma 8

Les produits naturels de la famille des calyculines, extraits à l'origine de l'éponge *Discodermia calix*⁴⁷ suscitent eux aussi un grand intérêt. Le swinhoeiamide A fait partie de cette classe de produits et a été isolé de l'éponge *Theonella swinhoei* en 2002.⁴⁸ Ces deux éponges font parties de l'ordre des *Listhida*, un ordre très prolifique en substances bio-actives,⁴⁹ dont quelques-uns nous intéresseront dans la suite de ce travail. Toutes ces substances sont décrites comme de bons inhibiteurs de phosphatases.⁵⁰ De plus, le swinhoeiamide A possède une activité insecticide vis-à-vis les larves de *S. littoralis* comparable à l'activité d'un insecticide utilisé comme référence lors du test. Enfin, il possède une activité cytotoxique sur des cellules tumorales humaines ou animales de l'ordre de 0,025 à 0,113 nM (Schéma 9). Sa stéréochimie n'a pas été entièrement élucidée.



Swinhoeiamide A

Schéma 9

5) Les métabolites bromés d'origine marine

Sur les 3200 produits naturels halogénés recensés en 1999,⁵¹ plus de 1600 contenaient du brome. Ces composés organobromés, de la plus simple des structures, telle que CHBr_3 , aux

⁴⁷ Kato, Y.; Fusetani, N.; Matsunaga, S.; Hashimoto, K.; Fujita, S.; Furuya, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2780.

⁴⁸ Edrada, R. A.; Ebel, R.; Supriyono, A.; Wray, V.; Shupp, P.; Steube, K.; van Soest, R.; Proksch, P. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1168.

⁴⁹ Bewley, C. A.; Faulkner, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2162.

⁵⁰ McCready, T. L.; Islam, B. F.; Schmitz, F.J.; Luu, H. A.; Dawson, J. F.; Holmes, C. F. *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 4192.

⁵¹ Gribble, G. W. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 335.

alcaloïdes les plus élaborés, sont produits par les plantes terrestres ou aquatiques mais principalement par les animaux marins.

a) Abondance naturelle du brome dans le milieu marin

Le réservoir des substances naturelles d'origine marine se révèle être particulièrement riche en métabolites bromés.⁵² On en trouve plus dans le milieu marin que dans le milieu terrestre, où la biodisponibilité du brome est moins importante. De fait, les métabolites marins peuvent être substitués par un ou plusieurs halogènes, y compris sur des molécules de petite taille. Il semble que les fortes concentrations en ions halogénés dans l'eau des océans permettent d'en favoriser les biosynthèses. En effet, la concentration en ions chlorures est de 0,5 M, celle en bromures est de 1 mM et celle en iodures est de 1 μ M. Il n'est donc pas surprenant que les espèces marines aient développé des stratégies leur permettant d'incorporer les halogènes dans leurs métabolites. Cependant, la distribution de ces produits au sein des espèces marines n'est pas homogène. Ainsi, les métabolites halogénés sont plus couramment isolés des colonies bactériennes marines, des algues bleues et rouges, des éponges, des tuniciers, des vers et des mollusques. Ici encore, les éponges marines sont parmi les plus prolifiques, briguant la première place avec les algues rouges. En revanche, certaines espèces comme les coelomates*, les échinodermes*, les crustacés, les poissons ou encore les algues vertes sont pauvres en produits bromés.

Parmi les métabolites halogénés, les bromés prédominent, suivis par les métabolites chlorés. Très peu de produits naturels iodés ont été recensés. Les métabolites bromés et chlorés sont souvent biologiquement actifs, arborant des activités de type antifongiques, antibactériennes, antivirales ou encore anti-inflammatoires.

b) Biosynthèse de ces métabolites : le rôle des halogénoperoxydases

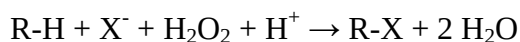
Face à une telle profusion de produits bromés aux structures hautement élaborées, les chimistes se sont logiquement interrogés sur leur biosynthèse. Si la concentration en halogénures dans l'eau semble influencer sur l'halogénéation des métabolites secondaires, les biologistes ont émis l'hypothèse que les organismes doivent posséder des outils efficaces pour pouvoir effectuer une telle gamme d'halogénations. Effectivement, des enzymes ont été isolées des organismes marins et leur rôle dans l'halogénéation des produits naturels a été démontré. Ce sont les halogénoperoxydases.^{53,54} Elles catalysent la réaction d'oxydation d'un halogénure par le

⁵² Faulkner, D. J. International Symposium on the chemistry and applications of bromine compounds, **1988**, 1, 121-144.

⁵³ Butler, A.; Walker, J. V. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1937.

⁵⁴ (a) Butler, A.; Carter-Franklin, J. N. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, 21, 180. (b) Butler, A. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1998**, 2, 279. (c) Carter-Franklin, J. N., Butler, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15060.

peroxyde d'hydrogène. De ce procédé résulte l'halogénéation concomitante d'un substrat organique R :



i. Les différentes halogénoperoxydases

La nomenclature des halogénoperoxydases a été basée sur l'halogénure le plus électronégatif dont l'enzyme est capable de catalyser l'oxydation.⁵³ Par conséquent, les chloroperoxydases catalysent l'oxydation des chlorures, des bromures et des iodures par le peroxyde d'hydrogène. Les bromoperoxydases catalysent la réaction d'oxydation des ions bromures et iodures et les iodoperoxydases catalysent uniquement l'oxydation des iodures.

Deux variétés d'halogénoperoxydases ont été identifiées : les Fe-Hème-bromoperoxydases et les bromoperoxydases à vanadium.⁵³

Le test biologique type pour identifier l'activité halogénoperoxydase d'une enzyme est la réaction d'oxydation de la 2-chloro-1,3-dimédone par le peroxyde d'hydrogène (*Schéma 10*).⁵⁵

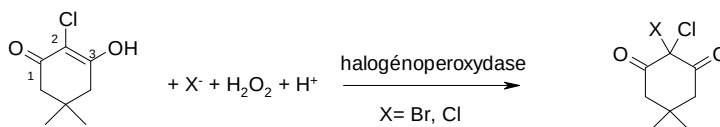


Schéma 10

La réaction d'halogénéation est suivie par spectrophotométrie à 290 nm, en suivant la disparition de la bande d'absorption de l'énol. Ce test permet de mesurer l'activité de l'enzyme étudiée, exprimée en $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg}$ d'enzyme. Des analyses chromatographiques ont bien entendu prouvé que les composés obtenus dans ce test sont bien les composés attendus, par comparaison avec des échantillons de référence.

ii. Les bromoperoxydases à vanadium

Les bromoperoxydases à vanadium sont isolées principalement d'algues marines. Elles sont extraites par un tampon sulfate à pH 8,3, par centrifugation, puis ensuite précipitées par

⁵⁵ Hager, L. P.; Morris, D. R.; Brown, F. S.; Eberwein, H. J. *Biol. Chem.* **1966**, 261, 1769.

addition d'une solution de chlorure de calcium. Elles sont alors purifiées sur une colonne de résine anionique, puis par filtration sur gel.

Ce sont des enzymes acides très semblables d'une espèce à l'autre, dans la mesure où leur séquence d'acides aminés et leur charge (point isoélectrique $pI = 4-5$) sont très conservées. De plus, leurs poids moléculaires sont assez similaires.

iii. Mécanisme d'action

Il ressort des études par diffraction aux rayons X menées sur la bromoperoxydase à vanadium issue de *A. nodosum*,^{54a} que le site actif de l'enzyme est une structure de type bipyramide trigonale au centre duquel l'atome de vanadium est coordonné par des ligands oxo ainsi que par des histidines (Schéma 11).

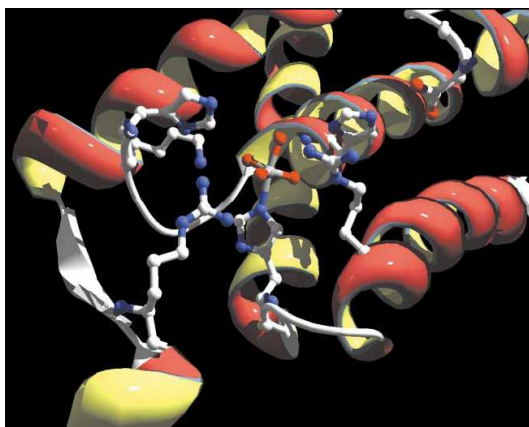


Schéma 11

D'un point de vue cinétique, cette enzyme procède par un mécanisme "bi-bi ping-pong".^{54c,56} Dans ce type de mécanisme, il y a deux réactifs ($R-H$ et Br^-), deux produits ($R-Br$ et H_2O) et l'enzyme agit selon un mécanisme "ping-pong", c'est-à-dire séquentiel. Le mécanisme réactionnel général de la réaction est en effet le suivant : le vanadium du site actif est d'abord oxydé par le peroxyde d'hydrogène, produisant un intermédiaire de type oxoperoxovanadium pyramidal à base carrée. L'anion bromure est ensuite oxydé en hypobromite BrO^- . Le complexe résultant de cette réaction permet ensuite soit l'oxydation du substrat organique ($R-H$) soit l'oxydation d'une molécule de peroxyde d'hydrogène en oxygène singulet (Schéma 12).

⁵⁶<http://ead.univ-angers.fr/~jaspard/Page2/COURS/4EnzymologieLicence/4DeuxSUBSTRATS/1Cours2SUBSTRATS.htm>

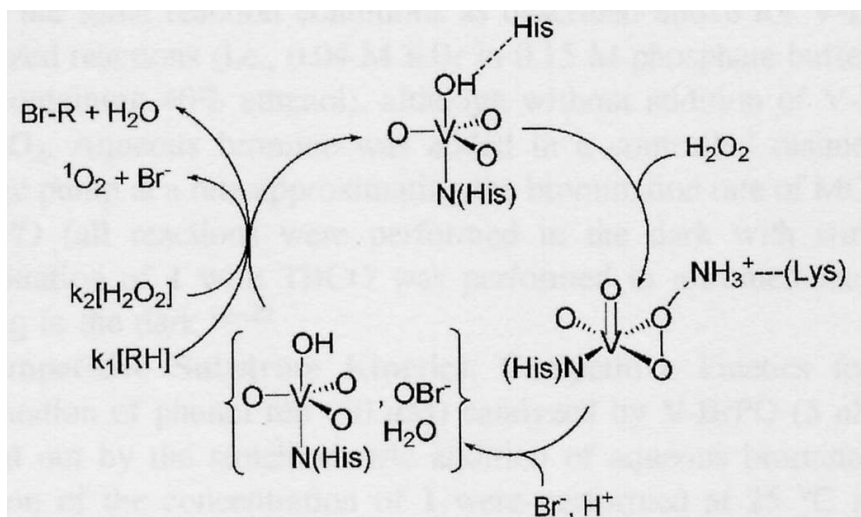


Schéma 12

Les bromoperoxydases à vanadium permettent donc l'oxydation de substrats organiques, même très désactivés. Ce sont des outils très performants qui permettent aux organismes marins de générer un très large panel de métabolites bromés, ce qui leur confère des défenses chimiques pour parer aux dangers dus à la prédation.

D. Les métabolites indoliques d'origine marine

1) L'indole dans la nature

Les dérivés de l'indole sont très abondants dans la nature. L'indigo a été utilisé dès l'antiquité pour colorer les vêtements. Ce colorant résulte de l'oxydation de l'indigotine, composé extrait de l'indigotier, un arbuste qui pousse dans les régions chaudes de notre planète. De nos jours, l'indigo est très utilisé dans le secteur de la photographie (Schéma 13).

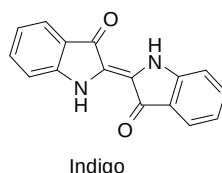


Schéma 13

Dans les années 1930, le *L*-tryptophane⁵⁷ a été découvert, entraînant un regain d'intérêt pour la chimie de l'indole. Le tryptophane est en effet un acide aminé essentiel constitutif des protéines. Il est à la source du métabolisme d'un bon nombre d'alcaloïdes indoliques dans les organismes vivants. Chez l'homme sa transformation enzymatique conduit, après hydroxylation et décarboxylation, à la sérotonine (ou 5-hydroxytryptamine), un neurotransmetteur et vasoconstricteur présent dans les tissus cardiovasculaires, les cellules sanguines et les systèmes nerveux (central et périphérique). Il agit sur la mémoire, le sommeil, la perception de la douleur, la vasoconstriction ou encore la contraction des muscles lisses (*Schéma 14*).

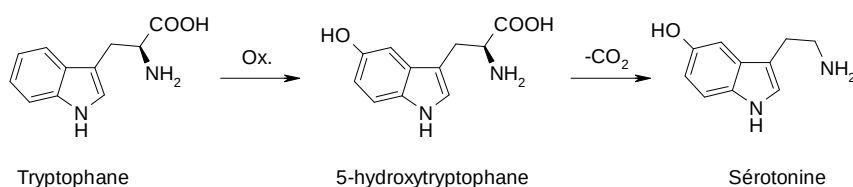


Schéma 14

Un autre composé de structure également simple est le 3-(hydroxyméthyl)indole (*Schéma 15*).⁵⁸ Il est utilisé pour ses propriétés anticancéreuses. En effet, il bloque certaines substances carcinogènes, les interceptant avant qu'elles n'atteignent leur cible.

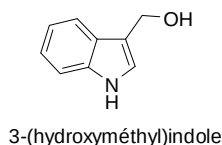


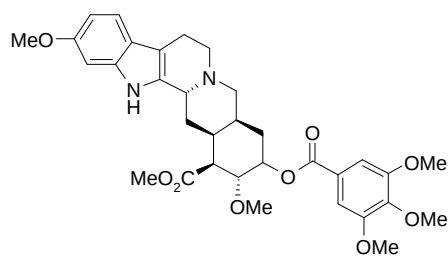
Schéma 15

Si ces derniers composés sont de structures très simples, les voies métaboliques de l'indole pourvoient très souvent les organismes vivants d'alcaloïdes dont les structures sont très élaborées. Il existe un nombre tellement important d'alcaloïdes indoliques aux propriétés biologiques intéressantes qu'il serait fastidieux de les citer tous. Certains ont fait l'objet d'études cliniques détaillées. D'autres encore sont utilisés en médecine. C'est le cas de la réserpine,⁵⁹ un puissant calmant qui fut utilisé dans les années 1960 pour soigner la schizophrénie, puis comme agent hypertenseur. Cependant, son administration s'accompagnant des symptômes classiques de la dépression grave, il a été retiré du marché (*Schéma 16*).

⁵⁷ Dewick, P. M. "Medicinal Natural Products", Wiley - London, 2002.

⁵⁸ Shertzer, H. G.; Senft, A. P. *Drug metabolism and Drug Interactions* 2000, 17, 159.

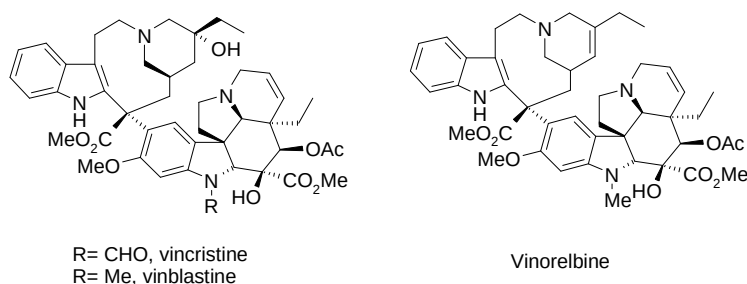
⁵⁹ (a) Sundberg, R. J.; "The Chemistry of Indoles", Academic Press New-York - London, 1970. (b) Thiébot, M.-H.; Hamon, M. *Pour la Science* 1996, 221, 82.



Résérpine

Schéma 16

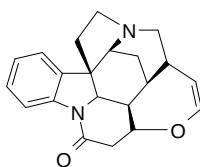
Deux alcaloïdes, isolés de la pervenche de Madagascar *Catharantus roseus*, la vincristine (Oncovin[®]) et la vinblastine (Velbe[®]), sont d'excellents inhibiteurs de la mitose cellulaire⁶⁰ et sont employés en médecine pour le traitement de certaines leucémies et de la maladie de Hodgkin, qui touche les ganglions, la rate puis les viscères. La vinorelbine⁶¹ (Navelbine[®]) est un alcaloïde de synthèse correspondant à la vinblastine déshydratée, qui est employé en chimiothérapie dans les cancers du sein et du poumon (Schéma 17).



Vinorelbine

Schéma 17

Enfin, on ne peut oublier la strychnine,⁶² célèbre poison extrait de la graine du vomiquier (arbre d'Asie tropicale), qui provoque la contraction puis la paralysie totale des muscles (Schéma 18).



Strychnine

Schéma 18

⁶⁰ Dewick, P. M. "Medicinal Natural Product", Wiley - London, **2002**. Kirkiacharian, S., "Guide de Chimie Thérapeutique", Ellipses, **1996**.

⁶¹ Guénard, D.; Guéritte, F.; Potier, P. *Actualité Chimique*, **2003**, 4-5, 89.

⁶² Eicher, T.; Hauptmann, S. "The Chemistry of Heterocycles", Georg Thieme Verlag Stuttgart - New-York, **1995**, 99.

2) Les alcaloïdes indoliques issus d'éponges marines

Un quart des alcaloïdes marins sont indoliques.^{63,64} Leurs activités biologiques ont été récemment répertoriées par Gul et Hamman.⁶⁵ Ils présentent des activités cytotoxiques, antivirales, antimicrobiennes, anti-inflammatoires, agissent comme agonistes de la sérotonine, interviennent dans le métabolisme du calcium, sont inhibiteurs d'enzymes, antagonistes de calmodulines ou encore présentent une activité inhibitrice de la topoisomérase-I. Les auteurs⁶⁵ attirent cependant l'attention sur le fait que très peu de tests ont été réalisés pour évaluer des activités neurologiques alors que l'un de nos plus importants neurotransmetteurs, la sérotonine, est un alcaloïde indolique. En raison de leur large spectre d'activités biologiques et de leur grande diversité structurale, ils sont parmi les molécules bio-actives les plus prometteuses en thérapie. En particulier, en ce qui concerne la lutte contre le cancer, les métabolites indoliques tiennent une place prometteuse.⁶⁶

Comme dit précédemment, les éponges sont très prolifiques en matière de métabolites indoliques et notamment bromés. Le discodermindole, par exemple, est un alcaloïde indolique dibromé sur les positions 2 et 5 du noyau indolique. De nombreuses familles de produits naturels présentent un squelette bis(indole) fréquemment bromé. Dans ces familles, les deux noyaux indoliques sont reliés entre eux par un espaceur hétéroaromatique de type imidazoline (topsentines), imidazole (topsentines, nortopsentines), pipérazinone (hamacanthines) ou encore pipérazine (dihydrohamacanthines). Beaucoup de ces composés sont des dérivés de la 6-bromotryptamine. De manière plus générale, les dérivés de la 6-bromotryptamine ont été isolés de nombreux *phyla*, tels que les éponges, les coelomates, les tuniciers, les bryozoaires et les mollusques. Cette large distribution phylogénique pourrait indiquer que ces composés sont produits en raison d'un des facteurs qu'ils ont tous en commun, la symbiose avec des micro-organismes. Ainsi, les symbiotes pourraient être responsables de l'abondance dans les éponges marines des produits bromés dérivant de la 6-bromotryptamine.⁶⁷ Les familles des molécules dont certaines ont été choisies comme cibles sont détaillées ci-dessous.

⁶³ Alvarez, M.; Salas, M. *Heterocycles* **1991**, 32, 1391.

⁶⁴ Kobayashi, J.; Murayama, T.; Ishibashi, M.; Kosuge, S.; Takamatsu, M.; Ohizumi, Y.; Kobayashi, H.; Ohta, T.; Nozoe, S.; Sasaki, T. *Tetrahedron* **1990**, 46, 7799.

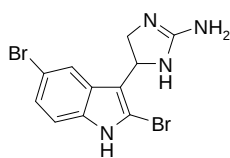
⁶⁵ Gul, W.; Hamman, M. T. *Life Science* **2005**, 78, 442.

⁶⁶ (a) Nishizuka, Y. *Nature* **1984**, 308, 693. (b) Nishizuka, Y. *Science* **1986**, 233, 305. (c) Nishizuka, Y. *Nature* **1988**, 334, 661. (d) Stewart, A. F.; Schultz, G. *Cell* **1987**, 50, 1109. (e) Wu, H. Y.; Shyy, S. H.; Wang, J. C.; Liu, L. F. *Cell* **1988**, 53, 433. (f) Merino, A.; Madden, K. R.; Lane, W. S.; Champoux, J. J.; Deinberg, D. *Nature* **1993**, 365, 227. (g) Jiang, B.; Xiong, W.-N.; Yang, C.-G.; Jiang, H.-L.; Cheng, F.; Chen, K.-X. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 2275. (h) Aygün, A.; Pindur, U. *Curr. Med. Chem.* **2003**, 10, 1113.

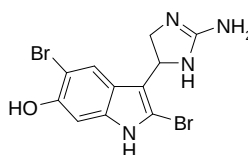
⁶⁷ Fahy, E.; Potts, B. C. M.; Faulkner, D. J. *J. Nat. Prod.* **1991**, 54, 564.

a) Le discodermindole et le 6-hydroxydiscodermindole

Le discodermindole **1a** a été découvert dans le cadre d'un programme de recherche de composés antitumoraux issus d'organismes marins (Schéma 19). Il a été isolé de l'éponge *Discodermia polydiscus* (ordre des *Choristida*, famille des *Discodermiidae*)⁶⁸ collectée dans les Bahamas à 185 m de fond. Cet alcaloïde, dont la structure a été publiée en 1991,⁶⁹ ne possède pas le squelette bis(indole) auquel nous nous intéressons, mais comporte un motif 2-aminoimidazoline relié à la position 3' d'un noyau indolique 2',5'-dibromé. La configuration absolue du centre stéréogène en C-4 n'est pas connue. Le discodermindole **1a** présente une forte cytotoxicité *in vitro* sur les lignées cellulaires P388 (leucémie murine, IC₅₀= 1,8 µg/mL), A-549 (poumon humain, IC₅₀= 4,6 µg/mL) et HT-29 (côlon humain, IC₅₀= 1,2 µg/mL). Aucune synthèse totale n'a été publiée à ce jour.



1a : discodermindole



1b : 6-hydroxydiscodermindole

Schéma 19

Plus récemment, le 6-hydroxydiscodermindole **1b** a été extrait de l'éponge *Discodermia polydiscus* collectée à 170 m de fond dans les Bahamas.⁷⁰ Il inhibe, *in vitro*, la prolifération des cellules murines P388 et des cellules humaines A549 avec des concentrations de demi-inhibition (IC₅₀) de 4,6 et 5,0 µg/mL, respectivement.

b) Les topsentines

i. Structure et nomenclature des topsentines

Les topsentines **2** sont des alcaloïdes de type bisindolique (Schéma 20).⁷¹ Les deux noyaux indoliques sont reliés par un espaceur de type carbonylimidazoline ou carbonylimidazole

⁶⁸ Pour une page web sur la classification des animaux, voir: http://annual.sp2000.org/2005/0,1241647,1246181,1246188,1246198,1246201,2400821-2400821-browse_taxa.html

⁶⁹ Sakemi, S.; Sun, H. H. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4307.

⁷⁰ Cohen, J.; Paul, G. K.; Gunasekera, S. P.; Longley R. E.; Pomponi, S. A. *Pharm. Biol.* **2004**, 42, 59.

⁷¹ Une récente revue reprend presque toute la littérature sur les alcaloïdes de type bis(indole), à savoir les topsentines, les nortopsentines, les hamacanthines et les dragmacidines: Yang, C.-G.; Huang, H.; Jiang, B. *Curr. Org. Chem.* **2004**, 8, 1691.

selon la sous-famille de structures. Ils peuvent être substitués sur leur position 6' et 6'' par des groupements Br ou OH. Ces produits naturels ont été isolés d'éponges marines comme *Topsentia genitrix* (ordre des *Epipolasida*, famille des *Sollasellidae*), *Spongisorites* sp. (ordre des *Halichondrida*, famille des *Halichondriidae*)⁷² ou encore *Raphisia lacazei* (ordre des *Halichondrida*, famille des *Halichondriidae*). Ces alcaloïdes sont vraisemblablement issus du métabolisme du tryptophane et pourraient provenir de la condensation de deux unités tryptamines⁷¹ (qui est un produit de dégradation métabolique du tryptophane). Ils font partie des tous premiers alcaloïdes dérivés de la tryptamine ayant été isolés du milieu marin.

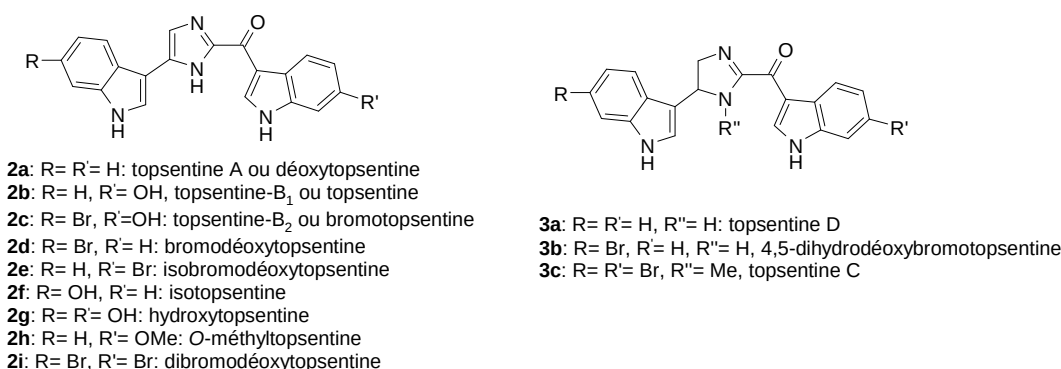


Schéma 20

La topsentine A **2a** et les topsentines-B₁ **2b** et -B₂ **2c** ont été isolées pour la première fois en 1987 de l'éponge *Topsentia genitrix* par Bartik et coll..⁷³ Ces deux dernières ont également été isolées l'année suivante par Rinehardt et coll. de l'éponge *Spongisorites* sp..⁷⁴ Ces auteurs les ont appelées respectivement topsentine et bromotopsentine. Par la suite, diverses topsentines ont été extraites de différentes éponges marines.⁷⁵ La découverte des dibromodéoxytopsentine **2i**⁷⁶ et bromodéoxytopsentine **2d** dans les éponges *Raphisia lacazei*^{75e} et *Spongisorites genitrix*^{75f} est plus récente. Les rendements d'extraction de ces produits sont très faibles, de l'ordre de 0,1 à 0,3%. Enfin, l'isobromodéoxytopsentine **2e** a été isolée de l'éponge australienne *Topsentia genitrix*⁷⁶ et de l'éponge méditerranéenne *Raphisia lacazei*.^{75e}

L'hydroxytopsentine **2g** et la O-méthyltopsentine **2h** sont des topsentines de synthèse préparées dans le cadre de programmes d'évaluations biologiques.

⁷² D'après Shin,^{75e} *Spongisorites genitrix* est la même éponge marine que *Topsentia genitrix*. De plus, d'après Breakman,⁷³ les éponges de l'ordre des *Halichondrida* posent problème d'un point de vue taxonomique.

⁷³ Bartik, K.; Braekman, J.-C.; Daloze, D.; Stoller, C.; Huysecom, J.; Vandevyver, G.; Ottinger, R. *Can. J. Chem.* **1987**, 65, 2118.

⁷⁴ Tsujii, S.; Rinehart, K. L.; Gunasekera, S. P.; Kashman, Y.; Cross, S. S.; Lui, M. S.; Pomponi, S. A.; Diaz, M. C. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5446.

⁷⁵ (a) Braekman, J. C.; Daloze, D.; Moussiaux, B.; Stoller, C. *Pure Appl. Chem.* **1989**, 61, 509. (b) Morris, S. A.; Andersen, R. J. *Can. J. Chem.* **1989**, 67, 677. (c) Morris, S. A.; Andersen, R. J. *Tetrahedron* **1990**, 46, 715. (d) Murray, L. M.; Lim, T. K.; Hooper, J. N. A.; Capon, R. J. *Aust. J. Chem.* **1995**, 48, 2053. (e) Shin, J.; Seo, Y.; Cho, K. W.; Rho, J.-R.; Sim, C. J. *J. Nat. Prod.* **1999**, 62, 647. (f) Casapullo, A.; Bifulco, G.; Bruno, I.; Riccio, R. *J. Nat. Prod.* **2000**, 63, 447.

⁷⁶ Bao, B.; Sun, Q.; Yao, X.; Hong, J.; Lee, C.-O.; Ya Sim, C.; Sik Im, K.; Jung, J. H. *J. Nat. Prod.* **2005**, 68, 711.

La topsentine D **3a**,^{75a} la 4,5-dihydrodéoxybromotopsentine **3b**^{74,75f} et la topsentine C **3b**^{75c} comportent le squelette carbonylimidazoline. Elles ont été isolées avec de très faibles rendements (0,005% par exemple pour la 4,5-dihydrodéoxybromotopsentine).

ii. Activités biologiques

Les topsentines A, -B₁ et -B₂ sont toxiques pour les poissons de l'espèce *Lebistes reticulatus* et tuent les cellules dissociées de l'éponge d'eau douce *Ephydatia fluviatilis*. De plus, les topsentines **2** possèdent de bonnes activités, *in vitro* comme *in vivo*, antivirales, anti-tumorales sur les lignées cellulaires P388 (leucémie murine), HCT-8, A-549, K-562 et T47D (cellules tumorales humaines), NSCLC-N6 (cellules tumorales du poumon humain) ainsi que sur le mélanome B16. La topsentine-B₁ **2b** possède également de bonnes propriétés anti-inflammatoires.⁷⁷ En effet, les topsentines -B₁ et -B₂ sont inhibitrices de la réponse biologique des récepteurs adrénergiques. Elles sont en effet compétitives des ligands naturels de ces récepteurs. Ceux-ci, chez l'homme, sont divisés en deux groupes, les récepteurs $\alpha 1$ et $\alpha 2$. Les récepteurs $\alpha 1$ sont eux-mêmes divisés en deux sous-groupes, $\alpha 1a$ et $\alpha 1b$. Chacun d'eux est impliqué dans différents processus cellulaires. Les topsentines -B₁ et -B₂ présentent l'intérêt d'être sélectives de l'un ou de l'autre des récepteurs $\alpha 1a$ et $\alpha 1b$, en particulier la topsentine-B₂. Ceci leur confère un grand intérêt tant d'un point de vue synthétique que biologique.

Ce large panel de propriétés biologiques s'est traduit par une littérature scientifique abondante et plusieurs brevets ont été déposés.⁷⁸

Les activités biologiques des topsentines sont répertoriées dans le tableau ci-dessous (Tableau 1).

⁷⁷ Phife, D. W.; Ramos, R. A.; Feng, M.; King, I.; Gunaseraka, S. P.; Wright, A.; Patel, M.; Pachter, J. A.; Coval, S. *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 2103.

⁷⁸ (a) Gunasekera, S. P.; Cross, S. S.; Kashman Y.; Lui M. S. Eur. Patent 272 810, **1988**; *Chem. Abstr.* **1988**, 109, 129417q. (b) Gunasekera, S. P.; Cross, S. S. Eur. Patent 304 157, **1989**; *Chem. Abstr.* **1989**, 111, 160196g. (c) Gunasekera, S. P.; Cross, S. S.; Kashman, Y.; Lui, M. S.; Rinehart, K. L.; Tsujii, S. U.S. Patent 4 866 084, **1989**; *Chem. Abstr.* **1990**, 112, 185775d. (d) Sun, H. H., Sakemi, S.; Gunasekera, S.; Kashman, Y.; Lui, M.; Burres, N.; McCarthy, P. U.S. Patent 4 970 226, 1990; *Chem. Abstr.* 1991, 115, 35701z. (e) McConnell, O. J.; Saucy, G.; Jacobs, R. U.S. Patent 5 290 777, 1994; *Chem. Abstr.* 1994, 120, 236178m. (f) McConnell, O. J.; Saucy, G.; Jacobs, R. Gunaseraka, S.P. U.S. Patent 5 290 777, 1995.

<i>Composés</i>	<i>Activités biologiques</i>	
	<i>In vitro</i>	<i>In vivo</i>
Topsentine A 2a	A-59 (<i>Corona</i> virus) Cellules P388 (IC ₅₀ = 12,0 µg/mL)	
Topsentine-B₁ 2b	HSV-1 (<i>Herpes simplex</i> virus type 1) VSV (<i>Vesicular stomatitis</i> virus) A-59 (<i>Corona</i> virus) Cellules P388 (IC ₅₀ = 2,0 µg/mL) Cellules tumorales humaines (HCT-8, A-549, T47D (IC ₅₀ = 20 µg/mL) NSCLC-N6 (poumon humain) (IC ₅₀ = 12,0 µg/mL) K _i vis-à-vis de α1a: 4,74 µM K _i vis-à-vis de α1b: 1,15 µM	Cellules P388 (T/C 132%, 75 mg/kg)
Topsentine-B₂ 2c	HSV-1 (<i>Herpes simplex</i> virus type 1) VSV (<i>Vesicular stomatitis</i> virus) A-59 (<i>Corona</i> virus) Cellules P388 (IC ₅₀ = 7,0 µg/mL) NSCLC-N6 (poumon humain) (IC ₅₀ = 6,3 µg/mL) K _i vis-à-vis de α1a: 12,59 µM K _i vis-à-vis de α1b: 0,74 µM	Cellules P388 (T/C 126%, 75 mg/kg) Mélanome B16 (T/C 144%, 37,5 mg/kg)
Isobromodéoxytopsentine 2e	K-562 (leucémie humaine) (IC ₅₀ = 2,1 µg/mL)	
Bromodéoxytopsentine 2d	K-562 (IC ₅₀ = 0,6 µg/mL)	
Isotopsentine 2f	A-59 (<i>Corona</i> virus) Cellules P388 (IC ₅₀ = 4,0 µg/mL)	
Hydroxytopsentine 2g	A-59 (<i>Corona</i> virus) HSV-1 (<i>Herpes simplex</i> virus type 1) Cellules P388 (IC ₅₀ = 0,3 µg/mL)	
4,5-dihydrodéoxybromotopsentine 3b	A-59 (<i>Corona</i> virus) Cellules P388 (IC ₅₀ = 4,0 µg/mL)	

Tableau 1

La dibromodéoxytopsentine **2i**, la *O*-méthyltopsentine **2h**, la topsentine D **3a** et la topsentine C **3c** n'ont à notre connaissance pas d'activités rapportées dans la littérature.

iii. Synthèses totales

Breakman et coll. proposent en 1987⁷⁹ une synthèse de la topsentine A **2a** basée sur un réarrangement décrit par Koga.⁸⁰ Partant de l'acétylindole, ils broment la position en α du carbonyle, puis en font l'amination par la 1,1-diméthylhydrazine. Le bromure d'hydrazinium obtenu se réarrange au reflux du propanol, par une migration N à N , puis se décompose *in situ* pour donner l'indolylglyoxaldimine, dont l'autocondensation déshydratante permet d'obtenir la topsentine A **2a** avec un rendement global de 8,2% sur trois étapes (Schéma 21).

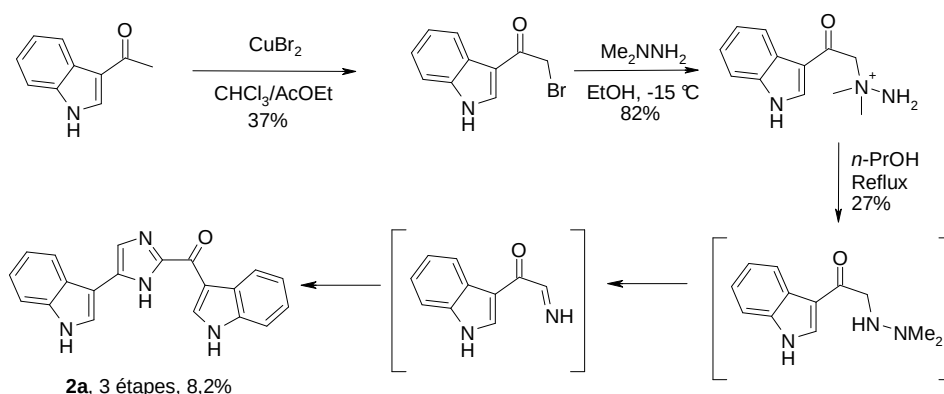


Schéma 21

✓ Peu de temps après, Rinehart et ses collaborateurs ont choisi une stratégie différente pour préparer la topsentine-B₁ **2b**.⁷⁴ Ils ont réalisé cette synthèse par le biais de la condensation entre deux 3-glyoxalyndoles en présence d'ammoniaque, mais cette synthèse était peu régiosélective et peu efficace (Schéma 22).

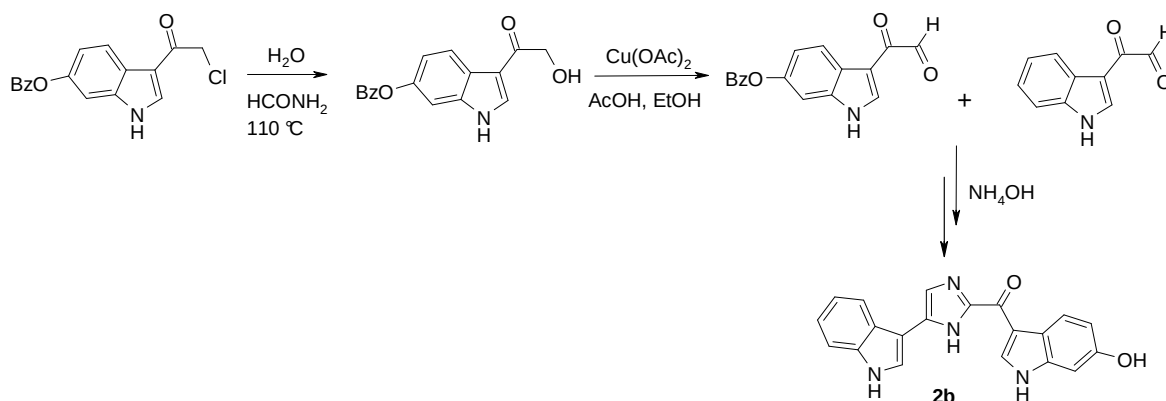


Schéma 22

⁷⁹ Braekman, J. C.; Daloze, D.; Stoller, C. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1987**, 96, 809.

⁸⁰ Koga, M.; Anselme, J. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 52. (b) Koga, M.; Stamegna, A. P.; Burke, D. J.; Anselme, J. P. *J. Chem. Educ.* **1977**, 54, 111.

✓ En 1996, Achab rapporte la synthèse des topsentines **2** en utilisant une approche totalement différente.⁸¹ Elle est basée sur des couplages croisés catalysés par des métaux de transition, par introduction successive des deux noyaux indoliques sur un noyau imidazole convenablement fonctionnalisé. Il a ainsi obtenu les topsentines A **2a** et -B₁ **2b** (Schéma 23).

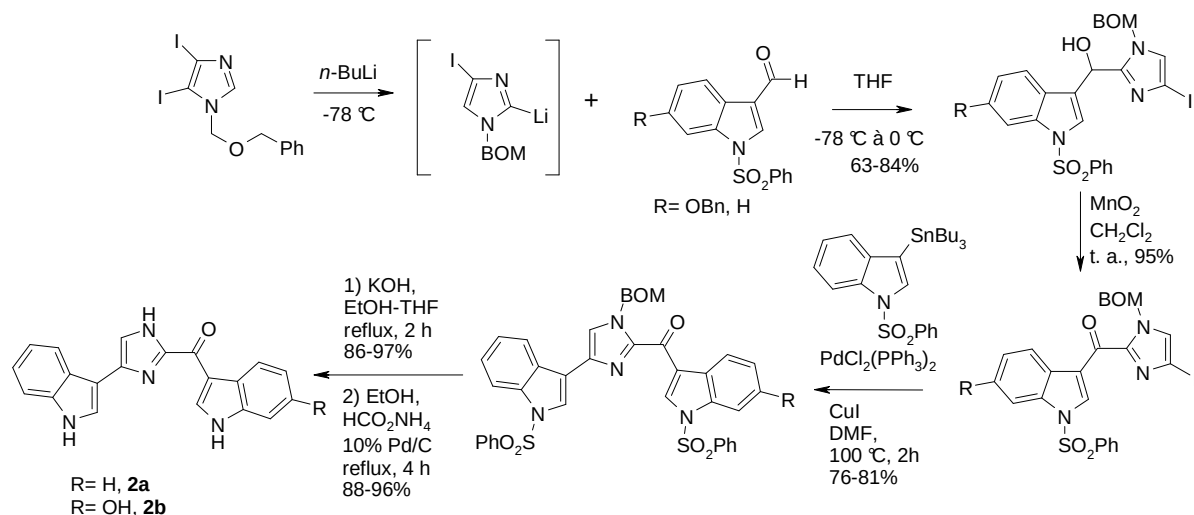


Schéma 23

Il a, selon le même schéma synthétique, obtenu la bromotopsentine **2c** et la bromodéoxytopsentine **2d** en choisissant un autre groupement protecteur (Schéma 24).

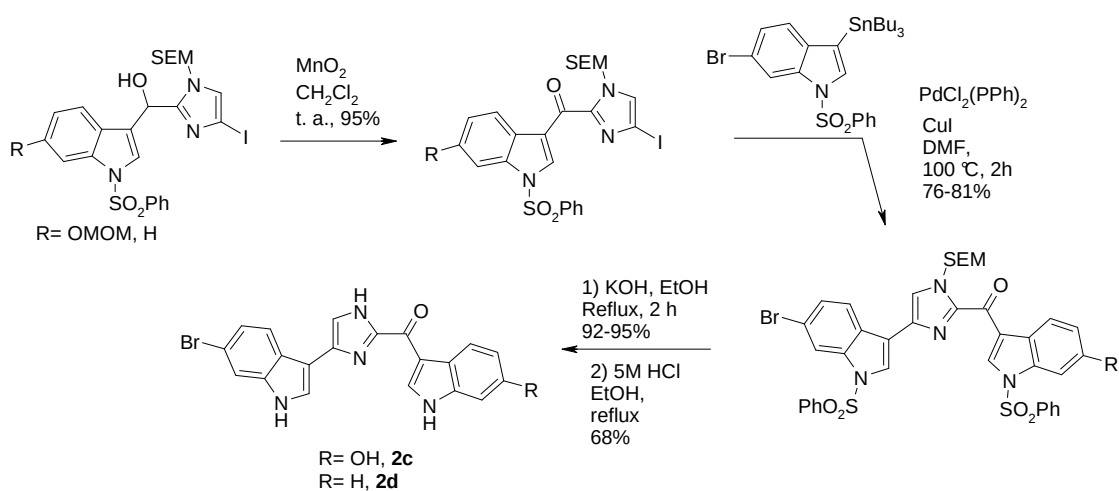


Schéma 24

⁸¹ Achab, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5503.

Cette stratégie est particulièrement intéressante car elle est hautement convergente et chimiosélective au niveau du cycle imidazole.

✓ Indépendamment, Ohta et ses collaborateurs⁸² ont réalisé une étude de fonctionnalisation régiosélective des positions 2, 4 ou 5 d'un imidazole et l'ont appliqué à la synthèse la topsentine-B₁ **2b** par couplage de Suzuki entre un iodoimidazole et un acide boronique (Schéma 25).

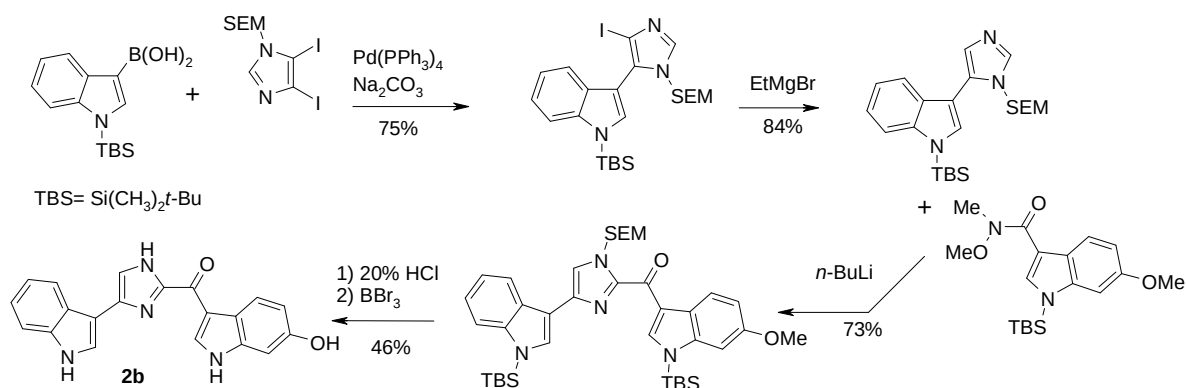


Schéma 25

Antérieurement à ce travail, Ohta avait décrit une synthèse de la *O*-méthyltopsentine **2h**, par une stratégie similaire.⁸³

✓ Enfin, David Horne⁸⁴ a proposé une approche très efficace de la topsentine A **2a**, se rapprochant des approches de Breakman⁷⁹ et Rinehardt.⁷⁴ Elle est basée sur la dimérisation oxydative de l'oxotryptamine, permettant la formation plus efficace du motif imidazoline. La topsentine A **2a** a ainsi été obtenue avec un rendement global de 38% en 4 étapes à partir de l'indole (Schéma 26).

⁸² Kawasaki, I.; Katsuma, H.; Nakayama, Y.; Yamashita, M.; Ohta, S. *Heterocycles* **1998**, 48, 1887.

⁸³ Kawasaki, I.; Katsuma, H.; Nakayama, Y.; Yamashita, M.; Ohta, S. *Heterocyclic Commun.* **1996**, 2, 189.

⁸⁴ Mikaye, F. Y.; Yakushijin, K.; Horne, D. A. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2121.

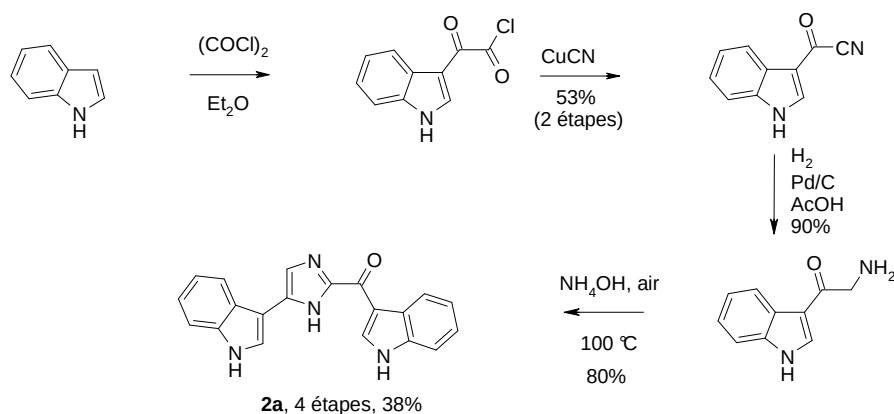
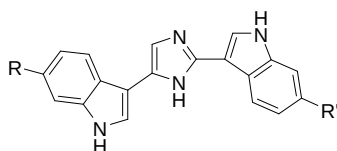


Schéma 26

c) Les nortopsentines

i. Structure et nomenclature des nortopsentines

Les nortopsentines **4** sont des composés bisindoliques, dans lesquels les deux noyaux indoliques sont séparés par un imidazole (Schéma 27).⁸⁵ Les indoles peuvent être substitués par un brome en positions 6' et/ou 6''. Il existe quatre nortopsentines, dont trois sont naturelles. La nortopsentine D **4d** résulte de l'hydrogénation catalytique de la nortopsentine A. Elles ont été isolées de l'éponge marine *Spongosorites ruetzleri* (ordre des *Halichondrida*, famille des *Halichondriidae*).



4a, R= R'= Br, nortopsentine A
4b, R= H, R'= Br: nortopsentine B
4c, R= Br, R'= H, nortopsentine C
4d, R= R'= H, nortopsentine D

Schéma 27

ii. Activités biologiques

Les nortopsentines A, B, C et D **4** présentent, *in vitro*, des activités antifongiques envers *Candida albicans* et cytotoxiques envers la lignée cellulaire P388 (leucémie murine).⁸⁵ Elles sont résumées dans le tableau suivant (Tableau 2). De la même façon que les topsentines **2**, les

⁸⁵ Sakemi, S.; Sun, H. H. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4304.

nortopsentines A-C **4a-c** sont inhibitrices du ligand liant les récepteurs adrénergiques $\alpha 1a$ et $\alpha 1b$.⁷⁷

Composés	Activités biologiques			
	Cellules P388 (IC ₅₀)	<i>Candida albicans</i>	$\alpha 1a$ K _i (μM)	$\alpha 1b$ K _i (μM)
Nortopsentine A 4a	7,6 μg/mL	3,1 μg/mL	2,14	0,52
Nortopsentine B 4b	7,8 μg/mL	6,2 μg/mL	0,77	0,13
Nortopsentine C 4c	1,7 μg/mL	12,5 μg/mL	0,55	0,17
Nortopsentine D 4d	0,9 μg/mL			

Tableau 2

iii. Synthèses totales

✓ Les nortopsentines **4** ont toutes été préparées par voie chimique. Ohta et coll., en 1994, ont proposé une synthèse multi-étapes de la nortopsentine D **4d**, axée sur les réactions hautement régiosélectives entre un acide boronique indolique et un imidazole tribromé puis dibromé (Schéma 28).⁸⁶

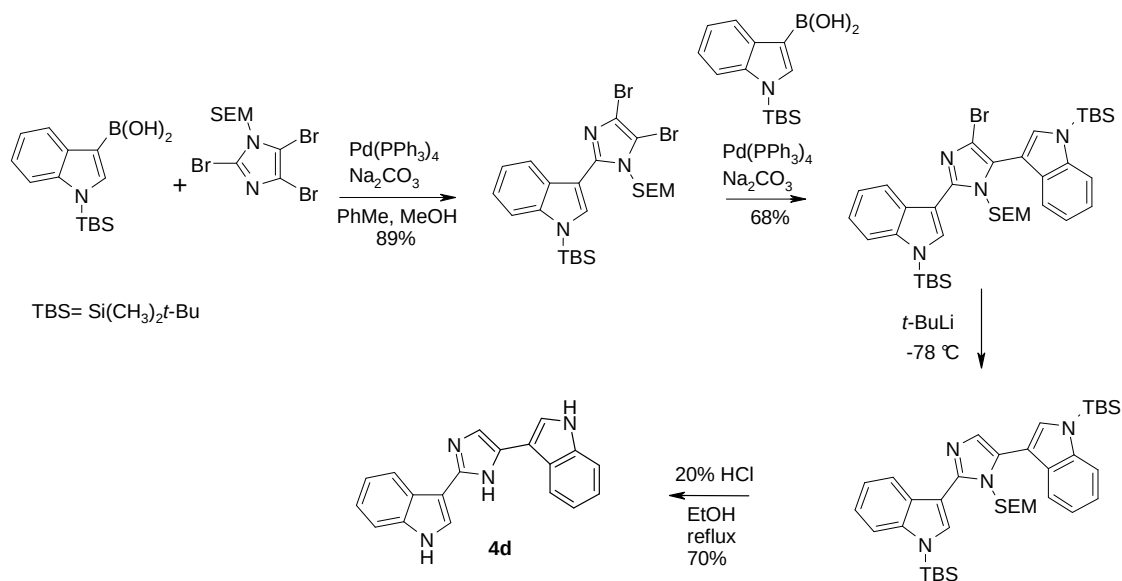


Schéma 28

⁸⁶ Kawasaki, I.; Yamashita, M.; Ohta, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2085.

Ils rapportent en 1996⁸⁷ la synthèse de la nortopsentine C **4c**, par couplage de Suzuki-Miyaura entre un imidazole triiodé et un acide boronique indolique bromé en position 6. La stratégie proposée est différente de celle utilisée pour préparer la nortopsentine D (Schéma 29).

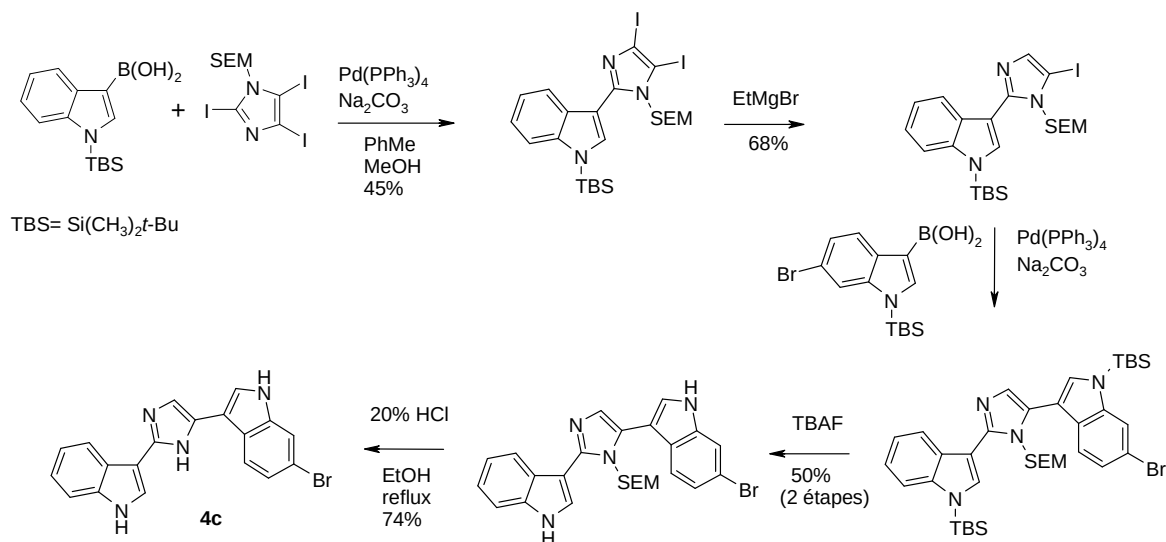


Schéma 29

En 1996, l'application de ces méthodologies leur a permis de préparer les nortopsentines A et B **4a** et **4b** à partir des mêmes synthons (voir Schéma 25) que ceux développés dans le cadre de la synthèse totale des topsentines (Schéma 30).

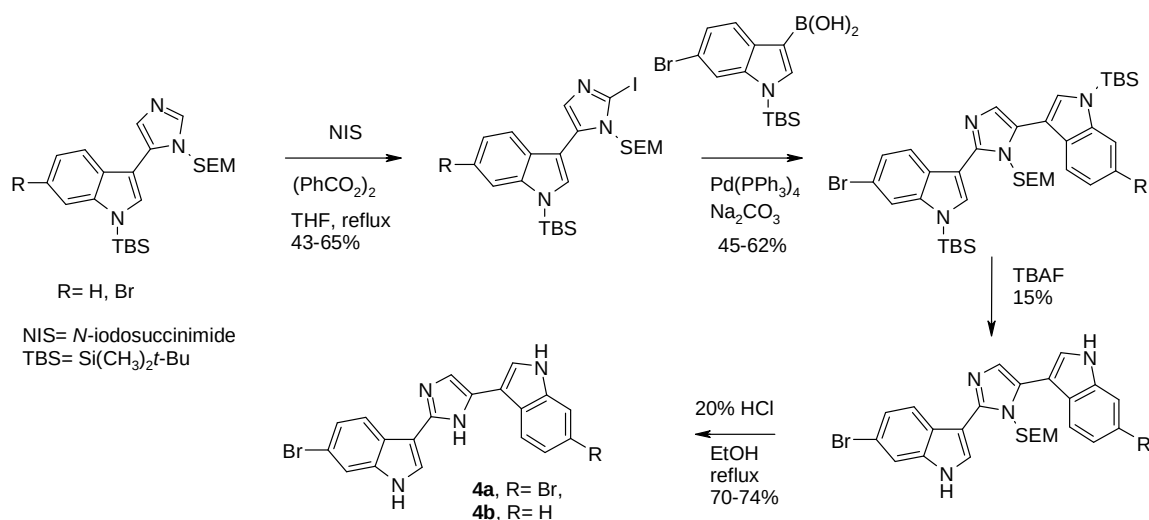


Schéma 30

⁸⁷ Kawasaki, I.; Yamashita, M.; Ohta, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 1831.

✓ Moody et Roffey, pour leur part, ont proposé une synthèse courte des nortopsentines B et D protégées **4e** et **4f**, axée sur la réaction de l' α -bromoacétoindole avec les 3-indolylcarboxamidines (Schéma 31).⁸⁸

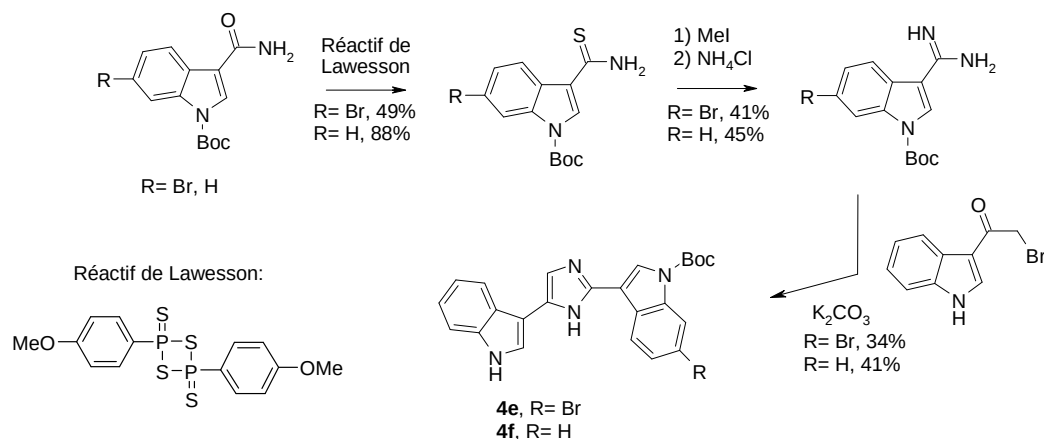


Schéma 31

✓ Horne et coll. ont réalisé la synthèse de la nortopsentine D **4d** en utilisant l'oxotryptamine et le 3-cyanoindole comme intermédiaires-clefs.⁸⁴ L'utilisation du 6-bromo-3-cyanoindole a conduit à la nortopsentine C **4c** (Schéma 32).

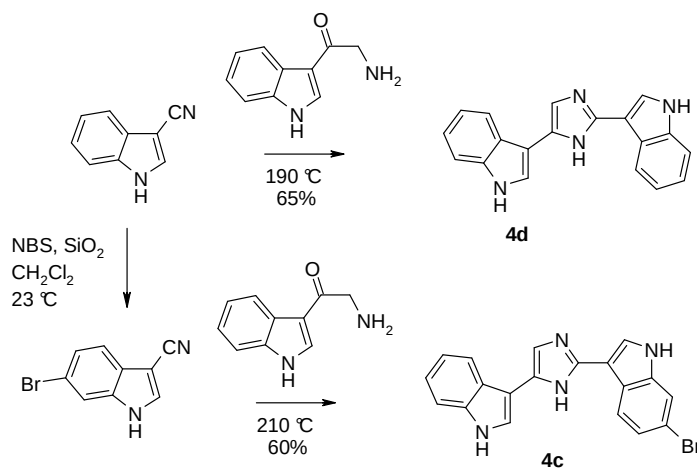


Schéma 32

✓ Enfin, Fresnada et coll.⁸⁹ ont réalisé une synthèse courte de la nortopsentine D **4d** par réaction d'un azidoindole avec un acide carboxylique en présence d'une phosphine suivie

⁸⁸ Moody C. J.; Roffey, J. R. A. *ARKIVOC* **2000**, 3 393; *Chem. Abstr.* **2001**, 134, 71748.

⁸⁹ Fresnada, P. M.; Molina, P.; Sanz, M. A. *Synlett* **2001**, 218.

d'une cyclisation du cétoamide obtenu sous l'action de l'acétate d'ammonium, assistée par micro-ondes (Schéma 33).

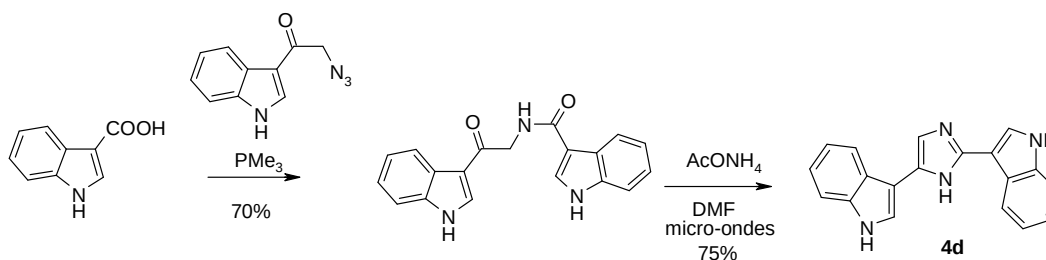


Schéma 33

d) Les hamacanthines et les dihydrohamacanthines

i. Structures et nomenclature des hamacanthines

Les hamacanthines A et B **5a** et **6a** sont deux alcaloïdes bisindoliques de structures isomériques isolés de l'éponge *Hamacantha* sp. par Gunaseraka^{90a} et ses collaborateurs, puis par Oh en 2005^{90b} de l'éponge *Spongosorites*. Structuralement parlant, elles sont caractérisées par un motif 5,6-dihydropyrazinone qui relie les deux noyaux indoliques substitués en positions 6' et 6'' par des bromes. Les deux structures diffèrent l'une de l'autre dans la position d'attache du second groupement 6''-bromoindolyle au squelette 5,6-dihydropyrazinone. On distingue les produits que l'on peut appeler pour les différencier 3,5-bis(indolyl)-pipérazin-2-one et 3,6-bis(indolyl)-pipérazin-2-one (Schéma 34).

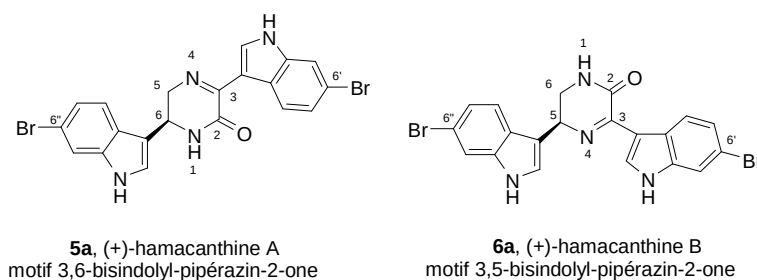
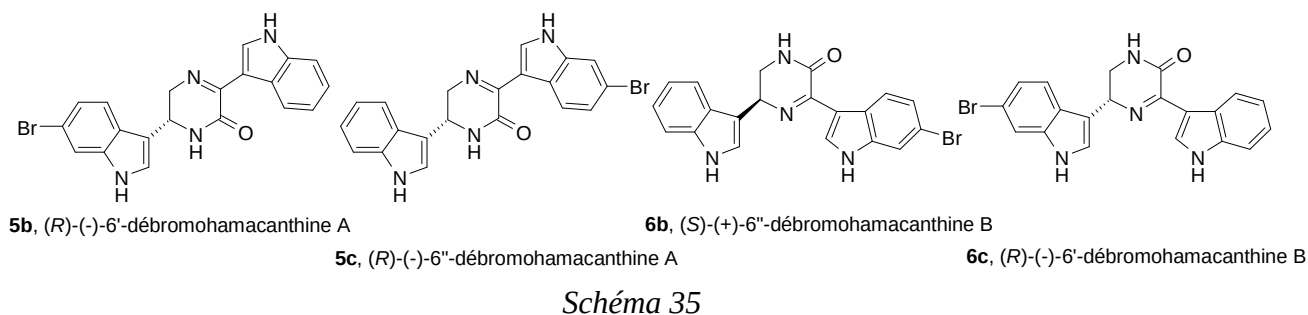


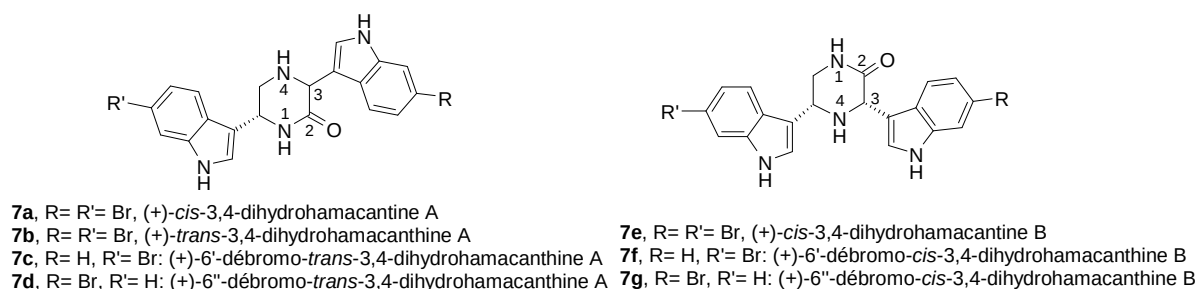
Schéma 34

⁹⁰ (a) Gunasekera, S. P.; McCarthy, P. J.; Kelly-Borges, M. *J. Nat. Prod.* **1994**, 57, 1437. (b) Oh, K. B.; Mar, W.; Kim, S.; Kim, J.-Y.; Oh, M.-N.; Kim, J.-G.; Shin, D.; Sim, C. J.; Shin, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 4927.

Les isomères monobromés sur l'un ou l'autre des deux indoles ont également été isolés. Bao⁹¹ a isolé la (S)-6"-débromohamacanthine B **6b**, la (R)-6'-débromohamacanthine A **5b** et la (R)-6"-débromohamacanthine A **5c** en 2005 et Oh a isolé la (R)-6'-débromohamacanthine B **6c** en 2005 (Schéma 35).^{90b}



Les 3,4-dihydrohamacanthines **7** font partie de la famille des hamacanthines. Elles correspondent aux hamacanthines **5** ou **6** dont le squelette 5,6-dihydropyrazinone a été réduit en pipérazinone. Toutes les dihydrohamacanthines **7a-7g** ont été isolées de *Raphisia lacasei* et décrites par Casapullo en 2000, mais leur stéréochimie absolue restait inconnue.⁹² La *trans*-3,4-dihydrohamacanthine A **7a** a été isolée de *Spongisorites* sp. en 2005 par Bao et Oh.^{90b,91} La *cis*-3,4-dihydrohamacanthine A **7b** a été isolée par Oh.^{90b} (Schéma 36).⁹²



ii. Activités biologiques

Les hamacanthines A et B **5** et **6** montrent des activités antimicrobiennes et antifongiques intéressantes contre *Candida albicans*, *Candida neoformans* et *Bacillus subtilis*.^{90a} Les 3,4-dihydrohamacanthines **7** n'ont pas été testées en raison des faibles quantités isolées.

⁹¹ Bao, B.; Sun, Q.; Yao, X.; Hong, J.; Lee, C.-O.; Ya Sim, C.; Sik Im, K.; Jung, J. H. *J. Nat. Prod.* **2005**, 68, 711.

⁹² Casapullo, A.; Bifulco, G.; Bruno, I.; Riccio, R. *J. Nat. Prod.* **2000**, 63, 447.

iii. Synthèses totales

Les hamacanthines A et B **5a**, **6a** et leurs énantiomères ont fait l'objet de synthèses totales. Kawasaki, Jiang et leurs collaborateurs ont été les plus actifs dans ce domaine.

✓ Le travail de Jiang a permis d'accéder à l'hamacanthine A **5a**,⁹³ à son énantiomère **5d**⁹⁴ et à l'hamacanthine B **6a**,⁹⁵ toutes sous forme énantiopures, permettant ainsi de déterminer la stéréochimie absolue des produits naturels.

En 2001,⁹⁴ Jiang et coll. ont ainsi préparé en quelques étapes un dérivé de type 3-vinylindole (I) à partir du 6-bromoindole. Ils ont ensuite réalisé une réaction de dihydroxylation asymétrique de Sharpless⁹⁶ sur la double liaison, conduisant ainsi au diol vicinal (S) correspondant (II). Par un jeu de protections-déprotections, l'alcool secondaire est déplacé par un azoture, qui est ensuite réduit et protégé. L'alcool primaire est alors lui aussi substitué par l'azoture de sodium conduisant à l'intermédiaire-clef énantiopur (III). Ce dernier est alors utilisé comme précurseur dans la synthèse de l'énantiomère (R) de l'hamacanthine A **5d**. L'obtention de ce composé, dont le pouvoir rotatoire est opposé à celui de l'hamacanthine A naturelle **5a**, a permis aux auteurs de déterminer de façon certaine que la configuration de l'hamacanthine A naturelle était (S) (Schéma 37).

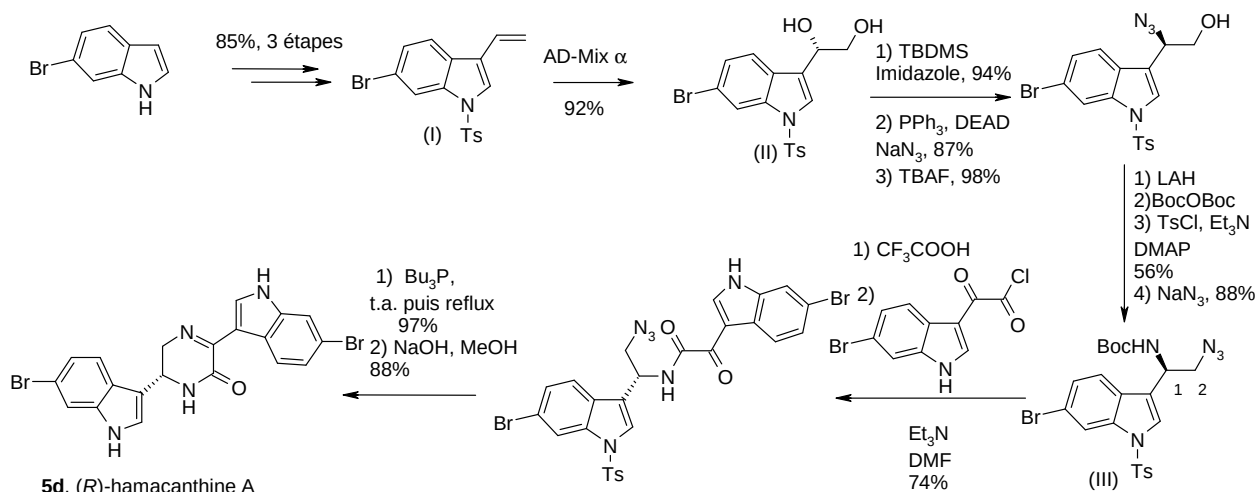


Schéma 37

⁹³ Yang, C.-G.; Wang, J.; Tang, X.-X.; Jiang, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 383.

⁹⁴ Jiang, B.; Yang, C.-G.; Wang, J. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4865.

⁹⁵ Jiang, B.; Yang, C.-G.; Wang, J. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1396.

⁹⁶ Kolb, H. C.; Van Nieuwehnze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483.

Selon une stratégie similaire, l'utilisation de l'AD-Mix β a permis en 2002 la synthèse de la (S)-hamacanthine B **6a**,⁹⁵ dont le pouvoir rotatoire s'est avéré être semblable à celui du composé naturel, confirmant ainsi sa stéréochimie absolue (Schéma 38).

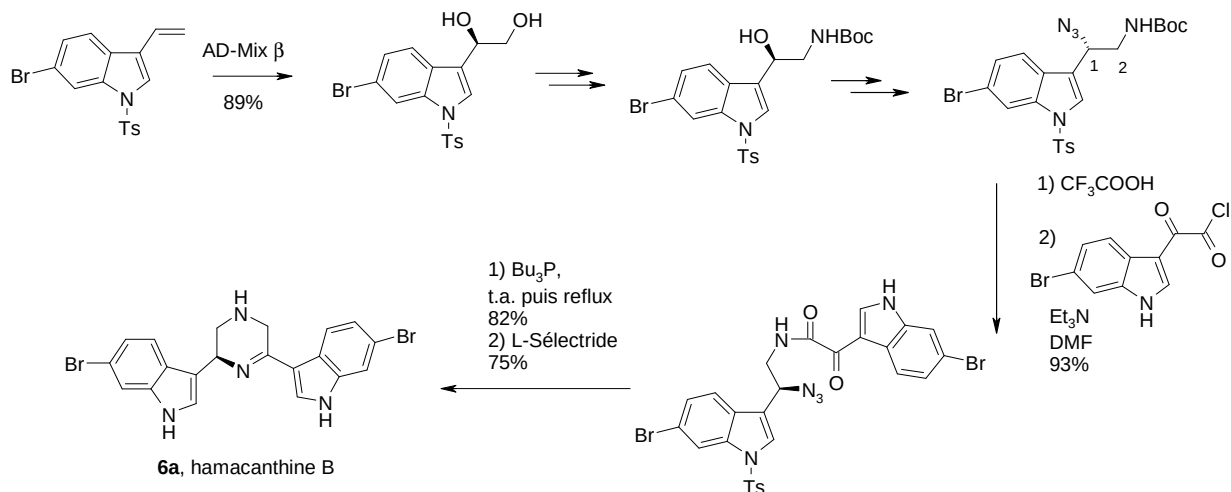


Schéma 38

En 2002, Jiang et ses collaborateurs ont développé une voie d'accès à la (S)-hamacanthine A naturelle **5a** basée sur une réaction d'aminohydroxylation asymétrique du 3-vinylindole.^{93,97} Ils ont ainsi préparé la 1-azido-2-*N*-(Boc)amine indolique énantiopure (I). L'intermédiaire-clef (II) obtenu a ensuite subi les réactions développées lors de la synthèse de l'énantiomère de l'hamacanthine A, conduisant à la (S)-hamacanthine A **5a** en 7 étapes à partir du 3-vinylindole. Ils ont ensuite transformé l'intermédiaire (II) en *cis* et *trans*-3,4-dihydrohamacanthines A **7a** et **7b** par réduction au NaBH₄ de l'imine avec un rapport diastéréoisomérique de 63/37 en faveur du composé *cis*, les deux diastéréoisomères étant séparés sur colonne, puis déprotection des tosyloxydes par le L-Sélectride (Schéma 39).

⁹⁷ (a) Li, G.; Angert, H. H.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2813. (b) Reddy, K. L.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 1207. (c) Reddy, K. L.; Dress, K. R.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3667.

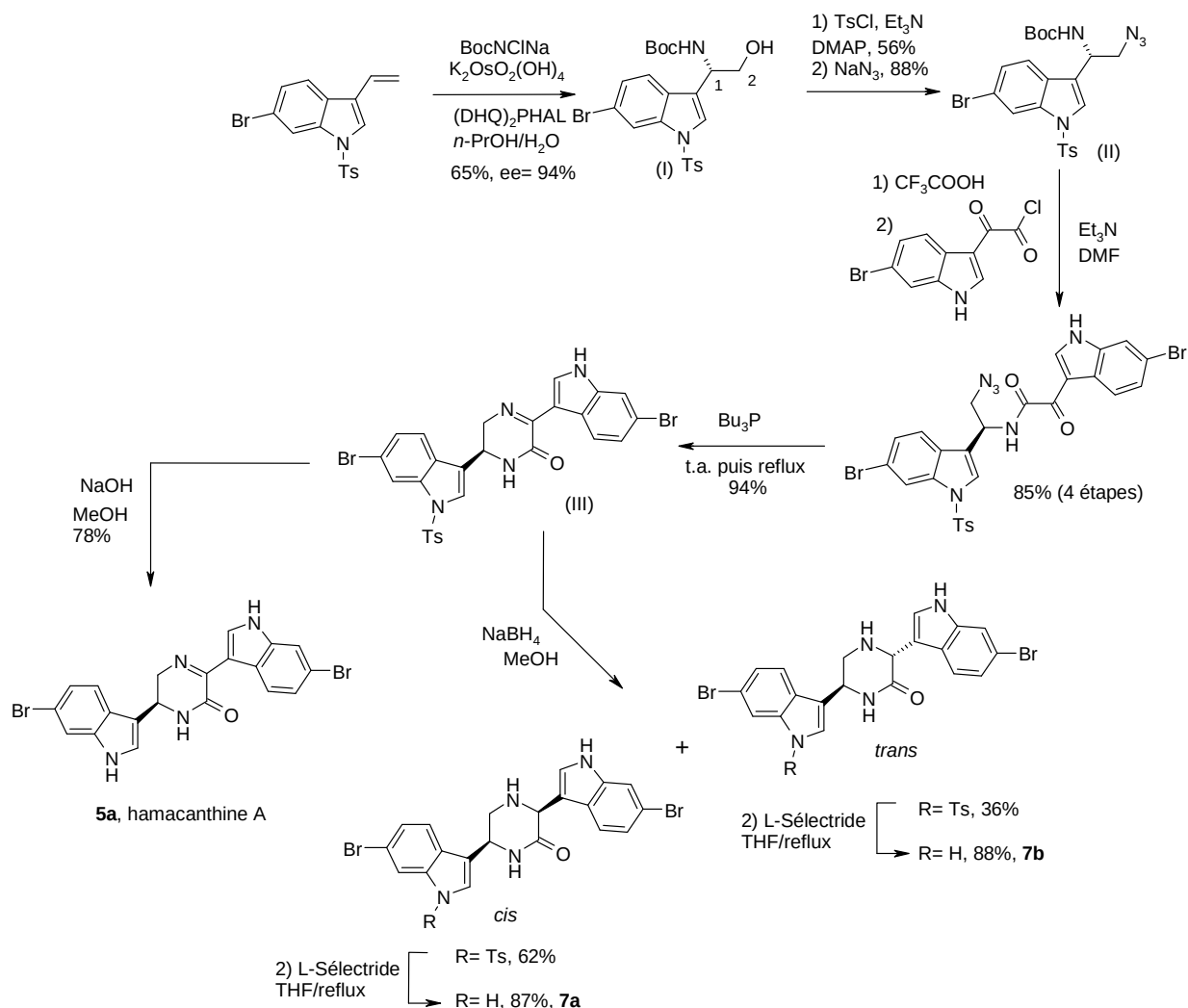


Schéma 39

✓ Kawasaki et coll.⁹⁸ en 2003, ont proposé une synthèse des hamacanthines A et B **5a** et **6a** racémiques basée sur une réaction de transamidation-cyclisation intramoléculaire. Ils débutent la synthèse à partir d'un 6-bromotryptophane protégé, qu'ils réduisent en alcool et transforment en tosylate. Après déplacement, l'azoture obtenu est réduit par une phosphine en amine qui est condensée sur un β -cétochlorure d'acide. Les auteurs ont ainsi obtenu un composé de type *N*-(2-aminoéthyl)-2-oxoéthanimide qu'ils ont ensuite déprotégé puis protégé à nouveau par des groupements acétates pour conduire à l'intermédiaire clef (I) en sept étapes avec un rendement global de 58% (Schéma 40).

⁹⁸ Kawasaki, T.; Kouko, T.; Totsuka, H.; Hiramatsu, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8849.

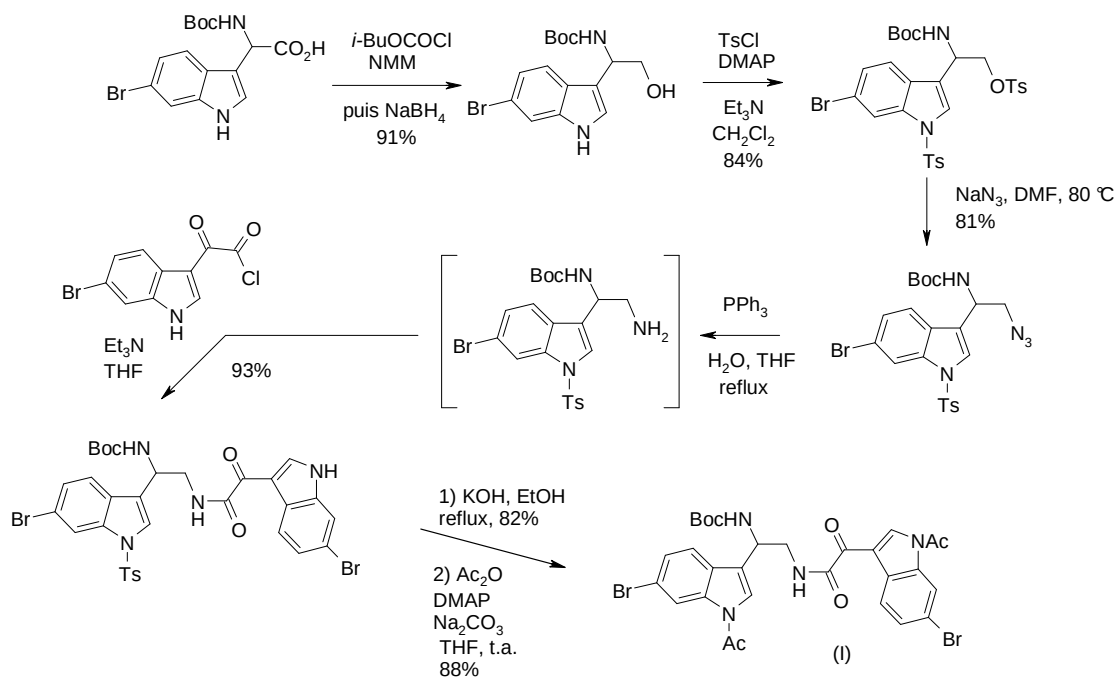


Schéma 40

Ce groupe de chercheurs a ensuite étudié la réaction de cyclisation de cet intermédiaire en milieu acide. La fonction amine est en premier lieu déprotégée par l'acide formique puis l'amine libre réagit avec le carbonyle. Ils ont obtenu un mélange d'hamacanthines A et B protégées, dans des rapports et des rendements dépendant de la nature du solvant (dioxane, DMF ou 1,2-dichloroéthane) (Schéma 41).

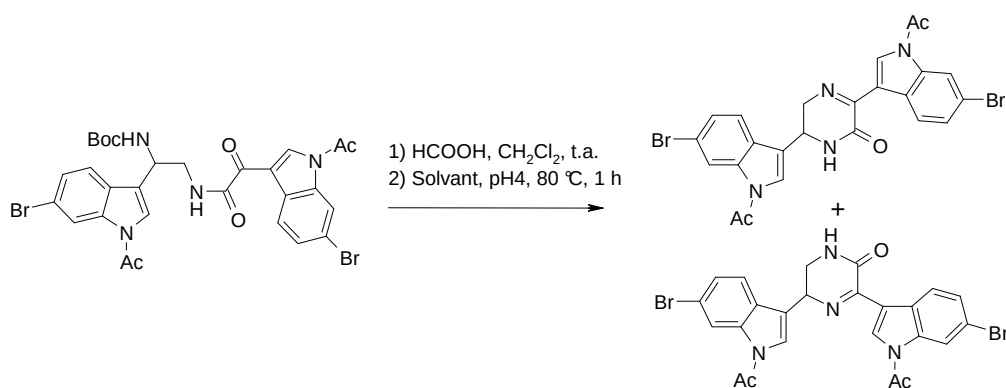
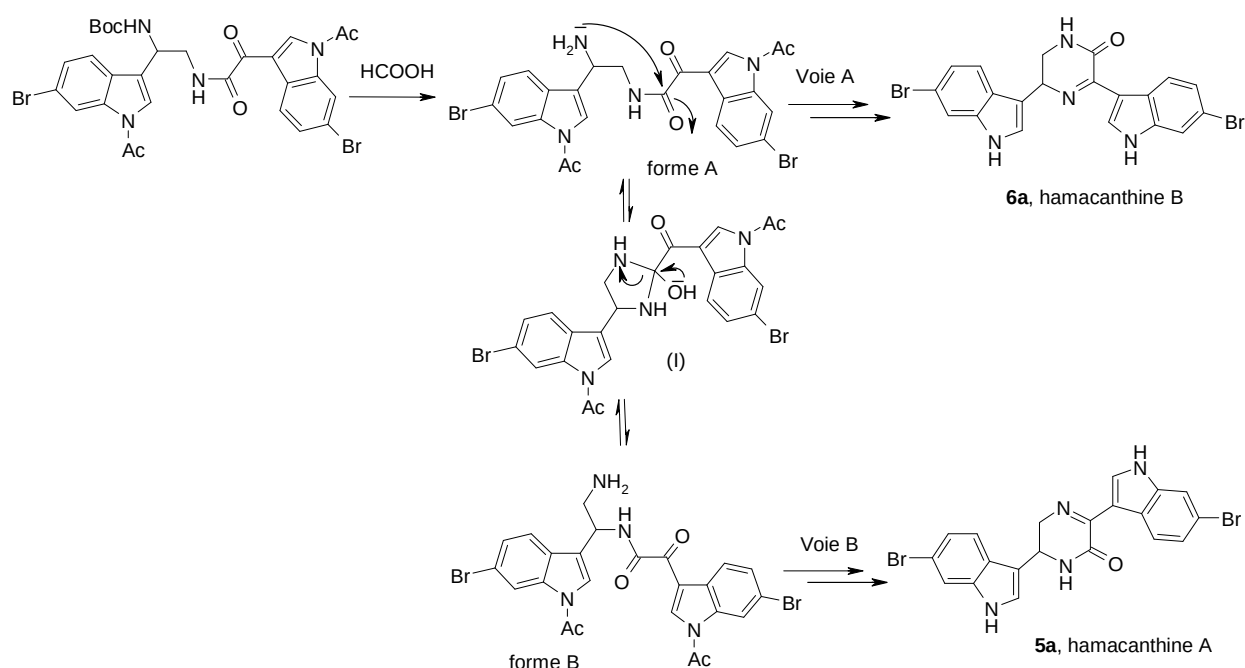


Schéma 41

Ces résultats sont expliqués par un mécanisme de transamidation-cyclisation intramoléculaire. L'amine libre (forme A), générée *in situ* par action de l'acide formique, va soit cycliser directement en hamacanthine B, soit être en équilibre avec une forme hémiaminal (I), elle-même en équilibre avec la forme B, conduisant à l'hamacanthine A (Schéma 42).



En fait, en plus de l'effet du solvant, il semble que la nature du groupe protecteur porté par l'azote indolique joue un rôle sur le *ratio* entre les produits 3,5- et 3,6-bis(indolyl)-pipérazin-2-one. En effet, ce même travail effectué avec des produits protégés différemment (H, Ac ou Ts) a montré que plus le groupement protecteur était électroattracteur, plus l'électrophilie du carbonyle était exaltée, privilégiant la réaction selon la voie B. Cependant, l'utilisation de tels groupements électroattracteurs n'est pas toujours judicieuse car les auteurs ont par exemple rencontré de gros problèmes de déprotection du groupement phénylsulfonyl. Ils ont donc été contraints d'utiliser des produits acétylés, quitte à avoir un contrôle moins bon.

Cette étude leur a permis d'achever la synthèse des hamacanthines A et B. Ainsi, l'intermédiaire clef est déprotégé et cyclisé dans le 1,2-dichloroéthane à reflux à pH4 pour conduire à un mélange d'hamacanthines A et B protégées, qui sont déprotégées par l'ammoniaque aqueux pour conduire à l'hamacanthine A avec 17% de rendement global sur neuf étapes et à l'hamacanthine B avec 36% de rendement global sur 9 étapes. La cyclisation de l'intermédiaire-clef au reflux de l'éthanol leur a permis d'obtenir exclusivement l'hamacanthine B protégée (Schéma 43).

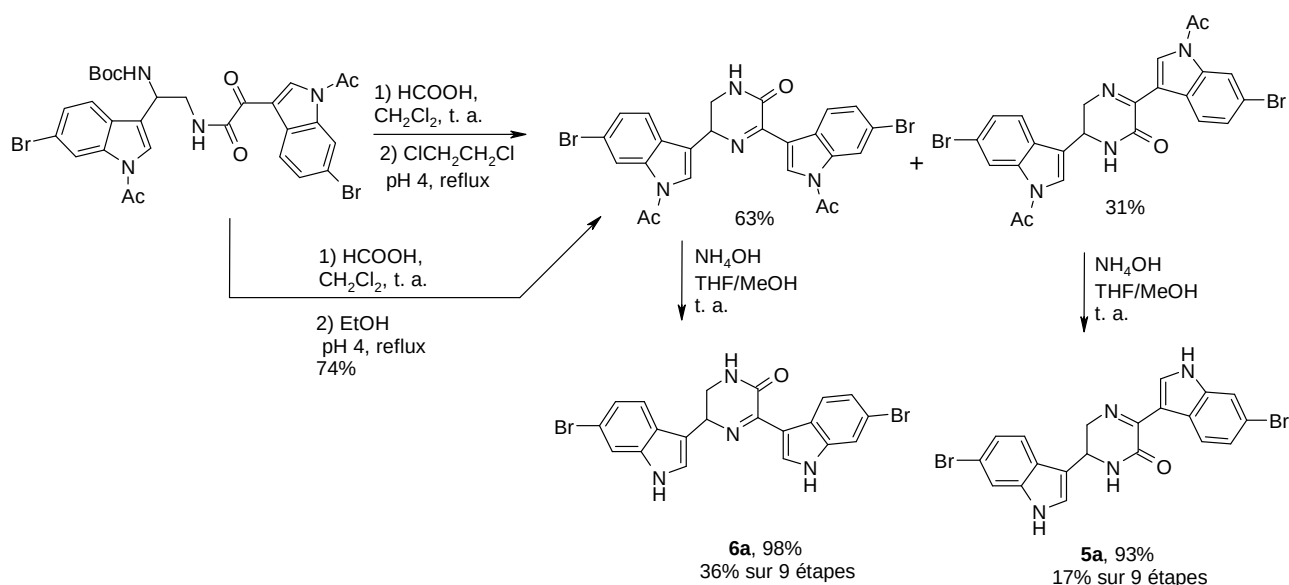


Schéma 43

Afin de voir si un tel réarrangement est observé lors de la préparation de composés 3,6-bis(indolyl)-piperazin-2-one, l'azoture décrit ci-dessous (I) est mis en réaction avec une phosphine, puis l'intermédiaire phosphinimine obtenu est placé au reflux du mélange 1,2-dichloroéthane/HCOOH (à pH 4). Le mélange des produits 3,5- et 3,6-bis(indolyl)-piperazin-2-one a été obtenu montrant ainsi que ce réarrangement survient quel que soit la nature du substrat diaminé de départ (Schéma 44).

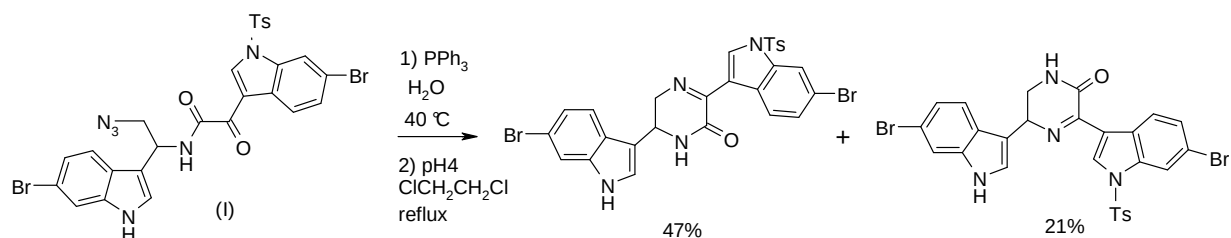


Schéma 44

En 2005, Kawasaki a décrit les synthèses énantio-pures des hamacanthines A et B **5a** et **6a**⁹⁹ selon cette méthodologie en utilisant comme intermédiaire synthétique clef le (S)-6-bromoindolylglycinol protégé énantio-pur (I). Celui-ci est transformé en quelques étapes en composé (II), qui, selon la réaction de transamidation-cyclisation intramoléculaire, a conduit aux hamacanthines A et B protégées (III) et (IV). Ainsi, après déprotection, les hamacanthines A **5a** et B **6a** ont été obtenues sous forme énantio-pure. De même, la réduction de l'intermédiaire (IV) a conduit à l'énantiomère de la *cis*-3,4-dihydrohamacanthine B **7h**, ce qui a permis de déterminer la configuration absolue de la *cis*-3,4-dihydrohamacanthine B **7e** comme étant 3*S*, 5*R* (Schéma 45).

⁹⁹ Kouko, T.; Matsumura, K.; Kawasaki, T. *Tetrahedron* **2005**, 61, 2309.

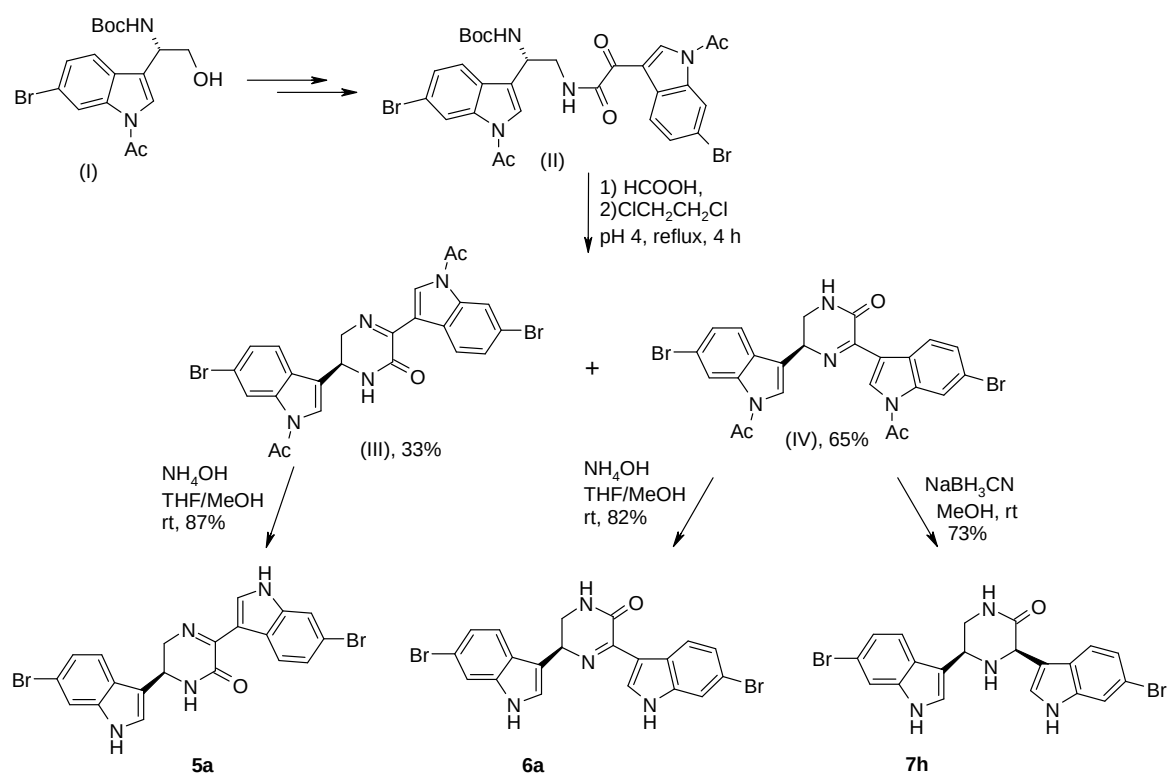


Schéma 45

✓ Horne et ses collaborateurs¹⁰⁰ ont préparé les *cis*- et *trans*-6',6''-didébromo-3,4-dihydrohamacanthines A **7d** et **7i** ainsi que les *cis*- et *trans*-6''-débromo-3,4-dihydrohamacanthines A **7j** et **7k** par une stratégie de construction des squelettes 3,6- et 3,5-pyrazinones suivie de leur réduction en 3,6- et 3,5-pipérazinones. Le squelette 3,5-pyrazinone est préparé par cyclisation de l'oxotryptamine avec les α-cétoamides (I) en milieu acide avec un rendement de 30%, puis réduit les pyrazinones (II) obtenues par le NaBH_3CN pour conduire à des mélanges de diastéréoisomères *cis* et *trans* séparables par chromatographie sur colonne de gel de silice (Schéma 46).

¹⁰⁰ Mikaye, F. M., Yakushijin, K.; Horne, D. A. *Org. Lett.* **2002**, 4, 941.

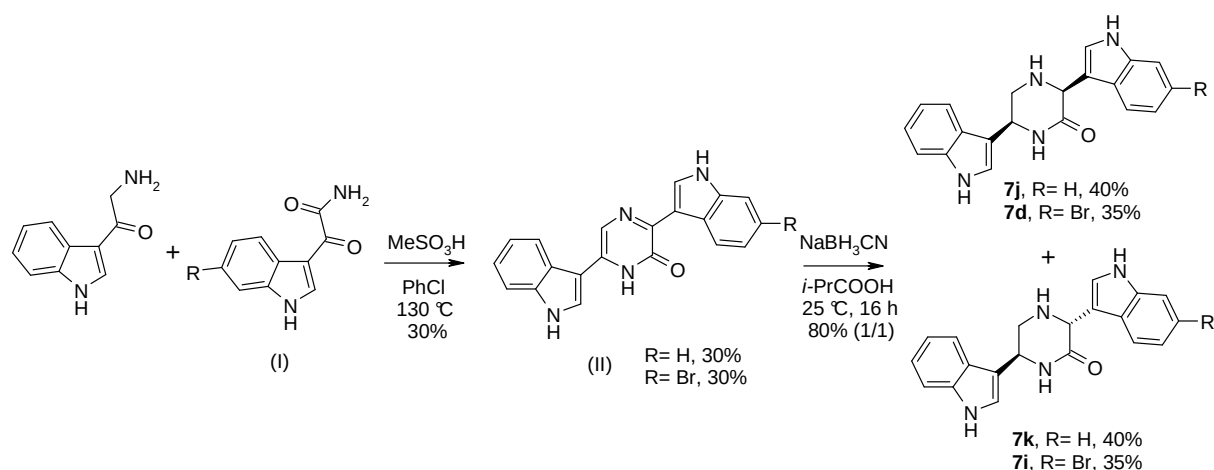


Schéma 46

Enfin, Horne et coll.¹⁰⁰ ont préparé la *cis*-6''-débromo-3,4-dihydrohamacanthine B **7f** et la *cis*-6',6''-didébromo-3,4-dihydrohamacanthine B **7l** par réduction des squelettes pyrazinones (II) obtenus par condensation de l' α -cétoamide (I) avec l'ammoniaque aqueux (Schéma 47).

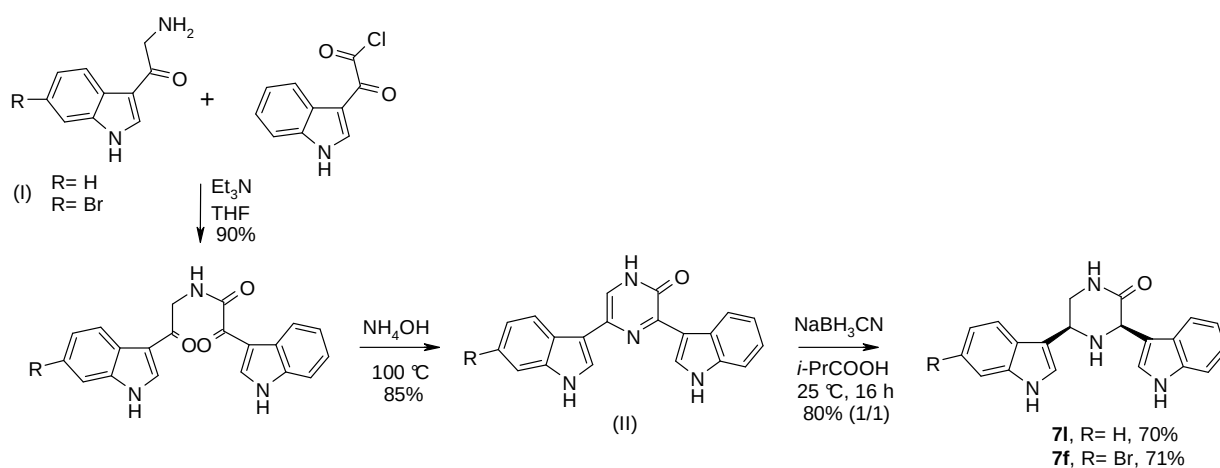


Schéma 47

Notons que toutes ses synthèses sont réalisées sans protéger les azotes des noyaux indoliques.

Glossaire

- **Biote** : Ensemble des organismes vivants (animaux et végétaux) dans un endroit donné.
- **Chitine** : Substance dure, solide et imperméable qui recouvre le corps des arthropodes.
- **Cnidaires** : Animal aquatique à symétrie axiale d'ordre 6 ou 8, à système digestif en forme de sac, et possédant des cellules urticantes ou cnidoblastes, tel que l'hydre, l'anémone de mer, les méduses, le corail, les polypiers constructeurs.
- **Coelomates** : Ce groupe réunit tous les animaux supérieurs : annélides, mollusques, arthropodes, échinodermes, procordés et vertébrés.
- **Cycle biogéochimique** : En écologie, un cycle biogéochimique est le passage alternatif d'un élément ou composé chimique de l'état organique à l'état minéral au sein de la biosphère. Les divers cycles en interaction confèrent à la biosphère une capacité de régulation, appelée homéostasie. Celle-ci est à la base de la pérennité des écosystèmes, grâce à la grande stabilité qu'elle assure, du moins en dehors des interventions humaines et phénomènes géoclimatiques exceptionnels.
- **Echinodermes** : Animaux marins tels que les oursins, les étoiles de mer, les ophiures, les encrines et les holothuries, à symétrie axiale d'ordre 5.
- **Ecosystème** : Ensemble de tous les organismes d'un milieu défini et leurs relations et interactions entre eux et avec le milieu. Les processus qui déterminent les caractéristiques d'un écosystème particulier sont la naissance, la croissance, la reproduction et la mort des organismes vivants (biote) au fil des saisons, des années et des siècles. Les interactions des espèces entre elles et avec le milieu physique et géologique déterminent les échanges de matière et d'énergie à l'intérieur du système.
- **Espèce** : Ensemble de tous les individus d'aspect semblable ayant en commun des caractères qui les distinguent au sein d'un même genre (voir : classification) et capables d'engendrer des individus féconds.
- **Métabolites secondaires** : Les métabolites secondaires se caractérisent par le fait que leur production n'est pas indispensable à la croissance de l'organisme, qu'ils sont de structure et d'activité biologique des plus diverses et qu'ils possèdent des voies de synthèse qui leur sont propres à partir de produits du métabolisme primaire.

- **Phylétique** : Se dit des relations entre espèces d'un même phylum.
- **Phylum/phyla** : En zoologie, le phylum correspond à l'embranchement. C'est le deuxième niveau de classification scientifique classique des espèces vivantes.
- **Population** : Ensemble d'individus d'une même espèce qui habitent un espace commun.
- **Sessile** : Se dit des animaux caractérisés par leur fixation à un support.
- **Taxonomie** : Partie de la biologie visant à établir une classification systématique des êtres vivants.
- **Vernaculaire** : Local (e).

CHAPITRE 1 :

APPLICATION DE LA CHIMIE DES *N*- BENZYLNITRONES A LA SYNTHÈSE DE COMPOSES BIO-ACTIFS

CHAPITRE 1: APPLICATION DE LA CHIMIE DES *N*-BENZYLNITRONES A LA SYNTHÈSE DE COMPOSÉS BIO-ACTIFS

A. Introduction

1) Structure et réactivité du noyau indolique vis-à-vis des composés comportant une double liaison carbone-azote

L'indole (de *indigo* et *oleum*, huile)¹⁰¹ est un noyau hétéroaromatique comportant un atome d'azote et huit atomes de carbone. Il a été obtenu pour la première fois par Adolf von Baeyer en 1866. C'est également lui qui a élucidé sa structure (*Schéma 48*). Il est isolé par distillation à 250 °C du goudron de houille. Il est également présent dans l'essence de jasmin (il en représente 2,5% en masse), dans l'essence de fleur d'oranger, dans les matières fécales et le pus. A l'état solide (point de fusion : 52 °C, température d'ébullition : 254 °C), il est cristallin et dégage une odeur peu agréable, voire fétide. Pourtant, fortement dilué, il dégage une odeur de violette. De plus, il est responsable du parfum qui se dégage d'un champ de colza en fleur.⁶² Il est par conséquent très utilisé en parfumerie.

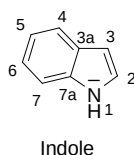


Schéma 48

Son système π -électronique est composé de dix électrons provenant des atomes de carbone et du doublet libre de l'azote. Celui-ci lui confère une faible basicité : le couple indole protoné/indole a un $pK_a = -3,5$. En revanche, il peut être déprotoné par une base forte. Le pK_a du couple indole/indole déprotonné est de 16,97.¹⁰² Ses propriétés chimiques fondamentales peuvent être résumées par ce simple schéma de résonance (*Schéma 49*).

¹⁰¹ <http://fr.wikipedia.org/wiki/indole>

¹⁰² Chimie Organique Hétérocyclique, René Milcent, EDP Sciences, 2003.

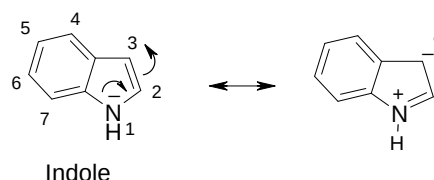


Schéma 49

Cette description simplifiée de l'indole en terme de résonance montre une délocalisation significative du doublet de l'azote vers les atomes de carbone du cycle et en particulier vers la position 3. L'indole a donc une densité de charge plus importante sur cette position, qui sera la plus réactive vis-à-vis d'électrophiles. Cette délocalisation du doublet électronique de l'azote de l'indole peut expliquer la formation de sels d'azafulvénium lorsqu'un groupe partant se trouve en position pseudobenzylque. Si un nucléophile se trouve dans le milieu, il s'additionne selon une addition de Michaël et un nouveau produit est alors formé (Schéma 50).

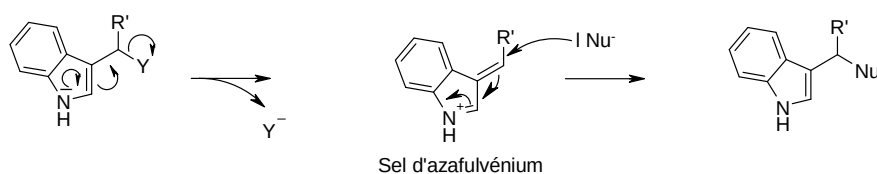


Schéma 50

La réaction de substitution électrophile aromatique est la réaction la plus citée dans la littérature en rapport avec la chimie des noyaux indoliques. Au vu des nombreux électrophiles existants, il serait fastidieux de décrire toutes les réactions de substitution dans ce manuscrit. Citons quelques grandes catégories : les noyaux indoliques peuvent subir des nitrations,¹⁰³ des halogénations,¹⁰⁴ des alkylations,¹⁰⁵ des acylations,¹⁰⁶ peuvent réagir avec des aldéhydes ou des cétones¹⁰⁷ ou encore avec la double liaison carbone-azote d'imines, de nitrones ou d'oximes. Le travail effectué au cours de cette thèse étant basé sur la chimie des nitrones, seules les réactions des indoles avec les composés comportant une double liaison carbone-azote seront brièvement développées ci-dessous.

¹⁰³ (a) Noland, W. E.; Smith, L. R.; Johnson, D. C. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 2262. (b) Noland, W. E.; Smith, L. R.; Rush, K. R. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 3457.

¹⁰⁴ Piers, K.; Meimaraglou, C.; Jardine, R. V.; Brown, R. K. *Can. J. Chem.* **1963**, 41, 2399.

¹⁰⁵ Pour une revue récente sur les réactions de Friedel et Crafts et les indoles, voir : Bandini, M.; Melloni, M. Umani-Ronchi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 550 et références citées.

¹⁰⁶ Saxton, J. E. *J. Chem. Soc.* **1955**, 2581.

¹⁰⁷ (a) Leete, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 6023. (b) Leete, E.; Marion, L. *Can. J. Chem.* **1953**, 31, 775.

a) Réaction avec des imines et des sels d'iminium

La réaction illustrant le mieux la réactivité des noyaux indoliques vis-à-vis de la double liaison carbone-azote est la réaction de Mannich.¹⁰⁸ Elle consiste à faire réagir un noyau indolique avec une amine en présence d'un aldéhyde en milieu acide. Ainsi, la réaction de l'indole avec la diméthylamine et le paraformaldéhyde en milieu acide a permis de préparer la gramine (Schéma 51).¹⁰⁹

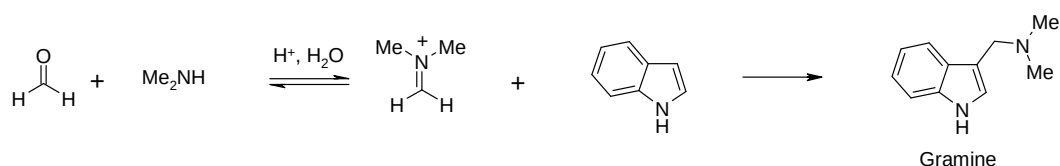


Schéma 51

Toutefois, peu de réactions de Mannich avec des amines primaires et des aldéhydes autres que le formaldéhyde ont été décrites. Elles conduisent en effet à des mélanges de produits. Le domaine d'application de cette transformation est donc limité.¹¹⁰ Des variantes ont été développées.¹¹¹ Dans cette courte présentation, nous nous limiterons à de récents exemples. La condensation de noyaux indoliques avec des imines, en présence d'un agent d'activation, peut conduire soit à des amines indoliques, soit à des 3,3'-diindolylalcanes.

✓ En 2003, Carter et ses collaborateurs ont décrit l'addition du *N*-méthylindole sur un chlorhydrate d'iminium en présence d'un catalyseur chiral.¹¹² Ils obtiennent ainsi une amine optiquement active avec un excellent rendement de 98% (Schéma 52).

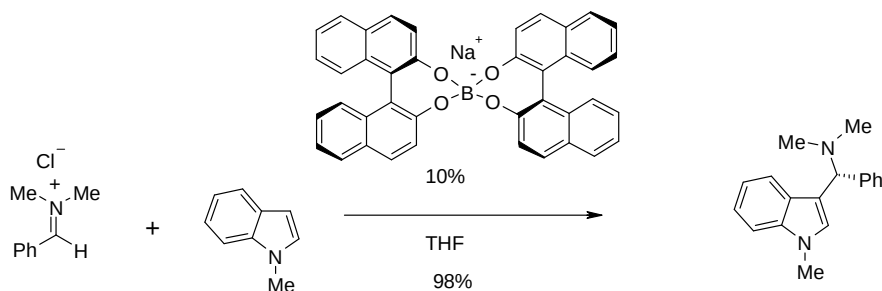


Schéma 52

¹⁰⁸ Blicke, F. F. *Org. Reactions* **1941**, 1, 303.

¹⁰⁹ Kühn, H.; Stein, O. *Chem. Ber.* **1937**, 70, 567.

¹¹⁰ Heydari, A.; Tavakol, H.; Aslantzadeh, S.; Azarnia, J.; Ahmadi, N. A. *Synthesis* **2005**, 622.

¹¹¹ Voir, par exemple: Sakai, N.; Hirasawa, M.; Hamajima, M.; Konakahara, T. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 483.

¹¹² Carter, C.; Flechter, S.; Nelson, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 1995.

✓ En 2004, Fukuyama et coll. ont décrit un travail d'additions nucléophiles sur une iminolactone chirale dans le but d'accéder à des dérivés de type α -arylglycine.¹¹³ L'imine est activée par l'acide trifluoroacétique. Dans l'exemple impliquant l'indole, l'adduit correspondant est obtenu avec un excellent rendement de manière totalement diastéréosélective (Schéma 53).

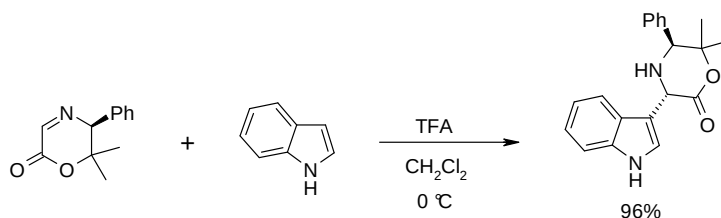


Schéma 53

✓ Wang, a publié en 2005 une nouvelle voie d'accès aux 3,3'-diindolylalcanes, par réaction de l'indole avec diverses *N*-*tert*-butylsulfinylimines en présence de KHSO₄, d'amberlyst ou de diiode.¹¹⁴ La réaction passe intermédiairement par un sel d'azafulvénium, sur lequel s'additionne un deuxième noyau indolique (Schéma 54).

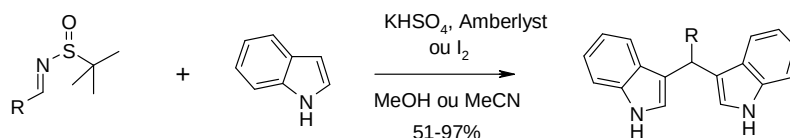


Schéma 54

b) Réaction avec des oximes

Heydari et ses collaborateurs¹¹⁵ ont très récemment développé la première et la seule réaction décrite entre des noyaux indoliques et des oximes. Elle peut être assimilée à une réaction de Mannich dans laquelle l'indole jouerait le rôle du réducteur. Dans cette transformation multi-composants, un aldéhyde, l'hydroxylamine *O*-silylée, l'indole et du chlorure de triméthylsilyle sont mélangés dans une solution 5M de perchlorate de lithium dans l'éther diéthylique. L'oxime intermédiairement obtenue est alors activée par le chlorure de triméthylsilyle et piégée par l'indole. Les auteurs ont ainsi préparé une série d'hydroxylamines indoliques *O*-silylées avec d'excellents rendements (Schéma 55).

¹¹³ Shigemitsu, T.; Rikimaru, K.; Endo, A.; Shimamoto, K.; Kan, T.; Fukuyama, T. *Synthesis* **2004**, 909.

¹¹⁴ Ke, B.; Qin, Y.; He, Q.; Huang, Z.; Wang, F. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1751.

¹¹⁵ Heydari, A.; Tavakol, H.; Aslanzadeh, S.; Azarnia, J.; Ahmadi, N. A. *Synthesis* **2005**, 627.

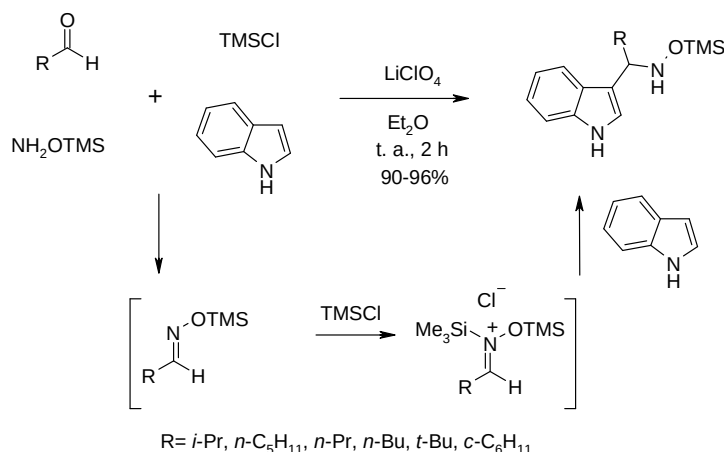


Schéma 55

Notons que ces chimistes n'ont travaillé qu'avec des aldéhydes aliphatiques peu fonctionnalisés. De plus, seule la réaction avec l'indole non substitué a été étudiée.

c) Réaction avec des nitrones

Du fait de la présence d'un oxygène électronégatif et de la charge positive portée par l'azote, la double liaison carbone-azote des nitrones est plus polarisée que celle des imines, rendant le carbone plus électrophile. Les nitrones sont donc en général plus réactives que les imines correspondantes dans les réactions de substitution électrophile aromatique. Il n'existe cependant que très peu d'exemples reportés de ce type de réaction.

✓ En 1982, Banerji et Mukhopadhyay¹¹⁶ ont condensé des *N*-phénylnitrones dérivées d'aldéhydes aromatiques avec l'indole, le 2-méthylindole et le 2-phénylindole au reflux du méthanol. Cette étude avait pour but de former les adduits correspondants aux cyclisations 1,3-dipolaires entre les noyaux indoliques et les nitrones. Ils ont obtenus dans tous les cas les 3,3'-diindolylalcanes correspondants. L'hypothèse émise a été que l'hydroxylamine indolique intermédiairement obtenue générerait le sel d'azafulvénium qui, après départ d'une molécule d'arylhydroxylamine, subissait ensuite l'addition 1,4 d'un deuxième noyau indolique (Schéma 56).

¹¹⁶ Banerji, A.; Mukhopadhyay, A. K. *Indian J. Chem.* **1982**, 21B, 239.

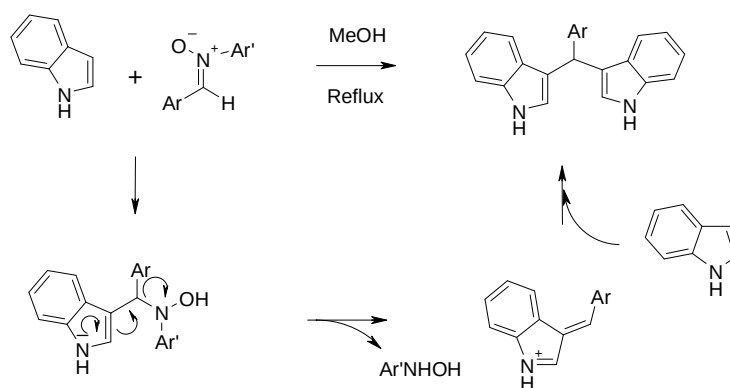


Schéma 56

✓ Depuis 1995, notre équipe s'intéresse aux réactions des noyaux indoliques avec les nitrones dans le but d'accéder à des *N*-hydroxylamines indoliques (I).¹¹⁷ Au cours des études préliminaires, il a été constaté qu'il était nécessaire d'ajouter un agent d'activation dans le milieu réactionnel pour observer une réaction entre une nitrone et un noyau indolique. De plus, deux classes de produits ont été obtenues en fonction de l'agent d'activation choisi.

- Quand la nitrone est activée par de l'acide chlorhydrique, généré *in situ* par réaction entre le méthanol et le chlorure d'acétyl anhydre, ce sont les *N*-hydroxylamines indoliques qui sont obtenues.

- Quand la nitrone est activée par du chlorure de triméthylsilyle dans le dichlorométhane en présence de deux équivalents de composé indolique, les 3,3'-diindolylalcanes symétriques (II) sont obtenus (Schéma 57).

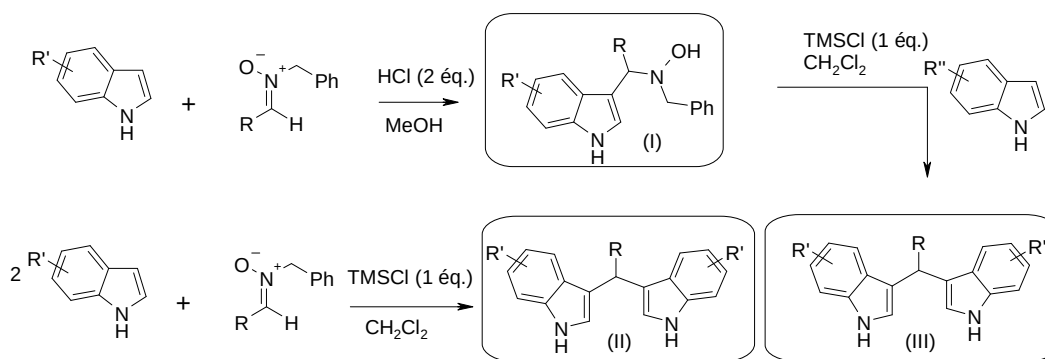


Schéma 57

Il a également été montré que les *N*-hydroxylamines (I) pouvaient réagir avec un noyau indolique en présence de chlorure de triméthylsilyle, pour accéder aux 3,3'-diindolylalcanes non

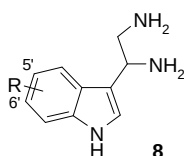
¹¹⁷ (a) Chalaye-Mauger, H.; Denis, J.-N.; Averbuch-Pouchot, M.-T.; Vallée, Y. *Tetrahedron* **2000**, 56, 791. (b) Denis, J.-N.; Mauger, H.; Vallée, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8515.

symétriques (III). La préparation de ces 3,3'-diindolylalcanes passe par un intermédiaire de type sel d'azafulvénium.

Les 3,3'-diindolylalcanes ont été très étudiés pour leurs propriétés biologiques anti-inflammatoires ou anticancéreuses. Ils ont fait l'objet de nombreux brevets.¹¹⁸ Les *N*-hydroxylamines indoliques (I), quant à elles, sont une classe nouvelle et originale.

2) Analyse rétrosynthétique des alcaloïdes cibles

Nous avons choisi pour cible le discodermindole **1a**, les topsentines **2** et les 4,5-dihydrotopsentines **3**, les nortopsentines **4** et les hamacanthines **5**, **6** et **7**. L'analyse rétrosynthétique de ces alcaloïdes est axée sur le constat suivant : ce sont toutes des molécules possédant le motif 1-(3'-indolyl)-1,2-diaminoéthane **8a** dont les noyaux indoliques sont généralement substitués sur les positions 5 ou 6 (Schéma 58).



8a, R= H : 1-(3'-indolyl)-1,2-diaminoéthane
8b, R= 5'-Br
8c, R= 6'-Br
8d, R= 5'-OMe
8e, R= 6'-OMe

Schéma 58

D'une façon surprenante, lorsque cette thématique a débuté au laboratoire, aucune approche permettant l'accès à ce motif commun **8** n'était décrite dans la littérature, malgré son potentiel synthétique remarquable. De plus, celles rapportées dans la littérature ayant conduit aux nortopsentines **4** et aux topsentines **2** ne permettent pas l'accès à leurs intermédiaires non conjugués **3**. En effet, toutes ces approches sont des stratégies aromatisantes. Le développement d'une telle voie d'accès aux 1,2-diamines indoliques **8** devrait permettre d'accéder à toutes ces familles d'alcaloïdes indoliques. Notre laboratoire s'est donc proposé de développer des voies d'accès à ces dérivés possédant le motif 1-(3'-indolyl)-1,2-diaminoéthane **8a** en utilisant comme réaction de base une condensation entre une nitrone α -aminée **9** et les noyaux indoliques **10**. En effet, la mise en oeuvre d'une telle réaction devrait conduire aux *N*-hydroxylamines indoliques β -aminées **11** possédant le motif commun qui pourraient ensuite être transformées en 1,2-diamines indoliques-cibles **8**. Ces intermédiaires réactionnels originaux qui apportent les

¹¹⁸ Par exemple : Société Boehringer Mannheim Italia S. P. A., brevet européen EP 0.887.348. A1 (30.12.1998); Appl. 97.11.0336 (25.06.1997) et Jacobs, R. S.; Pomponi, S.; Gunaseraka, S. P.; Wright, A., (Harbor Branch Oceanographic Institution, Inc.), WO00/02857 (20.01.2000), US Appl. 60/091.991 (08.07.1998).

deux atomes d'azote des espaceurs des molécules-cibles seront ensuite mis en réaction avec les électrophiles adéquats pour conduire à ces dernières (*Schéma 59*).

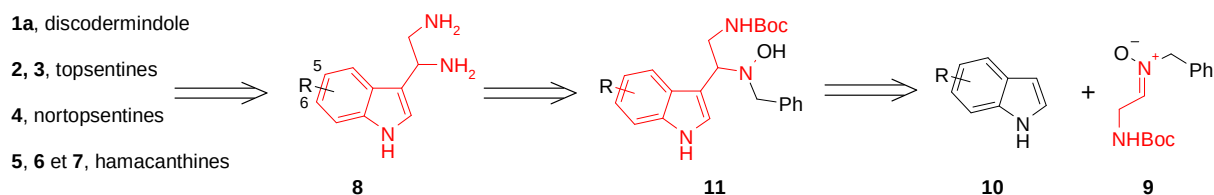


Schéma 59

Ce travail a été initié par Hélène Mauger-Chalaye puis poursuivi par Marion David dans le cadre de leurs thèses. Au cours de ces travaux, de nombreux problèmes avaient été rencontrés et non résolus. En particulier, aucune molécule-cible n'avait pu être préparée. Le travail décrit dans ce chapitre a permis de résoudre de nombreux obstacles, en particulier la synthèse de 1,2-diamines indoliques bromées en positions 5 **8b** et 6 **8c**, nécessaires pour accéder aux cibles bromées. Les résultats obtenus seront décrits après la présentation succincte des résultats obtenus par H. Mauger-Chalaye et M. David (*Schéma 60*).

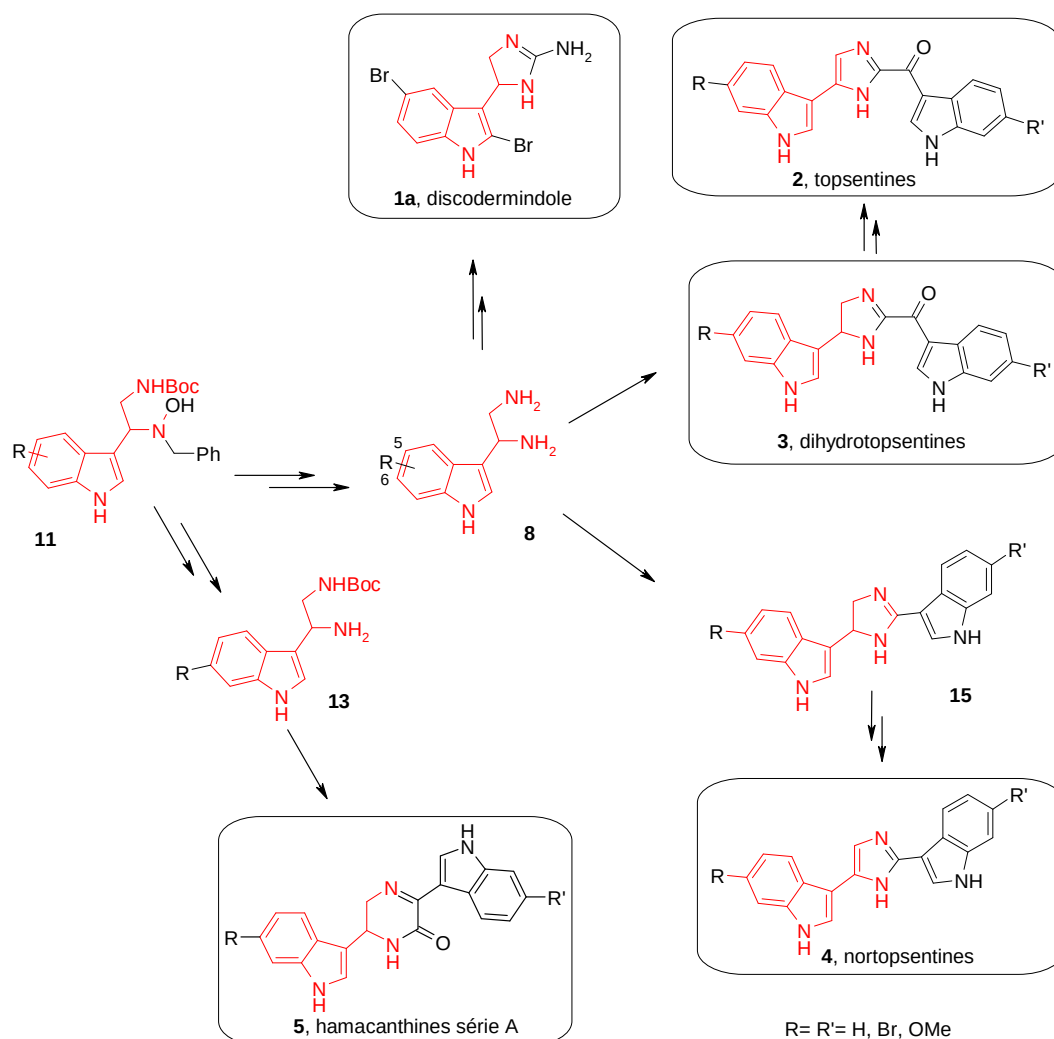


Schéma 60

3) Travaux déjà réalisés au laboratoire

Hélène Mauger-Chalaye, dans le cadre de sa thèse, a développé¹¹⁹ une stratégie de synthèse originale des *N*-hydroxylamines indoliques basée sur la réaction de noyaux indoliques avec des nitrones. En particulier, cette méthode permet de préparer des *N*-hydroxylamines indoliques β-aminées **11** différemment substituées sur le noyau indolique.

L'étape-clef est la réaction entre un noyau indolique **10** et une nitronne α-aminée **9a** dérivée du *N*-(Boc)aminoacétaldéhyde en présence de deux équivalents d'acide chlorhydrique dans le méthanol sec. Elle conduit aux hydroxylamines indoliques β-aminées **11** avec d'excellents rendements (Schéma 61).

¹¹⁹ Mauger-Chalaye H., Thèse de l'Université Joseph Fourier, Grenoble I, 1999.

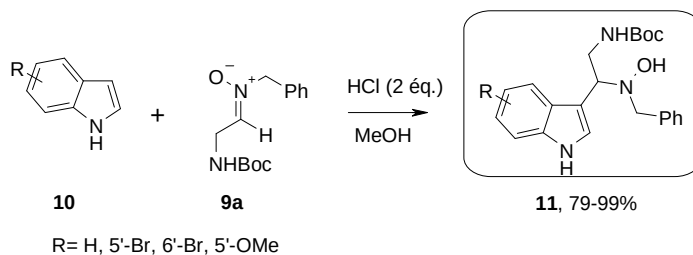


Schéma 61

La première étape de synthèse a consisté à accéder à la 1,2-diamine indolique la plus simple **8a**, non substituée sur le noyau indolique, à partir de la *N*-hydroxylamine **11a**. Cette dernière a été réduite par le trichlorure de titane dans les conditions de Murahashi¹²⁰ pour conduire à la diamine indolique diprotégée **12a** correspondante. La débenzylation de cette dernière puis la déprotection par l'acide formique de l'amine monoprotégée **13a** intermédiairement obtenue a conduit à la 1,2-diamine libre **8a** avec rendement global de 72% à partir de la *N*-hydroxylamine **11a** (Schéma 62).

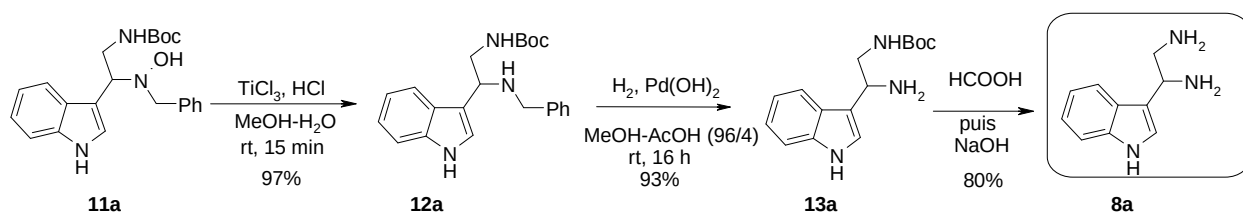
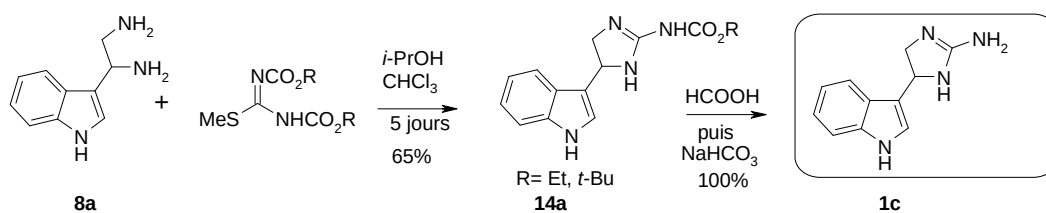


Schéma 62

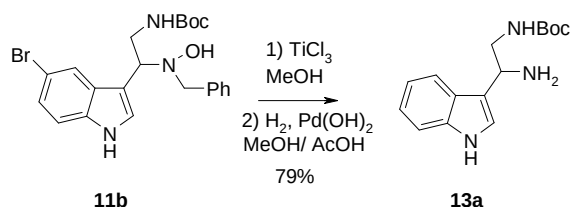
Cette 1,2-diamine **8a** a ensuite été utilisée comme synthon de départ dans la synthèse de l'analogue structural non bromé du discodermindole **1c**. Elle a été mise en réaction dans le méthanol avec la *S*-méthylthiopseudourée protégée,¹²¹ choisie comme substrat électrophile pour conduire au motif 2-aminoimidazoline **14a** après cyclisation. Hélène Mauger a d'abord amorcé le travail avec un carbamate d'éthyle, puis Marion David, dans le cadre de sa thèse l'a remplacé par un carbamate de *tert*-butyle, plus facilement déprotégé en milieu acide pour conduire, après traitement basique, au premier analogue structural du discodermindole **1c**. Il a été obtenu avec un rendement global de 65% en deux étapes à partir de la 1,2-diamine indolique **8a** et de 47% en 5 étapes à partir de la *N*-hydroxylamine **11a** (Schéma 63).

¹²⁰ (a) Murahashi, S.-I.; Kodera, Y. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4633. (b) Kodera, Y.; Watanabe, S.; Imada, Y.; Murahashi, S.-I. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, 67, 2542.

¹²¹ Weinhardt, K.; Beard, C. C.; Dvorak, C.; Marx, M.; Patterson, J.; Roszkowski, A.; Schuler, M.; Unger, S. H.; Wagner, P. J.; Wallach, M. B. *J. Med. Chem.* **1984**, 27, 616.



Afin d'accéder au discodermindole **1a** lui-même, il était donc nécessaire de préparer la 1,2-diamine **8b** bromée en position 5', l'intermédiaire-clef dans sa synthèse. La séquence réactionnelle précédemment décrite a donc été mise en oeuvre en utilisant de la *N*-hydroxylamine **11b** bromée en position 5'. Les conditions de débenzylation de l'hydroxylamine **11b** ont provoqué la déprotonation du noyau indolique pour conduire à la diamine **13a** (Schéma 64).



Pour pallier ce problème, Marion David a recherché des groupements protecteurs de substitution pouvant être enlevés dans des conditions expérimentales autres que l'hydrogénation catalytique. Par souci de clarté, ces travaux seront présentés en même temps que nos résultats.

Si le travail est resté en *statu quo* en ce qui concerne le discodermindole **1a** et les 1,2-diamines indoliques bromées **8b** et **8c**, la recherche d'une voie d'accès aux nortopsentines **4** a été amorcée, avec la préparation de la plus simple des nortopsentines, la nortopsentine D **4d**. La 1,2-diamine **8a** a donc été mise en réaction avec un sel de thioimide **30a**, choisi comme partenaire électrophile, pour conduire à la 4,5-dihydronortopsentine D **15a** avec un rendement de 58% (Schéma 65).

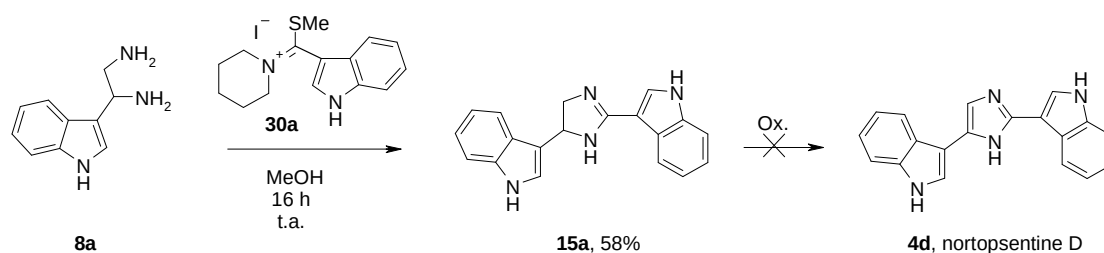


Schéma 65

La dernière étape de synthèse consistait en l'oxydation du noyau imidazoline en imidazole. Malheureusement, quel que soit l'oxydant choisi, les essais d'aromatisation en nortopsentine D **4d** n'ont pas abouti. Un large panel de conditions expérimentales et de réactifs d'oxydation connus pour faire des réactions similaires a été testé. Citons par exemple les dérivés palladiés,¹²² le DDQ,¹²³ le MnO₂,¹²⁴ le réactif de Swern,¹²⁵ le système CuBr₂-LiBr,¹²⁶ le système CuBr-Cu(OAc)₂-*t*-BuO₂COPh,¹²⁷ le système I₂-CAN dans l'éthylène glycol¹²⁸ ou encore le CAN dans MeCN-H₂O.¹²⁶ Ce travail n'a donc pas pu être mené à son terme.

4) Objectifs de cette partie du travail de thèse

Le premier objectif de ce travail de thèse a été en particulier de trouver une voie d'accès aux 1,2-diamines indoliques bromées en positions 5 ou 6 **8b** et **8c** à partir de *N*-hydroxylamines **16** ou **11** (R= CH₂Ph). L'objectif suivant a été d'engager toutes les 1,2-diamines obtenues **8** dans la synthèse des molécules-cibles, naturelles ou non, ainsi que d'analogues structuraux (Schéma 66).

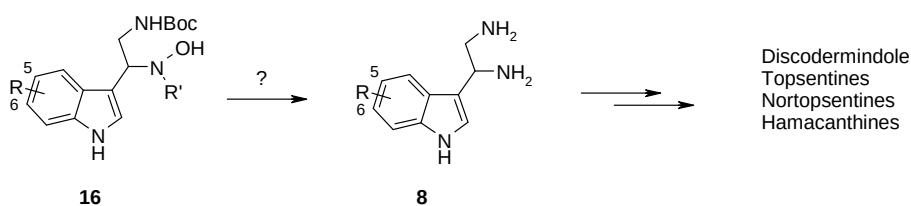


Schéma 66

¹²² Toja, E.; Selva, D.; Schiatti, P. *J. Med. Chem.* **1984**, 27, 610.

¹²³ Magnus, P.; McIver, E. G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 831.

¹²⁴ Hamada, Y.; Shibata, M.; Sugiura, T.; Kato, S.; Shioiri, T. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1252.

¹²⁵ Dubowchik, G. M.; Padilla, L.; Edinger, K.; Firestone, R. A. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4676.

¹²⁶ Kosower, F.; Wu, G.-S. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 633.

¹²⁷ Tavares, F.; Meyers, A. I. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6803.

¹²⁸ Horiuchi, A.; Fukunishi, M.; Kajita, M.; Yamaguchi, A.; Kiyomiya, H.; Kiji, S. *Chem. Lett.* **1991**, 1921.

B. Préparation des 1,2-diamines indoliques

1) Préparation des *N*-hydroxylamines indoliques

a) Préparation de la nitrone α -aminée

Les *N*-benzylnitrones **9** sont en général préparées selon la méthode développée par Dondoni,¹²⁹ par réaction entre la *N*-benzylhydroxylamine **18a** et un aldéhyde **17** dans le dichlorométhane en présence de sulfate de magnésium anhydre (Schéma 67).

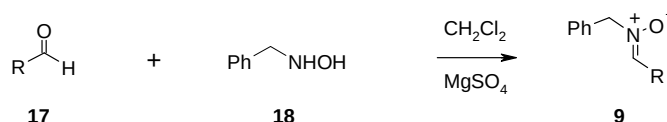


Schéma 67

La synthèse de l'aldéhyde utilisé dans ce travail, le *N*-(Boc)aminoacétaldéhyde **17a**, a été un défi majeur tout au long de cette thèse. En effet, il s'agit d'un aldéhyde intrinsèquement instable à l'air ambiant et à toute élévation de température, qui peut être préparé selon diverses méthodes. Nous en avons utilisé plusieurs et la meilleure s'est avérée être la réduction de l'amide de Weinreb **19** correspondant par l'hydrure de lithium et d'aluminium (LiAlH_4). Plusieurs articles décrivent cette méthode, mais les conditions expérimentales ne sont pas reproductibles. Nous avons finalement appliqué un protocole permettant d'obtenir l'aldéhyde **17a** avec un rendement de 68% et une pureté proche de 99%.¹³⁰ Il est nécessaire de préparer l'amide de Weinreb **19** selon la procédure décrite dans cet article et non celle utilisée jusqu'ici depuis des années au laboratoire.¹³¹ Il est aussi nécessaire d'utiliser un réactif de réduction (LiAlH_4) acheté récemment et stocké sous argon. L'amide de Weinreb **19** a donc été préparé par réaction de la *N*-(Boc)glycine avec le chlorhydrate de la *N,O*-diméthylhydroxylamine, en présence de triéthylamine et d'un agent de couplage, l'EDCI. Nous l'avons obtenue avec 85% de rendement. Il a ensuite été réduit par LiAlH_4 dans le THF à 0 °C en 45 minutes.

La *N*-benzylhydroxylamine **18a** partenaire est commerciale, mais chère. Nous l'avons préparée en deux étapes par réaction du benzaldéhyde avec le chlorhydrate d'hydroxylamine au reflux du méthanol,¹³² suivie de la réduction en milieu acide du chlorhydrate de benzaldoxime

¹²⁹ Dondoni, A.; Franco, S.; Junquera, F.; Merchan, F.; Merino, P.; Tejero, T. *Synth. Commun.* **1994**, 24, 2537.

¹³⁰ Myers, M. C.; Pokorski, J. K.; Appella, D. H. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4699.

¹³¹ Pour la synthèse de l'amide de Weinreb : Rohnwedder B., Thèse de doctorat, Université de Lausanne (Suisse), **1997**. Pour la réduction par LiAlH_4 : (a) Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3815. (b) Fehrentz, J.-A.; Castro, B. *Synthesis* **1983**, 676.

¹³² Zvilichovsky, G.; Heller L. *Synthesis* **1972**, 563.

20a par le cyanoborohydrure de sodium.¹³³ Finalement, l'hydroxylamine **18a** est mise en réaction avec le *N*-(Boc)aminoacétaldéhyde **17a** dans le dichlorométhane en présence d'un excès de sulfate de magnésium anhydre. Il est crucial de sécher cette nitrone **9a** sous vide en présence d'hémipentoxyde de phosphore avant réaction avec des noyaux indoliques (*Schéma 68*).

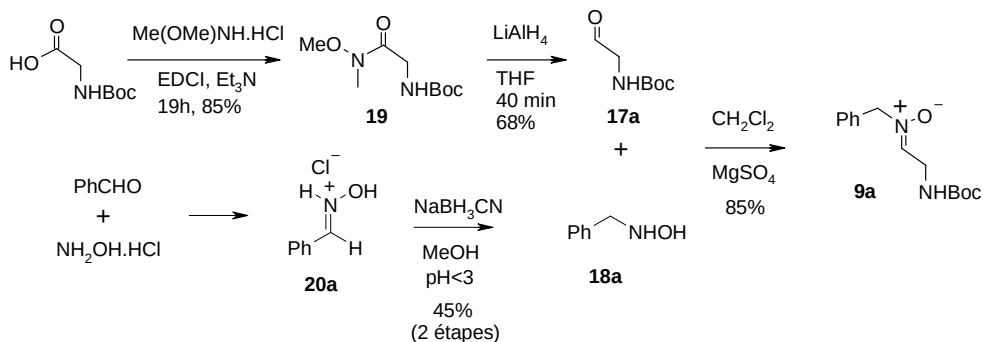


Schéma 68

b) Préparation des *N*-hydroxylamines indoliques β-aminées

Dans le cadre de ce travail, nous avons préparé les *N*-hydroxylamines indoliques β-aminées **11** substituées en positions 5 ou 6 par un atome de brome ou un groupement méthoxy. Les noyaux indoliques **10** utilisés -l'indole, le 5-bromoindole, le 6-bromoindole et le 6-méthoxyindole- sont commerciaux. Toutefois, en raison de son coût (Sigma-Aldrich, 170€/g), le 6-bromoindole a été préparé selon la méthode de Leimbruger-Batcho, à partir du 4-bromo-2-nitrotoluène.¹³⁴ Les *N*-hydroxylamines **11** ont été obtenues avec d'excellents rendements (*Schéma 69*).

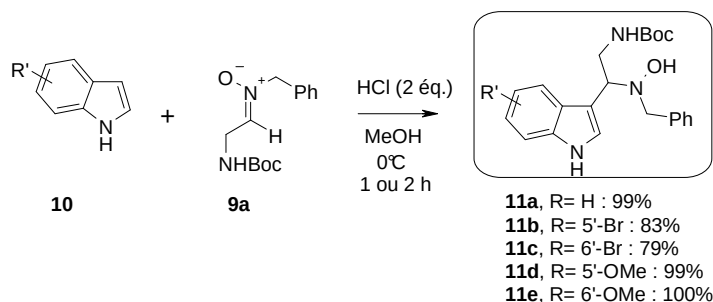


Schéma 69

¹³³ Borch, R. F.; Bernstein, M. D.; Durst, H. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2897.

¹³⁴ (a) Moyer, M. P.; Shiurba, J. F.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 5106. (b) Maehr, H.; Smallheer, J. M. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 1752. (c) Batcho, A. D.; Leimgruber, W. *Org. Synth.* **1984**, 63, 214.

2) Synthèse des 1,2-diamines indoliques β -aminées non bromées

La *N*-hydroxylamine **11a** a été réduite par le trichlorure de titane à 15% aqueux dans le méthanol,¹²⁰ puis débenzylée par hydrogénation catalytique, pour conduire à la 1,2-diamine indolique monoprotégée correspondante **13a**. Au cours de ce travail, nous avons observé que ces deux étapes pouvaient être effectuées avec un rendement comparable par hydrogénation catalytique. Cependant, le temps de réaction est plus long. Nous avons donc soumis les *N*-hydroxylamines **11** non bromées à l'hydrogénation catalytique pour recueillir en une étape les diamines monoprotégées **13** avec des rendements allant de 88 à 100%.

Les composés **13** ont été déprotégés en présence de HCl sec à 8% dans le MeOH, dans les conditions de Mérino.¹³⁵ Les chlorhydrates de 1,2-diamines **21** ainsi obtenus avec d'excellents rendements sont solides et stables. Les diamines libres sont obtenues après traitement basique. Cependant, elles se décomposent rapidement. Nous avons par conséquent préféré poursuivre les synthèses multi-étapes à partir des chlorhydrates de diamines **21** qui peuvent être stockés pendant plusieurs mois au réfrigérateur sans dégradation notable (Schéma 70).

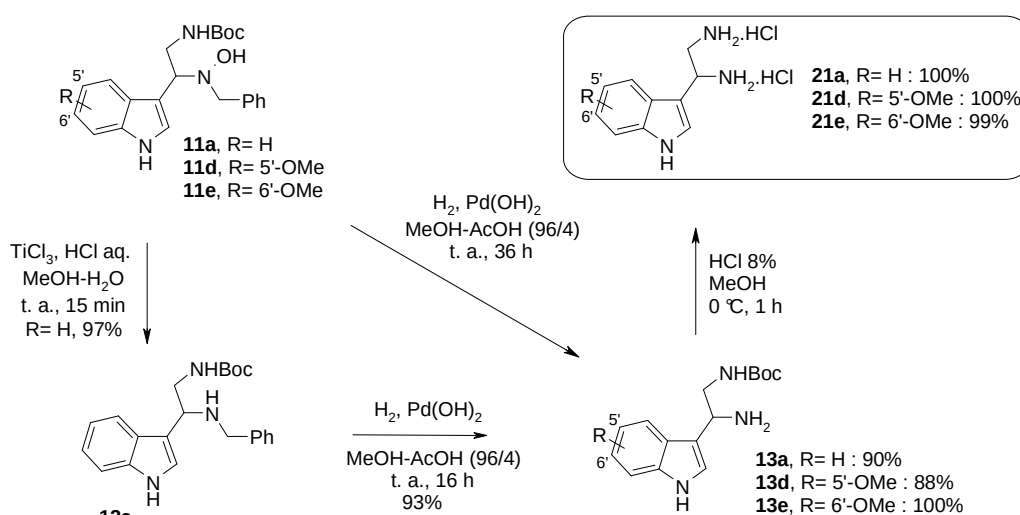


Schéma 70

3) Accès aux 1,2-diamines indoliques 5'- ou 6'-bromées

a) Travaux préliminaires : Recherche d'un nouveau groupement protecteur

La première molécule-cible choisie a été le discodermindole **1a**. Pour pallier le problème de débromation lors de l'étape d'hydrogénation catalytique, deux possibilités ont été

¹³⁵ Merino, P.; Lanaspa, A.; Merchan, F. L.; Tejero, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 2381.

envisagées. La première était d'effectuer une bromation régiosélective en positions 2 et 5 du noyau indolique mais elle a été écartée car il est connu que cette réaction conduit au dérivé dibromé en positions 2 et 6 et/ou à un mélange d'isomères,¹³⁶ la position 2 étant la plus réactive. La seconde possibilité a été de rechercher un groupement protecteur sur l'azote de la nitrone pouvant être éliminé autrement que par hydrogénolyse et compatible avec la chimie mise en oeuvre.

Plusieurs groupements protecteurs susceptibles de convenir sont décrits dans la littérature.¹³⁷ Les premières recherches se sont orientées vers le groupement 2,4-diméthoxybenzyle, connu pour être éliminé par oxydation au DDQ ou au CAN.^{137,138} Après préparation des intermédiaires adéquats, nous avons tenté d'enlever ce groupe protecteur dans plusieurs conditions expérimentales et à différentes étapes de la synthèse du discodermindole mais sans succès. Seuls des produits de dégradation et/ou le produit de départ, selon la nature de l'intermédiaire soumis à la déprotection, ont été obtenus (Schéma 71).

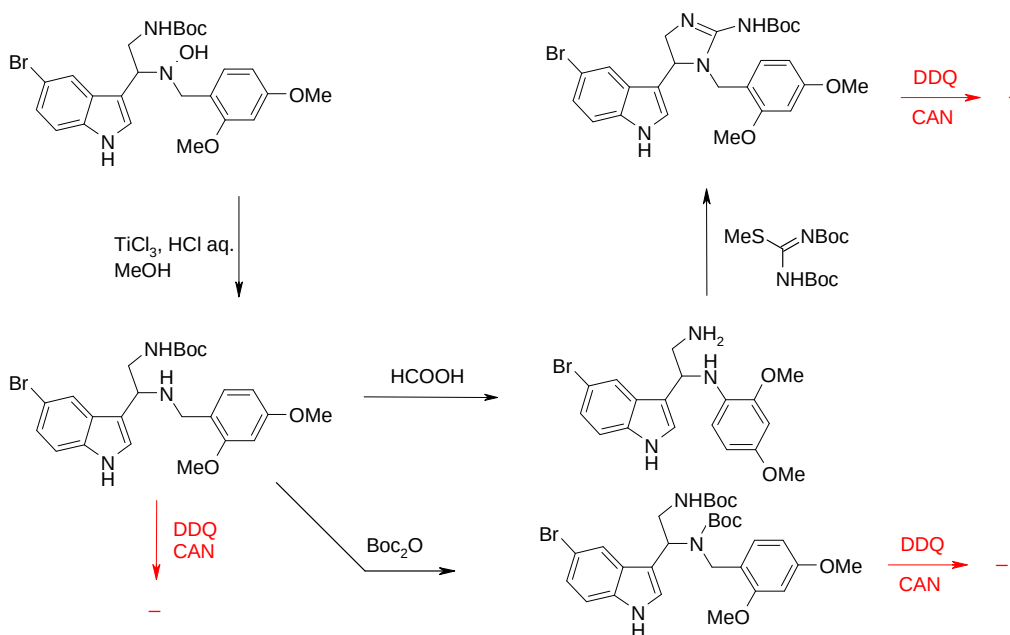


Schéma 71

Le groupement protecteur allyle, facilement éliminé par des réactifs palladiés,^{137,139} a ensuite été testé. Cependant, il s'est montré instable dans les étapes de préparation de l'hydroxylamine indolique et de réduction de cette dernière par le trichlorure de titane, conduisant à des produits de dégradation.

¹³⁶ Lawson, W. B.; Patchornik, A.; Witkop, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5918.

¹³⁷ Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed.; Wiley: New York, **1999**.

¹³⁸ Dagoneau, C.; Denis, J.-N.; Vallée, Y. *Synlett* **1999**, 602.

¹³⁹ Lemaire-Audare, S.; Savignac, M.; Dupuis, C.; Genêt, J.-P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1995**, *132*, 1157.

Parallèlement à ces essais, les recherches ont été orientées vers une solution photochimique et le choix s'est porté sur le groupement 3,5-diméthoxybenzyle.^{137,140} Cependant, les tests de photolyse effectués sur la 1,2-diamine ainsi protégée au Laboratoire d'Electrochimie Organique et de Photochimie Redox (LEOPR) ainsi qu'à l'université de Genève, n'ont pas conduit au produit attendu **13b** (Schéma 72).

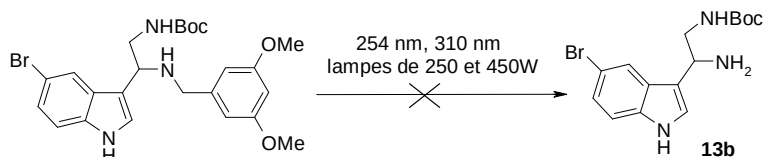


Schéma 72

L'équipe s'est alors intéressée à un autre groupe protecteur : le *N*-bis-(4-méthoxyphényl)méthylène,¹⁴¹ qui est facilement éliminé en milieu acide. Ainsi, la nitrone dérivée du propionaldéhyde, utilisée comme modèle, a été synthétisée selon la méthode classique de Dondoni¹²⁹ et a été mise en réaction avec l'indole. Malheureusement, la réaction n'a conduit qu'au produit de condensation de l'indole avec le groupement protecteur. Dans les conditions expérimentales acides utilisées, nous avons supposé que la nitrone protonée se décomposait pour conduire au cation bis-(4-méthoxyphényl)méthylène, électrophile et stable, qui a ensuite réagi avec l'indole (Schéma 73).

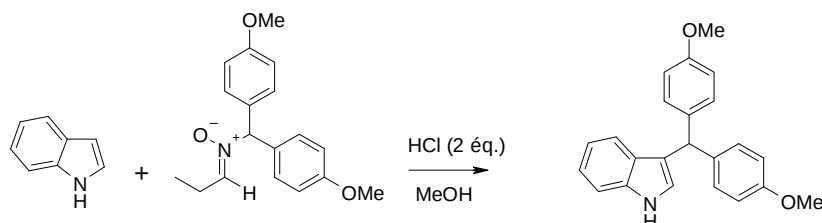


Schéma 73

Cette recherche préliminaire d'un groupement protecteur dans le but d'accéder aux 1,2-diamines indoliques 5'- et 6'-bromées montre que des groupements protecteurs *a priori* susceptibles d'être éliminés sur les composés indoliques utilisés dans nos voies de synthèse ne le sont pas. La recherche du groupe protecteur de la nitrone ne semble pas être aussi facile qu'il paraît. Par conséquent, dès le début de mon travail de thèse, j'ai poursuivi la recherche d'un tel groupement protecteur tout en recherchant une autre alternative.

¹⁴⁰ Er-Rhaimini, A.; Mohsinaly, N.; Mornet, R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5757.

¹⁴¹ « Protective Groups in Organic Synthesis », Greene, T.W.; Wuts P.G.M., 3^d édition, John Wiley & Sons, Inc, **1999**, p 583 et Hanson, R. W.; Law, H. D. *J. Chem. Soc.* **1965**, 7225.

b) Résultats obtenus au cours de ce travail

Les premiers travaux ont concerné la substitution du groupement benzylhydroxylamine par un azoture. En effet, il a été montré au laboratoire que la préparation des 3,3'-diindolylalcanes à partir de nitrones et de noyaux indoliques dans le dichlorométhane en présence de Me_3SiCl passait par un intermédiaire de type azafulvénium (Schéma 57, page 56). En nous basant sur ce constat, nous avons imaginé que, à partir de la *N*-hydroxylamine **11b**, il devrait être possible de générer le sel d'azafulvénium correspondant en présence d'un acide de Lewis ou de Brönsted, que nous pourrions piéger par un azoture pour conduire au composé **22**. Celui-ci pourrait par la suite être réduit par le système triphénylphosphine/ H_2O selon une réaction de Staudinger¹⁴² pour conduire à l'amine **13b** (Schéma 74). Bien que cette stratégie soit peu en accord avec les principes d'économie d'atome énoncés par Trost,¹⁴³ elle est pourtant séduisante dans la mesure où, si l'étape de substitution par l'azoture est efficace, l'étape de réduction de l'azoture devrait être très facile.

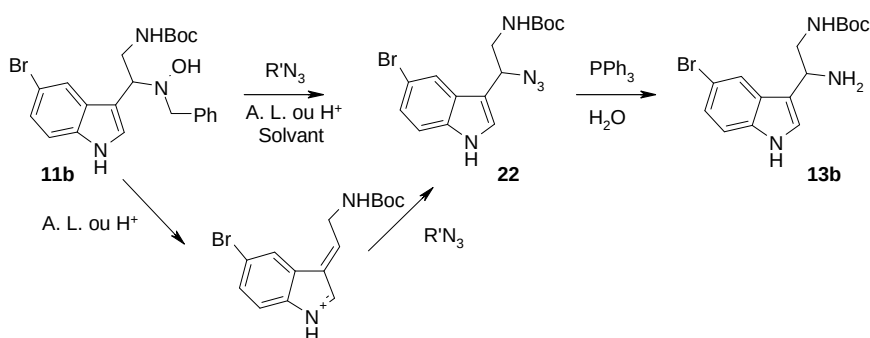


Schéma 74

Nous avons testé de nombreuses conditions expérimentales en faisant varier le solvant, la source d'azoture ou encore le type d'agent d'activation afin de trouver celles qui permettraient de développer efficacement cette méthodologie. Nous avons utilisé soit l'azoture de triméthylsilyle soit l'azoture de sodium en tant que nucléophile. L'agent d'activation a été soit l'acide chlorhydrique généré *in situ* par le chlorure d'acétyle dans le méthanol, l'acide camphresulfonique ou encore des acides de Lewis tels que TiCl_4 , $\text{Zn}(\text{OAc})_2$, SnCl_4 et $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$. Le solvant de réaction a été soit le dichlorométhane, solvant de préparation des 3,3'-diindolylalcanes, soit le méthanol.

Malgré le grand nombre d'essais effectués, il n'a pas été possible d'obtenir l'azoture désiré **22**. Nous pensons que, dans les conditions expérimentales nécessaires pour effectuer la réaction, le sel d'azafulvénium se génère facilement. Excellent électrophile, il subit probablement

¹⁴² Afonso, C. A. M. *Synth. Commun.* **1998**, 28, 261.

¹⁴³ Trost, B. M. *Science* **1991**, 254, 1471.

l'addition de l'azoture, mais celui-ci, bon nucléophile, est aussi bon nucléofuge et doit également s'éliminer facilement, ce qui rend la réaction incontrôlable et conduit à des produits de dégradation.

Devant les problèmes rencontrés, nous avons arrêté cette étude pour tester une stratégie inverse. Nous avons imaginé de condenser, dans un premier temps, un azoture sur la nitrone α -aminée **9a** puis, dans un deuxième temps, de faire réagir un noyau indolique **10** sur l'intermédiaire **23** obtenu pour donner, après le départ du groupe benzylhydroxylamine souhaité, l'azoture indolique **22**. Les résultats obtenus sont présentés ci-dessous (Schéma 75).

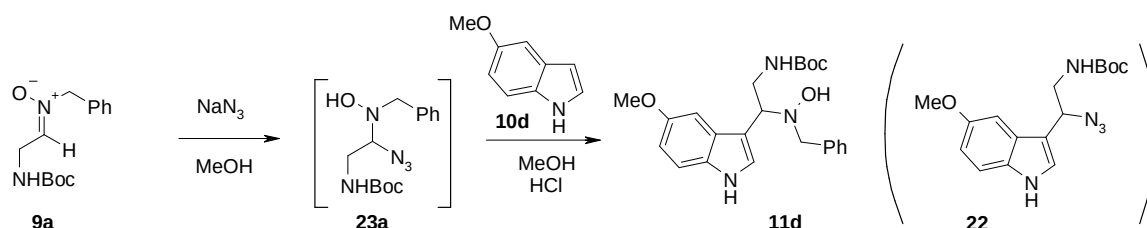


Schéma 75

Une fois encore, l'azoture s'est révélé être un bon nucléophile et a été condensé proprement sur la nitrone. Cependant, la réaction de l'intermédiaire obtenu **23a** avec le 5-méthoxyindole **10d** dans le méthanol en milieu acide a conduit à la *N*-hydroxylamine indolique **11d** et non à l'azoture indolique **22** souhaité. Ce résultat montre une fois de plus le caractère ambivalent de l'azoture : aussi bon nucléophile que nucléofuge. Des tests complémentaires ont montré que si l'azoture s'additionnait proprement sur la nitrone, il était également facilement éliminé par simple traitement aqueux. Ce résultat s'avère intéressant dans la mesure où il pourrait déboucher, après des études plus complètes, sur une stratégie efficace de protection transitoire des nitrones. Cela permettrait de masquer une nitrone **9** pour travailler sur un autre groupe fonctionnel présent dans la molécule, avant de régénérer la fonction nitrone par simple traitement aqueux (Schéma 76).

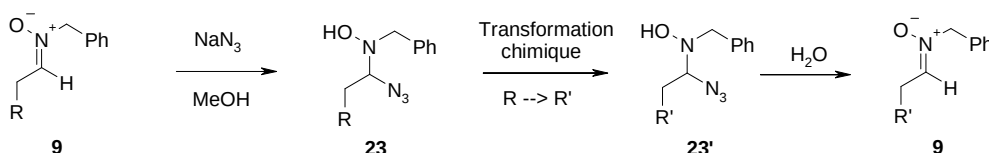


Schéma 76

Parallèlement à ces essais, nous avons également décidé de tenter d'accéder aux amines indoliques bromées **13b** et **13c** par photolyse. Suite aux problèmes de dégradation observés

lors des tests de photolyse du groupement 3,5-diméthoxybenzyle, C. Bochet, spécialiste de la photolyse, nous avait suggéré de tester le groupement 3,4-diméthoxy-6-nitrobenzyle. Il présente l'avantage de se photolyser à une longueur d'onde supérieure à 350 nm, moins énergétique que pour le groupe 3,5-diméthoxybenzyle (qui se photolyse à des longueurs d'onde inférieures à 300 nm).

Ce groupement a été utilisé en synthèse peptidique par Patchornik et Coll.¹⁴⁴ pour protéger des amines sous forme de carbamate (I). Cependant, aucune publication n'en a fait mention durant trente ans, jusqu'à ce qu'il soit largement étudié par Bochet.¹⁴⁵ Néanmoins, à notre connaissance, aucun travail n'a été réalisé en tant que groupement protecteur de type «benzylique» sur une amine (II) (Schéma 77).

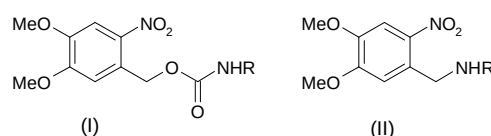


Schéma 77

Dans le cadre de notre travail, afin d'augmenter nos chances de photolyse, nous avons décidé de tester son élimination en présence d'un groupement Boc sur l'amine indolique à déprotéger. Ce groupement électroattracteur devrait favoriser la rupture de la liaison carbone benzylique/azote et les produits obtenus devraient être plus faciles à isoler et à purifier que les amines libres. Les amines indoliques protégées par le groupement Boc ont été préparées selon le schéma réactionnel décrit ci-dessous (Schéma 78).

¹⁴⁴ Patchornik, A.; Amit, B.; Woodward, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 6333.

¹⁴⁵ (a) Bochet, C. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1* **2002**, 125. (b) Bochet, C. G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6341.

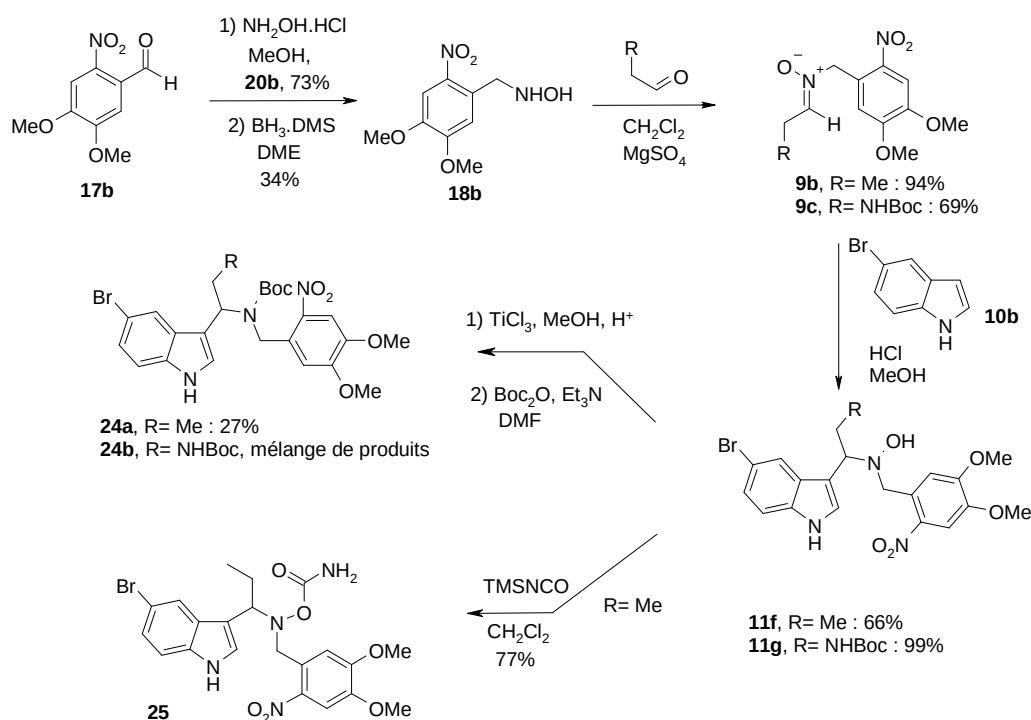


Schéma 78

Le chlorhydrate d'hydroxylamine a été mis en réaction avec le 6-nitroveratraldéhyde **17b**, puis l'oxime **20b** intermédiairement obtenue a été réduite par le complexe borane-sulfure de diméthyle, dans le diméthoxyéthane. La 3,4-diméthoxy-6-nitrobenzylhydroxylamine **18b** a été obtenue avec 34% de rendement non optimisé. La réaction de cette *N*-hydroxylamine avec le propionaldéhyde et le *N*-(Boc)aminoacétaldéhyde dans le dichlorométhane a conduit aux deux nitrones correspondantes **9b** et **9c**. Les *N*-hydroxylamines indoliques **11f** et **11g** ont été préparées avec de bons rendements par réaction des nitrones avec le 5-bromoindole en milieu méthanolique acide. Elles ont été réduites par le trichlorure de titane à 15% aqueux dans le méthanol. Les amines intermédiairement obtenues ont ensuite été protégées par le groupement Boc pour conduire aux composés **24**. Nous avons obtenu des mélanges de produits protégés sur l'azote benzylique et sur l'azote du noyau indolique. De plus, la présence de plusieurs groupements Boc a rendu assez difficile la lecture des spectres RMN en raison des conformères obtenus. Seul l'adduit **24a** issu du propionaldéhyde a été obtenu pur.

Dans le cadre de ce travail, nous avons préparé le composé **25** par réaction de l'hydroxylamine indolique **11f** avec l'isocyanate de triméthylsilyle dans le dichlorométhane à température ambiante.¹⁴⁶ Cet intermédiaire a été soumis à des tests biologiques. Il présente une bonne activité cytotoxique sur la lignée cellulaire HeLa ($\text{IC}_{50} = 4\mu\text{M}$).

Nous avons alors mené des études de photolyse du groupement protecteur 3,4-diméthoxy-6-nitrobenzyle au Laboratoire d'Electrochimie Organique et de Photochimie Redox (LEOPR), avec l'aide du docteur Jérôme Chauvin. Les composés indoliques protégés **24** ont été

¹⁴⁶ Basha, A.; Ratajczyk, J. D.; Brooks, D. W. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3783.

irradiés par une lampe à vapeur de mercure, de puissance 250 W dans l'acétonitrile. Nous n'avons pas filtré le faisceau lumineux, soumettant donc notre échantillon au spectre complet du mercure (*Schéma 79*).

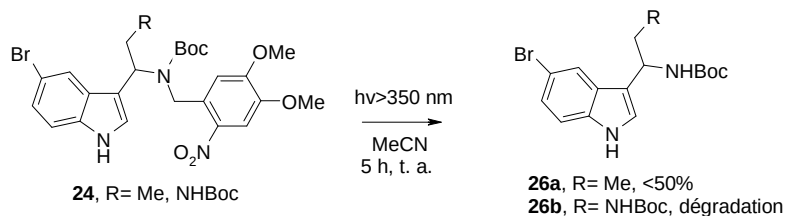


Schéma 79

L'amine protégée **26a** résultant de la déprotection de l'amine modèle **24a** a été obtenue avec un rendement modeste (<50%) après purification. Cependant, la diamine souhaitée **26b** n'a pas été formée. Suite à ce dernier résultat, ce travail n'a pas été poursuivi.

La recherche d'un groupement protecteur compatible avec les conditions expérimentales ayant échoué, nous avons choisi d'orienter nos travaux vers une stratégie de synthèse dont les produits de départ resteraient les *N*-benzylhydroxylamines indoliques β -aminées **11** et de développer une séquence de réactions adéquates jusqu'aux diamines indoliques monoprotégées **13**. Elle est basée sur les trois réactions suivantes : oxydation des *N*-hydroxylamines indoliques **11** en nitrones **27**, hydrolyse de celles-ci puis réduction des *N*-hydroxylamines primaires **28** intermédiairement obtenues en diamines monoprotégées **13**. Cette séquence réactionnelle est résumée ci-dessous (*Schéma 80*).

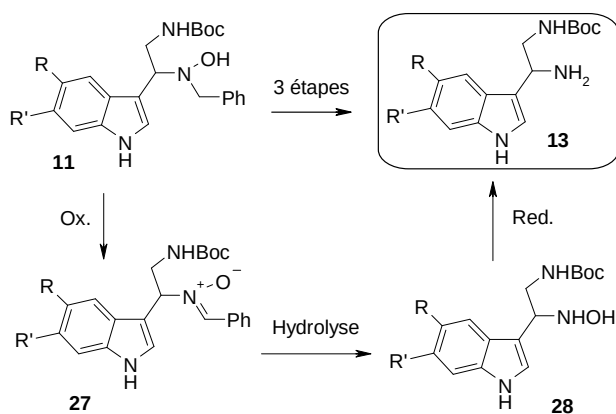


Schéma 80

La première étape consiste à oxyder les *N*-hydroxylamines **11** en nitrones correspondantes **27**. De manière générale, les nitrones peuvent être préparées par oxydation d'amines, d'imines ou encore de *N*-hydroxylamines (Schéma 81).¹⁴⁷

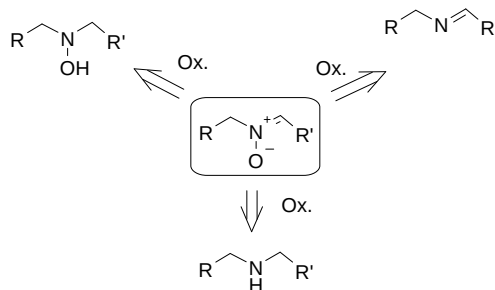


Schéma 81

Les amines secondaires sont notamment oxydées en nitrones par le peroxyde d'hydrogène en présence d'un catalyseur comme le NaWO_4 ,¹⁴⁸ le SeO_2 ¹⁴⁹ et le trioxorhénium de méthyle.¹⁵⁰ Cependant, ces méthodes requièrent l'usage d'une solution aqueuse à 30% de peroxyde d'hydrogène. Le complexe peroxyde d'hydrogène-urée est une alternative moins dangereuse.¹⁵¹ Il est principalement utilisé avec les mêmes catalyseurs que le peroxyde d'hydrogène seul. Cette oxydation présente cependant l'inconvénient de ne pas toujours être régiosélective dans le cas d'amines non symétriques. Ainsi, les deux régioisomères peuvent être obtenus.

Les imines sont oxydées en nitrones par le KMnO_4 en présence d'un agent de transfert de phase¹⁵² ou par l'acide *m*-chloroperbenzoïque dans quelques rares cas.¹⁵³

La réaction d'oxydation d'hydroxylamines en nitrones reste la plus performante.¹⁵⁴ Le dioxyde de manganèse est l'oxydant le plus utilisé.¹⁵⁵ C'est un réactif très doux et performant. L'oxydation par l'eau de javel est une autre méthode fréquemment rencontrée de part son faible coût et sa faible toxicité.¹⁵⁶ Enfin, le perruthénate de tétra-*n*-propylammonium est également utilisé mais en quantité catalytique en présence de *N*-oxyde de *N*-méthylmorpholine.¹⁵⁷

¹⁴⁷ Merino, P. In *Science of Synthesis*; Padwa, A.; Ed.; Georg Thieme Verlag: KG, **2004**, Vol. 27, Chapter 13, pp 511.

¹⁴⁸ Murahashi, S.-I.; Mitsui, H.; Shiota, T.; Tsuda, T.; Watanabe, S. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1736.

¹⁴⁹ Murahashi, S.-I.; Shiota, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6469.

¹⁵⁰ Goti, A.; Nanelli, L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6025.

¹⁵¹ Marcantoni, E.; Petrini, M.; Polimanti, O. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3561.

¹⁵² Christensen, D.; Jorgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 126.

¹⁵³ Perrocheau, J.; Carrie, R. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1995**, 104, 463.

¹⁵⁴ (a) Cicchi, S.; Goti, A.; Brandi, A. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4743. (b) Goti, A.; Cacciarini, M.; Cardona, F.; Brandi, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2853.

¹⁵⁵ Cicchi, S.; Marradi, M.; Goti, A.; Brandi, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6503.

¹⁵⁶ Cicchi, S.; Corsi, M.; Goti, A. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7243.

¹⁵⁷ Goti, A.; Desarlo, F.; Romani, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6571.

Nous avons choisi d'effectuer nos essais d'oxydation sur la *N*-hydroxylamine indolique **11b** avec l'acide *mé*ta-chloroperbenzoïque (bien qu'il ne soit pas décrit dans la littérature pour ce genre de transformation, il a été utilisé avec succès dans l'équipe), avec l'eau de Javel et avec le dioxyde de manganèse. Dans notre cas, le problème majeur sera la régiosélectivité de la réaction puisque les deux positions qui peuvent être oxydées sont conjuguées avec une entité aromatique : un phényle (1) et un indole (2). Ces deux réactions peuvent donc conduire respectivement à l'aldonitrone **27b** souhaitée ou à la cétonitrone **29** (Schéma 82).

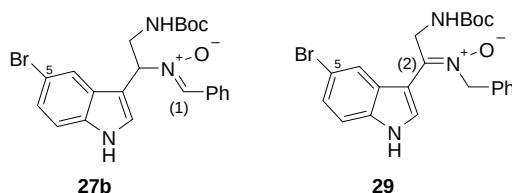


Schéma 82

Les essais réalisés en utilisant l'eau de javel dans un mélange dichlorométhane/eau et en faisant varier le pH (3,4) n'ont pas été concluants. La réaction d'oxydation est propre et régiosélective en faveur de l'aldonitrone **27b**, mais avec un faible taux de conversion, la rendant peu attractive.

L'usage du *m*-CPBA dans le dichlorométhane a permis d'obtenir la nitrone désirée **27b** avec des rendements optimaux proches de 70%, mais les réactions se sont avérées peu reproductibles.

Les premiers essais ont été effectués avec le dioxyde de manganèse dans le dichlorométhane à température ambiante. La RMN ^1H des bruts réactionnels a montré, à côté de l'aldonitrone souhaitée **27b**, la présence de la cétonitrone **29**. La purification de ces bruts réactionnels a permis d'isoler l'aldonitrone **27b** avec des rendements moyens de 50-55%. Dans certains cas, la cétonitrone **29** a été isolée en faible quantité, ce qui a permis de caractériser sa structure par RMN ^1H . Cependant, la régiosélectivité n'a pas pu être améliorée, quelles que soient les variations des conditions expérimentales (nombre d'équivalents de MnO_2 , température de réaction de $-78\text{ }^\circ\text{C}$ à t. a.).

Une étude plus approfondie de cette réaction d'oxydation avec le MnO_2 nous a permis de montrer que l'oxydation de l'hydroxylamine **11b** dans le toluène anhydre à $100\text{ }^\circ\text{C}$ pendant 5 minutes (20 équivalents de MnO_2), permettait l'obtention de l'aldonitrone **27b** avec 70% de rendement. L'analyse des bruts réactionnels par RMN ^1H a montré que la cétonitrone **29** n'était pas formée dans ces conditions et que la présence de benzaldéhyde indiquait une hydrolyse partielle de la nitrone **27b**. Cette méthode a permis d'obtenir deux autres nitrones indoliques **27a** et **27c** avec 58% et 77% de rendement respectivement. Il semble que la présence d'un groupement électroattracteur sur l'indole favorise la réaction. En effet, le rendement chute

lorsque l'oxydation est réalisée sur le produit non substitué **11a**, jusqu'à devenir nul pour la *N*-hydroxylamine porteuse d'un groupement électrodonneur **11d** (Schéma 83).

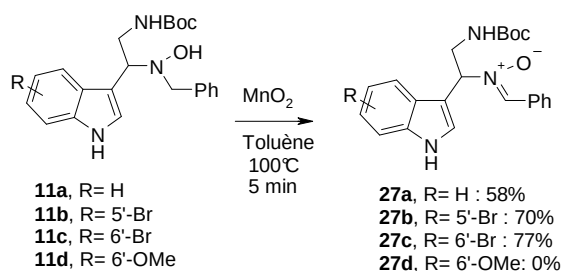


Schéma 83

Ayant ces nitrones indoliques β -aminées **27** à notre disposition, il restait à en réaliser l'hydrolyse, réduire les hydroxylamines primaires **28** intermédiairement obtenues et éliminer le groupement Boc.

Nous avons choisi l'hydroxyaminolyse pour hydrolyser les nitrones indoliques **27**.¹⁵⁸ C'est une méthode douce qui a permis d'obtenir les hydroxylamines primaires **28** avec de bons rendements. Nous avons réduit la liaison N-O de ces *N*-hydroxylamines primaires selon la méthode de Murahashi,¹²⁰ conduisant aux diamines monoprotégées **13** avec des rendements allant de 80 à 97%.

Les diamines **13** ont été traitées par l'acide chlorhydrique dans le méthanol,¹³⁵ conduisant aux chlorhydrates de diamines correspondants **21**. Cette séquence de réactions est la première stratégie de synthèse permettant d'accéder aux 1,2-diamines indoliques bromées en positions 5 et 6 **21b** et **21c**. Les diamines libres **8b** et **8c** étant instables, elles ont été stockées sous forme de sels chlorhydrates **21** (Schéma 84).

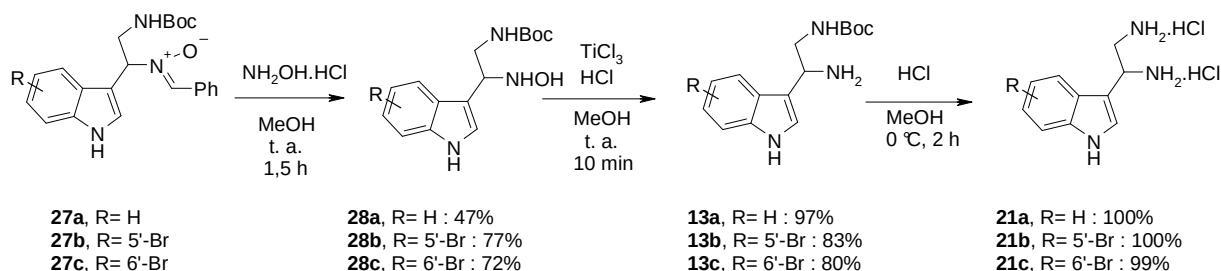


Schéma 84

¹⁵⁸ Tokuyama, H.; Kuboyama, T.; Amano, A.; Yamashita, T.; Fukuyama, T. *Synthesis* **2000**, 1299.

4) Conclusion

Au cours de la première partie de ce travail, nous avons développé une voie d'accès aux 1,2-diamines indoliques non substituées, 5'- et 6'-méthoxylées **21a**, **21d** et **21e** en 2 étapes et 5'- et 6'-bromées **21b** et **21c** en 4 étapes à partir des *N*-hydroxylamines indoliques **11**. Les rendements globaux obtenus sont résumés dans le schéma ci-dessous (Schéma 85).

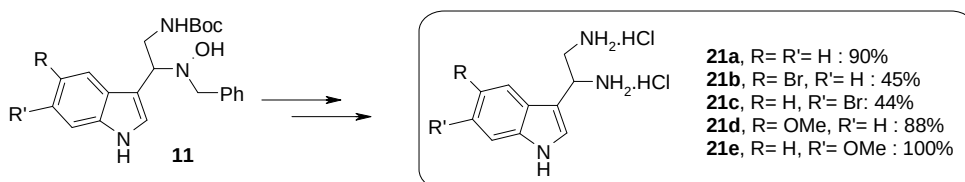


Schéma 85

Les rendements moyens obtenus en série indolique bromée nous ont amené à rechercher une nouvelle stratégie originale d'accès aux 1,2-diamines indoliques correspondantes **21b** et **21c**. Les résultats concernant ces recherches seront décrits dans le chapitre 2.

C. Synthèse du discodermindole et d'analogues structuraux

Dans ce paragraphe, nous décrivons la synthèse multi-étapes d'analogues structuraux **1** du discodermindole **1a** à partir des 1,2-diamines indoliques **21** méthoxylées et bromées en position 5' que nous avons préparées précédemment, puis nous présenterons brièvement les essais de bromation sur la position 2' de l'analogue **14b** dans le but d'obtenir le discodermindole **1a** (Schéma 86).

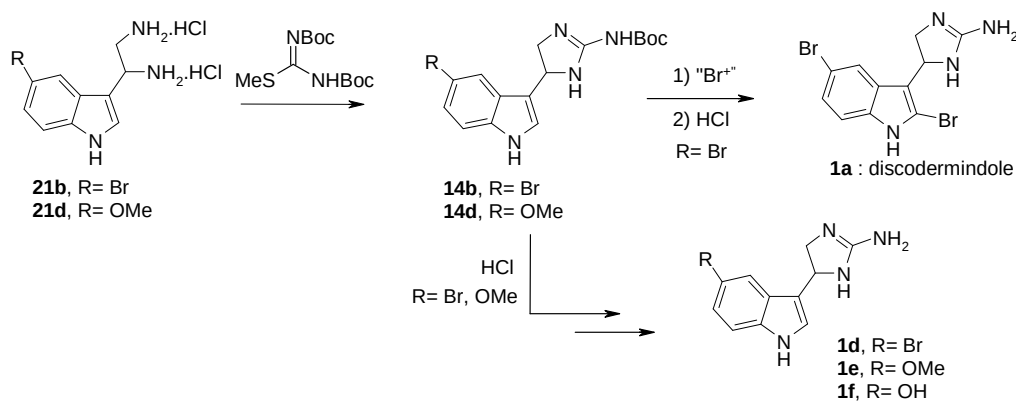
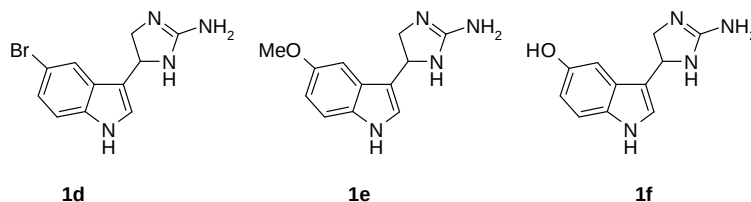
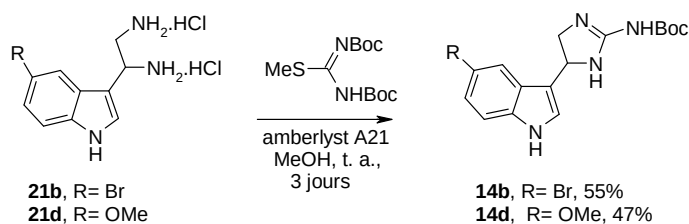


Schéma 86

Nous avons préparé deux analogues structuraux oxygénés **1e** et **1f** et un bromé **1d** en utilisant la stratégie de synthèse permettant d'accéder efficacement au 2',5'-didémodiscodermindole **1c** (R= H). L'objectif était d'évaluer leur cytotoxicité afin de connaître le rôle joué par les atomes de brome dans l'activité biologique du discodermindole (*Schéma 87*).

*Schéma 87*

Dans un premier temps, nous avons fait réagir les chlorhydriques de 1,2-diamines 5'-bromées **21b** et 5'-méthoxylé **21d** avec la bis-(*tert*-butoxycarbonyl)-*S*-méthylthiopseudourée dans le méthanol sec en présence d'amberlyst A21. Les 2-aminoimidazolines correspondantes **14** ont été formées respectivement avec 55% et 47% de rendement (*Schéma 88*).

*Schéma 88*

Les analogues structuraux **1d** et **1e** ont été obtenus par déprotection des 2-aminoimidazolines correspondantes par l'acide chlorhydrique (préalablement généré *in situ* par réaction du chlorure d'acétyle avec le méthanol) suivi du traitement basique des chlorhydriques intermédiaires. L'analogue 5'-méthoxylé **1e** a été obtenu avec 67% de rendement. La déprotection du composé 5'-bromé **14b** ayant été effectuée sur une petite quantité de substrat, le rendement en **1d** n'a pas été calculé. L'optimisation de cette réaction est en cours.

L'analogue 5'-hydroxylé **1f** a été préparé par réaction de la 2-aminoimidazoline 5'-méthoxylée **14d** avec du tribromure de bore dans le dichlorométhane pendant une nuit à température ambiante. Le rendement non optimisé est de 30% (*Schéma 89*).

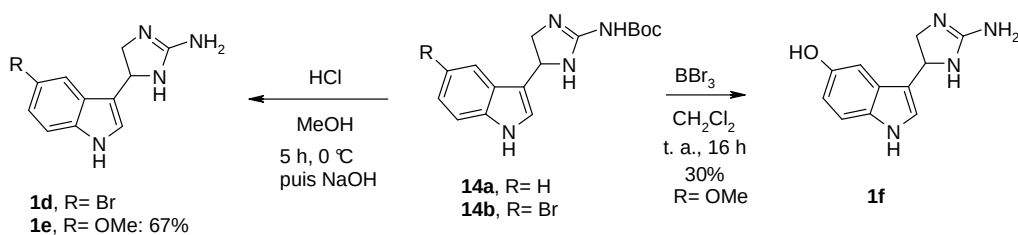


Schéma 89

La réaction de bromation régiosélective sur la position 2' de l'analogue protégé **14b** est actuellement à l'étude au laboratoire en vue d'achever la synthèse totale du discodermindole. Les premiers essais de bromation régiosélective en position 2' effectués par réaction du composé **14b** avec du *N*-bromosuccinimide (NBS), du tribromure de pyridinium (PyBr₃) ou encore le dibrome en présence d'acide acétique pour obtenir le composé **14c** n'ont pas été concluants mais sont encourageants (Schéma 90).

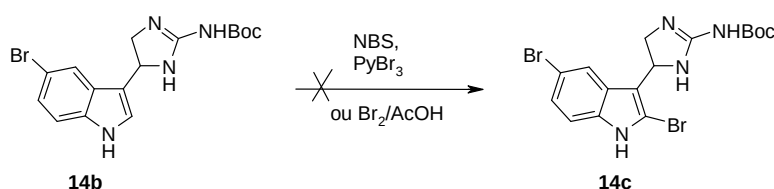


Schéma 90

D. Vers la synthèse des nortopsentines

La stratégie de synthèse des nortopsentines **4** est axée sur la formation du cycle imidazoline par réaction des 1,2-diamines indoliques adéquates **21a** et **21b** avec un acide indolique activé **30** et sur l'oxydation du cycle imidazoline des composés **15** en noyau imidazole. Le premier objectif a été de mettre au point la préparation du cycle imidazole sur la structure la plus simple de la famille : la nortopsentine D **4d** (R= R'= H). Les essais de cyclisation sur différents substrats, chlorures d'acides ou sels d'imidates ayant échoué, Hélène Mauger puis Marion David, dans le cadre de leurs travaux de thèse, ont choisi les sels de thioimides **30** comme partenaires des 1,2-diamines indoliques **21** (Schéma 91).

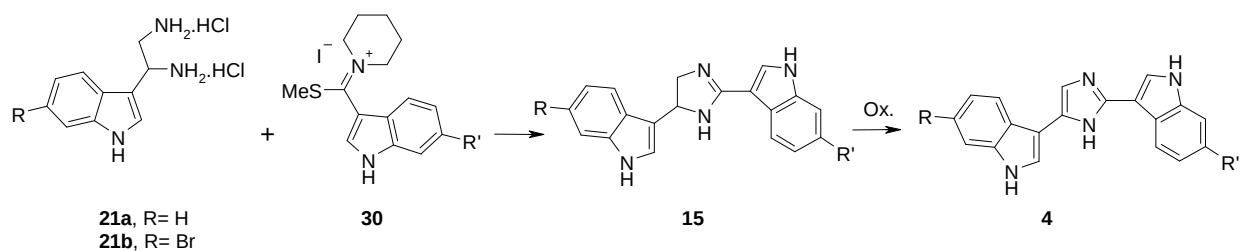


Schéma 91

La mise en oeuvre de la réaction entre la diamine indolique **8a** le sel de thioimide **30a** a permis à Marion David d'obtenir la 4,5-dihydronortopsentine D **15a** avec 58% de rendement. L'étape suivante consistait à transformer le cycle imidazoline en imidazole. Cependant, les tests effectués pour oxyder ce substrat ont échoué (Schéma 92).

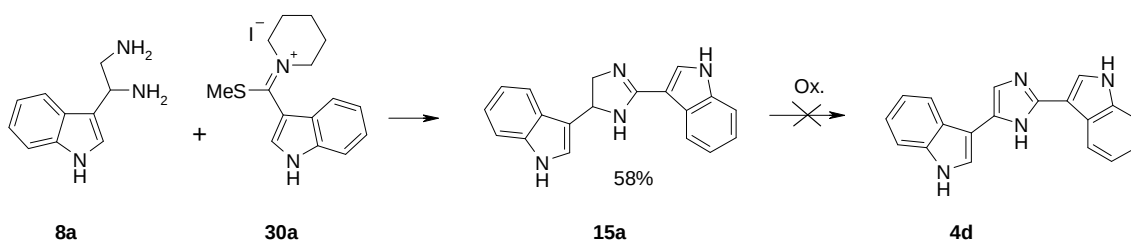


Schéma 92

Dans le cadre de ce travail de thèse, les tests d'oxydation de la 4,5-dihydronortopsentine D **15a** ont été poursuivis. Malheureusement, nous n'avons pas pu obtenir la nortopsentine D **4d** malgré le grand nombre d'essais effectués. Nous avons essayé l'oxydation de Swern,¹²⁵ l'oxydation par la chaleur (avec ou sans soufre), par *m*-CPBA, par le DDQ ou le chloranil, par MnO_2 , par des réactifs iodés hypervalents, tels que le periodinane de Dess-Martin (DMP), le bistrifluoroacétate de phényliodinium (PIFA),¹⁵⁹ ou encore l'IBX.^{160,161} Les essais effectués sont résumés dans le *Tableau 3*.

¹⁵⁹ (a) Stang, P. J.; Zhdankin, V. V. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1123. (b) Kita, Y.; Takada, T.; Tohma, H. *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 627. (c) Varvoglis, A. *Tetrahedron* **1997**, 53, 1179; A. Varvoglis, *Hypervalent Iodine in Organic Synthesis*, Academic Press, San Diego, **1997**. (d) Pelter, A.; Ward, R. S. *Tetrahedron* **2001**, 57, 273. (e) Tohma, H.; Morioka, H.; Takizawa, S.; Arisawa, M.; Kita, Y. *Tetrahedron* **2001**, 57, 345.

¹⁶⁰ (a) Nicolaou, K. C.; Montagnon, T.; Baran, P. S.; Zhong, Y.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2245. (b) Nicolaou, K. C.; Baran, P. S.; Zhong, Y.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 3183.

¹⁶¹ Nicolaou, K. C.; Mathison, C. J. N.; Montagnon, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5192.

Oxydant	Nombre d'équivalents	Solvant	Température	Durée de réaction	Résultat
		<i>p</i> -cimène	180 °C	4 h	Réactif de départ
Soufre	Quantité cat.e	xylène	Reflux	16 h	Réactif de départ
<i>m</i> -CPBA	1	CH ₂ Cl ₂	t. a.	1 h	Dégradation
DDQ	1	THF	t. a.	4 h ou 16 h	Réactif de départ
DDQ	1	THF/H ₂ O	t. a.	4 h ou 16 h	Réactif de départ
Chloranil	1	THF	t. a.	24 h	Réactif de départ
MnO ₂	25	benzène, pyridine	50 °C	4 h	Dégradation
MnO ₂	20	pyridine	85 °C	4 h	Dégradation
MnO ₂	20	pyridine	t. a.	4 h	Dégradation
Swern	1.1	CH ₂ Cl ₂	-78 °C-> t.a.	6 h	R. dep., dégradation et alcool?
Swern	3	CH ₂ Cl ₂	-78 °C-> t.a.	6 h	Dégradation
DMP	2	CH ₂ Cl ₂ / acétone	t. a.	24 h	Dégradation
PIFA	1	MeCN/H ₂ O	0 °C	5 min	Dégradation
PIFA	1	MeCN/H ₂ O	t. a.	5 min	Dégradation
IBX	1.1	DMSO-D ₆	45 °C	50 min	Dégradation
IBX	3	AcOEt	80 °C	3 h	Dégradation
IBX	3	DMSO	45 °C	nuit	Dégradation
IBX	3	Acétone-D ₆	55 °C	nuit	Dégradation
IBX	1.5	DMSO	45 °C	nuit	Dégradation et réact. dep.
IBX	2.5	DMSO	50 °C	24 h	Dégradation
IBX	1	DMSO	t. a.	1 h	Dégradation et alcool?
IBX	1	DMSO	0 °C->20 °C	30 min	Dégradation et alcool?
IBX	1	DMSO	t. a.	10 min	alcool?

Tableau 3

Les résultats obtenus indiquent que nous avons souvent eu des produits de dégradation que nous n'avons pas pu identifier. Cependant, lors des réactions de Swern et celles utilisant IBX, nous avons fréquemment observé un spectre en RMN ^1H très semblable à celui du réactif de départ, mais présentant un léger déblindage du déplacement chimique au niveau des protons du noyau imidazoline. Nous avons supposé que le produit correspondant pouvait être l'alcool **31** résultant de l'addition d'une molécule d'eau sur le méthylidène du cycle imidazoline. Cet intermédiaire a été soumis à une réaction en présence d'anhydride triflique dans la pyridine. La 4,5-dihydronortopsentine D **15a** a alors été récupérée (Schéma 93).

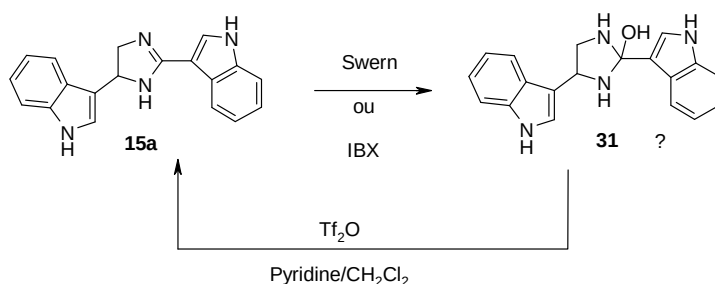


Schéma 93

Une voie d'accès alternative aux nortopsentines est à l'étude au laboratoire. En effet, nous avons constaté que les intermédiaires de type hydroxylamines primaires β -aminées **28b-c** pouvaient être déprotégés en milieu acide pour conduire à une nouvelle classe de composés : les 1-*N*-(hydroxy)-1,2-diamines indoliques **32**. Celles-ci sont obtenues avec d'excellents rendements par réaction entre les composés **28b-c** et l'acide chlorhydrique (Schéma 94).

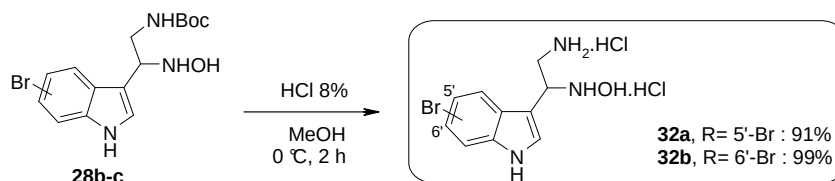


Schéma 94

La stratégie envisagée est axée sur la construction du cycle imidazole par réaction entre une *N*-(hydroxy)-1,2-diamine indolique **32** et un sel de thioimide **30**, ce qui conduirait intermédiairement à une *N*-hydroxyimidazoline **33**, qui après une déshydratation formelle devrait conduire au produit entièrement conjugué **4** (Schéma 95).

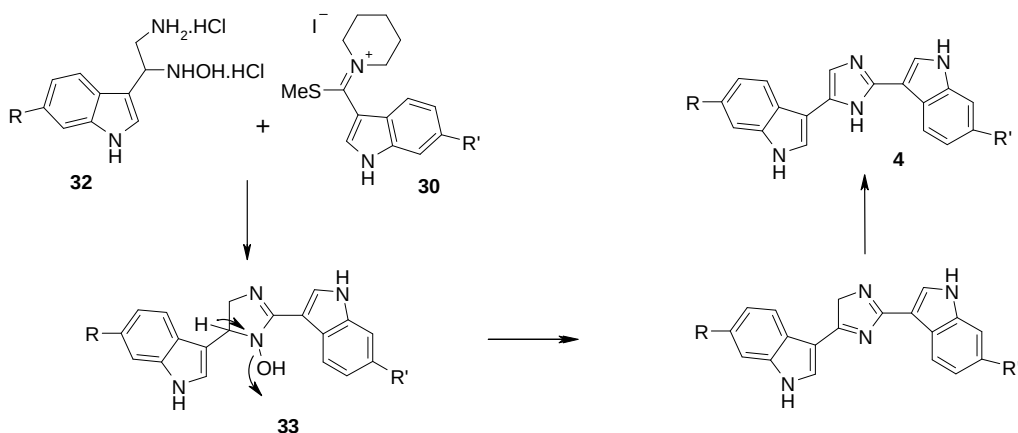


Schéma 95

E. Synthèse totale des topsentines

L'objectif a été de construire le cycle imidazoline par réaction des 1,2-diamines indoliques **21** avec les partenaires électrophiles adéquats puis d'oxyder ce cycle en imidazole. Les électrophiles choisis sont des sels de thioimides **34**, qu'il sera nécessaire de préparer à partir des noyaux indoliques simples **10** (Schéma 96).

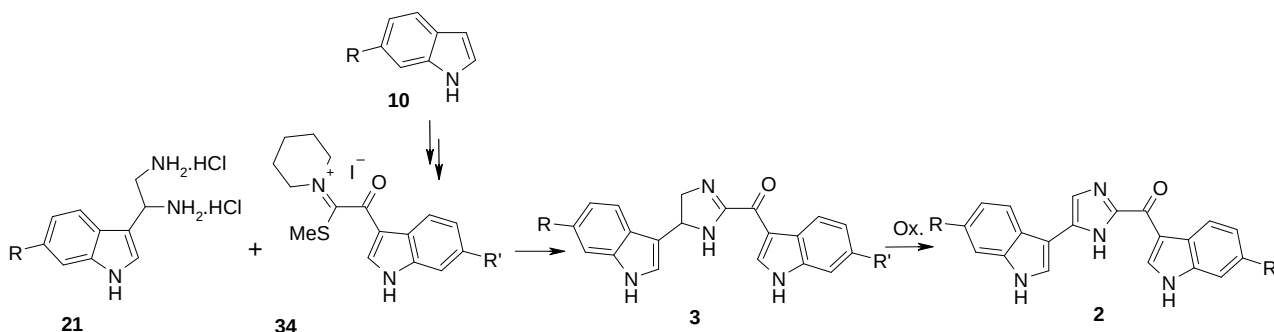


Schéma 96

1) Préparation des motifs α -cétoimidazolines

Le sel de thioimide **30a** ayant permis d'accéder au cycle imidazoline de la 4,5-dihydronortopsentine D, nous avons choisi d'utiliser ses homologues α -carbonylés **34** comme partenaires électrophiles dans notre stratégie de synthèse des 4,5-dihydrotopsentines **3** et des topsentines **2**. Ces sels d' α -cétothioimides **34** ont été préparés à partir des α -cétothioamides **35** correspondants par *S*-alkylation avec l'iodure de méthyle. Ces thioamides ont été préparés en quatre étapes à partir des noyaux indoliques **10** (Schéma 97).

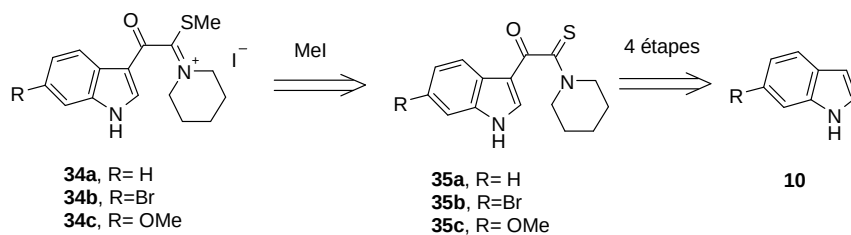


Schéma 97

Ainsi, nous avons mis en réaction l'indole **10a**, le 6-bromoindole **10d** et le 6-méthoxyindole **10e** avec le chlorure d'oxalyle,¹⁶² puis réduit les chlorures d'acide **36** intermédiairement formés avec l'hydruide de tributylétain.¹⁶² Nous avons obtenu les α -cétoaldéhydes désirés que nous avons transformé en α -cétothioamides **35** par réaction avec du soufre et de la pipéridine dans la pyridine à 80 °C selon une procédure décrite par Andrieu et coll.¹⁶³ Ces thioamides **35**, obtenus avec des rendements très moyens sur les deux dernières étapes, ont ensuite été mis en réaction avec un excès d'iodure de méthyle au reflux pour conduire quantitativement aux iodures d' α -cétothioimides **34**. Ces derniers sont relativement instables et s'hydrolysent facilement en thioesters. Ils sont par conséquent soit stockés sous argon et à 0 °C, soit préparés juste avant leur utilisation dans la réaction avec les 1,2-diamines indoliques **21** (Schéma 98).

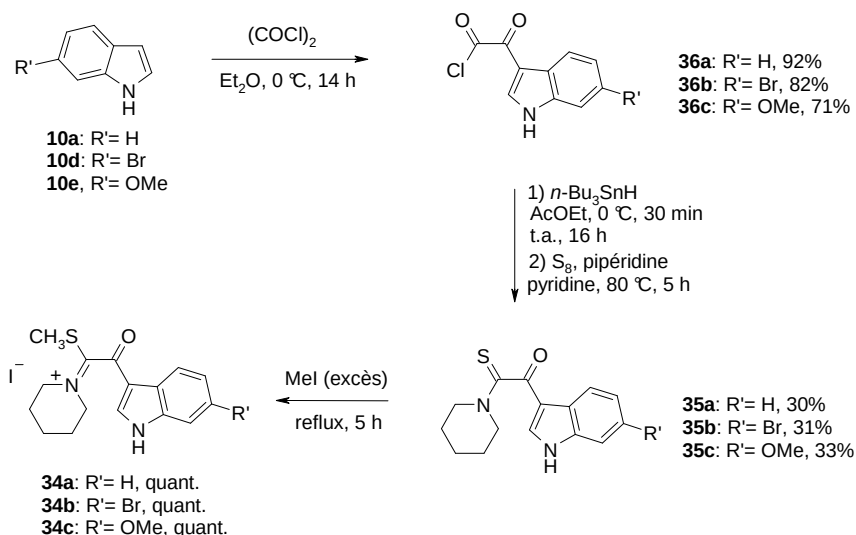


Schéma 98

¹⁶² (a) Shaw, K. N. F.; McMillan, A.; Gudmundson, A. G.; Armstrong, M. D. *J. Org. Chem.* **1958**, 23, 1171. (b) Hashem, Md. A.; Sultana, I.; Hai, Md. A. *Indian J. Chem., Sect. B* **1999**, 38, 789. (c) Kuivila, H. G. *J. Org. Chem.* **1960**, 25, 284. (c) Garg, N. K.; Sarpong, R.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13179.

¹⁶³ Andrieu, L.; Bitoun, J.; Fatome, M.; Granger, R.; Robbe, Y.; Terol, A. *Eur. J. Med. Chem., Chim. Ther.* **1974**, 9, 449.

L'étape suivante est la condensation des dichlorhydrates de 1,2-diamines indoliques **21** avec les iodures de β -cétothioimidates **34** pour conduire aux 4,5-dihydrotopsentines **3**. Les diamines **8** étant instables, elles ont été générées *in situ* dans le mélange réactionnel par réaction des chlorhydrates **21** avec une base. Les meilleurs rendements en 4,5-dihydrotopsentines **3** ont été observés en utilisant l'amberlyst A21 ou la triéthylamine dans le méthanol sec pendant trois jours à température ambiante (Schéma 99).

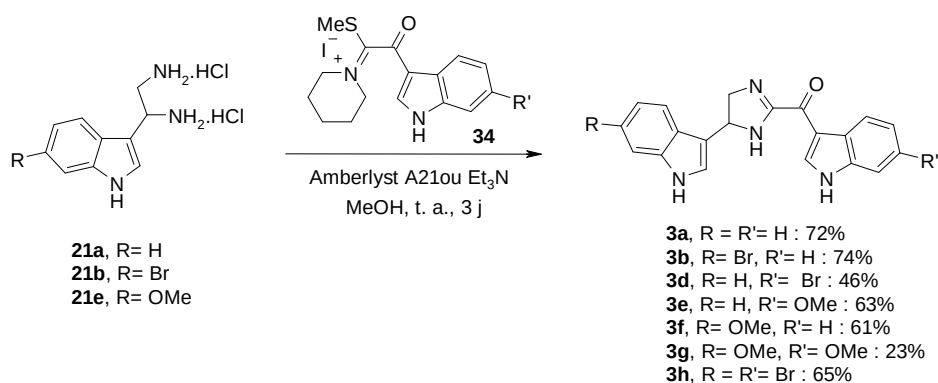


Schéma 99

Sept composés de la famille des 4,5-dihydrotopsentines **3** ont été synthétisés selon cette méthodologie. Parmi celles-ci, la topsentine D **3a** et la 4,5-dihydrodéoxybromotopsentine **3b** sont naturelles. Nous avons réalisé les premières synthèses totales de la topsentine D **3a** avec 65% de rendement en 3 étapes et celle de la 4,5-dihydrodéoxybromotopsentine **3b** avec 33% de rendement global en 5 étapes à partir des *N*-hydroxylamines indoliques **11a** et **11c** respectivement (Schéma 100).

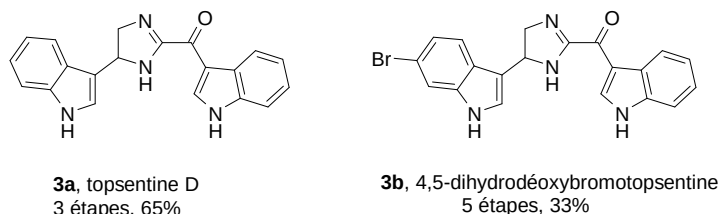


Schéma 100

2) Oxydation du cycle imidazoline en cycle imidazole

Pour terminer les synthèses totales, il restait à oxyder les 4,5-dihydrotopsentines **3**, possédant le noyau imidazoline, en topsentines **2** possédant le noyau imidazole. Pour effectuer

cette réaction, notre choix s'est porté directement sur l'acide *ortho*-iodoxybenzoïque (IBX) (Schéma 101).

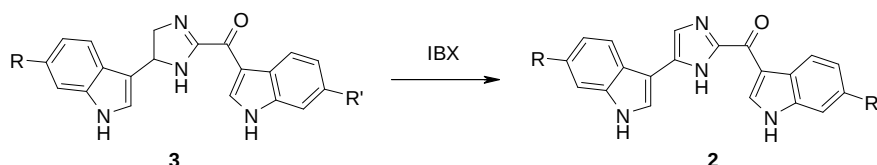


Schéma 101

Ce réactif est un oxydant de la famille des réactifs iodés hypervalents. Ceux-ci ont connu à la fin du vingtième siècle un essor considérable.¹⁶⁴ L'IBX¹⁶⁵ est un réactif intermédiaire dans la synthèse du periodinane de Dess-Martin. Il est facilement préparé par oxydation de l'acide 2-iodobenzoïque par l'oxone (Schéma 102).¹⁶⁶

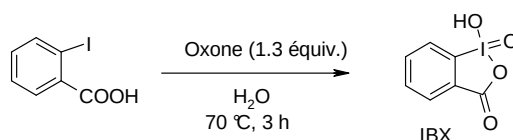


Schéma 102

En 1994, Frigerio et coll. ont montré que l'IBX pouvait oxyder les alcools dans le DMSO.¹⁶⁷ Il est alors devenu très rapidement un réactif de choix pour un grand nombre d'oxydations, comme l'oxydation de carbones benzyliques,¹⁶⁰ l'oxydation d'amines,¹⁶¹ la déshydrogénation de cétones et d'aldéhydes en leurs analogues α - β insaturés,^{160a,168} le clivage oxydatif de dithioacétals et dithiocétals en composés carbonylés¹⁶¹ et la déprotection sélective d'éthers de triéthylsilyle en présence d'éthers de *tert*-butyldiméthylsilyle,¹⁶⁹ en plus bien sûr de toutes les oxydations d'alcools en carbonyles.¹⁷⁰

¹⁶⁴ (a) Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2523. (b) Ladziata, U.; Zhdankin, V. V. *ARKIVOC* **2006**, 26.

¹⁶⁵ Hartman, C.; Meyer, V. *Ber. Dtsch. Ges.* **1893**, 26, 1727.

¹⁶⁶ (a) Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4537. (b) Dess, B. D.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4155.

¹⁶⁷ Frigerio, M.; Santagostino, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8019.

¹⁶⁸ (a) Nicolaou, K. C.; Zhong, Y.-L.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7596. (b) Nicolaou, K. C.; Montagnon, T.; Baran, P. S. *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1035; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 993. (c) Nicolaou, K. C.; Gray, D. L. F.; Montagnon, T.; Harrison, S. T. *Angew. Chem.* **2002**, 114, 1038; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 996.

¹⁶⁹ Wu, Y.; Huang, J.-H.; Hu, Q.; Tang, C.-J.; Li, L. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2141.

¹⁷⁰ (a) De Munari, S.; Frigerio, M.; Santagostino, M. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9272. (b) Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4537.

En 2004, Nicolaou a décrit la réaction de déshydrogénation de *N*-hétérocycles en hétéroaromatiques.¹⁶¹ Il a notamment décrit l'oxydation de deux cycles imidazolines en noyaux imidazoles avec d'excellents rendements, en utilisant 1,5 équivalent d'IBX dans le DMSO à 45 °C. (Schéma 103).¹⁶¹

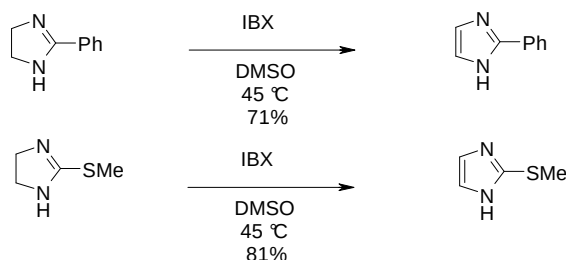


Schéma 103

Nous avons donc utilisé des conditions expérimentales similaires¹⁶¹ pour oxyder le cycle imidazoline. Ainsi, les 4,5-dihydrotopsentines **3** ont été mises en réaction dans le DMSO en présence d'un équivalent d'acide *ortho*-iodoxybenzoïque (IBX) à température ambiante et les topsentines correspondantes **2** ont été obtenues avec de bons rendements (Schéma 104).

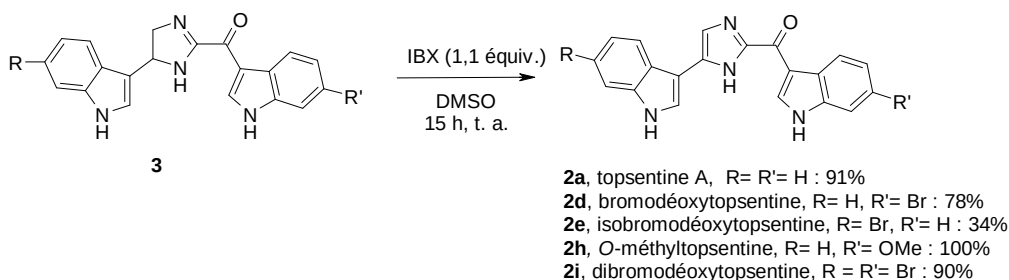


Schéma 104

Parmi celles-ci, la topsentine A **2a**, la bromodéoxytopsentine **2d**, l'isobromodéoxytopsentine **2e**, et la dibromodéoxytopsentine **2i** sont naturelles. Ce travail constitue une nouvelle synthèse totale de la topsentine A **2a**, les premières synthèses totales des topsentines bromées **2d**, **2e** et **2i** et une nouvelle synthèse multi-étapes de la O-méthyltopsentine **2h** (Schéma 105).

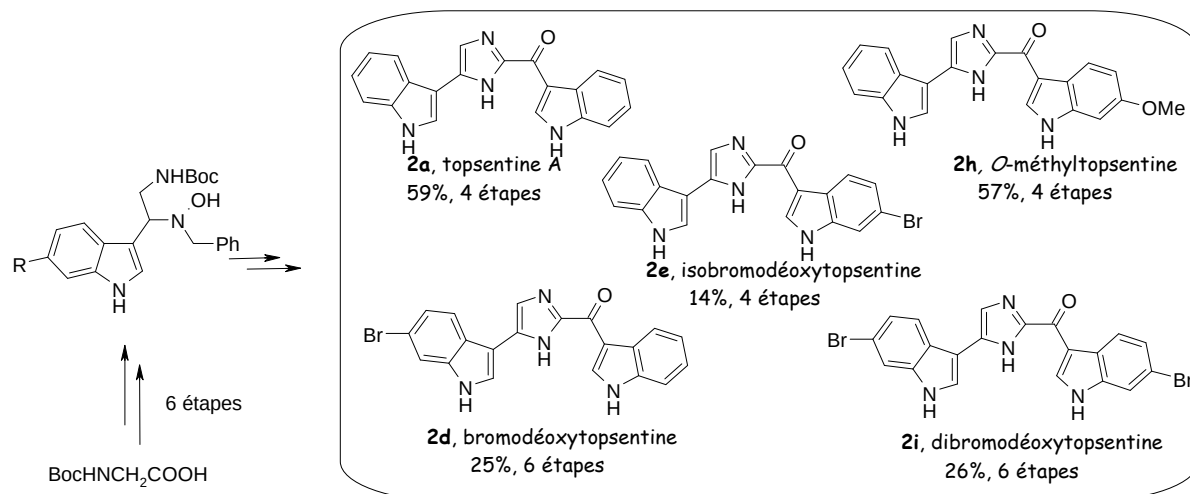


Schéma 105

Nous avons également appliqué cette méthode à la préparation de la O-méthylisotopsentine synthétique **2j**. La réaction d'oxydation de la 4,5-dihydrotopsentine correspondante **3f** est en cours d'optimisation (Schéma 106).

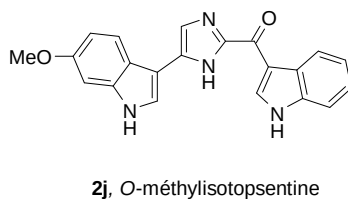


Schéma 106

F. Synthèse totale d'hamacanthines

L'objectif suivant était d'accéder à des hamacanthines de la série A à partir des amines β -aminées **13**. La stratégie de synthèse est décrite ci-dessous (Schéma 107).

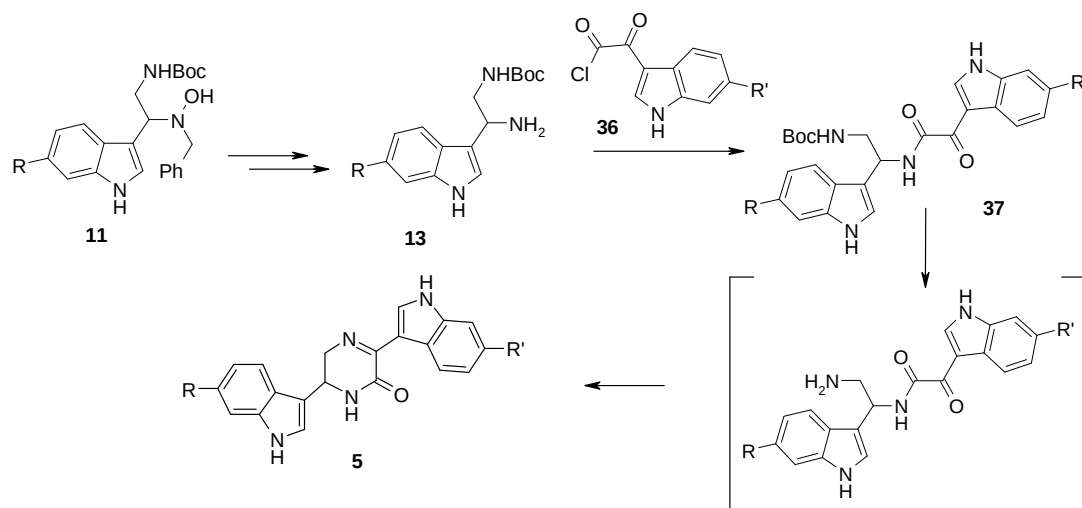


Schéma 107

Cette stratégie, en comparaison avec celles de Kawasaki^{98,99} et de Jiang,^{93,94,95} présente l'avantage d'utiliser des composés indoliques non protégés sur l'azote indolique et s'appuie sur l'utilisation des *N*-hydroxylamines indoliques β -aminées, synthons possédant déjà les deux atomes d'azote du squelette pipérazin-2-one à former.

Les *N*-hydroxylamines indoliques **11** ont été transformées en 1,2-diamines monoprotégées correspondantes **13** selon la stratégie décrite dans le chapitre 1 ($R = H$, Schéma 70, page 67 ; $R = Br$, Schéma 83 et 84, page 77) puis ces dernières ont été mises en réaction avec les chlorures d'acides indoliques **36** préparés par réaction des noyaux indoliques **10** avec le chlorure d'oxalyle pour conduire aux amides correspondants **37a-d** avec d'excellents rendements (Schéma 108).

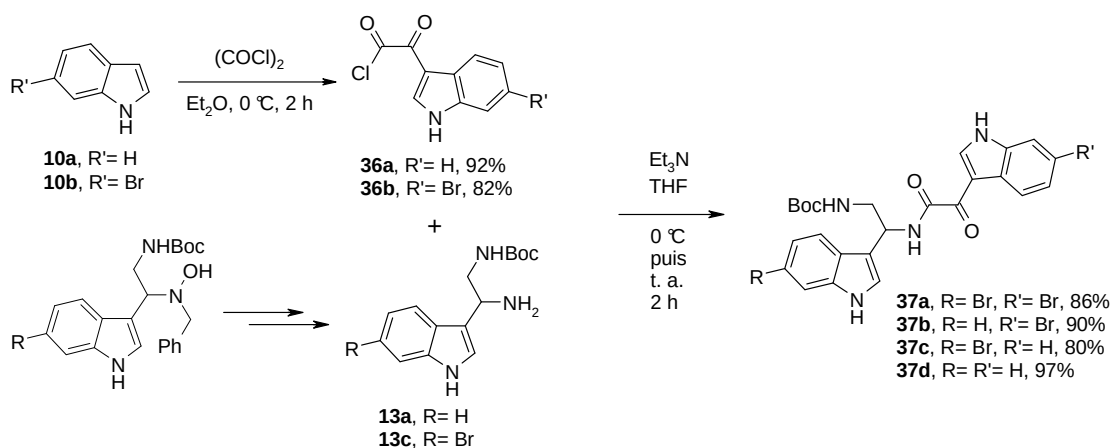
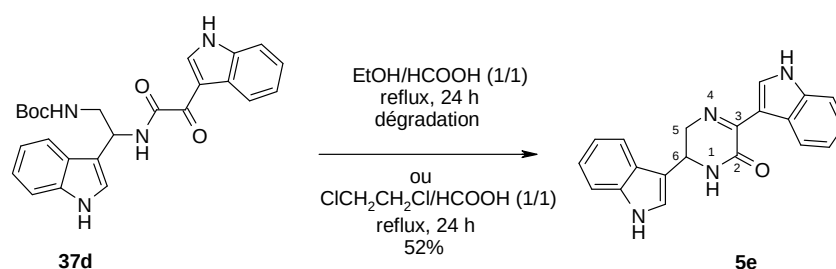


Schéma 108

L'étape suivante consistait à éliminer le groupement Boc restant et à cycliser les β -aminoamides résultants "one pot". Nous avons en premier lieu effectué la réaction avec l'amide **37d** ($R = R' = H$) afin de mettre au point les conditions opératoires nécessaires à cette transformation. Cet amide a été mis en réaction dans un mélange EtOH/HCOOH (1/1) ou $ClCH_2CH_2Cl/HCOOH$ (1/1), que nous avons porté au reflux. Il a été nécessaire de laisser le milieu réactionnel au moins 24 h à reflux pour que la conversion soit totale. Lorsque la réaction a été effectuée dans le premier système de solvant, la 6',6''-didébromohamacanthine A **5e** a été obtenue à l'état de traces en mélange avec de nombreux produits de dégradation. Par contre, dans le système $ClCH_2CH_2Cl/HCOOH$, nous avons obtenu la 6',6''-didébromohamacanthine A **5e** avec 52% de rendement (*Schéma 109*).

*Schéma 109*

Il est important de noter que nous n'avons pas observé la présence du régioisomère 3,5-bis(indolyl)pipérazin-2-one. Ce résultat montre qu'il n'y a pas eu d'équilibre transamidation-cyclisation comme le décrivait Kawasaki dans le cadre de son travail (*Schéma 45*, page 48).^{98,99} Pourtant, ce dernier, en travaillant dans le dichloroéthane, obtenait majoritairement les produits 3,5-disubstitués. La différence entre nos substrats et ceux de Kawasaki résidant dans la protection du noyau indolique, il semble donc que, dans le notre cas, les réactions soient complètement chimiosélectives.

L'optimisation des conditions expérimentales a permis d'obtenir les quatre hamacanthines racémiques **5a**, **5b**, **5c** et **5e** avec des rendements allant de 83 à 90% (*Schéma 110*).

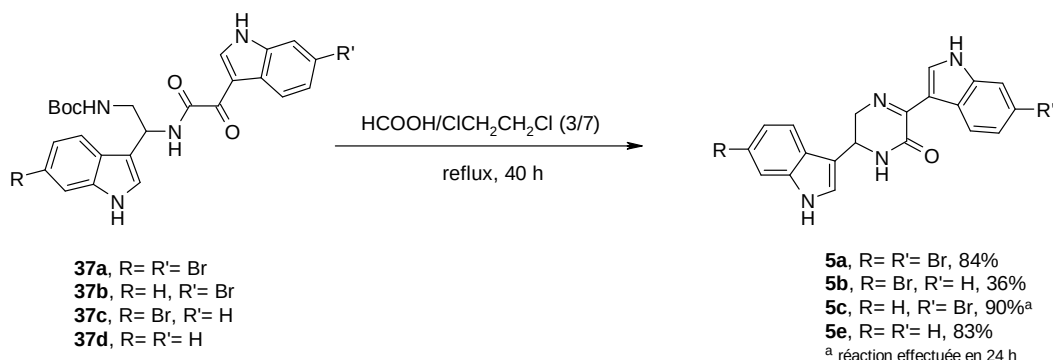


Schéma 110

Nous avons donc réalisé une nouvelle synthèse totale de l'hamacanthine A **5a**, les premières synthèses totales des hamacanthines **5b** et **5c** et la première synthèse multi-étapes de la 6',6''-didébrohamacanthine A **5e** avec respectivement 32%, 13%, 73% et 73% de rendement global en 3 ou 5 étapes à partir des *N*-hydroxylamines **11** correspondantes (Schéma 111).

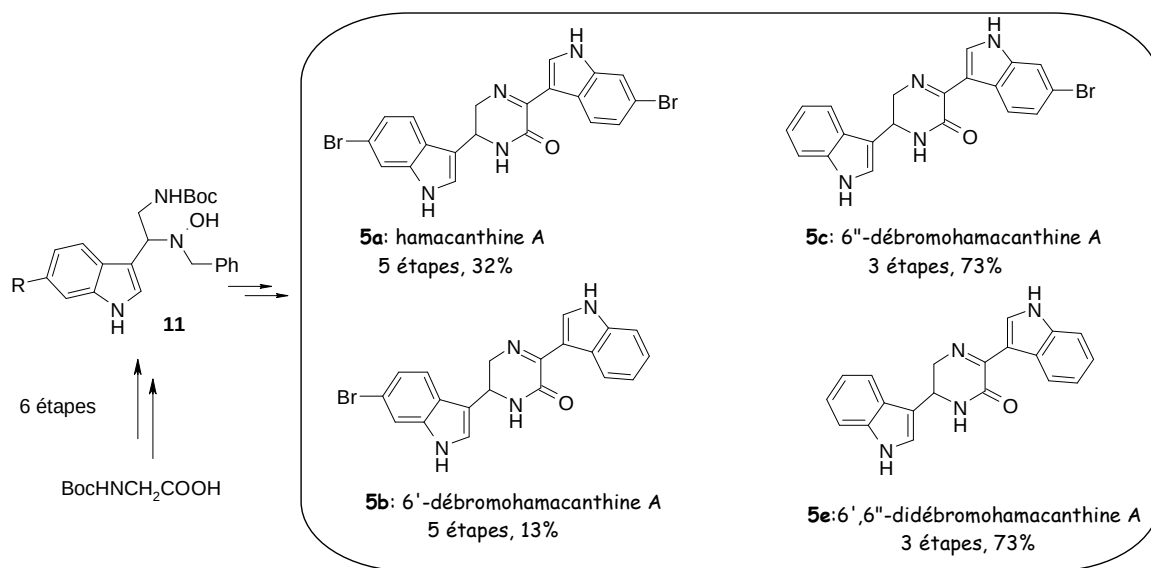


Schéma 111

G. Préparation de dimères cycliques de nitrones aminées

Dans le cadre de la recherche d'une voie d'accès alternative aux 1,2-diamines indoliques bromées (chapitre 1, *Accès aux 1,2-diamines indoliques 5'- et 6'-bromées*, page 66), nous avons envisagé de préparer la β -triazonitronamine indolique **11h**. La stratégie de synthèse envisagée consistait à préparer le 2-triazoacétaldéhyde **17c**, non commercial, de le faire réagir avec la *N*-benzylhydroxylamine pour former l' α -triazonitronamine **9d** puis de mettre cette dernière en réaction avec le 5-bromoindole dans les conditions classiques de synthèse de *N*-hydroxylamines indoliques **11** (Schéma 112).

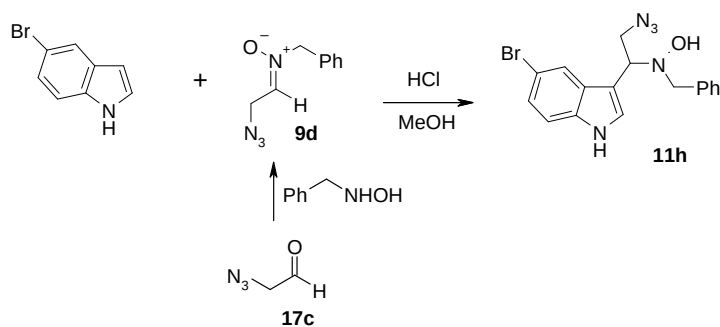


Schéma 112

Le 2-triazoacétaldéhyde **17c** a été préparé selon la méthode décrite par Hung et coll.,¹⁷¹ par ozonolyse du 1-triazo-3-phénylprop-2-ène, lui-même résultant de la réaction entre le chlorure de cinnamyle et l'azoture de sodium. Cet aldéhyde est peu stable et a été directement mis en réaction avec la *N*-benzylhydroxylamine **18a** dans le dichlorométhane en présence d'un excès de sulfate de magnésium anhydre pour conduire à la nitrone souhaitée **9d**. Cette séquence réactionnelle s'est avérée peu reproductible. En effet, à côté de la nitrone souhaitée, nous avons observé la présence d'un produit secondaire dont la quantité variait à chaque essai. L'analyse structurale par RMN ¹H et ¹³C du mélange brut a permis de montrer que ce produit était le cycloadduit **38a** (Schéma 113).

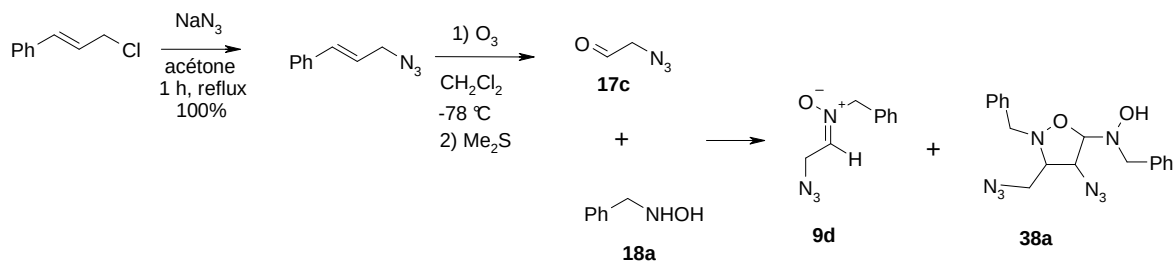


Schéma 113

Nous avons constaté que ce dérivé se formait très facilement dès que la température était supérieure à 25 °C lors de l'évaporation du dichlorométhane à l'évaporateur rotatif. Cette observation nous a donc permis d'obtenir soit la nitrone pure **9d**, soit le cycloadduit **38a**, en fonction de la température d'évaporation utilisée.

La formation de ce "dimère" peut s'expliquer selon deux mécanismes différents. Dans le premier, nous supposons que la nitrone **9d** est en équilibre tautomérique avec sa forme *N*-hydroxyénamine **39**. On peut alors imaginer que cet "énaminol" puisse s'additionner sur la nitrone formant ainsi un composé de type "adduit de Mannich" **40**, dans lequel l'oxygène de la

¹⁷¹ Hung, R. R.; Straub, J. A.; Whitesides, G. M. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3849.

fonction *N*-hydroxylamine peut réagir sur la nitrone, conduisant au cycloadduit **38a** (mécanisme 1). Dans le deuxième mécanisme, le produit peut résulter de la cycloaddition 1,3-dipolaire de la nitrone **9d** sur sa forme *N*-hydroxyénamine **39** (mécanisme 2) (Schéma 114).

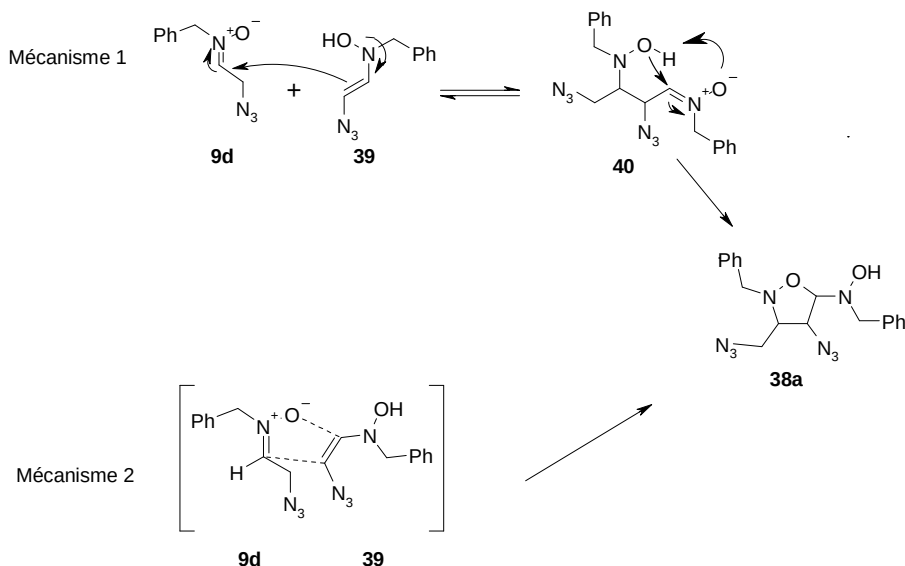


Schéma 114

Ce type de cycloadduit **38** est largement décrit dans la littérature.¹⁷² Cependant, ceux-ci sont tous issus de nitrones dérivées d'aldéhydes aliphatiques à chaîne peu fonctionnalisée et sont obtenus dans des conditions opératoires dures. Nous n'avons jamais observé leur présence lors de la synthèse de la nitrone α -(*N*-Boc)aminée **9a**. Ceci peut être expliqué par la plus faible acidité du proton en α de la fonction NHBoc *versus* N₃, déplaçant l'équilibre tautomère nitrone/énamine vers la nitrone **9**, empêchant ainsi la réaction de dimérisation dans les conditions classiques de formation et d'isolement de la nitrone. Cependant, nous avons montré que lorsque la nitrone α -aminée **9a** était chauffée au reflux du dichlorométhane en présence de *p*-toluènesulfonate de pyridinium (PPTS), il était possible de former le cycloadduit correspondant **38b**, dans un rapport diastéréoisomérique de 9/1 (Schéma 115). Nous travaillons à l'optimisation de cette réaction.

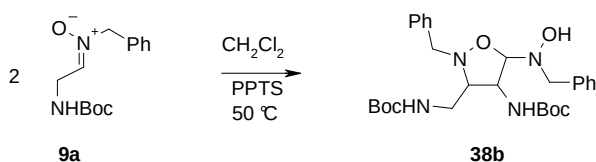


Schéma 115

¹⁷² (a) Baker, A. D.; Baldwin, J. E.; Kelly, D. P.; Debernardis, J. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1969**, 344. (b) Reamer, R. A.; Slettinger, M.; Shinkai, I. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 3447. (c) De Sarlo, F.; Brandi, A.; Mascagni, P. *Synthesis* **1981**, 561. (d) De Sarlo, F. *Chim. Ind. (Milano)* **1964**, 311. (e) Bidgeli, M. A.; Pritchard, R. G. *Acta Cryst.* **1987**, C43, 2027. (f) Padwa, A.; Wong, G. S. K. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3125. (g) Uttinger, C. E.; Regenass, F. A. *Helv. Chim. Acta* **1954**, 37, 1892. (h) Kliegel, W. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 2627. (i) Aurich, H. A.; Hahn, K. *Chem. Ber.* **1979**, 112, 2769.

La structure du diastéréoisomère majoritaire a été déterminée par diffraction des rayons X d'un cristal obtenu après recristallisation dans l'éthanol. L'analyse de la structure obtenue a montré une relation *anti-syn* entre les trois centres stéréogènes créés (*Schéma 116*).

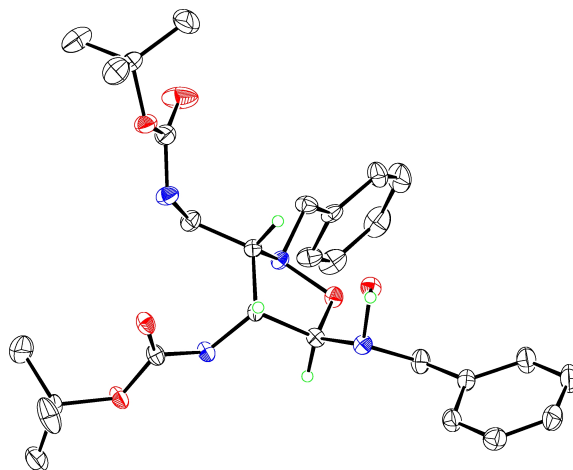


Schéma 116

Ces structures **38** pourraient présenter un grand intérêt synthétique. En effet, la coupure de la liaison N-O de **38b** conduirait aux hémiaminals **41** correspondants puis aux aldéhydes α,β,γ -triaminés de stéréochimie *cis* **42**. De plus, deux des amines par rapport à la troisième portent des groupes protecteurs orthogonaux. Ces nouvelles isoxazolidines **38** pourraient donc être facilement valorisées dans le cadre de la synthèse de produits polyaminés (*Schéma 117*).

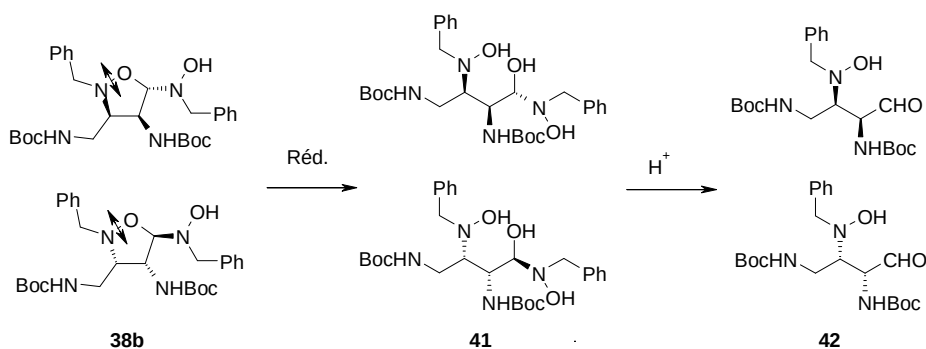


Schéma 117

H. Conclusion

Nous avons mis au point une méthode de préparation de 1,2-diamines indoliques 5'- et 6'-bromées **21b-c**, à partir des *N*-hydroxylamines indoliques β -aminées **11** obtenues par la chimie des *N*-benzylnitrones **9**. Ces intermédiaires sont des synthons-clés dans la synthèse d'alcaloïdes indoliques bio-actifs tels que le discodermindole **1a**, les topsentines **2** et **3**, les nortopsentines **4** et les hamacanthines **5**. Au cours de ce travail méthodologique une nouvelle méthode de débenzylation a été développée, grâce à une séquence originale d'oxydation-hydrolyse-réduction. Cette méthode a permis l'accès aux 1,2-diamines indoliques bromées **21b-c** via des intermédiaires de synthèse de structures originales **27** et **28**.

Les réactions de ces intermédiaires-clés avec différents substrats électrophiles ont permis de construire les différents cycles de cinq familles de produits naturels (*Schéma 118*).

- Nous avons réalisé les premières synthèses totales de 4,5-dihydrotopsentines **3**, de certaines topsentines **2** et de nouvelles synthèses multi-étapes de topsentines méthoxylées **2**.
- Nous avons effectué la synthèse multi-étapes de trois analogues structuraux du discodermindole **1d-f**. L'étape de bromation régiosélective sur la position 2' est à l'étude et devrait permettre de réaliser la première synthèse totale du discodermindole **1a**.
- Nous avons tenté d'oxyder, sans succès, la 4,5-dihydronortopsentine D **15a** en nortopsentine D **4d**.
- Nous avons réalisé la synthèse totale d'alcaloïdes de la famille des hamacanthines A **5** à partir de 1,2-diamines indoliques monoprotégées **13** via les β -cétoamines indoliques **37**.

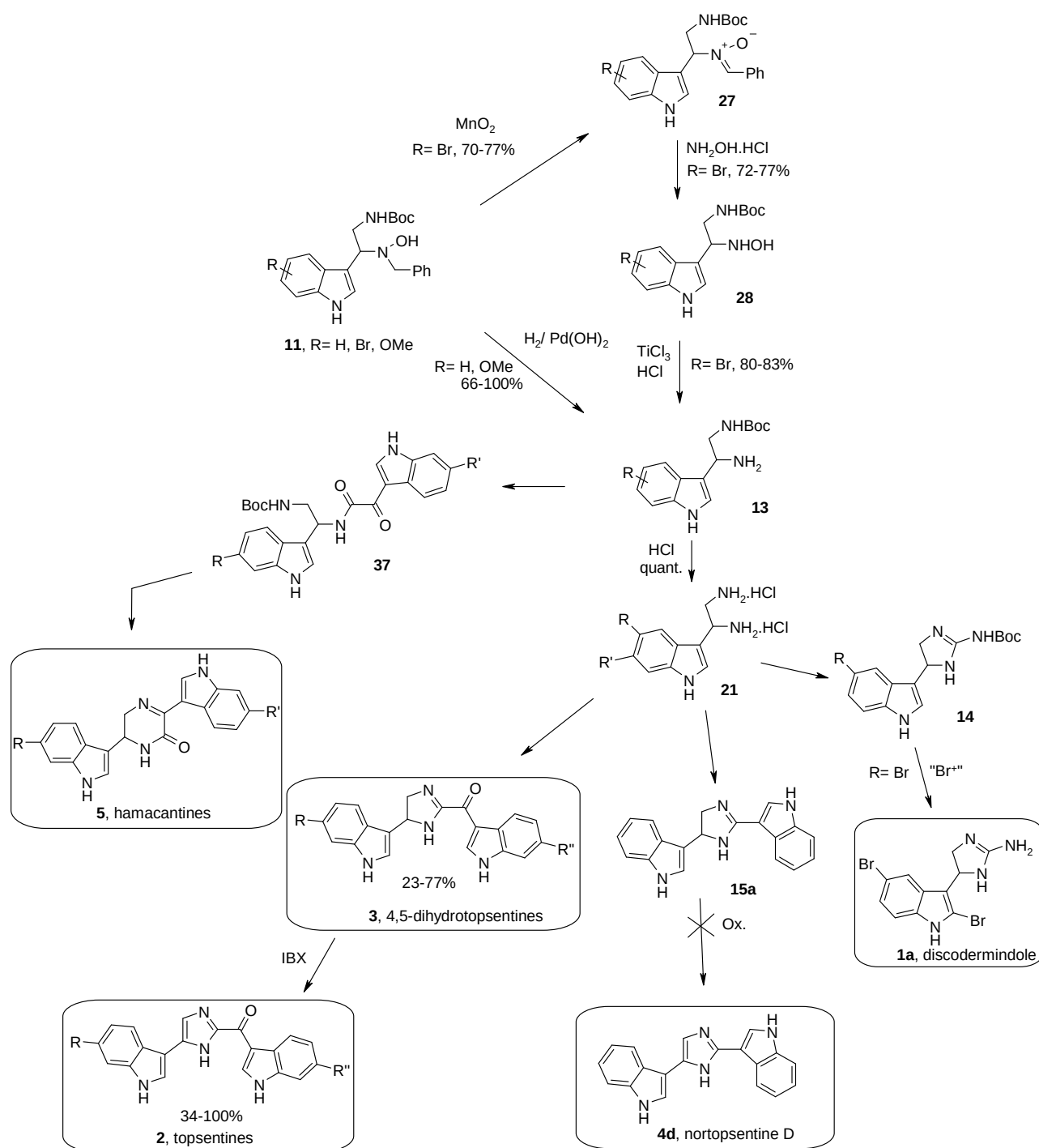


Schéma 118

CHAPITRE 2 :

REACTIONS DES *N*-BOC NITRONES VIS-A-VIS DES REACTIFS ORGANOMETALLIQUES

CHAPITRE 2: REACTIONS DES *N*-BOC NITRONES VIS-A-VIS DES REACTIFS ORGANOMETALLIQUES

A. Introduction

Les réactions d'addition nucléophile sur la double liaison carbone-azote représentent une excellente méthode d'accès à une large gamme de composés aminés.¹⁷³ Les fonctions chimiques comportant une double liaison carbone-azote les plus courantes sont les imines, les iminiums, les oximes, les éthers d'oximes, les hydrazines ou encore les nitrones. La fonction la plus utilisée à ce jour est l'imine.

Sa réactivité dépend fortement de la nature du groupement porté par l'azote. Les imines portant un alkyle ou un aryle sont stables, mais leur réactivité vis-à-vis des nucléophiles n'est en général pas très importante.^{174,175} Ce manque de réactivité impose souvent l'utilisation d'organométalliques forts, mais la basicité de tels réactifs entraîne souvent l'énolisation des imines plutôt que l'addition nucléophile désirée. Cette réaction secondaire non souhaitée peut être partiellement supprimée en utilisant des imines portant un groupe électroattracteur. Ainsi, les groupes *N*-acyl et *N*-tosyl augmentent l'efficacité de la réaction d'addition sur les imines.¹⁷⁶ Cependant, leur préparation n'est pas toujours aisée, elles sont instables et l'élimination de la partie acyle est souvent difficile et nécessite des conditions expérimentales dures.¹⁷⁷ Pour pallier ces limitations synthétiques, de nombreux groupes ont utilisé des *N*-carbamoylimines,¹⁷⁸ des *N*-sulfinylimines¹⁷⁹ ou encore des ions *N*-acyliminiums.¹⁸⁰ L'électrophilie de telles imines est alors exaltée et une large gamme d'additions nucléophiles a été par conséquent permise.

¹⁷³ (a) *Comprehensive Organic Synthesis*; Heathcock, C. H., Ed.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 2. (b) Bloch, R. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1407. (c) Kobayashi, S.; Ishitani, H. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1069.

¹⁷⁴ (a) Patel, S. J.; Jamison, T. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 1364. (b) Badorrey, R.; Cativiela, C.; Diaz-de-Villegas, M. D.; Diez, R.; Galvez, J. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3763.

¹⁷⁵ Zhang, J.; Wei, C.; Li, C.-J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5731.

¹⁷⁶ (a) Trost, B. M.; Marrs, C. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6468. (b) Weinreb, S. M. *Top. Curr. Chem.* **1997**, 190, 131. (c) Sisko, J.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 393. (d) Murry, J. A.; Frantz, D. E.; Soheili, A.; Tillyer, R.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9696. (e) Chemla, F.; Hebbe, V.; Normant, J.-F. *Synthesis* **2000**, 75. (f) Mecozzi, T.; Petrini, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2709. (g) Mecozzi, T.; Petrini, M. *Synlett* **2000**, 73. (h) Ballini, R.; Petrini, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4449. (i) Lee, K. Y.; Lee, C. G.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1231.

¹⁷⁷ Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed.; Wiley: New York, 1999.

¹⁷⁸ (a) Giri, N.; Petrini, M.; Profeta, R. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 7303. (b) Foresti, E.; Palmieri, G.; Petrini, M.; Profeta, R. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 4275. (c) Kanazawa, A. M.; Denis, J.-N.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1238. (d) Mecozzi, T.; Petrini, M. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8970. (e) Petrini, M.; Profeta, R.; Righi, P. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4530. (f) Marcantoni, E.; Mecozzi, T.; Petrini, M. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2989. (g) Banphavichit, V.; Chaleawltumpon, S.; Bhanthumnavin, W.; Vilaivan, T. *Synth. Commun.* **2004**, 34, 3147. (h) Mecozzi, T.; Petrini, M.; Profeta, R. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8264. (i) Wenzel, A. G.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12964. (j) Klepac, A.; Zwierzak, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1079.

¹⁷⁹ (a) Ellman, J. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 984. (b) Viso, A.; Fernandez de la Pradilla, R.; Lopez-Rodriguez, M. L.; Garcia, A.; Alonso, M. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1542.

Dans le même temps, l'intérêt pour la chimie des nitrones était grandissant,¹⁸¹ en raison de leur grande électrophilie, leur plus grande stabilité et leur facilité de préparation. Au cours des dernières années, un grand nombre d'additions nucléophiles variées ont été réalisées. Elles permettent d'accéder à des *N*-hydroxylamines qui peuvent être par la suite transformées en composés azotés importants.

1) Pourquoi des *N*-Boc nitrones ?

Malgré cet intérêt grandissant, la chimie des nitrones comporte une limitation. En effet, la majorité des nitrones utilisées porte un groupement benzyle sur l'atome d'azote. Celui-ci doit être éliminé dans la majorité des cas par hydrogénation catalytique. Cependant, cette déprotection ne peut pas être mise en oeuvre en présence de groupes sensibles à l'hydrogène ou aux métaux de transition, comme les halogènes aromatiques ou encore les doubles ou triples liaisons carbone-carbone, ce qui limite leur utilisation en synthèse de composés naturels et/ou bio-actifs.

D'autres groupes protecteurs sont utilisés tels que les groupements allyle, méthyle, phényle, *tert*-butyle, cependant, ces groupements ne sont pas éliminés aisément. En 2001, notre équipe a développé au laboratoire une stratégie de synthèse permettant d'accéder aux nitrones 4-méthoxy et 2,4-diméthoxybenzyle ainsi que leur déprotection par le CAN ou le DDQ.¹³⁸ Malheureusement, cette méthode n'a été appliquée qu'en de très rares occasions.

Certaines nitrones sont protégées par un sucre souvent dérivé du mannose,¹⁸² ce qui leur confère l'avantage d'être chirales et de pouvoir induire de bonnes diastéréosélectivités. Ainsi, un grand nombre d'additions nucléophiles a été réalisé sur ces nitrones,¹⁸³ et la déprotection des produits obtenus est aisée en milieu acide. Ce type de protection les rend toutefois assez sensibles aux conditions expérimentales, en particulier au milieu acide.

Enfin, les nitrones cycliques présentent l'avantage de ne pas être protégées puisque l'azote fait partie intégrante du cycle.

Les nitrones ont donc fait l'objet de nombreuses études méthodologiques mais les auteurs ne proposent pas toujours de méthode de déprotection des produits obtenus. Or, leur utilisation

¹⁸⁰ (a) Speckamp, W. N.; Moolenaar M. J. *Tetrahedron* **2000**, 56, 3817. (b) Maryanoff, B. E.; Zhang, H.-C.; Cohen, J. H.; Turchi, I. J.; Maryanoff, C. A. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 1431.

¹⁸¹ (a) Merino, P. C. *R. Chimie* **2005**, 8. (b) Lombardo, M.; Trombini, C. *Synthesis* **2000**, 759. (c) Merino, P.; Franco, S.; Merchan, F. L.; Tejero, T. *Synlett* **2000**, 442.

¹⁸² (a) Vasella, A. *Helv. Chim. Acta.* **1977**, 60, 1273. (b) Basha, A.; Henry, R.; McLaughlin, M. A.; Ratajczyk, J. D.; Wittenberger, S. J. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6103.

¹⁸³ Pour des additions nucléophiles sur des nitrones porteuses d'un dérivé de sucre, voir: (a) Huber, R.; Knierzinger, A.; Obrecht, J. P.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68, 1730. (b) Huber, R.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1987**, 70, 1461. (c) Lantos, I.; Flisak, J.; Liu, L.; Matsuoka, R.; Mendelson, W.; Stevenson, D.; Tubman, K.; Tucker, L.; Zhang, W. Y.; Adams, J.; Sorenson, M.; Garigipati, R.; Erhardt, K.; Ross, S. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5385. (d) Rohloff, J. C.; Alfredson, T. V.; Schwartz, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1011. (e) Mancini, F.; Piazza, M. G.; Trombini, C. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4246. (f) Tronchet, J. M. J.; Balkadjian, M.; Zosimo-Landolfo, G.; Barbalat-Rey, F.; Lichtle, P.; Ricca, A.; Komaromi, I.; Bernardinelli, G.; Geoffroy, M. *J. Carbohydr. Chem.* **1995**, 14, 17.

en synthèse totale impose de déprotéger les produits intermédiairement obtenus ou les produits finaux. Les nitrones utilisées en synthèse sont donc majoritairement celles qui sont protégées par un sucre (I) et celles qui sont cycliques (II) (*Schéma 119*).

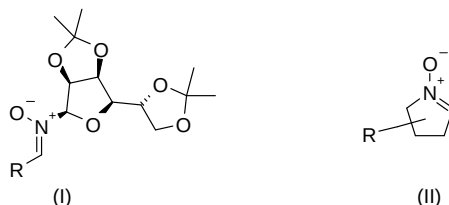


Schéma 119

La littérature ne rapporte aucune préparation et utilisation de nitrones protégées par un groupement électroattracteur. En particulier, aucune nitrone protégée par un groupement Boc n'est décrite dans la littérature malgré le potentiel synthétique important qu'elles représentent. En effet, la perspective de préparer et d'utiliser de telles nitrones est séduisante, au vu de la facilité de déprotection du groupement Boc en milieu acide. Cependant, après quelques essais au laboratoire, il semble que de telles nitrones ne peuvent pas être préparées selon les méthodes classiques de préparation des autres nitrones.¹⁸⁴

2) *N*-Boc imines et précurseurs

Il a été développé en chimie des imines des groupes protecteurs électroattracteurs variés et facilement éliminables. Les *N*-carbamoylimines (I), les *N*-sulfinylimines (II) ou encore les ions *N*-acyliminiums (III) ont permis de réaliser une large gamme d'additions nucléophiles et les produits obtenus ont de plus été facilement déprotégés. En particulier, les *N*-sulfinylimines se sont avérées particulièrement intéressantes car elles sont porteuses d'un sulfoxyde dont la chiralité peut induire de bonnes diastéréosélectivités (*Schéma 120*).

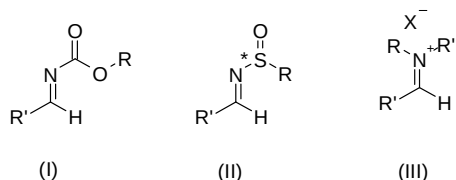
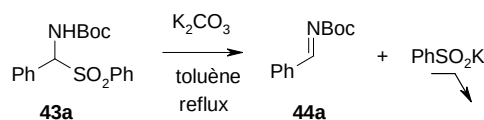


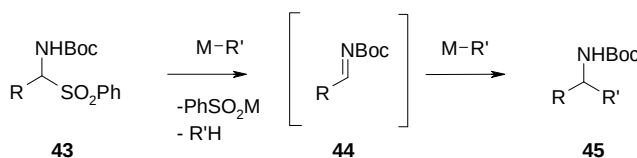
Schéma 120

¹⁸⁴ Merino, P. In *Science of Synthesis*; Padwa, A.; Ed.; Georg Thieme Verlag: KG, **2004**, Vol. 27, Chapter 13, pp 511.

Les *N*-Boc imines ont été rapportées dans la littérature pour la première fois en 1991 et en 1993¹⁸⁵ selon des méthodes peu efficaces. En 1994, Greene et coll.^{178c} ont développé une méthode de synthèse efficace du (phénylsulfonyl)phénylcarbamate de *tert*-butyle **43a** qui a été transformé en imine correspondante **44a** par action du carbonate de potassium au reflux du THF. La base permet d'éliminer le groupement phénylsulfonyl (*Schéma 121*).

*Schéma 121*

Pétrini s'est beaucoup impliqué dans la chimie des *N*-Boc imines.¹⁷⁸ Au cours de ses travaux, il a utilisé les (phénylsulfonyl)alkylcarbamates de *tert*-butyle **43** comme précurseurs de *N*-Boc imines **44**. Ces dernières étant instables, il était nécessaire de les générer *in situ*, par réaction avec un équivalent de réactif organométallique avant de les faire réagir avec un deuxième équivalent pour générer des composés aminés **45** (*Schéma 122*).

*Schéma 122*

Ainsi, Pétrini a fait réagir ces précurseurs de *N*-Boc imines **43** avec des alcynyllithiens, les bromures de vinyle et d'allyle magnésium,^{178d} des composés nitro activés,^{178b} des énoles,^{178a} des alkylzincs,^{178e} des nitriles...^{178h} L'ensemble du travail effectué à partir de tels précurseurs a récemment fait l'objet d'une revue.¹⁸⁶

3) *Projet de ce travail de thèse*

Suite à cette étude bibliographique, il ressort qu'il était intéressant de préparer des nitrones protégées par ce groupement acido-labile. Au vu des résultats décrits dans le domaine de la chimie des imines, nous avons imaginé de préparer des précurseurs de *N*-Boc nitrones de même type que les (phénylsulfonyl)alkylcarbamates de *tert*-butyle, mais *N*-hydroxylés **46**, de les

¹⁸⁵ (a) Kupfer, R.; Meier, S.; Würtwein, E.-U. *Synthesis* **1984**, 688. (b) Vidal, J.; Drouin, J.; Collet, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 435. (c) Vidal, J.; Guy, L.; Stérin, S.; Collet, A. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4791.

¹⁸⁶ Petrin, M. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 3949.

utiliser pour préparer les *N*-Boc nitrones **47** correspondantes et de les caractériser. Nous avons ensuite envisagé d'étudier leur réactivité vis-à-vis des réactifs organométalliques dans le but de préparer des *N*-Boc hydroxylamines **48**, facilement transformables en *N*-hydroxylamines primaires **49** ou en composés aminés **45** (Schéma 123).

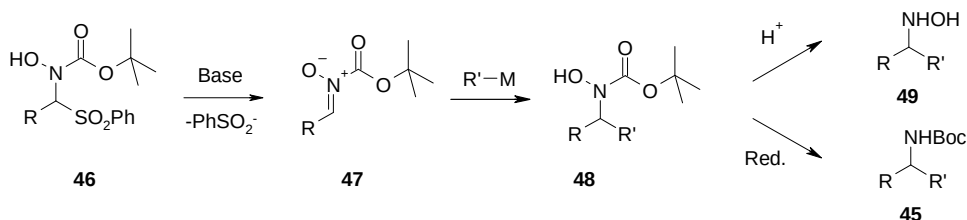


Schéma 123

En particulier, nous avons envisagé d'étudier la réactivité du (phénylsulfonyl)alkyl-*N*-hydroxycarbamate de *tert*-butyle **46g** dérivant du *N*-(Boc)aminoacétaldéhyde vis-à-vis de bromures d'indolylmagnésium **50** dans le but de préparer des *N*-hydroxylamines indoliques β -aminées **51** : En effet, ces composés feraient d'excellents précurseurs des 1,2-diamines indoliques **21** en particulier bromées en 5' ou 6', que nous avons utilisé comme intermédiaires de synthèse d'alcaloïdes indoliques bio-actifs comme décrits dans le chapitre 1 (Schéma 124).

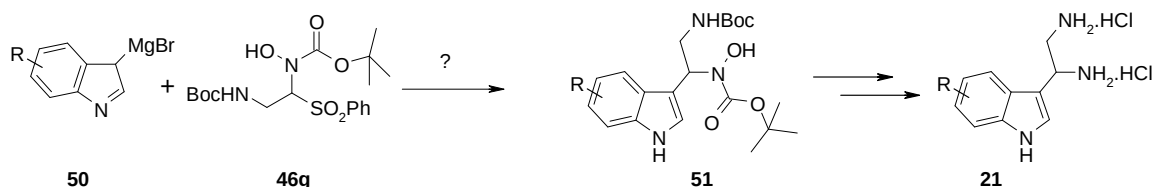


Schéma 124

B. Préparation des précurseurs de *N*-Boc nitrones : Les (phénylsulfonyl)alkyl-*N*-hydroxycarbamates de *tert*-butyle

Les (phénylsulfonyl)alkyl-*N*-hydroxycarbamates de *tert*-butyle **46**, que nous désignerons souvent par la suite par le terme général de "sulfones", sont de nouveaux composés. Rawson et Engberts¹⁸⁷ ont préparé des *N*-hydroxy-*N*-(sulfonylalkyl)benzamides par réaction d'aldéhydes avec de l'acide benzohydroxamique et du benzènesulfinate de sodium dans l'eau en présence d'acide formique. Par la suite, Pétrini et coll.^{178f} ont préparé les composés **43** dans le cadre de la synthèse des précurseurs de *N*-Boc imines par réaction d'un aldéhyde avec le carbamate de

¹⁸⁷ Rawson, G.; Engberts, J. B. F. N. *Tetrahedron* **1970**, 26, 5653.

tert-butyle et le benzenesulfinate de sodium en présence d'acide formique dans un mélange MeOH/H₂O (Schéma 125).

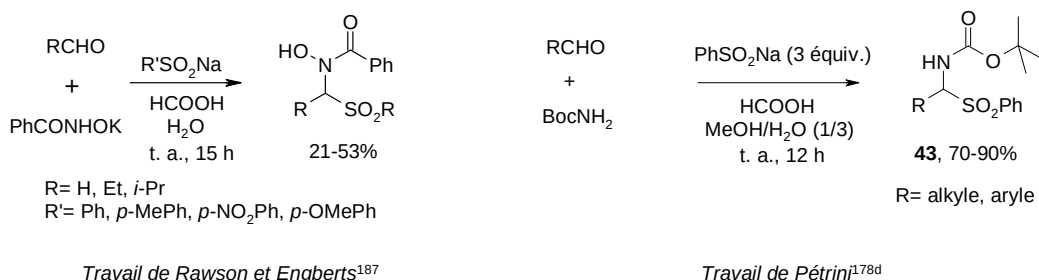


Schéma 125

Nous avons imaginé de préparer nos précurseurs **46** d'une façon similaire, à partir d'aldéhydes **17**, du *N*-hydroxycarbamate de *tert*-butyle et de benzenesulfinate de sodium. Nous les avons donc obtenus selon trois méthodes dérivant des travaux de Rawson et Pétrini. Dans la méthode A, nous avons mis en réaction des aldéhydes avec du *N*-hydroxycarbamate de *tert*-butyle¹⁸⁸ et du benzenesulfinate de sodium dans un mélange d'eau et de méthanol en présence d'acide formique. Après douze heures de réaction à température ambiante, les sulfones qui ont précipité dans le milieu réactionnel sont filtrées sur Büchner et recristallisées pour la plupart dans l'acétate d'éthyle. Pour certaines d'entre elles, il a été nécessaire de modifier la méthode pour augmenter le rendement. Certaines réactions ont donc été réalisées dans un mélange H₂O/THF (méthode B). Pour d'autres sulfones, nous avons utilisé une variante développée par Pétrini, qui consiste à faire réagir les aldéhydes dans le dichlorométhane en présence d'acide benzenesulfonique et de sulfate de magnésium anhydre (méthode C) (Schéma 126).

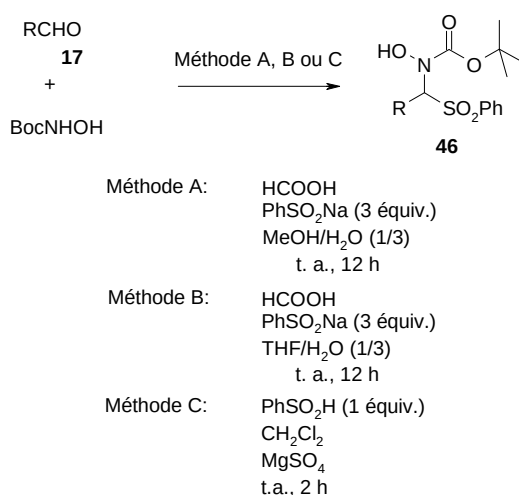


Schéma 126

¹⁸⁸ Ce réactif est commercial, mais cher. Sa préparation est décrite, mais il s'est avéré impossible de reproduire le mode opératoire décrit.

Les résultats obtenus sont décrits dans le *tableau 4* :

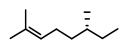
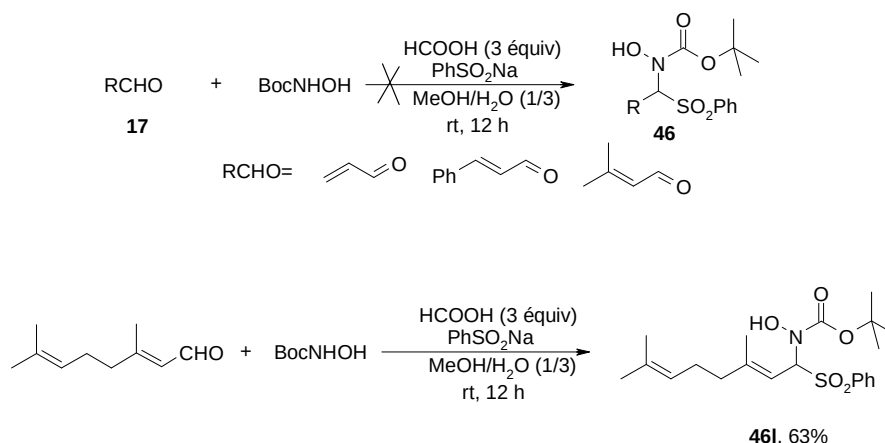
<i>Entrées</i>	<i>Composé</i>	<i>R</i>	<i>Rendements Méthode A</i>	<i>Rendements Méthode B</i>	<i>Rendements Méthode C</i>
1	46a	R = H	89%		
2	46b	R = CH ₃	60%	75%	
3	46c	R = CH ₂ CH ₃	80%		
4	46d	R = CH ₂ CH(CH ₃) ₂	99%	95%	69%
5	46e	R = CH ₂ CH ₂ Ph	75%		68%
6	46f	R = cyclohexyl	60%	91%	
7	46g	R = CH ₂ NHBoc	33%	60%	
8	46h	R = Ph	25%		90%
9	46i	R = 	76%		
10	46j	R = CH ₂ OBn	65%		
11	46k	R = Cyclohex-2-ényl	68%		

Tableau 4

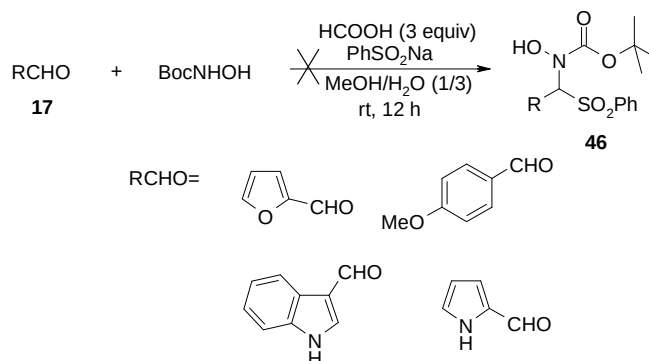
L'analyse des résultats montre qu'au moins une méthode permet dans chaque cas d'obtenir de bons rendements. Les sulfones **46** ont toutes été entièrement caractérisées.¹⁸⁹ Elles sont stables mais présentent l'inconvénient de ne pas pouvoir être purifiées par chromatographie sur colonne de gel de silice ou de florisil. Le seul moyen de purification est la recristallisation.

✓ Nous avons ensuite tenté de préparer des sulfones **46** α,β -insaturés. Nous avons testé le citral, l'acroléine, le cinamaldéhyde ou encore le 3-méthylbut-2-énal (*Schéma 127*). Malheureusement, les sulfones n'ont pas été formées excepté celle dérivant du citral **46i** obtenue avec un rendement brut de 63%. Cependant, elle n'a pas pu être purifiée et séparée de l'aldéhyde excédentaire.

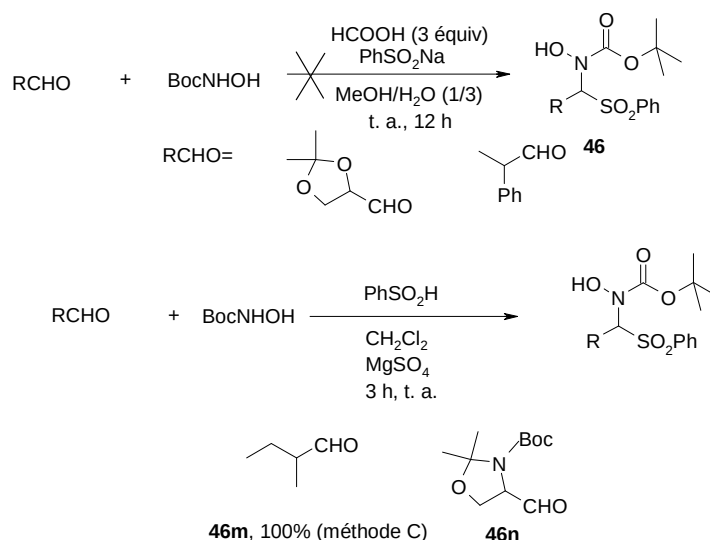
¹⁸⁹ Guinchard, X.; Vallée, Y.; Denis, J.-N. *Org. Lett.* **2005**, 23, 5147.



✓ Nous nous sommes intéressés à la synthèse de sulfones **46** dérivant d'aldéhydes hétéroaromatiques : le furfural, le pyrrol-2-carboxaldéhyde, l'indol-3-carboxaldéhyde ou encore l'anisaldéhyde. Ces essais n'ont pas aboutis (*Schéma 128*).

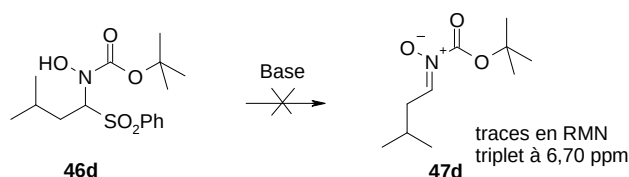


✓ Nous avons finalement tenté de préparer des sulfones **46** α -chirales, afin d'étudier la réactivité et la stéréosélectivité des *N*-Boc nitrones **47** α -chirales correspondantes vis-à-vis de réactifs organométalliques. Les essais ont été effectués avec le 2-méthylbutyraldéhyde, le 2-phénylpropionaldéhyde, le 2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-carbaldéhyde et l'aldéhyde de Garner. Ici encore, ils ont été peu probants (*Schéma 129*). Seule la sulfone **46m** dérivant du 2-méthylbutyraldéhyde a été obtenue quantitativement par la méthode C. Cependant, la sulfone restait contaminée par de l'aldéhyde. La sulfone **46n** issue de l'aldéhyde de Garner est également aisément obtenue par la méthode C mais elle n'a pas pu être purifiée.



C. Essais d'obtention des *N*-Boc nitrones

A partir de ces sulfones, nous avons tenté d'obtenir les *N*-Boc nitrones **47**, par élimination du groupement phénylsulfonyl par réaction avec une base. Dans cette optique, nous avons utilisé la sulfone dérivée de l'isovaléraldéhyde **46d**, facilement disponible comme substrat de départ. Nous l'avons mise en réaction avec du carbonate de potassium anhydre au reflux du THF, traitée par du *n*-butyllithium dans le THF à -78 °C, par du NaH dans le dichlorométhane ou encore par le 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène (DBU) dans le THF ou la triéthylamine dans le THF sans pouvoir isoler et caractériser la nitrone souhaitée. Les spectres RMN ¹H des bruts réactionnels présentaient très souvent un triplet centré à 6,70 ppm, signal pouvant correspondre à celui du CH=N de la *N*-Boc nitrone **47d**. Cependant, toutes les tentatives de purification par chromatographie sur gel de silice ou sur florisil se sont soldées par des échecs (Schéma 130).



D. Réactions de cycloadditions 1,3-dipolaires

Nous avons pensé que les *N*-Boc nitrones **47** étaient instables et qu'elles ne pouvaient par conséquent pas être isolées. Nous avons dès lors décidé de prouver son existence en la piégeant

par un dipolarophile dans une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire. En effet, les nitrones sont connues pour leurs qualités de dipôles 1,3¹⁹⁰ et donc pour leur aptitude à subir des cyclisations 1,3-dipolaires avec les dipolarophiles adéquats tels que les oléfines ou les alcynes pour conduire respectivement à des isoxazolidines (I) ou des isoxazolines (II) (Schéma 131).¹⁹¹

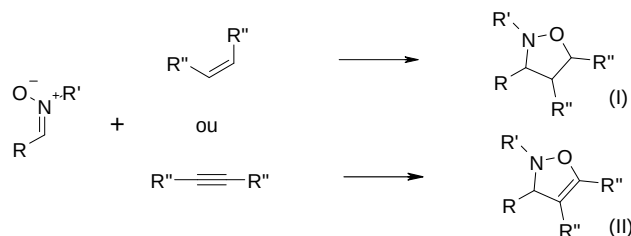


Schéma 131

Nous avons donc mis en réaction la sulfone modèle **46d** avec du carbonate de potassium dans le THF à 50 °C en présence d'acétylènedicarboxylate de diméthyle (DMAD), un dipolarophile couramment utilisé dans les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire. L'isoxazoline **52** a été isolée, après purification, avec un rendement de 65% montrant sans ambiguïté le passage de la réaction par l'intermédiaire *N*-Boc nitrone **47d** (Schéma 132).

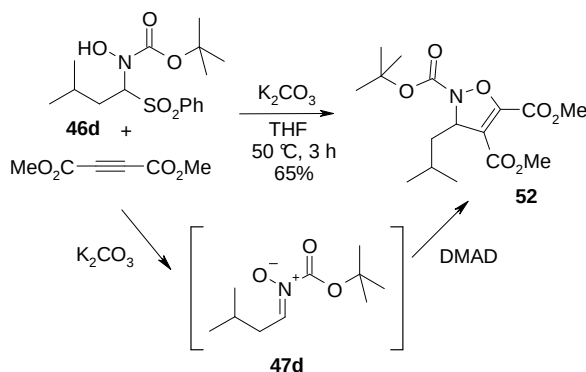


Schéma 132

¹⁹⁰ (a) Tuffariello, J. J., In *Cycloaddition Chemistry*, Padwa, A., Ed.; Wiley: New York, (1984); Vol. 2, p 83. (b) Breuer, E., In *Nitrones, Nitronates and Nitroxides*, Patai, S.; Rappoport, Z., Eds.; Wiley: Chichester, **1989**; p 245.

¹⁹¹ Pour des revues générales, voir: (a) Confalone, P. N.; Huie, E. M. *Org. React.* **1988**, 36, 1. (b) Frederickson, M. *Tetrahedron* **1997**, 53, 403. (c) Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 863. (d) Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2000**, 1449. (e) Adams, J. P.; Paterson, J. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3695. (f) Bates, R. W.; Sa-Ei, K. *Tetrahedron* **2002**, 58, 5957. (g) Adams, J. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2586.

E. Réactions avec les réactifs organométalliques

Cette réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire en milieu basique montre clairement que les *N*-Boc nitrones **47** sont générées *in situ* dans le milieu réactionnel avant de réagir avec le dipolarophile. Cependant, nous n'avons pu les isoler. Dans le cadre de l'étude de leur réactivité vis-à-vis des réactifs organométalliques, nous avons dès lors décidé de faire réagir les (phénylsulfonyl)alkyl-*N*-hydroxycarbamates de *tert*-butyle **46** avec deux équivalents de réactifs organométalliques afin d'accéder à des hydroxylamines propargyliques **53**, allyliques **54**, homoallyliques **55**, hétéroaromatiques **56** -dont indoliques **51**-, ou aromatiques **57** (Schéma 133).

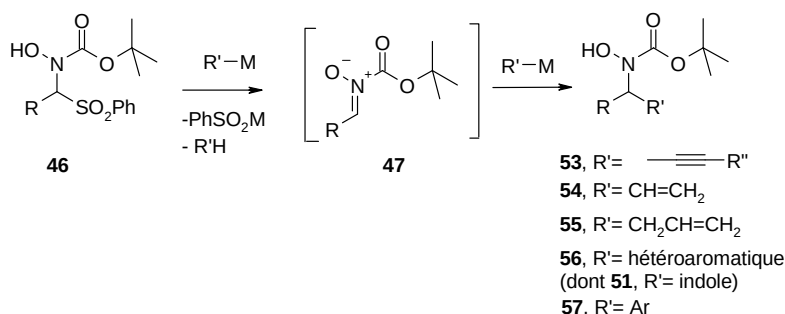


Schéma 133

1) Réaction de nitrones avec des réactifs organométalliques

Les réactions des *N*-benzylnitrones **58** avec les réactifs organométalliques ont fait l'objet de nombreuses études. En effet, elles conduisent à des *N*-hydroxylamines fonctionnalisées, intermédiaires de choix en synthèse organique.¹⁹² De nombreux nucléophiles organométalliques ont été additionnés, en particulier sur des nitrones α -chirales. Dans cette courte présentation, nous nous limiterons aux résultats les plus intéressants récemment recensés par Mérino,¹⁸⁴ à savoir l'addition stéréosélective de réactifs organométalliques sur des nitrones chirales α -oxygénées **58a** et α -aminées **58b**.

La réaction impliquant les nitrones chirales α -oxygénées **58a** a été particulièrement étudiée au laboratoire avec des alcynyllithiens, des 3-lithiopropiolates d'alkyle,¹⁹³ des allényllithiums,

¹⁹² (a) Smith, L. I. *Chem. Rev.* **1937**, 23, 193. (b) Hamer, J.; Macaluso, A. *Chem. Rev.* **1964**, 64, 473. (c) Torssell, K. B. G., *Nitrile Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis*, VCH: Weinheim, Germany, (1988).

¹⁹³ (a) Dagoneau, C.; Denis, J.-N.; Vallée, Y. *Synlett* **1999**, 602. (b) Patel, S. K.; Py, S.; Pandya, S. U.; Chavant, P.-Y.; Vallée, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 525. (c) Denis, J.-N.; Tchertchian, S.; Tomassini, A.; Vallée, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5503.

des hétérocycles lithiés, des réactifs de Grignard ou encore des α -alcoxyanions stabilisés.¹⁹⁴ Il a été observé que la diastéréosélectivité de la réaction pouvait être parfaitement contrôlée en fonction de la nature de l'acide de Lewis additionné ou non dans le milieu réactionnel. En effet, l'ajout de bromure de zinc, de bromure de magnésium ou encore de triflate de triméthylsilylène permettait d'obtenir le produit *syn*. Inversement, l'addition de chlorure de diéthylaluminium, d'étherate de trifluoroborane ou de tétrachlorure de titane permettait d'obtenir le produit *anti* (Schéma 134).

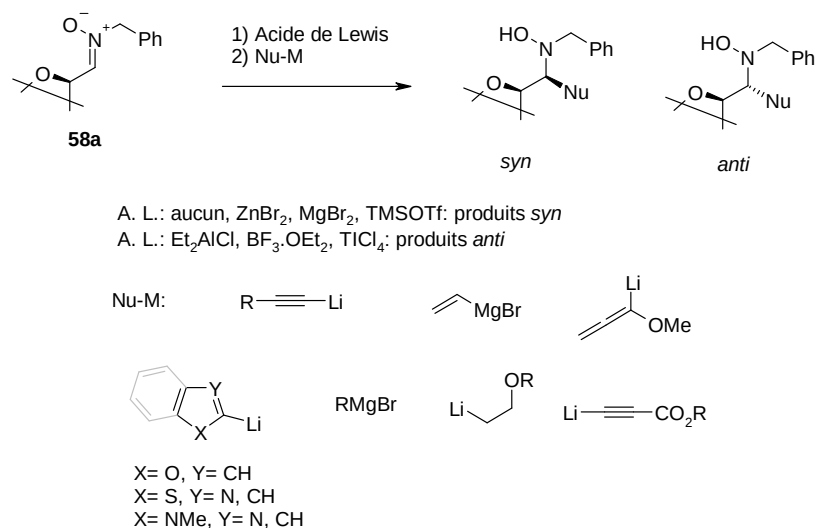


Schéma 134

La réaction des mêmes réactifs organométalliques avec les nitrones α -aminées **58b** a conduit aux *N*-hydroxylamines correspondantes avec de bonnes diastéréosélectivités. Cependant, dans ces cas, la diastéréosélectivité de l'addition ne dépend pas de l'acide de Lewis introduit dans le milieu, mais de la nature de la protection de l'azote en position α de la nitrone. Si l'azote est diprotégé ou impliqué dans un cycle, c'est le produit *syn* qui est obtenu. Si l'azote est monoprotégé, seul le produit *anti* se forme (Schéma 135).

¹⁹⁴ (a) Merino, P.; Franco, F. L.; Merchan, P.; Tejero, T. *Synlett* **2000**, 442. (b) Lombardo, M.; Trombini, C. *Synthesis* **2000**, 759.

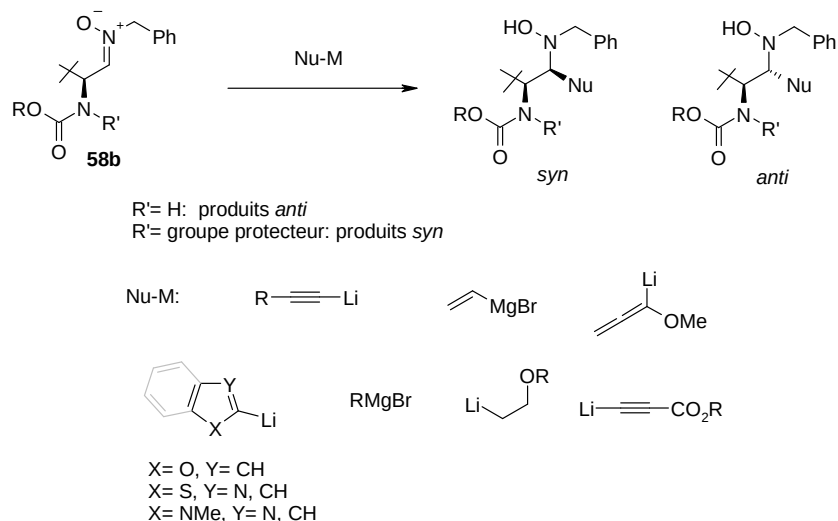


Schéma 135

Certaines de ces réactions ont par la suite été impliquées dans des synthèses de produits biologiquement actifs, tels que la vigabatrine,¹⁹⁵ le PM 94128,¹⁹⁶ le A 315675¹⁹⁷ ou encore des pyrrolinones¹⁹⁸ des nucléotides modifiés¹⁹⁹ ou encore des aminoacides modifiés.²⁰⁰

2) Réaction avec les alcynyllithiens

a) Préparation des *N*-hydroxylamines propargyliques

Nous avons, dans un premier temps, fait réagir les (phénylsulfonyl)alkyl-*N*-hydroxycarbamates de *tert*-butyle **46** avec deux équivalents d'alcynyllithiens. Dès les premiers essais, les produits **53** ont été obtenus avec de bons rendements. Les meilleures conditions opératoires que nous ayons trouvées sont les suivantes : le lithien est généré à -78 °C par réaction de l'alcyne avec du *n*-butyllithium, puis la sulfone **46**, en solution dans le THF refroidi à cette température, est additionnée. Après 30 minutes de réaction, le milieu réactionnel est plongé dans un bain de glace, la température atteignant doucement 0 °C. Après 90 min de réaction, une hydrolyse acide est réalisée au moyen d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium. Les *N*-hydroxylamines propargyliques **53** ainsi obtenues sont purifiées par chromatographie sur colonne de gel de silice. Nous avons ainsi synthétisé une

¹⁹⁵ Dagoneau, C.; Tomassini, A.; Denis, J.-N.; Vallée, Y. *Synthesis* **2001**, 1, 150.

¹⁹⁶ Patel, S. K.; Murat, K.; Py, S.; Vallée, Y. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4081.

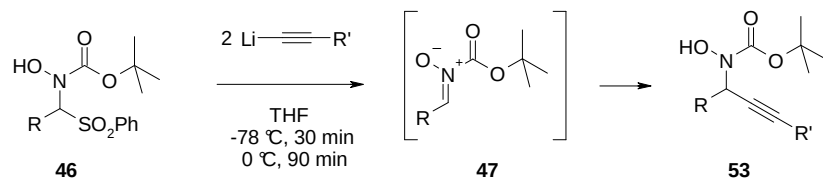
¹⁹⁷ Hanessian, S.; Bayrakdarian, M.; Luo, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4716.

¹⁹⁸ Merino, P.; Castillo, E.; Franco, S.; Merchan, F. L.; Tejero, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1759.

¹⁹⁹ Voir par exemple: (a) Dondoni, A.; Junquera, F.; Merchan, F. L.; Merino, P.; Tejero, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9439. (b) Dondoni, A.; Junquera, F.; Merchan, F. L.; Merino, P.; Tejero, T. *Chem. Commun.* **1995**, 2127. (c) Dondoni, A.; Franco, S.; Junquera, F.; Merchan, F. L.; Merino, P.; Tejero, T. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5497.

²⁰⁰ Voir par exemple: (a) Merino, P.; Castillo, E.; Franco, S.; Merchan, F. L.; Tejero, T. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2371. (b) Merino, P.; Castillo, E.; Franco, S.; Merchan, F. L.; Tejero, T. *Tetrahedron* **1998**, 54, 12301.

collection d'hydroxylamines propargyliques **53** de structures originales avec en général d'excellents rendements (Schéma 136 et Tableau 5).¹⁸⁹



<i>N</i> -Hydroxylamines	<i>R</i>	<i>R'</i>	Rendements
53a	CH ₃	Ph	83%
53b	CH ₃	CH(OCH ₂ CH ₃) ₂	85%
53c	CH ₂ CH ₃	Ph	85%
53d	CH ₂ CH ₃	<i>n</i> -C ₄ H ₉	56%
53e	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	Ph	85%
53f	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	<i>n</i> -C ₄ H ₉	61%
53g	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ OCH ₃	87%
53h	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	Cyclohexène-1-yl	75%
53i	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	Si(CH ₃) ₃	62%
53j	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH(OCH ₂ CH ₃) ₂	67%
53k	CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	80%
53l	CH ₂ CH ₂ Ph	<i>n</i> -C ₄ H ₉	63%
53m	CH ₂ CH ₂ Ph	Cyclohexène-1-yl	75%
53n	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	Ph	92%
53o	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	CH(OCH ₂ CH ₃) ₂	71%
53p	CH ₂ NHBoc	Ph	52% (87%) ^a
53q	CH ₂ NHBoc	CH(OCH ₂ CH ₃) ₂	57% (83%) ^a
53r		Ph	83% ^b
53s		CH ₂ OCH ₃	63% ^b
^a 3 équiv. d'alcynyllithien ^b rd (50/50)			

Tableau 5

Le remplacement du THF par le toluène ou l'éther n'a pas augmenté les rendements. De plus, la majorité des sulfones **46** sont insolubles dans l'éther et moyennement solubles dans le toluène, limitant considérablement leur utilisation dans ces solvants. L'addition inverse, à savoir l'addition du lithien sur la sulfone, n'a pas permis d'augmenter les rendements. L'influence de la température a également été étudiée. Lorsque la réaction est mise en route à -78 °C et si la température n'est pas par la suite ramenée à 0 °C, seuls des produits de dégradation sont obtenus. Nous supposons que la déprotonation de la sulfone a lieu à -78 °C, mais il semble que la nitrone **47** n'est pas générée à cette température. Il est donc nécessaire de la remonter pour qu'il y ait réaction.

Cette réaction est assez générale. En effet, il a été possible d'obtenir de nombreux composés **53** avec des alcynes fonctionnalisés par un aromatique, un éther, un acétal, un silane ou encore une oléfine. La gamme des produits obtenus est donc très variée. Certains, tel que le composé **53q**, sont très fonctionnalisés (deux fonctions amines dont une hydroxylamine, une triple liaison et un acétal).

b) Transformations chimiques des hydroxylamines propargyliques

Nous avons ensuite valorisé cette nouvelle méthodologie par la réalisation de transformations chimiques classiques sur ces substrats. Notre choix s'est porté sur la cyclisation des *N*-hydroxylamines propargyliques en isoxazoline **58**, la déprotection du groupement Boc pour accéder à une *N*-hydroxylamine propargylique primaire **49** et enfin la réduction la liaison N-O et/ou de la triple liaison pour accéder à des amines propargyliques **59** et/ou allyliques **60** (Schéma 137).

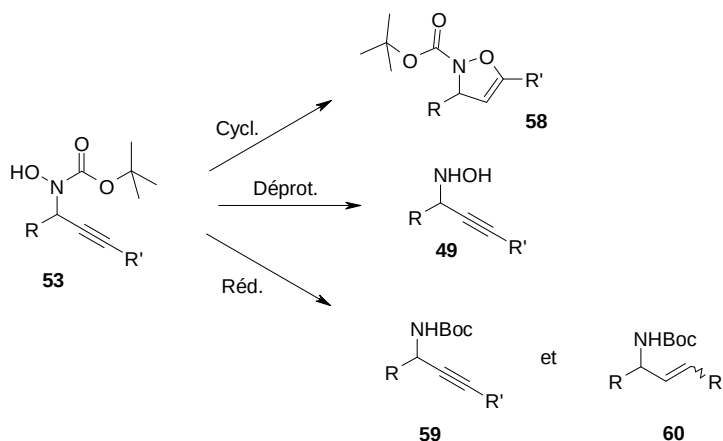


Schéma 137

i. Cyclisation pallado-catalysée

La réaction d'hydroxylamines propargyliques par cyclisation pallado-catalysée est un moyen de préparation efficace d'isoxazoline (ou 2,3-dihydroisoxazoles) correspondantes, au même titre que la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre une nitronne et un composé acétylénique. Cependant, cette méthode est plus régiosélective, car elle permet d'éviter la formation d'isomères parfois inévitable lors de la cycloaddition 1,3-dipolaire.¹⁹¹

✓ Cette réaction de cyclisation d'hydroxylamines propargyliques en isoxazoline a deux précédents dans la littérature. Stoner et coll. ont, en 1997, utilisé l'acétate de palladium pour effectuer la cyclisation pallado-catalysée d'hydroxyurées propargyliques **61** (Schéma 138).²⁰¹

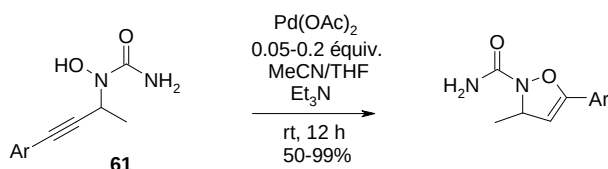


Schéma 138

✓ Carreira et coll. ont réalisé des cyclisations catalysées par le diiodure de zinc²⁰² pour préparer des isoxazoline **62** avec d'excellents rendements (Schéma 139).

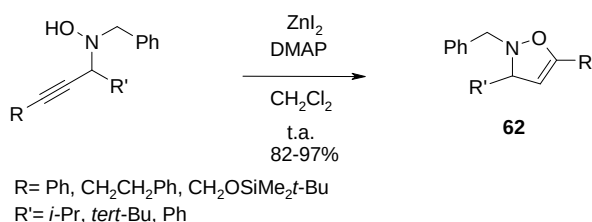


Schéma 139

Nous avons utilisé les conditions de Stoner pour réaliser la cyclisation pallado-catalysée de la *N*-hydroxylamine propargylique **53e** : l'isoxazoline **58a** correspondante a été obtenue avec un rendement de 85% (Schéma 140).¹⁸⁹

²⁰¹ Stoner, E. J.; Roden, B. A.; Chemburkar, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4981.

²⁰² Aschwanden, P.; Frantz, D. E.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2331.

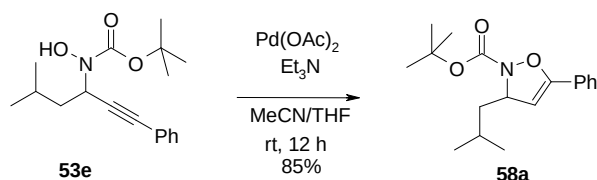


Schéma 140

ii. Déprotection de l'hydroxylamine

Nous avons ensuite étudié la réaction de déprotection des *N*-Boc *N*-hydroxylamines propargyliques **53** en *N*-hydroxylamines primaires **49**. De nombreux articles décrivent la préparation de *N*-hydroxylamines propargyliques, mais les *N*-hydroxylamines propargyliques primaires **49** n'ont été décrites que récemment.²⁰³

Carreira a préparé ces nouveaux intermédiaires de synthèse par réaction d'addition d'alcynylzinciques sur des nitrones²⁰⁴ chirales protégées par un dérivé de sucre. Il a ainsi obtenu les *N*-hydroxylamines propargyliques avec de bons rapports diastéréoisomériques. Ces dernières ont ensuite été déprotégées avec les chlorhydrates d'hydroxylamine ou d'hydrazine pour accéder aux *N*-hydroxylamines propargyliques primaires **49** sous forme énantio pure (Schéma 141).

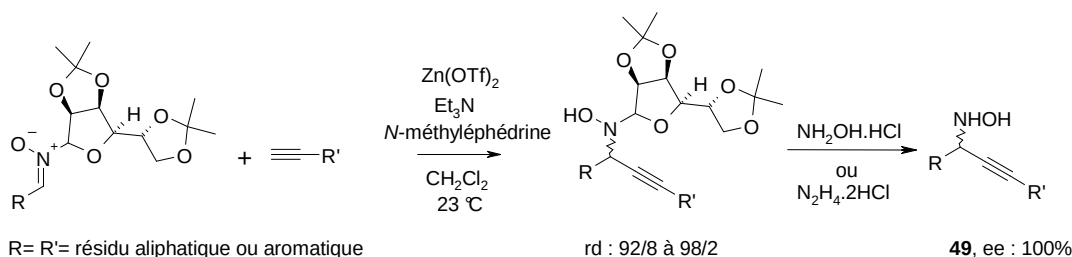


Schéma 141

Nous avons, pour notre part, utilisé l'acide chlorhydrique sec dans le méthanol pour éliminer le groupement Boc du composé **53g**. Après traitement basique et purification, nous avons obtenu quantitativement l'hydroxylamine propargylique primaire **49a** (Schéma 142).

²⁰³ (a) Fassler, R.; Franz, D. E.; Oetiker, J.; Carreira, E. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3054. (b) Knight, D.; Leese, M. P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2593.

²⁰⁴ Pour la réaction générale d'addition d'alcynylzinciques sur des nitrones, voir : Frantz, D. E.; Fassler, R.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11245.

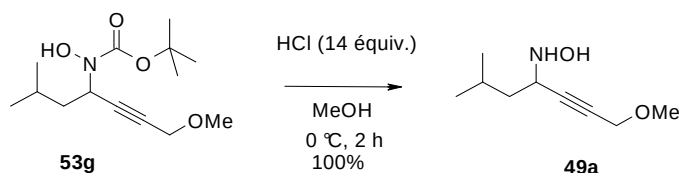


Schéma 142

Cette méthode constitue la troisième méthode de synthèse de ce type de composés rapportée dans la littérature.¹⁸⁹

iii. Réduction

Enfin, nous avons montré que les *N*-Boc *N*-hydroxylamines propargyliques **53** pouvaient être également de bons précurseurs de produits aminés. Nous avons donc mis en oeuvre la réduction de la liaison N-O par le diiodure de samarium. Celui-ci a été utilisé au laboratoire par Géraldine Masson pour réduire la liaison N-OH *in situ*, directement après un couplage réducteur induit par le diiodure de samarium entre une nitronne et un acrylate.²⁰⁵

Les essais de réduction ont été effectués sur l'hydroxylamine propargylique **53g** que nous avons utilisé comme modèle. Nous avons constaté que le nombre d'équivalents jouait un rôle important dans cette réaction. La réduction de la liaison N-O a nécessité 2,7 équivalents de diiodure de samarium en présence d'eau soigneusement dégazée. Nous avons ainsi obtenu l'amine propargylique **59** avec 73% de rendement. En additionnant 5 équivalents de SmI₂, nous avons réduit la liaison N-O et la triple liaison, conduisant à l'amine α,β -éthylénique *Z* **60** correspondante avec 57% de rendement (Schéma 143).¹⁸⁹

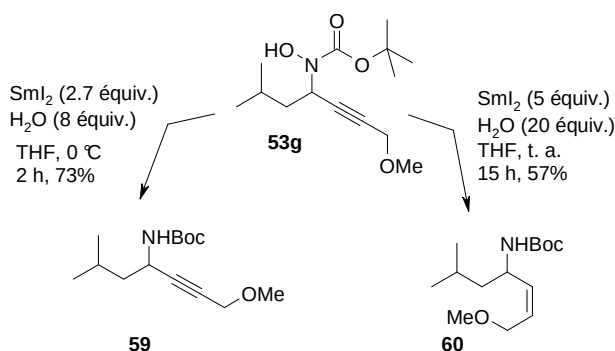


Schéma 143

²⁰⁵ Masson, G.; Cividino, P.; Py, S.; Vallée, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 2265.

3) Réactions avec les réactifs de Grignard

Nous nous sommes ensuite intéressés à la réactivité des (phénylsulfonyl)alkyl-*N*-hydroxycarbamates de *tert*-butyle **46** vis-à-vis des réactifs de Grignard, en particulier des bromures de vinyle et d'allylmagnésium. L'intérêt de cette étude réside dans le fait que, parmi les réactifs organométalliques, ces deux magnésiens occupent une place particulièrement importante en raison de leur grande réactivité et leurs applications synthétiques.

a) Bromure de vinylmagnésium

Nous avons recherché les meilleures conditions expérimentales pour obtenir les *N*-hydroxylamines allyliques **54** à partir de la sulfone **46d** et du bromure de vinylmagnésium. Nous avons effectué l'étude de cette réaction dans le toluène, le dichlorométhane ou encore le THF en faisant varier la température et le nombre d'équivalents du réactif organométallique. Les résultats significatifs sont résumés dans le schéma suivant (Schéma 144) :

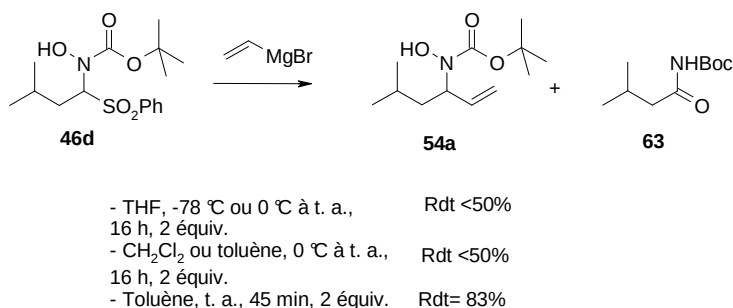


Schéma 144

Lorsque la réaction est effectuée dans le THF à -78 °C ou à 0 °C, ou dans le CH₂Cl₂ et le toluène à 0 °C ou à température ambiante, nous avons systématiquement observé la formation de l'amide **63** à côté de l'hydroxylamine allylique attendue **54a**. Sa formation peut être rationalisée par le mécanisme suivant : la nitronne générée **47d** est en équilibre avec la forme oxaziridine, qui se réarrange, avec transfert d'hydrure pour donner l'amide **63** (Schéma 145).

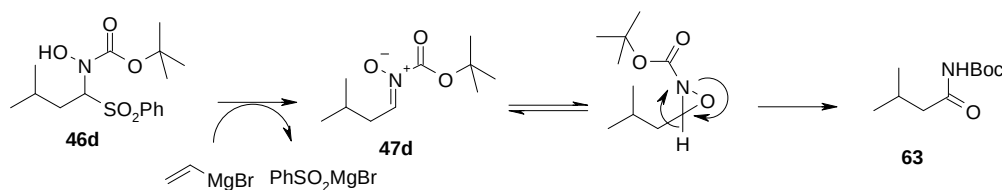


Schéma 145

Lorsque cette réaction est réalisée avec 2 équivalents de bromure de vinylmagnésium dans le toluène à température ambiante, le produit souhaité **54a** est obtenu avec un rendement de 83%.

L'application de ces conditions expérimentales à la sulfone **46g**, mais en utilisant 3 équivalents de réactif organométallique en raison de la présence du groupe NHBoc, a permis d'obtenir l'hydroxylamine allylique **54b** avec un rendement de 71%. Nous n'avons pas observé la formation de l'amide dans ces conditions expérimentales (Schéma 146).

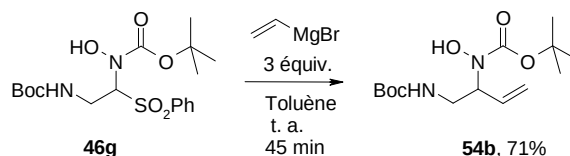


Schéma 146

b) Bromure d'allylmagnésium

Nous avons ensuite fait réagir le bromure d'allylmagnésium dans les mêmes conditions expérimentales que celles utilisées avec le bromure de vinylmagnésium. Nous avons observé par RMN ^1H la formation de la vinylsulfone **64** dans chaque essai effectué. L'addition d'un troisième équivalent du réactif organométallique a permis d'obtenir l'hydroxylamine homoallylique **55a** avec un rendement de 50% (Schéma 147).

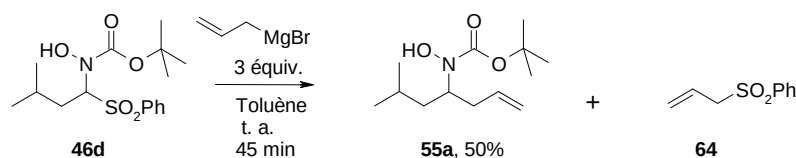


Schéma 147

c) Bromure de 2-thiénylmagnésium

Nous nous sommes ensuite intéressés à l'étude de la réactivité de réactifs de Grignard aromatiques et hétéroaromatiques vis-à-vis des sulfones **46**. En effet, les noyaux aromatiques et hétéroaromatiques sont des motifs fréquemment présents dans les produits présentant une activité biologique.

Les premiers essais ont été effectués avec le bromure de 2-thiénylmagnésium, qui est commercial. Ainsi, la réaction des sulfones **46** avec deux équivalents du réactif de Grignard, dans le toluène à température ambiante a conduit aux *N*-hydroxylamines thiophéniques **56a-e** avec de bons rendements. La réaction impliquant la sulfone β -aminée **46g** a nécessité l'ajout d'un troisième équivalent de Grignard (Schéma 148).

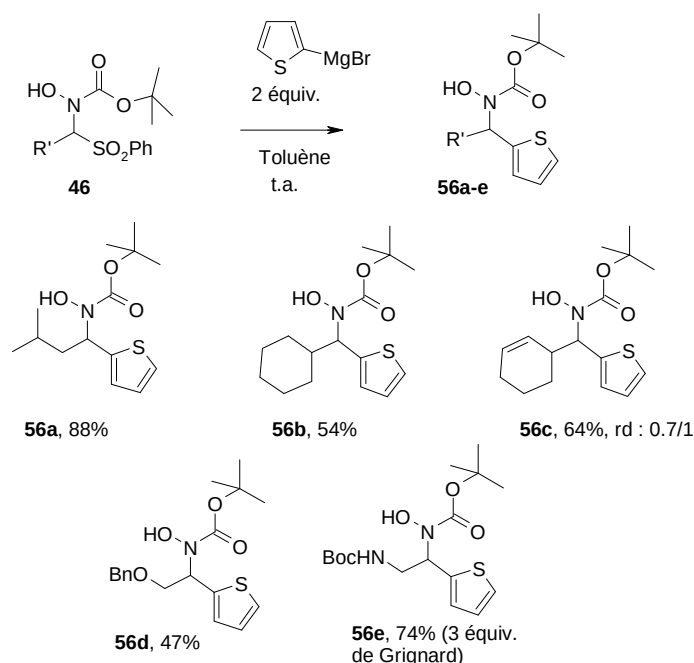


Schéma 148

En particulier, nous avons effectué la réaction sur la sulfone chirale **46m**. Un mélange de diastéréoisomères a été obtenu dans un rapport diastéréoisomérique est de 0,7/1 (évalué par DEPT 120).

d) Bromure de 2-furylmagnésium

Nous avons ensuite étudié la réaction de la sulfone **46d** avec le bromure de 2-furylmagnésium. Il a été préparé selon une procédure décrite par Jung et coll.,²⁰⁶ par métallation du furane avec le *n*-butyllithium à 0 °C dans l'éther de diéthyle en présence de tétraméthyléthylènediamine (TMEDA) suivi d'une transmétallation par l'éthérate de bromure de magnésium.²⁰⁶ Le Grignard ainsi préparé a été mis en réaction avec la sulfone **46d** dans les conditions classiques. Pour pallier aux problèmes de solubilité des sulfones dans le toluène, nous avons constaté que l'ajout de THF comme co-solvant du toluène (1:5) permettait de faciliter la dissolution. La solution de sulfone **46d** a donc été additionnée à la suspension d'organométallique dans l'éther à température ambiante. Nous avons ainsi obtenu l'hydroxylamine furanique **56f** avec 86% de rendement (Schéma 149).

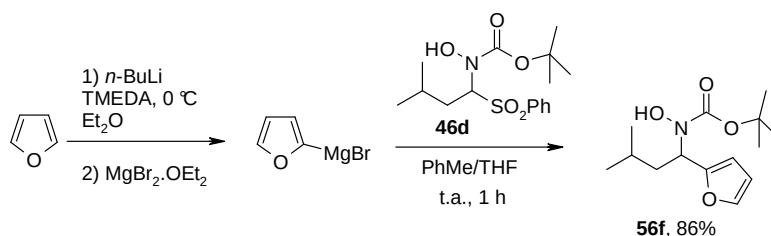


Schéma 149

e) Bromure de 2-benzothiénylmagnésium : préparation du zileuton

Nous avons alors étudié la réactivité du bromure de 2-benzothiénylmagnésium vis-à-vis des sulfones **46b** et **46g**. Le magnésien est préparé par réaction du benzothiophène avec le *n*-butyllithium dans l'éther diéthylique à température ambiante suivi de la réaction du lithien obtenu avec l'éthérate de bromure de magnésium.¹⁴⁶ L'addition de la solution de sulfone dans un mélange THF/Toluène (1/5) à la suspension de magnésien obtenue a conduit aux *N*-hydroxylamines benzothiophéniques **56g** et **56h** (Schéma 150).

²⁰⁶ Jung, M. E.; Gervay, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 224.

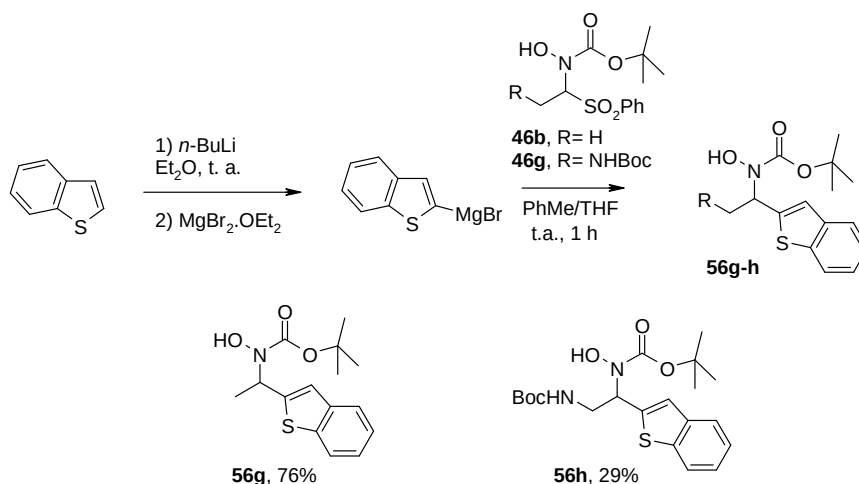


Schéma 150

Afin de valoriser cette réaction, l'hydroxylamine benzothiophénique **56g** a été engagée dans la synthèse du zileuton **65**. Ce composé fait partie de la classe des *N*-hydroxyurées, connue pour être des inhibiteurs de la 5-lipoxygénase, une enzyme impliquée dans la synthèse des leukotriènes, molécules impliquées dans les mécanismes d'inflammation, l'allergie, le psoriasis et l'asthme. Le zileuton est le premier inhibiteur sélectif de cette enzyme à montrer une réelle efficacité dans le traitement de l'asthme. Il a été préparé à plusieurs reprises, sous forme racémique^{146,207} ou énantiopure.²⁰⁸ Dans la synthèse de Basha et coll.,^{208c,146} l'étape-clef est l'addition du bromure de 2-benzothiénylmagnésium sur une nitrone chirale protégée par un dérivé du mannose. L'hydroxylamine obtenue sous forme énantiopure est déprotégée *in situ* et mise en réaction avec du cyanate de potassium pour générer le *R*-(-)-zileuton **65a** (Schéma 151).

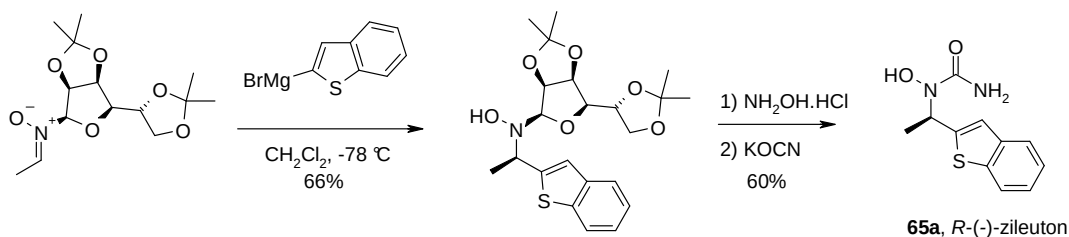


Schéma 151

Le *S*-(+)-zileuton **65b**,^{208c} quant à lui, a été préparé selon la stratégie inverse. La nitrone a été préparée à partir de l'hydroxylamine dérivée du mannose et du benzothiophène-2-carboxaldéhyde. L'addition du bromure de méthylmagnésium sur la nitrone a

²⁰⁷ Kolasa, T.; Brooks, D. W. *Synthetic Commun.* **1993**, 23, 743.

²⁰⁸ (a) Hsiao, C.-N.; Kolasa, T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2629. (b) Rohloff, J. C.; Alfredson, T. V.; Schwartz, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1011. (c) Basha, A.; Henry, R.; McLaughlin, M. A.; Ratajczyk, J. D.; Wittenberger, S. J. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6103.

conduit à l'énantiomère *S* de l'hydroxylamine, qui a ensuite été transformée en *S*-(+)-zileuton **65b** par déprotection de l'azote suivi de la réaction avec l'isocyanate de triméthylsilyle (Schéma 152).

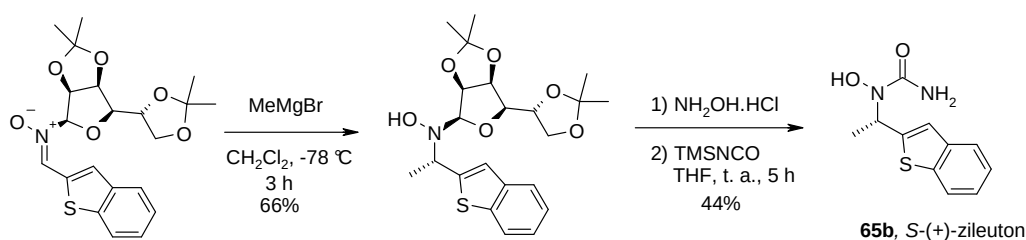


Schéma 152

Dans le cadre de notre synthèse, nous avons éliminé le groupement Boc de l'hydroxylamine benzothiophénique **56g** obtenue par réaction de HCl 8% dans le méthanol, dans les conditions de Mérino.¹³⁵ Nous avons obtenu l'hydroxylamine primaire **49b**, qui a ensuite été mise en réaction avec l'isocyanate de triméthylsilyle pour donner le zileuton racémique **65**. Il a été préparé avec un rendement global de 32% en 4 étapes à partir de l'acétaldéhyde (Schéma 153).

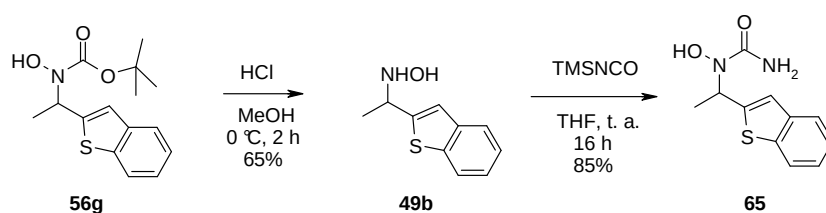


Schéma 153

f) Bromures de 3-indolylmagnésium

La réaction de la sulfone **46g** avec des noyaux indoliques métallés nous intéresse particulièrement. En effet, elle pourrait permettre d'accéder à des *N*-hydroxylamines indoliques β -aminées **51**, protégées par des groupements Boc sur les deux azotes, que l'on pourrait facilement déprotéger en milieu acide, après réduction de la liaison N-O, pour conduire aux chlorures de 1,2-diamines indoliques correspondants **21**. Celles-ci pourraient être de meilleurs précurseurs des 1,2-diamines indoliques que les *N*-benzylhydroxylamines indoliques **11** préparées dans le chapitre 1 (Schéma 154).

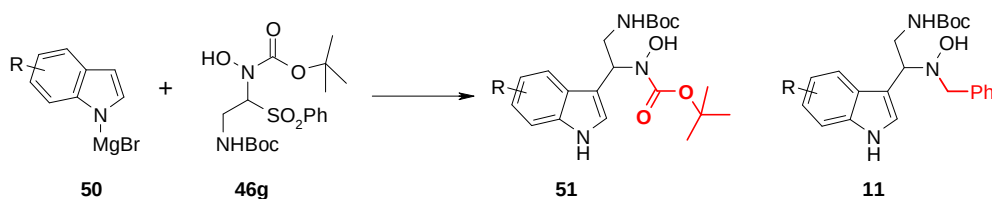


Schéma 154

Il nous fallait tout d'abord disposer des réactifs indoliques organométalliques **50**. Ceux-ci sont facilement préparés par réaction du noyau indolique avec une base. Les études montrent que la métallation a lieu sur l'azote, mais que l'espèce organométallique peut transposer la charge négative sur la position 3 de l'indole, rendant ainsi cette position nucléophile et basique. Ce processus dépend essentiellement de la nature du métal et de la polarité du solvant. Ainsi, un noyau indolique métallé par réaction avec de l'hydruure de potassium ou de sodium sera alkylé majoritairement sur l'azote. Inversement, un noyau indolique métallé par un organolithium ou un réactif de Grignard réagira avec un électrophile de façon prépondérante en position 3, puis éliminera un proton pour se ré-aromatiser (Schéma 155).¹⁰²

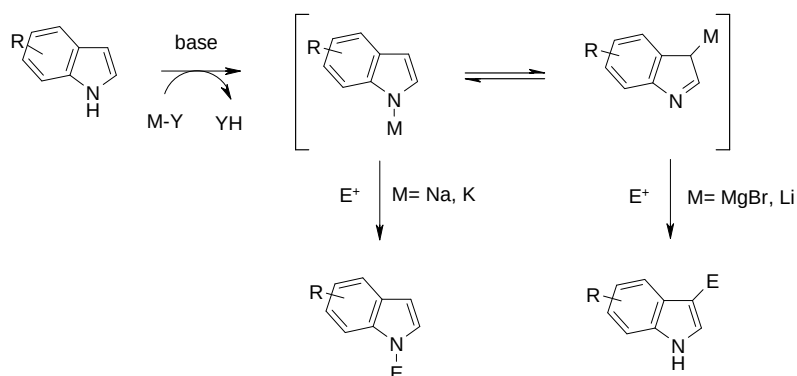


Schéma 155

Nous avons préparé les bromures de 3-indolylmagnésium **50** par réaction des noyaux indoliques avec le bromure de méthylmagnésium dans le THF à -78 °C (Schéma 156).²⁰⁹

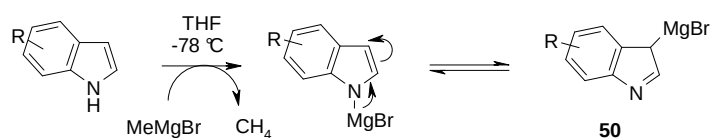


Schéma 156

²⁰⁹ Voir par exemple : Bodwell, G. J.; Li, J. *Org. Lett.* **2002**, 4, 127.

Nous avons ensuite entrepris l'étude de la réaction entre ces réactifs organométalliques et la sulfone α -aminée **46g**. Nous avons obtenu les *N*-hydroxylamines indoliques avec de bons rendements, par réaction entre la sulfone **46g** et trois équivalents des indoles métallés **50**, en utilisant la procédure suivante : une solution de sulfone **46g** dans le THF refroidie à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ est additionnée à une solution de bromure de 3-indolylmagnésium dans le THF également refroidi à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Après 5 minutes, la température du cryostat est alors réglée sur $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ et la température remonte très doucement au cours de la nuit. Les *N*-hydroxylamines **51** ont été obtenues avec des rendements qui s'échelonnent de 75 à 92%. Seul le composé **51e** s'est formé avec 38% de rendement. Celui-ci devrait pouvoir être optimisé. Il est à noter que nous n'avons pas observé de coupure de la liaison C-Br lors de la formation des bromures de 3-indolylmagnésium (Schéma 157).

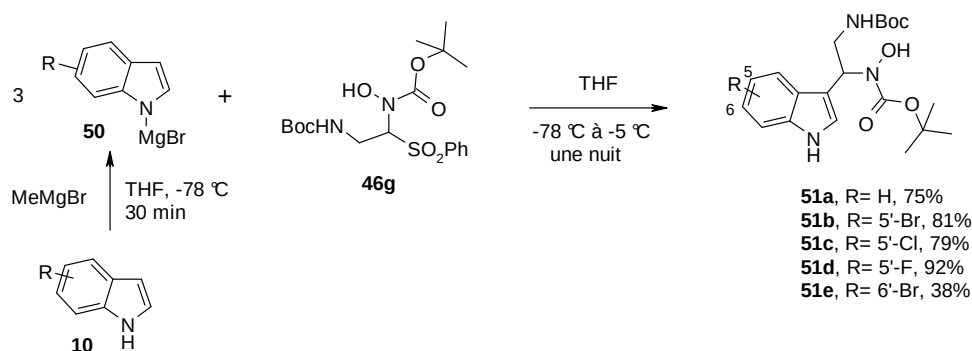


Schéma 157

L'intérêt majeur de cette méthodologie réside dans le fait qu'elle permet d'accéder aux *N*-hydroxylamines indoliques **51** 5'- et 6'-bromées qui pourront facilement être transformées en 1,2-diamines indoliques **21** par réduction de la liaison N-O puis élimination des groupements Boc en milieu acide. Ainsi, les *N*-hydroxylamines indoliques **51** ont été réduites par réaction avec le diiodure de samarium en présence d'eau dans le THF à température ambiante, ce qui a conduit aux 1,2-diamines indoliques **66**, que nous avons déprotégées par réaction avec l'acide chlorhydrique 8% dans le méthanol pour accéder aux 1,2-diamines indoliques **21**. Cependant, cette déprotection s'est avérée plus difficile que prévu. Cette réaction est actuellement en cours d'optimisation (Schéma 158).

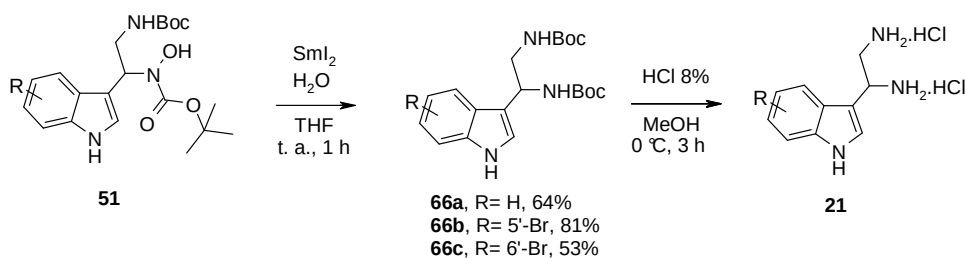


Schéma 158

Nous avons montré que la *N*-hydroxylamine indolique **51b** pouvait également conduire quantitativement à la 1-*N*-(hydroxy)-1,2-diamine indolique **32a** par déprotection concomitante des deux groupements Boc avec l'acide chlorhydrique 8% dans le méthanol avec un rendement quantitatif (Schéma 159).

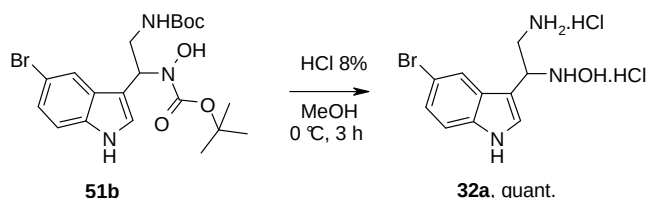


Schéma 159

g) Bromures d'arylmagnésium

Enfin, nous avons étudié la réactivité des (phénylsulfonyl)alkyl-*N*-hydroxycarbamates de *tert*-butyle **46** vis-à-vis de bromures d'arylmagnésium. Nous avons ainsi préparé les bromures de *p*-tolylmagnésium et de *p*-méthoxyphénylmagnésium par réaction du magnésium avec les bromures aromatiques correspondants. Le premier a été préparé dans l'éther diéthylique et le second dans le THF à température ambiante. Nous avons ensuite fait réagir les deux sulfones **46d** et **46g** dans un mélange de THF/toluène (1/5) à température ambiante et nous avons obtenu les *N*-hydroxylamines correspondantes **57** avec des rendements allant de 55 à 97% (Schéma 160).

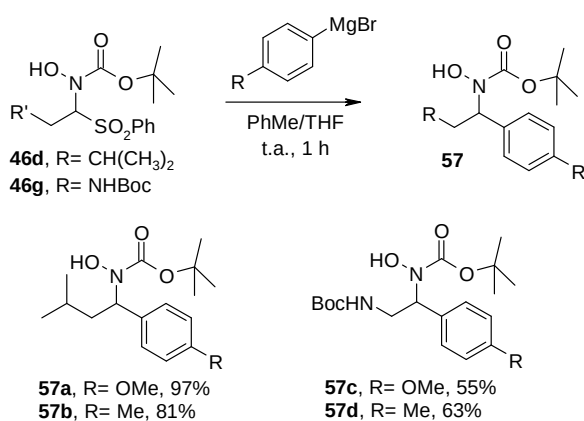


Schéma 160

F. Conclusion

Au cours de ce travail, nous avons préparé une nouvelle famille de molécules, les (phénylsulfonyl)alkyl-*N*-hydroxycarbamates de *tert*-butyle **46** à partir d'aldéhydes simples **18**. Ces composés sont de bons précurseurs des *N*-Boc nitrones **47**, la première classe de nitrones portant un groupement électroattracteur sur l'azote. Ces *N*-Boc nitrones sont instables et n'ont pas pu être isolées. Cependant, nous avons montré leur existence comme intermédiaires réactionnels par une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire avec le DMAD conduisant à l'adduit **52** correspondant.

Nous avons ensuite étudié la réactivité de ces sulfones **46** vis-à-vis de divers réactifs organométalliques : les alcynyllithiens, les bromures de vinyl- et d'allylmagnésium, les bromures de 2-thiényl-, 2-furyl et 2-benzothiénylmagnésium, les bromures de 3-indolylmagnésium et les bromure d'arylmagnésium. En utilisant deux ou trois équivalents de réactif organométallique selon la nature de la sulfone et/ou de l'organométallique, il a été possible d'accéder à des *N*-hydroxylamines *N*-Boc protégées originales. Nous avons ainsi obtenu des *N*-hydroxylamines propargyliques **53**, allyliques **54**, homoallyliques **55**, hétéroaromatiques **56** (dont indoliques **51**) et aromatiques **57**.

L'intérêt synthétique des *N*-hydroxylamines propargyliques *N*-Boc protégées **53** a été démontré par le biais de quelques réactions de déprotection, de réductions et de cyclisation. La mise en oeuvre de ces réactions nous a permis de préparer des *N*-hydroxylamines propargyliques primaires **49**, des *N*-(Boc)amines propargyliques **59** ou des *N*-(Boc)amines α,β -éthyléniques **60** et encore le 2,3-dihydroisoxazole **58a**.

L'intérêt synthétique des *N*-hydroxylamines indoliques β -(*N*-Boc)aminées **51** a été mis en évidence par le biais de la transformation de ces intermédiaires en 1,2-diamines indoliques **21** et 1-*N*-(hydroxy)-1,2-diamines indoliques **32**, précurseurs potentiels des nortopsentines **4**, des topsentines **2** et **3** et du discodermindole **1a**.

Enfin, l'hydroxylamine 2-benzothiophénique **56g** a été impliquée dans la préparation du zileuton **65**, un composé inhibiteur des 5-lipoxygénases.

Toutes ces réactions sont résumées dans le schéma récapitulatif ci-dessous (*Schéma 161*).

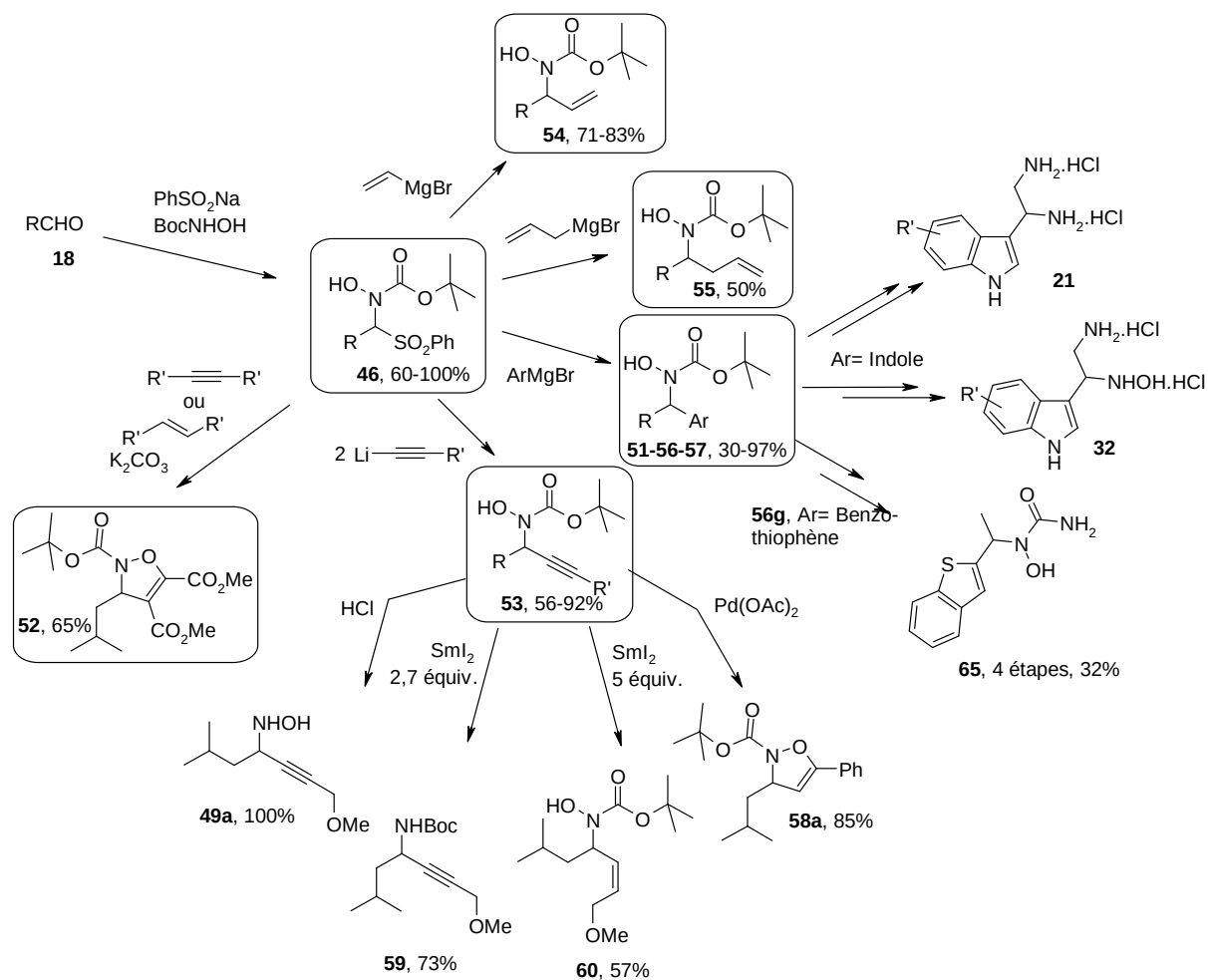


Schéma 161

CHAPITRE 3 :

VERS DE NOUVELLES NITRONES CHIRALES?

CHAPITRE 3: VERS DE NOUVELLES NITRONES CHIRALES ?

Les nitrones se sont avérées être des intermédiaires réactionnels très intéressants en synthèse organique car elles permettent d'accéder non seulement à des composés aminés mais également à des composés *N*-hydroxyaminés. Ces derniers sont particulièrement intéressants dans la mesure où la fonction hydroxy peut soit trouver une utilité en synthèse de composés azotés, soit jouer un rôle important dans les propriétés biologiques.²¹⁰

Si les nitrones présentent également l'avantage d'être plus électrophiles et plus réactives que les imines correspondantes, l'arsenal des groupements protecteurs de l'azote est cependant limité : ceux-ci sont tous électrodonneurs. Ainsi, les groupements alkyle ou aryle ne peuvent en général être enlevés et le groupement benzyle doit être généralement éliminé par hydrogénation catalytique, ce qui limite leur utilisation à des fins synthétiques. Nous sommes les premiers à décrire une méthode d'accès à des nitrones protégées par un groupement électroattracteur : les *N*-Boc nitrones **47**.¹⁸⁹ Ce travail apporte une avancée importante dans la facilité de déprotection des composés obtenus par additions nucléophiles d'organométalliques sur des nitrones. Cependant, cette méthodologie présente l'inconvénient de conduire à des composés racémiques. L'étude de la stéréosélectivité de l'addition d'organométalliques sur les *N*-Boc nitrones α -chirales doit encore être effectuée. Une autre alternative attrayante permettant d'induire une stéréosélectivité est l'utilisation de nitrones porteuses d'un groupement protecteur électroattracteur chiral. Dans cette optique, nous avons envisagé d'accéder à des *N*-sulfinyl nitrones, dont le groupement protecteur chiral serait capable d'induire de bonnes diastéréosélectivités et dont la déprotection des produits d'addition serait aisée.

A. Chimie des *N*-sulfinyl imines

Les sulfoxydes chiraux sont très utilisés en chimie organique pour leur capacité à induire d'excellentes stéréosélectivités.²¹¹ D'excellentes revues par Drabowicz,²¹² Walker,²¹³ Carreño²¹⁴ et Solladié²¹⁵ ou encore Malacria²¹⁶ illustrent bien cette rapide expansion en synthèse organique.

²¹⁰ (a) Maire, P.; Blandin, V.; Lopez, M.; Vallée, Y. *Synlett* **2003**, 671. (b) Lawrence, J.; Cointeaux, L.; Maire, P.; Vallée, Y.; Blandin, V. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *10*, 1039.

²¹¹ a) Solladié, G. *Synthesis* **1981**, 185. b) Andersen, K.K. In: *The Chemistry of Sulfones and Sulfoxides*, Patai, S.; Rappoport, Z.; Stirling, C.J.M. Eds, John Wiley & Sons, Chichester, UK, 1988, Chap. 3, p. 55. c) Posner, G.H. In: *The Chemistry of Sulfones and Sulfoxides*, Patai, S.; Rappoport, Z.; Stirling, C.J.M. Eds, John Wiley & Sons, Chichester, UK, 1988, Chap. 16, p. 823. d) Ohno, A. In: *Heteroatom Chemistry* E. Block Ed, VCH Weinheim, 1990, p. 287.

²¹² Mikolajczyk, M.; Drabowicz, J.; Kielbasinsky, P. In: *The Chemistry of Sulfones and Sulfoxides*, Patai, S.; Rappoport, Z.; Stirling, C.J.M. Eds, John Wiley & Sons, Chichester, UK, 1988, Chap. 7, p. 233.

²¹³ Walker, A.J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 961.

²¹⁴ Carreño, M.C. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1717.

²¹⁵ Hanquet, G.; Colobert, F.; Lanners, S.; Solladié, G. *ARKIVOC* **2003**, 328.

²¹⁶ Malacria, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3507.

1) Les *N*-sulfinyl imines

Les propriétés des sulfoxydes chiraux sont très utilisées en chimie des imines. Ainsi, les *N*-sulfinyl imines,²¹⁷ nommées également sulfinimines, ont vu le jour et leur développement ainsi que leur utilisation en synthèse sont en plein essor.²¹⁷ Dans ce domaine, deux auteurs se distinguent. Il s'agit de F. A. Davis (Philadelphie, USA) et de J. A. Ellman (Berkeley, USA). Le premier a développé la chimie des *N*-*p*-tolylsulfinyl imines,²¹⁸ et le second celle des *N*-*tert*-butylsulfinyl imines²¹⁹ (Schéma 162) et l'utilisation de ces imines en synthèse a permis l'accès à de nombreux composés aminés optiquement actifs,²²⁰ dont des hétérocycles.²²¹

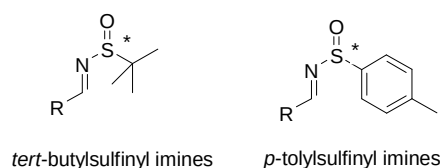


Schéma 162

Les *N*-sulfinyl imines sont préparées selon de nombreux procédés. Les revues citées ci-dessus les recensent largement. De manière générale, on distingue deux stratégies. La première consiste à préparer les sulfoxydes chiraux par déplacement d'un agent de transfert du sulfoxyde chiral.²²⁰ La deuxième stratégie, moins répandue, consiste à oxyder de manière stéréosélective un sulfure.²²⁰

Les agents de transfert de sulfoxydes chiraux sont très variés. On trouve le *p*-tolyl-*S*(-)-sulfinat de menthyle **67**,²²² des sucres **68**,²²³ des oxazolidinones d'Evans **69**,²²⁴ le sultame d'Oppolzer **70**,²²⁵ le *tert*-butylthiosulfinat de *tert*-butyle **71**²²⁶ ou encore des dérivés 2-oxyde de 1,2,3-oxathiazolidine **72** (Schéma 163).²²⁷ Ce sont ces derniers qui semblent être les plus efficaces et les plus utilisés actuellement.

²¹⁷ (a) Davis, F. A.; Zhou, P.; Chen, B.-C. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 13. (b) Hua, D. H.; Chen, Y.; Millward, G. S. *Sulfur Rep.* **1999**, 2, 211. (c) Zhou, P.; Chen, B.-C.; Davis, F. A. In *Syntheses and Reactions of Sulfinimines. Advances in Sulfur Chemistry*; Rayner, C. M., Ed.; JAI: Greenwich, Connecticut, 2000; Vol. 2, pp 249.

²¹⁸ Zhou, P.; Chen, B.-C.; Davis, F. A. *Tetrahedron* **2004**, 60, 8003.

²¹⁹ (a) Ellman, J. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 984. (b) Ellman, J. A. *Pure Appl. Chem.* **2003**, 75, 39.

²²⁰ Senanayake, C. H.; Krishnamurthy, D.; Lu, Z.-H.; Han, Z.; Gallou, I. *Aldrichimica Acta* **2005**, 38, 93.

²²¹ Davis, F. A.; Yang, B.; Deng, J.; Zhang, J. *ARKIVOC* **2006**, 120.

²²² Andersen, K. K. *Tetrahedron Lett.* **1962**, 3, 93. Ce produit est commercial.

²²³ Khair, N.; Araujo, C. S.; Alcudia, F.; Fernandez, I. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 345 et références citées.

²²⁴ Evans, D. A.; Faul, M. M.; Colombo, L.; Bisaha, J. J.; Clardy, J.; Cherry, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5977.

²²⁵ Oppolzer, W.; Froelich, O.; Wiaux-Zamar, C.; Bernardinelli, G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2825.

²²⁶ Cogan, D. A.; Liu, G.; Kim, K.; Backes, B. J.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8011.

²²⁷ Lu, B. Z.; Jin, F.; Zhang, Y.; Wu, X.; Wald, S. A.; Senanayake, C. H. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1465 et références citées.

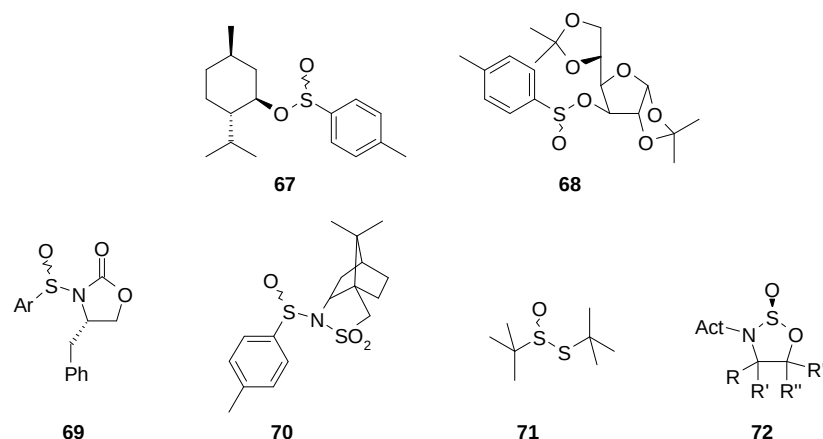


Schéma 163

Parmi les méthodes décrites pour préparer les *N*-sulfinyl imines, la plus utilisée est celle qui opère par déplacement du menthol du sulfinate de menthyle **67**^{222,228} optiquement pur par un nucléophile. Ainsi, Davis a développé une méthodologie autour de ce concept : par réaction du sulfinate de menthyle **67** avec de l'hexaméthylidisilazane lithié, il a obtenu le *p*-toluènesulfinamide optiquement pur **73**, qu'il a ensuite fait réagir avec des aldéhydes ou des cétones pour former les *N*-sulfinyl imines **74**, qui ont réagi avec des réactif organométalliques pour conduire aux amines **75**.²²⁹ Il a également développé une méthode de déprotection des composés **75** permettant de régénérer le *S*-(-)-sulfinate de menthyle en introduisant du menthol dans le milieu réactionnel lors de l'étape de déprotection (Schéma 164).²³⁰

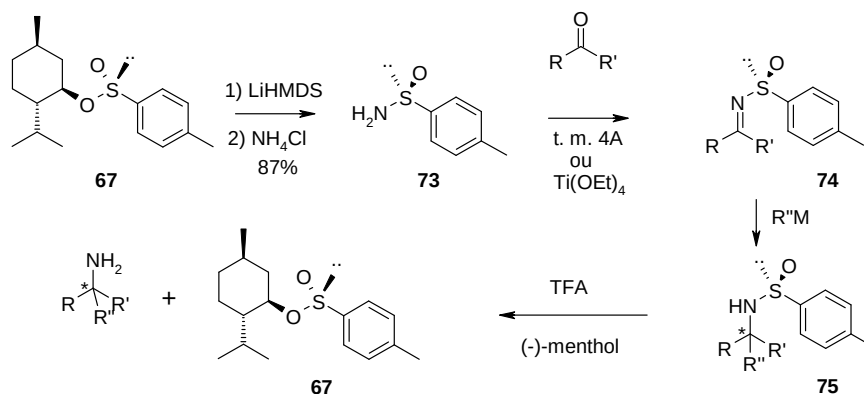


Schéma 164

²²⁸ Hulce, M.; Mallamo, J. P.; Frye, L. L.; Kogan, T. P.; Posner, G. H. *Org. Synth.* 196.

²²⁹ Davis, F. A.; Zhang, Y.; Andemichael, Y.; Fang, T.; Fanelli, D. L.; Zhang, H. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1403.

²³⁰ Davis, F. A.; Reddy, R. E.; Szewczyk, J. M. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7037.

2) Des *N*-sulfinyl nitrones ?

Au vu du travail réalisé en chimie des imines, nous avons imaginé de préparer des *N*-sulfinyl nitrones **76** selon une stratégie similaire. Leur obtention devrait permettre d'accéder à des *N*-hydroxylamines chirales **77** qui pourraient ensuite être utilisées dans la synthèse de composés aminés **45** ou *N*-hydroxyaminés **49** (Schéma 165).

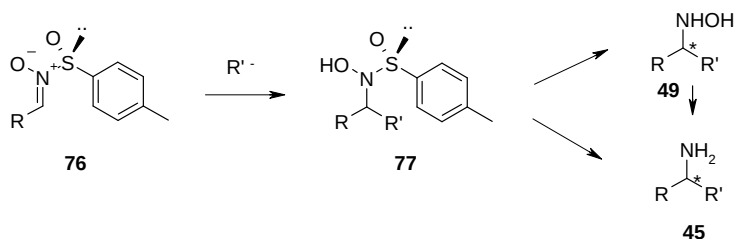


Schéma 165

B. Tentatives de préparation des *N*-sulfinyl nitrones

Pour accéder aux *N*-sulfinyl nitrones **76**, nous avons imaginé de condenser le *p*-tolyl-*N*-hydroxysulfinamide **78** avec des aldéhydes **17**. Cette espèce n'est pas décrite dans la littérature. Nous avons envisagé de la préparer par réaction du *p*-tolyl-*S*(-)-sulfinat de menthyle avec une espèce organométallique *N*-hydroxyaminée : le *N*,*O*-bis(triméthylsilyl)hydroxylamidure de lithium **79a** (Schéma 166).

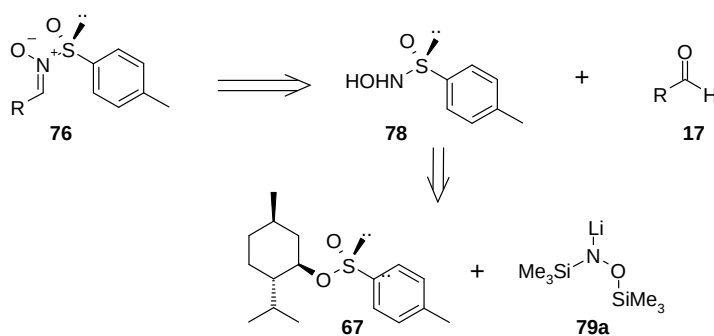


Schéma 166

Cet amidure est très peu décrit dans la littérature. La majorité des études effectuées porte sur la structure des cristaux et les réarrangements anioniques.

Plusieurs synthèses sont rapportées. En particulier, celle de Bentmann consiste à mettre l'hydroxylamine **80** dans l'éther au reflux, d'ajouter un équivalent de *n*-BuLi et de laisser au

reflux deux heures jusqu'à ce que la production de butane s'arrête.²³¹ Le sel de lithium **79** est alors obtenu en suspension dans l'éther.

West et coll.²³² ont étudié en détail la formation de ce sel de lithium par réaction entre la *N,O*-bis(triméthylsilyl)hydroxylamine **80** et le *n*-BuLi à -78 °C dans le pentane ou dans un mélange THF/pentane et sa stabilité en présence d'électrophiles. Ils ont observé la formation d'un mélange de produits *O*- et *N*-alkylés **81** et **82** dont le rapport dépend de la nature de l'agent de piégeage (MeI, Me₃SiCl). Ils postulent que l'amidure **79a** est en équilibre avec le sel oxygéné **79b**, produit issu d'un réarrangement 1,2-anionique, sur lequel peut également s'effectuer la réaction de piégeage (Schéma 167).

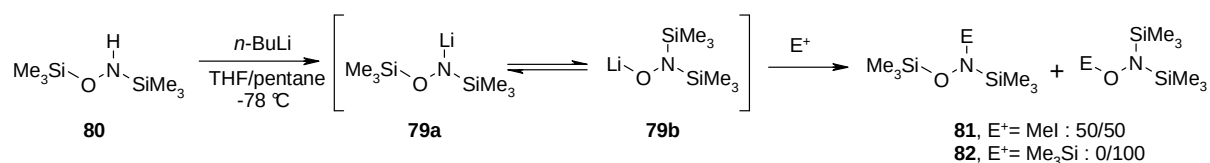


Schéma 167

Le rapport des produits *N*- et *O*-alkylés **81** et **82** dépendant de la nature de l'électrophile, nous avons décidé de générer le *N,O*-bistriméthylsilylhydroxylamidure de lithium **79** par réaction de l'hydroxylamine **80** avec du *n*-butyllithium dans le THF à -78 °C. Nous avons ensuite additionné le *p*-tolyl-(*S*)-(-)-sulfinat de menthyle **67** et laissé la température évoluer jusqu'à température ambiante. De nombreuses conditions expérimentales en faisant varier le nombre d'équivalents d'hydroxylamine, le temps de réaction, la température ont été testées. Dans tous les cas, nous avons obtenu, après purification par chromatographie sur colonne de silice, un solide blanc avec des rendements n'excédant pas 40%. Ce produit s'est avéré être le *p*-toluènesulfonamide **83** et non le *p*-toluène-*N*-hydroxysulfinamide souhaité **78**. Sa structure a été déterminée par diffraction des rayons X (Schéma 168).

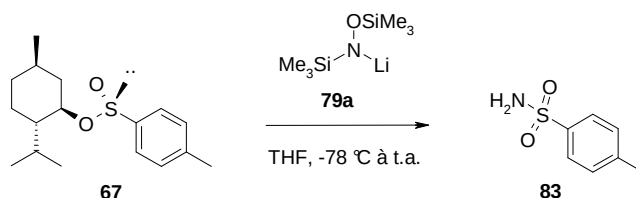


Schéma 168

²³¹ Bentmann, D.; Klingebiel, U. *Zeitschrift für Naturforschung* **1981**, 36B, 1356.

²³² West, R.; Boudjouk, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 3987.

Le réarrangement anionique 1,2 peut expliquer la formation du *p*-toluènesulfonamide **83** selon le mécanisme suivant : l'amidure de lithium **79a** est en équilibre avec le sel oxygéné **79b**, qui peut réagir sur le *p*-toluènesulfinate de menthyle **67** pour conduire au composé **84**. Celui-ci pourrait s'oxyder selon un mécanisme radicalaire et se réarranger en *p*-toluènesulfonamide **83** (Schéma 169).

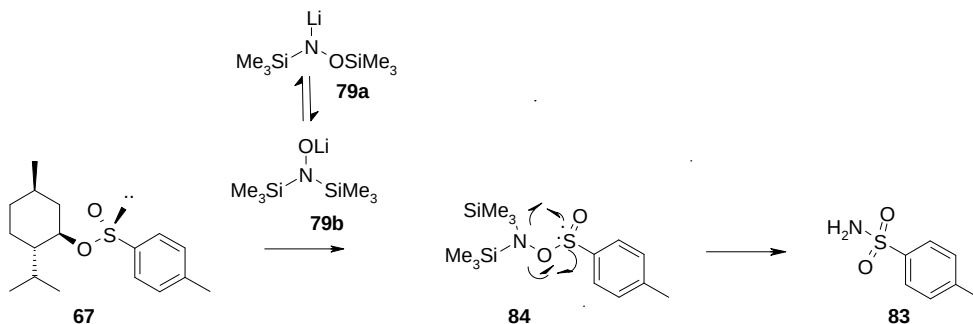


Schéma 169

Dans l'optique d'empêcher le réarrangement anionique, nous avons modifié la nature du groupement protecteur silylé. Par réaction du *p*-toluènesulfinate de menthyle **67** avec le *O*-*tert*-butyldiphénylsilylhydroxylamidure de lithium, d'une part, et le *O*-*tert*-butyldiméthylsilylhydroxylamidure de lithium, d'autre part, nous avons obtenu les deux *N*-hydroxysulfonamide *O*-silylés racémiques correspondants **85a** et **85b** (Schéma 170).

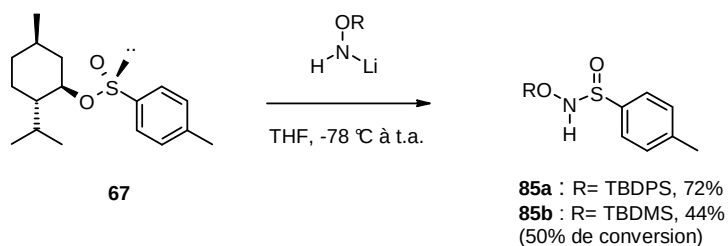


Schéma 170

Dans le but de préparer le *N*-hydroxysulfonamide non protégé **78**, nous avons mis ces deux composés en réaction avec le fluorure de *tetra-n*-butylammonium dans le THF. Le *p*-toluènesulfonamide a été obtenu avec d'excellents rendements dans les deux cas (Schéma 171).

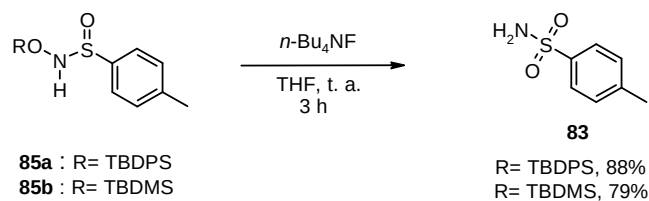


Schéma 171

L'obtention du même composé à partir de deux réactifs de départ non similaires indique la présence d'un intermédiaire réactionnel commun. Il semble raisonnable d'imaginer que le fluorure de *tetra-n*-butylammonium puisse déprotéger les espèces silylées et générer dans le milieu réactionnel le *N*-hydroxysulfonamide attendu **78**, intermédiaire réactionnel instable qui se réarrange en *p*-toluènesulfonamide **83** (Schéma 172).

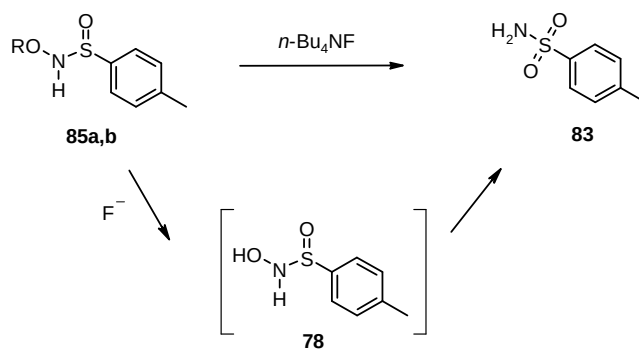


Schéma 172

C. Conclusion

Au cours de ce travail, nous avons tenté de préparer le *p*-tolyl-*N*-hydroxysulfonamide **78** à partir du *p*-tolyl-(*S*)-(-)-sulfinat de menthyle **67** et d'hydroxyamides de lithium silylés. Le produit obtenu (directement ou par deprotection des composés **85**) s'est avéré être le *p*-toluènesulfonamide **83** dont la structure a été déterminée par diffraction des rayons X et confirmée par RMN ^1H et ^{13}C (Schéma 173).

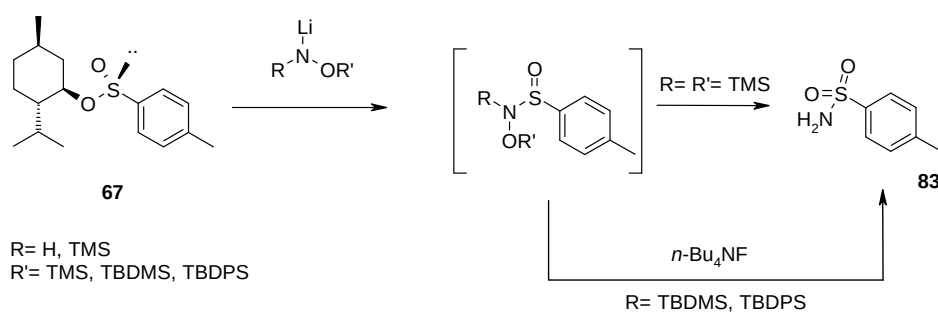


Schéma 173

CHAPITRE 4 :

TESTS BIOLOGIQUES

CHAPITRE 4: TESTS BIOLOGIQUES

Tout au long de ce travail de synthèse organique, nous avons préparé de nombreux composés organiques. Certains sont des produits naturels, que nous savions posséder des activités biologiques, les autres sont des intermédiaires réactionnels ou des produits préparés lors d'études méthodologiques. L'évaluation de l'activité biologique de produits préparés sans *a priori* biologique est une bonne méthode pour découvrir de nouvelles substances bio-actives et la recherche de nouveaux composés biologiquement actifs suscite un intérêt de plus en plus croissant, notamment dans le domaine de la médecine.²³³ C'est pourquoi nous avons souhaité évaluer l'activité de plusieurs des produits préparés vis-à-vis de diverses cibles biologiques. Nous avons ainsi évalué l'activité de quelques molécules sur la protéine kinase CK2, l'activité cytotoxique sur la lignée cellulaire HeLa et l'activité antibiotique ou inhibitrice de la pompe d'efflux NorA de *Staphylococcus aureus*. C'est dans ce domaine que les résultats sont les plus intéressants. C'est donc cette partie qui sera la plus longuement développée.

A. Tests biologiques sur la CK2

Au cours de leur vie, les cellules sont en permanence soumises à une combinaison de signaux (hormones, facteurs de croissance, cytokines) et de contacts qui régissent leur vie (prolifération, différenciation, migration, survie) et leur mort (apoptose, nécrose). Ces signaux, interprétés à travers des systèmes particuliers, déclenchent des cascades de réactions biochimiques qui aboutissent à des modifications de structures et/ou d'activité de composants intracellulaires. Parmi les acteurs moléculaires impliqués dans l'interprétation et la transmission de ces signaux, la protéine kinase CK2 joue un rôle prépondérant. Cette enzyme multifonctionnelle se présente comme un hétérotétramère formé de l'association de 2 sous-unités catalytiques α et de 2 sous-unités régulatrices β . De nombreuses études convergent pour attribuer à cette kinase un rôle déterminant dans le contrôle de la prolifération, la survie et la différenciation cellulaire. La CK2 est dérégulée dans le cas de nombreux cancers : sa surexpression inhibe l'apoptose et favorise la prolifération cellulaire. On peut donc imaginer que la mesure du niveau d'expression de la CK2 dans la cellule puisse être utilisée comme élément de diagnostic médical. Ainsi, la recherche d'inhibiteurs de la CK2 peut permettre de découvrir de nouveaux composés anti-cancéreux.

L'activité biologique de deux 4,5-dihydrotopsentines et de quatre topsentines a été évaluée par Claude Cochet (EMI 0104, Equipe Transduction du Signal : Signalisation Calcique

²³³ Hibert, M.; Haiech, J. *Médecine/Sciences* **2000**, 16, 1332.

et Phosphorylation, DRDC/CEA/Grenoble) sur cette protéine CK2 dans le cadre d'une collaboration. Aucun produit n'a présenté d'activité biologique significative (Schéma 174).

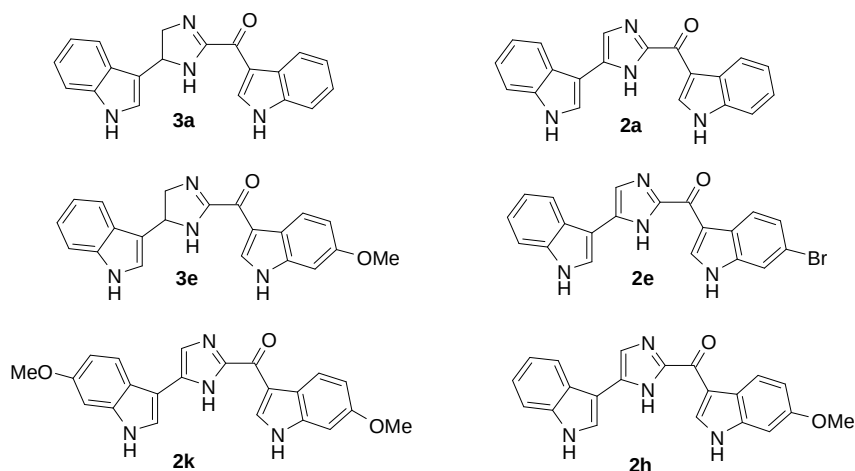


Schéma 174

B. Tests de cytotoxicité cellulaire

L'évaluation de la cytotoxicité de quelques molécules, en particulier des analogues structuraux du discodermindole, a été effectuée au CEA/Grenoble, par Laurence Lafanechère (Laboratoire du Cytosquelette, Centre de Criblage pour des Molécules Bio-Actives, Unité INSERM U366, Directeur : Didier Job) sur la lignée cellulaire HeLa (cellules épithéliales issues d'un carcinome humain).

La cytotoxicité correspond à l'activité d'inhibition d'un composé sur la croissance cellulaire eucaryote. Cette activité peut être évaluée sur différentes souches tumorales. Dans le test de cytotoxicité, on détermine le pourcentage de la prolifération cellulaire en fonction de la concentration (en μM) du produit étudié. Une courbe dose-effet caractéristique du produit est alors obtenue, de laquelle est déduite la CI_{50} qui est la concentration en substance pour laquelle 50% des cellules sont tuées. Le test employé est le test MTT (bromure de 3-[4,5-diméthylthiazol-2-yl]-2,5-diphényltétrazolium). Le MTT est un composé jaune, qui peut être réduit par la succinate déshydrogénase mitochondriale de cellules vivantes en formazan, composé cristallin bleu. Cette conversion n'a pas lieu avec les cellules mortes. Des cellules sont donc incubées, puis on y ajoute du MTT, soluble dans l'eau. Après un certain temps d'incubation, le MTT est éliminé du milieu de culture, puis les cellules sont perméabilisées par un mélange de DMSO et d'éthanol. Les cristaux de formazan sont solubilisés et il ne reste qu'à mesurer l'absorbance du milieu réactionnel, directement proportionnelle au nombre de cellules vivantes. Un témoin positif permet d'évaluer la croissance normale des cellules en l'absence du composé évalué (mais en présence de la même dose de DMSO) et un témoin négatif permet d'évaluer la croissance cellulaire en présence d'un composé fortement cytotoxique : le taxol.

Les résultats obtenus sont représentés dans le schéma 175.

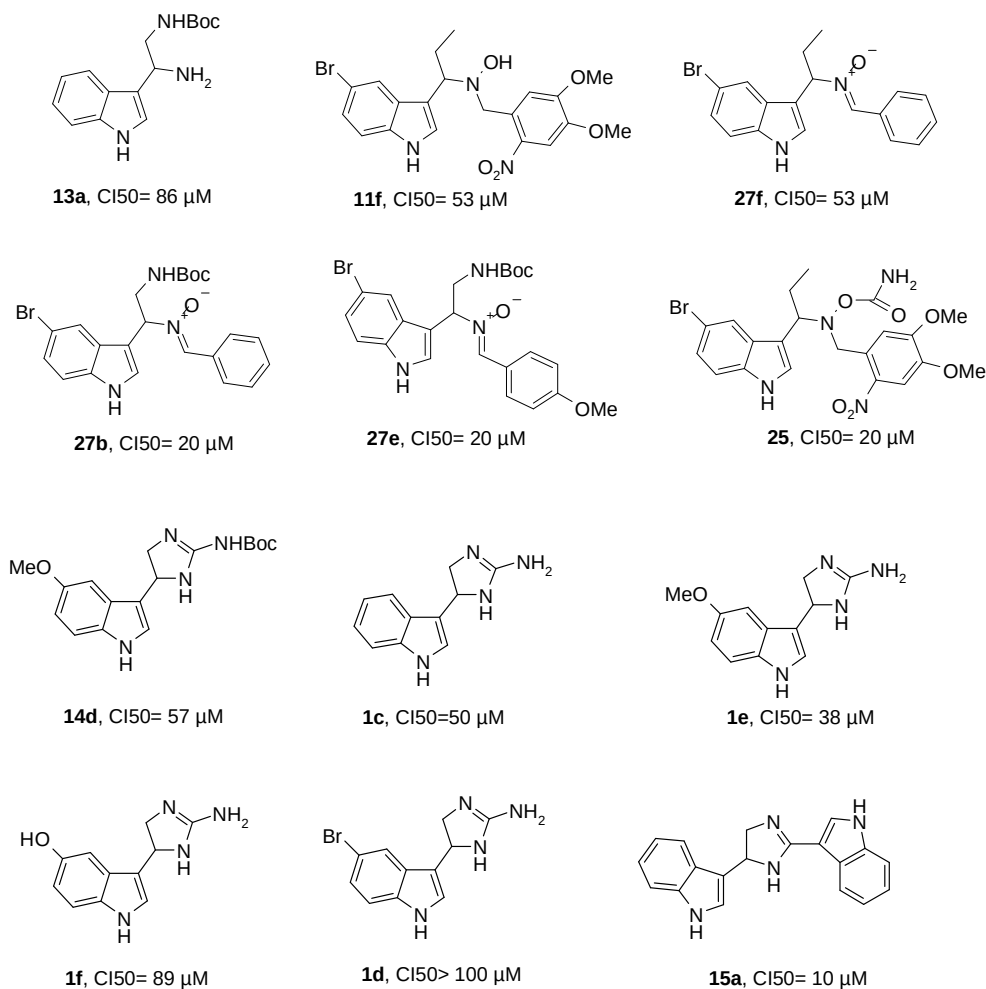


Schéma 175

Des résultats obtenus, il ressort que la 4,5-dihydronortopsentine D **15a** présente une cytotoxicité intéressante (CI50 = 10 μ M). Celles des analogues structuraux du discodermindole sont moins importantes. Parmi ces composés, **1e** est le plus cytotoxique (IC50 = 38 μ M). Parmi les intermédiaires de synthèse testés, les deux nitrones indoliques **27e** et **27f** ainsi que le composé **25** présentent une cytotoxicité intéressante.

C. Activités antibactériennes et inhibitrices de pompes d'efflux

1) Cadre du travail

A l'heure actuelle, l'émergence de résistances de plus en plus nombreuses développées par les bactéries face aux antibiotiques pose de très sérieux problèmes de santé publique. Ce phénomène touche la quasi-totalité des molécules mises sur le marché avec des conséquences

importantes du point de vue économique. Ainsi, un phénotype de résistance concernant plusieurs familles d'antibiotiques de structures chimiques différentes, s'appuyant sur un mécanisme d'expulsion *via* des pompes d'efflux,²³⁴ a été identifié chez plusieurs bactéries à Gram positif et négatif fréquemment rencontrées dans les infections, y compris celles d'origine nosocomiales. Le phénomène de résistance multiple aux antibiotiques chez les bactéries à Gram positif telles que *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* et *Enterococcus* sp. est de plus en plus fréquent.²³⁵ L'émergence de la résistance à la vancomycine,²³⁶ antibiotique de dernier recours pour le traitement des infections à *Staphylococcus aureus*, est particulièrement préoccupante. Enfin, les infections causées par des bactéries à Gram négatif et les entérobactéries productrices de β -lactamases sont également de plus en plus difficiles à traiter. Face à ces problèmes, il est nécessaire et urgent de découvrir de nouvelles molécules actives.

Différentes stratégies de découverte de telles molécules sont employées. Ainsi, de nouvelles générations d'antibiotiques ont été développées. Cependant, ces nouveaux composés sont souvent de structures proches de celles de molécules déjà existantes, laissant présager l'émergence d'une résistance rapidement. Une autre stratégie consiste à découvrir de nouvelles classes d'antibiotiques ayant un mécanisme d'action inédit. Ces dernières années, seule une nouvelle classe d'antibiotiques, les oxazolidinones,²³⁷ a été mise sur le marché. Une troisième stratégie est axée sur l'identification de nouvelles cibles bactériennes et le nombre croissant de génomes bactériens séquencés permet d'accélérer ces recherches. Enfin, la découverte de nouveaux antibiotiques peut découler de criblages de molécules synthétisées par les laboratoires de chimie à des fins de recherche et dont l'activité biologique potentielle n'a pas encore été explorée. Cette stratégie est utilisée avec un succès inattendu par la « Chimiothèque Nationale », Groupement de Service fédérant les chimiothèques académiques françaises. L'intérêt réside dans le fait que les criblages peuvent conduire à l'émergence de nouvelles classes de molécules de structures inédites.

2) Les tests biologiques

a) Matériel et méthodes

Les tests d'activité sont réalisés de façon automatique par un robot (Biomek 2000, Beckman Coulter) en plaques de 96 puits. Un lecteur de plaque permet de suivre la croissance bactérienne sur 24 heures par mesure de la densité optique des puits. Les molécules sont testées à

²³⁴ Marquez, B. *Biochimie* **2005**, 87, 1137.

²³⁵ Karchmer, A. W. *Clin. Infect. Dis.* **2000**, 31, S139.

²³⁶ Hiramatsu, K.; Hanaki, H.; Ino, T.; Yabuta, K.; Oguri, T.; Tenover, F. *J. Antimicrob. Chemother.* **1997**, 40, 135.

²³⁷ Bozdogan, B.; Appelbaum, P. C. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2004**, 23, 113.

une concentration de 100 µg/mL. Pour être considéré comme active, une molécule doit entraîner une diminution de la croissance bactérienne : celle-ci doit être inférieure à 15% par rapport au témoin de croissance (réalisé avec 2% de DMSO, solvant des molécules testées). Les molécules les plus intéressantes sont celles qui inhiberont totalement la croissance cellulaire à la concentration la plus faible possible. Cette concentration est dénommée Concentration Minimum d'Inhibition (CMI). Les résultats obtenus sont confirmés par 2 tests indépendants réalisés sur chacune des souches.

b) Tests d'activité antibiotique

Les tests de mesure d'activité anti-bactérienne sont en général réalisés sur *Escherichia coli* (Gram négatif) et *Staphylococcus aureus* (Gram positif) car elles correspondent aux souches de référence utilisées pour valider les tests de sensibilité aux antibiotiques. Dans le cadre de ce premier test, l'activité antibiotique du composé est évaluée sur deux souches sensibles, c'est-à-dire non résistantes aux antibiotiques. Si un composé présente une activité antibiotique, la croissance des bactéries sera inhibée. Dans ce test, les produits les plus intéressants seront donc ceux dont la CMI est la plus faible, c'est-à-dire ceux pour lesquels le moins de substance est nécessaire pour inhiber totalement la croissance cellulaire.

c) Tests d'activité inhibitrice de pompes d'efflux

i. Que sont les pompes d'efflux bactériennes ?

Les pompes d'efflux²³⁴ sont des protéines de transport de la famille des protéines membranaires. Elles permettent d'expulser certains composés hors de la bactérie. Elles jouent donc un rôle de déprotection et de détoxification pour celle-ci. En particulier, elles sont fréquemment impliquées dans les phénomènes de résistance aux antibiotiques lorsqu'elles sont capables d'expulser ceux-ci hors de la bactérie. Ce sont des transporteurs spécifiques, elles peuvent induire une résistance à un antibiotique donné comme à toute une famille d'antibiotiques. Cependant, il existe des transporteurs conférant une résistance multiple aux antibiotiques (Multi Drug Resistant, MDR). Ceux-ci sont particulièrement préoccupants en thérapie allopathique car ils peuvent expulser des composés aux structures variées.

On distingue deux familles principales de transporteurs :²³⁸ les transporteurs primaires qui agissent par transport actif, consommant donc de l'ATP (transporteurs ABC, ATP-Binding Cassette) et les transporteurs secondaires qui font du transport passif en utilisant les gradients ioniques cellulaires comme source d'énergie. Chez les bactéries, les transporteurs secondaires

²³⁸ Putman, M.; Van Veen, H. W.; Konings, W. N. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **2000**, 64, 672.

sont majoritaires et beaucoup d'entre eux sont des transporteurs MDR. Parmi les pompes d'efflux existantes, deux sont particulièrement étudiées :

- La pompe NorA, de la famille des transporteurs secondaires qui confère à la bactérie une résistance multi-drogues, en particulier aux quinolones.
- La pompe MsrA, de la famille des transporteurs primaires qui confère à la bactérie une résistance spécifique aux macrolides à 14 carbones.

Dans le cadre des tests d'inhibition des pompes d'efflux, un antibiotique est administré de façon concomitante avec la substance évaluée. Pour qu'un produit soit jugé intéressant, il faut qu'il rétablisse l'activité de l'antibiotique.

L'antibiotique utilisé lors des tests d'inhibition de la pompe d'efflux NorA est la ciprofloxacine (famille des fluoroquinolones) tandis que l'évaluation de l'activité inhibitrice de la pompe MsrA est réalisée en présence d'érythromycine (macrolide).

ii. La cytotoxicité

Un composé cytotoxique peut être intéressant dans le cadre de la découverte de substances anticancéreuses. Cependant, dans le cadre de l'évaluation de l'activité antibiotique ou inhibitrice de pompe d'efflux, la cytotoxicité doit être minimale. En effet, dans la perspective d'un traitement médical chez l'homme ou l'animal, la substance administrée doit être sélective des cellules procaryotes.

iii. Résultats

Les premiers dérivés indoliques préparés au cours de ce travail et décrits dans le chapitre 1 sont des intermédiaires de synthèse possédant des structures originales. Ces molécules préparées sans *a priori* biologique ont été introduites dans la chimiothèque du LEDSS pour évaluer leurs activités biologiques potentielles. La chimiothèque a été criblée dans le laboratoire du Professeur Nicole Moreau à Paris (Laboratoire de Biochimie de l'ENSCP) sur trois souches bactériennes (une souche de *Staphylococcus aureus* sensible et deux souches de *Staphylococcus aureus* résistantes, l'une exprimant la pompe NorA et l'autre la pompe MsrA). Le criblage de la chimiothèque sur la souche sensible *Staphylococcus aureus* a montré que plusieurs dérivés indoliques présentaient une activité antibiotique. La similitude des structures de certaines touches obtenues a permis de les classer en 5 familles de composés.

Dans l'état actuel, les 5 familles de dérivés indoliques identifiées comme étant antibactériennes sont :

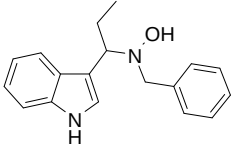
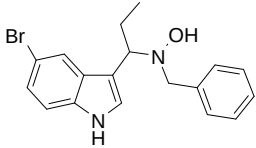
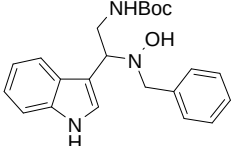
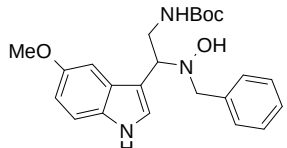
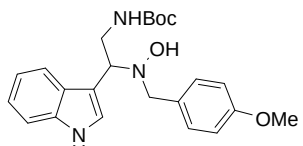
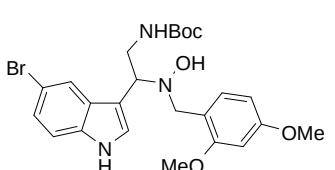
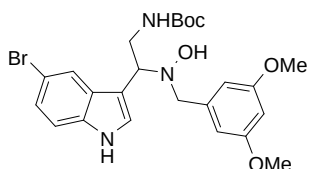
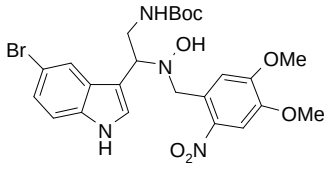
- Les *N*-hydroxylamines indoliques β -aminées **11** et **51**
- Les diamines indoliques **13**
- Les *N*-hydroxylamines **28**
- Les chlorhydrates de 1-*N*-(hydroxy)-1,2-diamines indoliques **32**
- Les chlorhydrates de 1,2-diamines indoliques **21**

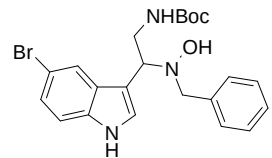
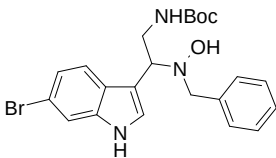
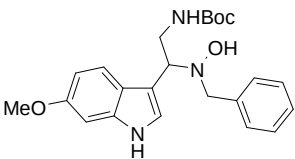
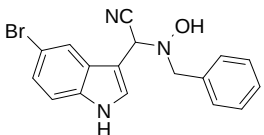
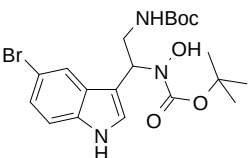
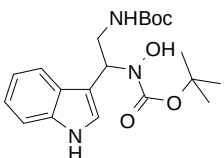
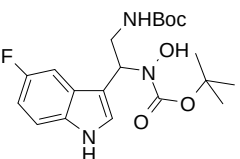
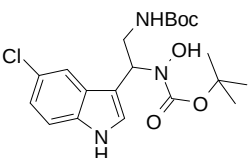
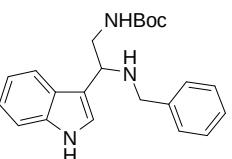
Les tests de dérivés indoliques non anti-bactériens effectués sur les deux souches résistantes précédemment citées ont également permis de trouver plusieurs inhibiteurs spécifiques de la pompe d'efflux NorA.

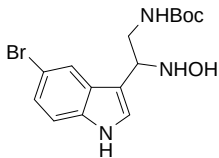
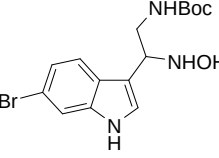
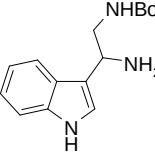
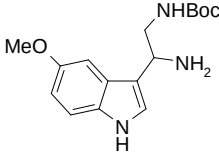
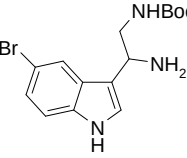
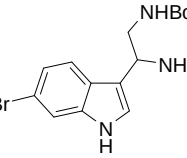
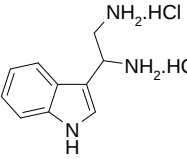
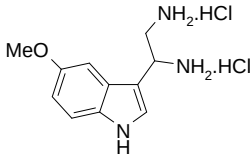
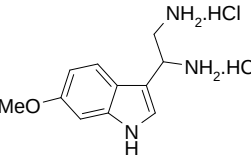
Les résultats biologiques obtenus sont présentés dans les *tableaux 6* et *7*. Sont inclus, tous les produits ayant été préparés dans le cadre de ce travail de thèse, y compris ceux non décrits dans ce manuscrit. Les molécules possédant une activité antibactérienne sont rassemblées dans le *tableau 6*. Celles de structure similaire étant inactives sont également représentées. L'activité antibactérienne est caractérisée par la CMI (Concentration Moyenne d'Inhibition).

Les molécules non antibactériennes présentant une activité inhibitrice spécifique de la pompe d'efflux NorA sont répertoriées dans le *tableau 7*. Cette activité est caractérisée par la CMI de la ciprofloxacine en présence des molécules évaluées à des concentrations de 50 $\mu\text{g/mL}$ (c/2) et 25 $\mu\text{g/mL}$ (c/4). La CMI de la ciprofloxacine sur cette souche résistante est de 16 $\mu\text{g/mL}$. (exemple : c/4= 2 signifie que la CMI de la ciprofloxacine est de 2 $\mu\text{g/mL}$ en présence du composé testé à 25 $\mu\text{g/mL}$).

Les résultats de la cytotoxicité *in vitro* de quelques molécules, mesurée à une concentration de 10^{-5} M sont décrits dans les deux tableaux. La cytotoxicité a été mesurée sur 3 lignées cellulaires - KB (carcinome de la bouche humaine), MCF7 (carcinome du sein) et MCF7R (souche résistante) - à l'UPR 2301-ICSN/CNRS à Gif sur Yvette dans le service de cytotoxicité de Thierry Cresteil. Les produits présentant les plus petits pourcentages sont les moins toxiques et ceux caractérisés par les pourcentages les plus élevés sont les plus cytotoxiques.

Entrées	Composés	Activité antibiotique sur <i>S. aureus</i> CMI (µg/mL)	Cytotoxicité moyenne (% inhibition)
1		-	Cellules KB : 1% Cellules MCF7 : 0% Cellules MCF7R : 3,2%
2		-	
3		>100	Cellules KB : 33,7% Cellules MCF7 : 13,1% Cellules MCF7R : 16%
4		-	Cellules KB : 15,6% Cellules MCF7 : 9,7% Cellules MCF7R : 10,1%
5		-	
6		-	
7		-	
8		>100	Cellules KB : 68,2% Cellules MCF7 : 41,4% Cellules MCF7R : 42,8%

9		25	
10		6	
11		>100	
12		50	
13		50	
14		25	
15		>100	
16		12,5	
17		100	

18		50	
19		50	
20		>100	
21		>100	
22		25	
23		25	
24		>100	
25		>100	
26		>100	

27		25	
28		25	
29		3	
30		6	
31		3	
32		>100	
33		100	Cellules KB : 38,3% Cellules MCF7 : 23,3% Cellules MCF7R : 38,1%
34		100	
35		-	

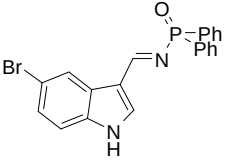
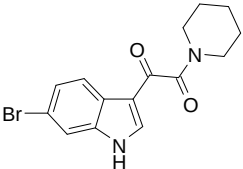
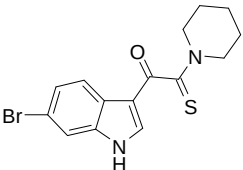
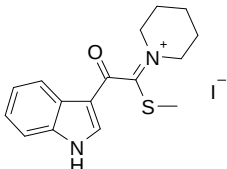
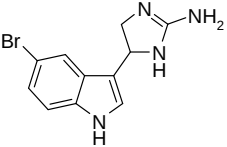
36		50	
37		-	
38		-	
39		-	
40		50	

Tableau 6

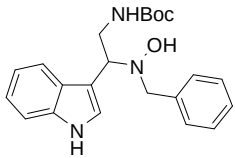
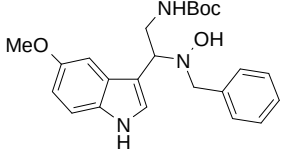
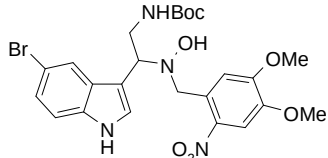
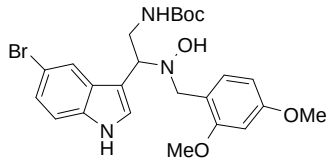
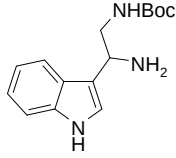
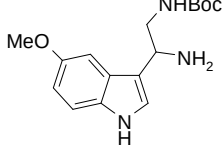
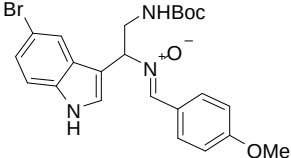
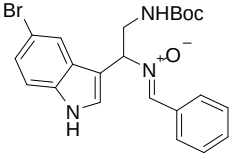
Entrées	Composés	Activité inhibitrice sur NorA (+ ciprofloxacine) (µg/mL)	Cytotoxicité moyenne (% inhibition)
1		c/2= 2 c/4= 4	Cellules KB : 33,7% Cellules MCF7 : 13,1% Cellules MCF7R : 16%
2		c/2<2 c/4= 2	Cellules KB: 15,6% Cellules MCF7: 9,7% Cellules MCF7R: 10,1%
3		c/2= 1 c/4= 2	
4		c/4= 8 c/2= 8	
5		c/2= 4 c/4= 8	
6		c/2= 4 c/4= 8	
7		c/2< 3	
8		c/2=1 c/4= 1	Cellules KB : 38,3% Cellules MCF7 : 23,3% Cellules MCF7R : 38,1%

Tableau 7

L'analyse des résultats montre que les *N*-hydroxylamines indoliques des entrées 1 et 2 du *tableau 6* n'ont pas d'activité antibiotique. Les *N*-hydroxylamines β -aminées non substituées ou substituées par un méthoxy sont également inactives (*tableau 6*, entrées 3-5 et 11). En revanche, deux d'entre elles présentent une activité inhibitrice spécifique de la pompe NorA (*tableau 7*, entrées 1 et 2). Enfin, cinq *N*-(aryl)-*N*-hydroxylamines bromées en positions 5' ou 6' ont été testées (*tableau 6*, entrées 6-10). Seules celles possédant le groupement benzyle non substitué (*tableau 6*, entrées 9 et 10) possèdent une activité antibactérienne. De plus, celle décrite dans l'entrée 10 s'avère très significative. Deux des trois molécules non antibactériennes (*tableau 6*, entrées 6-8) présentent cependant une activité inhibitrice de NorA (*tableau 7*, entrées 3 et 4).

Suite à ces résultats, les *N*-hydroxylamines indoliques β -aminées **51** diprotégées par un Boc et différemment substituées en position 5' ont également été testées. Dans cette série, l'activité antibiotique dépend de la nature du substituant. L'ordre d'activité croissant est : 5'-F > H > 5'-Cl > 5'-Br (*tableau 6*, entrées 13-16).

Enfin, l' α -cyanohydroxylamine indolique présente une activité modeste (*tableau 6*, entrée 12).

Une seule diamine diprotégée **12** a été testée et ne présente pas d'activité (*tableau 6*, entrée 17). Les deux *N*-hydroxylamines primaires **28** testées, bromées en positions 5' ou 6' présentent une activité antibactérienne modeste (*tableau 6*, entrées 18 et 19).

L'évaluation de l'activité antibactérienne a été effectuée sur quatre diamines monoprotégées **13** différemment substitués. Les dérivés 5'- et 6'-bromés présentent des activités intéressantes (*tableau 6*, entrées 22 et 23). Les composés non substitués et 5'-méthoxylés sont inactifs (*tableau 6*, entrées 20 et 21). Cependant, ils présentent une activité inhibitrice de NorA (*tableau 7*, entrées 5 et 6).

En revanche, les activités antibiotiques des deux chlorhydrates de 1-*N*-(hydroxy)-1,2-diamines indoliques **32** sont très significatives : elles sont respectivement de 6 et 3 $\mu\text{g/mL}$ (*tableau 6*, entrées 29 et 30).

Celles des chlorhydrates de 1,2-diamines indoliques **21** bromés (*tableau 6*, entrées 27 et 28) sont intéressantes (25 $\mu\text{g/mL}$) mais plus faibles. Il est à noter que les chlorhydrates **21** non substitués, 5'- et 6'-méthoxylés ne présentent aucune activité anti-bactérienne (*tableau 6*, entrées 24-26).

Les nitrones indoliques **27** ne présentent pas d'activité antibactérienne significative (*tableau 6*, entrées 32-35). En revanche, deux d'entre elles ont une activité inhibitrice très intéressante de la pompe NorA (*tableau 7*, entrées 7 et 8).

Il est à noter que le 3,3'-diindolylalcane (*tableau 6*, entrée 31) possède une activité antibactérienne très significative.

Enfin, d'autres intermédiaires de synthèse ont été testés (*tableau 6*, entrées 31 et 36-40) et ne présentent pas d'activité antibactérienne significative.

Les résultats obtenus sont très prometteurs. Certains d'entre eux ont permis d'ébaucher les premières relations structure-activité. Il est cependant nécessaire de synthétiser d'autres analogues structuraux et d'effectuer les tests nécessaires afin d'optimiser les caractéristiques pharmacologiques nécessaires à l'obtention d'un candidat médicament valorisable. Dans cette optique, la mise en place d'une collaboration efficace entre les deux laboratoires est à l'étude. La chimie impliquée étant totalement nouvelle et les molécules possédant des structures originales et non publiées, le dépôt d'une demande de brevet est en cours.

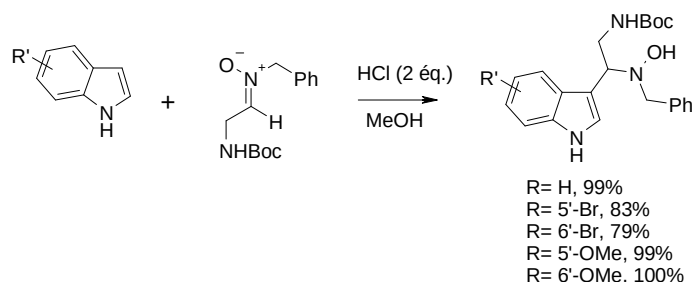
CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

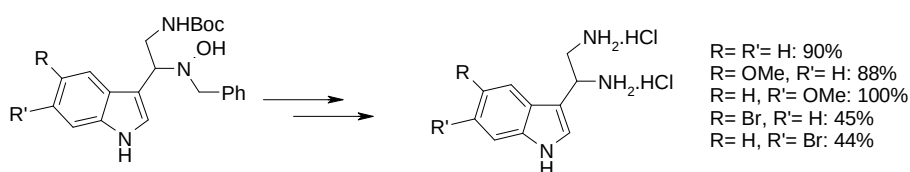
I. Conclusion

Ce travail de thèse a été réalisé dans le cadre d'un programme de recherche portant sur la chimie des nitrones et ses applications en synthèse d'alcaloïdes indoliques bio-actifs, ainsi qu'en synthèse organique en général.

Nous nous sommes intéressés à valoriser l'accès aux *N*-hydroxylamines indoliques β -aminées résultant de la condensation d'une *N*-benzyl nitronne α -aminée et de noyaux indoliques en milieu méthanolique acide.

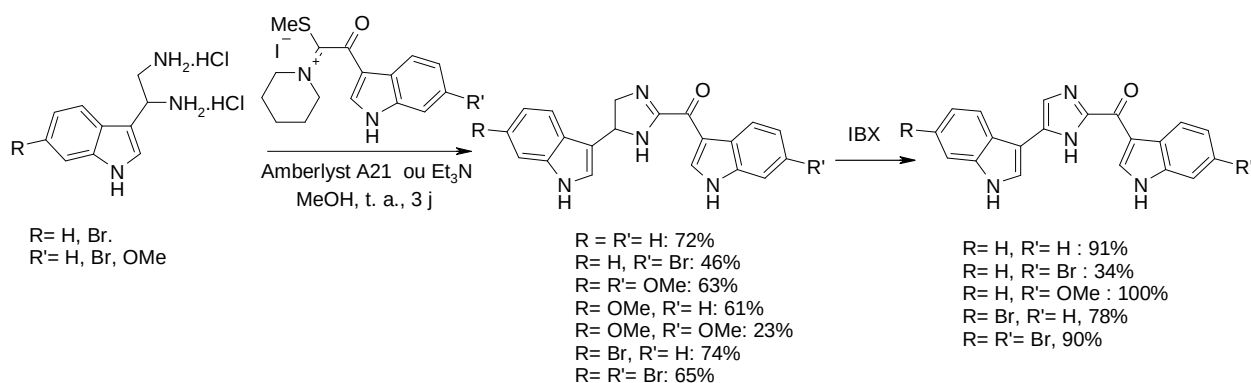


Nous avons montré que ces *N*-hydroxylamines indoliques β -aminées étaient d'intéressants intermédiaires synthétiques car elles possèdent le motif 1-(3'-indolyl)-1,2-diaminoéthane structure de base de nombreux alcaloïdes indoliques d'origine marine. Dans un premier temps, nous avons transformé les *N*-hydroxylamines indoliques non bromées en deux étapes -réduction et déprotection- en 1,2-diamines indoliques correspondantes. Ces dernières ont été isolées sous la forme de bis(chlorhydrates). Cette stratégie ne permettant pas l'accès aux 1,2-diamines indoliques bromées, il a été nécessaire d'élaborer une nouvelle stratégie d'accès. Dans cette optique, nous avons entrepris une étude méthodologique *via* différentes stratégies. Finalement, c'est une méthode indirecte de débenzylation qui a permis l'accès aux chlorhydrates de 1,2-diamines indoliques bromées. Elle implique une séquence de 3 réactions : oxydation-hydroxyaminolyse-réduction.

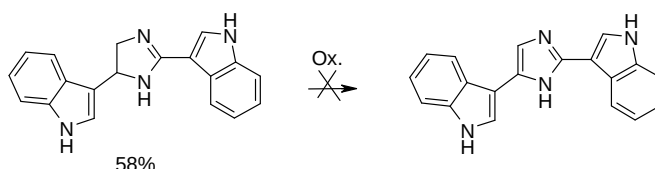


Les 1,2-diamines indoliques ont ensuite été engagées dans les synthèses totales d'alcaloïdes indoliques bio-actifs tels que les topsentines, les nortopsentines, le discodermindole et les hamacanthines de la série A.

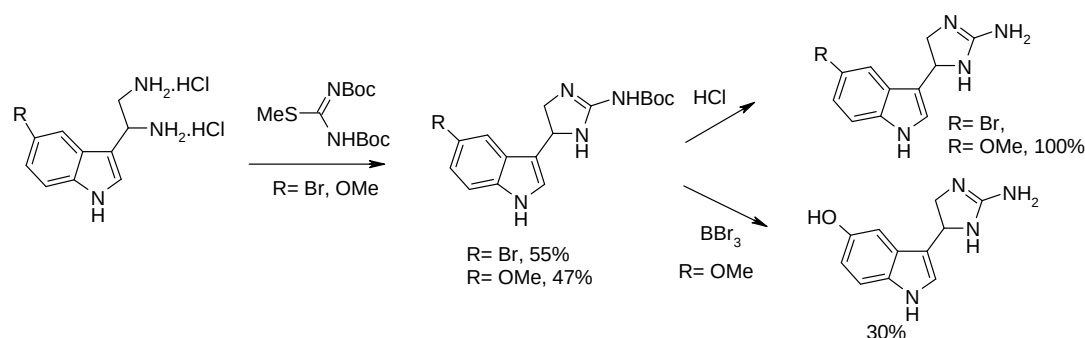
Ainsi, la réaction des diamines substituées en position 6, générées *in situ* par réaction avec l'amberlyst A21 ou la triéthylamine, avec des sels de thioimides, dont nous avons développé la synthèse, nous a permis de réaliser les premières synthèses totales de la topsentine D **3a** et de la 4,5-dihydrodéoxybromotopsentine **3b** et d'obtenir cinq 4,5-dihydrotopsentines synthétiques. Celles-ci ont par la suite été oxydées par l'IBX pour accéder aux topsentines. Ce travail constitue les premières synthèses totales des topsentines bromées.



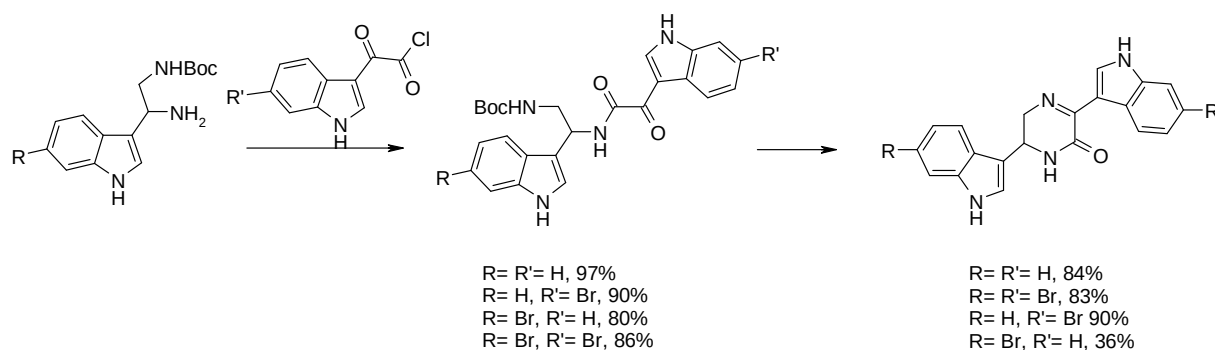
Les tests d'oxydation de la 4,5-dihydrontopsentine D en nortopsentine D n'ont pas abouti.



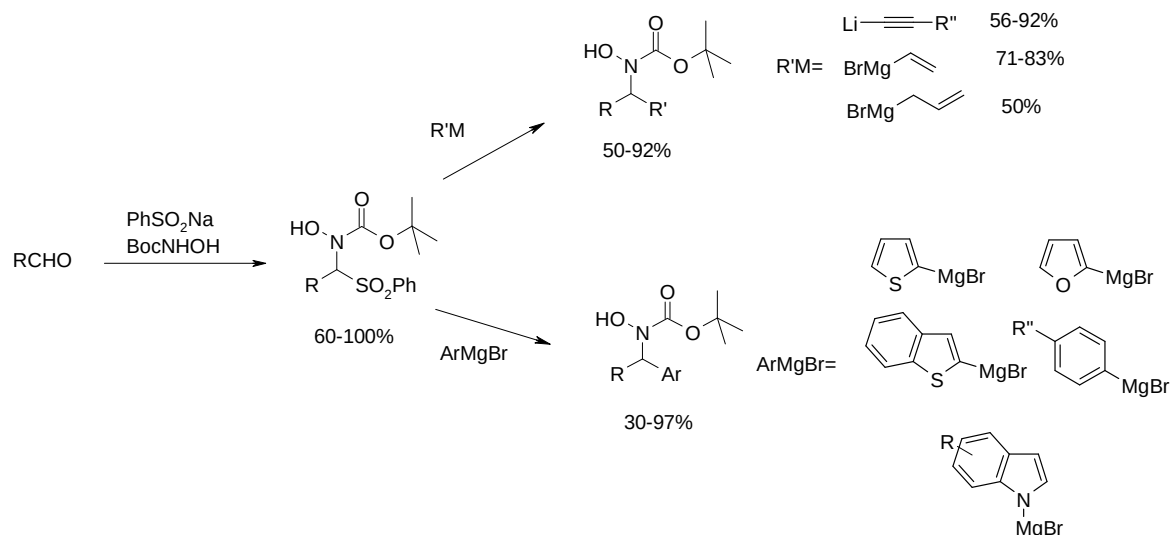
Les réactions des 1,2-diamines bromées et méthoxylées en position 5 du noyau indolique et la *S*-méthylthiopseudourée bis(protégée) en milieu basique ont permis de préparer deux 2-aminoimidazoles protégées, qui ont conduit, après déprotection, à deux analogues structuraux du discodermindole, l'un bromé et l'autre méthoxylé sur la position 5. La réaction de l'imidazoline protégée porteuse d'un groupe méthoxy avec le tribromure de bore a permis d'obtenir l'analogue 2'-débromé-5'-hydroxylé.



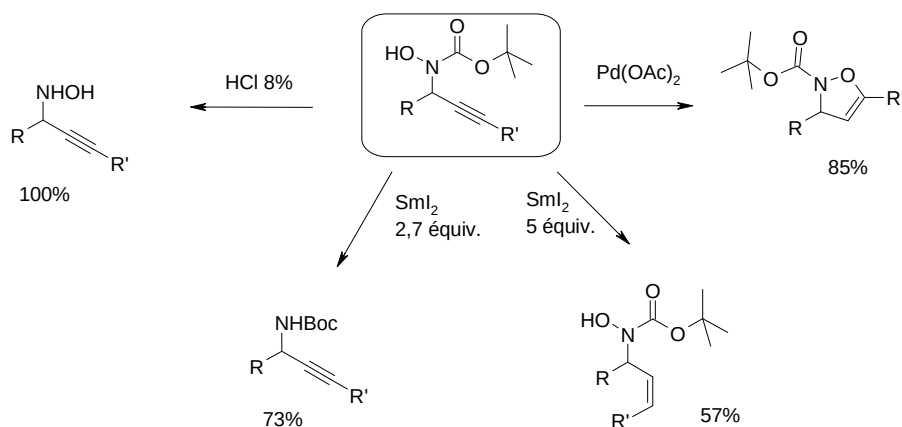
Enfin, nous avons préparé quatre hamacanthines de la série A à partir des diamines monoprotégées et des chlorures d'acides **36**. Ce travail constitue les premières synthèses totales de la 6'-débromohamacanthine A **5b** et de la 6''-débromohamacanthine A **5c** et la première synthèse multi-étape de la 6',6''-didébromohamacanthine A **5e**.



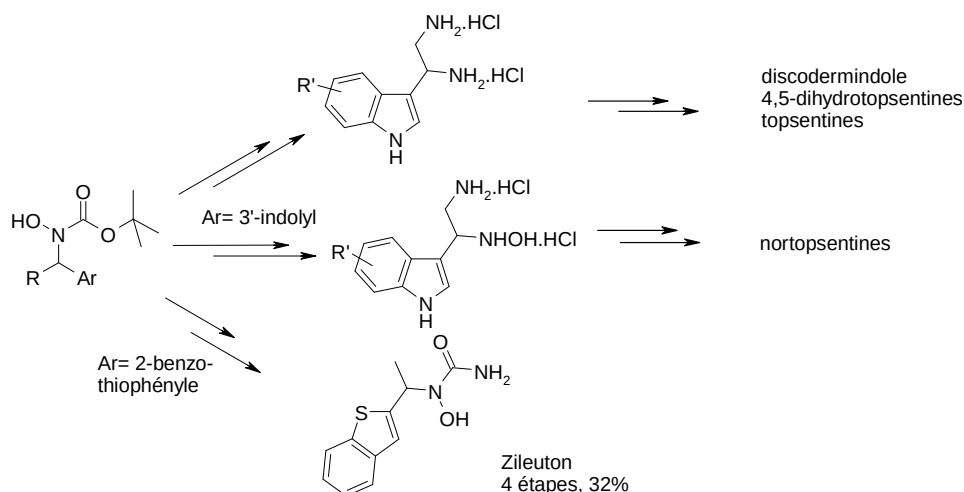
Avec le souci de faciliter la déprotection de produits résultants des réactions de nucléophiles sur des nitrones, nous avons développé une nouvelle chimie basée sur les *N*-Boc nitrones. Nous n'avons pas pu les isoler. Cependant, nous avons préparé une nouvelle famille de composés précurseurs de ces *N*-Boc nitrones : les (phénylsulfonyl)alkyl-*N*-hydroxycarbamates de *tert*-butyle. La réaction de ces précurseurs avec des réactifs organométalliques (lithiens ou magnésiens) a permis de préparer une large gamme d'hydroxylamines *N*-Boc protégées. Nous avons pu accéder aux *N*-hydroxylamines propargyliques, allyliques et homoallyliques par réaction entre les précurseurs et des lithiens ou des réactifs de Grignard. Nous avons également additionné avec succès des noyaux aromatiques et hétéroaromatiques métallés, tels que le furane, le thiophène, le benzothiophène, l'indole ou encore le 4-méthoxybenzène et le toluène.



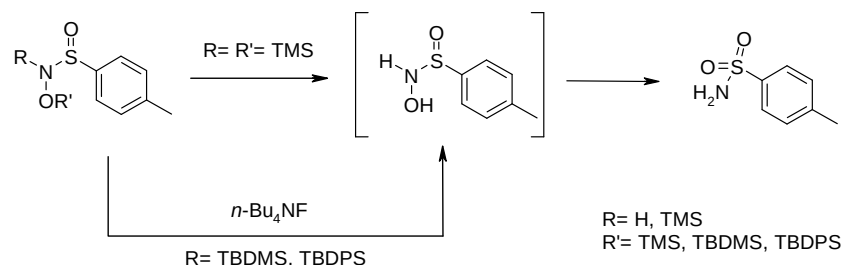
Nous avons montré que les *N*-hydroxylamines propargyliques *N*-Boc protégées étaient d'intéressants intermédiaires synthétiques à travers quelques réactions de réduction, déprotection et cyclisation.



De même, nous avons montré l'intérêt synthétique des *N*-hydroxylamines obtenues par réaction des sulfones avec des hétéroaromatiques métallés. L'hydroxylamine 2-benzothiophénique a permis d'accéder au zileuton, composé de la famille des *N*-hydroxyurées, un puissant inhibiteur des 5-lipoxygénases. Les *N*-hydroxylamines indoliques ont été transformées en 1,2-diamines indoliques et en 1-*N*-(hydroxy)-1,2-diamines indoliques, précurseurs potentiels dans la synthèse d'alcaloïdes indoliques bio-actifs.



Une autre approche de la chimie des nitrones nous a amené à nous tourner vers la préparation de *N*-sulfinylnitrones chirales, composés nouveaux et originaux, dont le groupe protecteur de l'azote présente le double avantage d'être chiral, ce qui peut conférer de bonnes diastéréosélectivités au cours des additions nucléophiles et d'être facilement éliminé en milieu acide. L'utilisation d'hydroxylamidures de lithium silylés sur le *S*-(-)-*p*-toluènesulfinate de menthyle nous a permis de mettre en évidence le réarrangement du *N*-hydroxy-*p*-toluènesulfonamide en *p*-toluènesulfonamide.



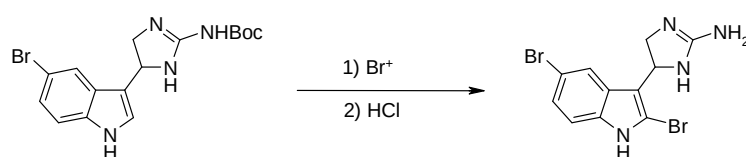
Enfin, des tests biologiques ont été réalisés sur de nombreux composés préparés au cours de cette thèse. Les activités antibactériennes et inhibitrices de pompes d'efflux de ces produits font actuellement l'objet d'une demande de brevet.

II. Perspectives

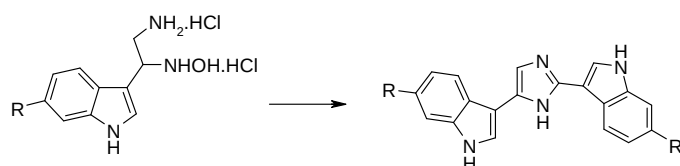
1) Chimie des *N*-benzylnitrones et des noyaux indoliques

Dans la chimie concernant les réactions des nitrones avec des noyaux indoliques, les synthèses inachevées dans ce travail seront poursuivies.

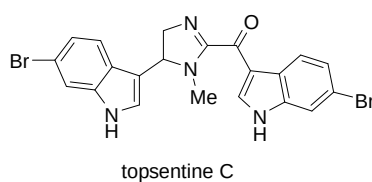
- La synthèse totale du discodermindole sera achevée via la bromation régiosélective sur la position 2' du noyau indolique du composé **14b**.



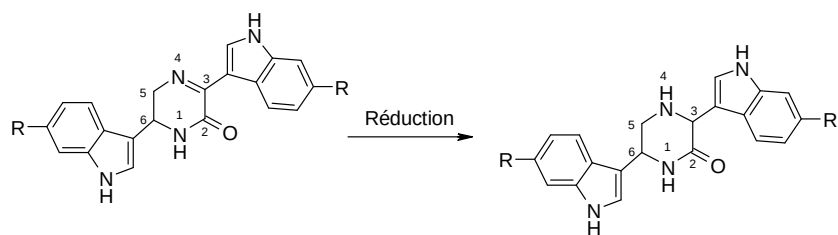
- La voie d'accès aux nortopsentines par la chimie des 1-(*N*-hydroxy)-1,2-diamines indoliques sera étudiée et développée.



- La synthèse de la topsentine C sera effectuée.

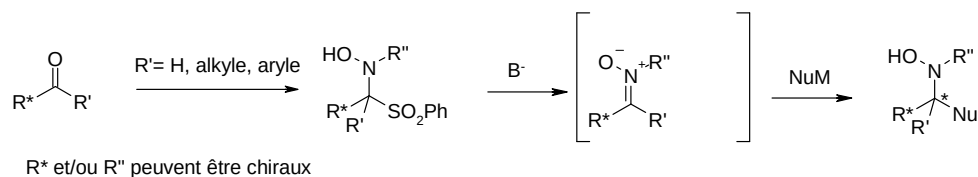


- Enfin, les hamacanthines obtenues pourront être réduites en 2,3-dihydrohamacanthines.

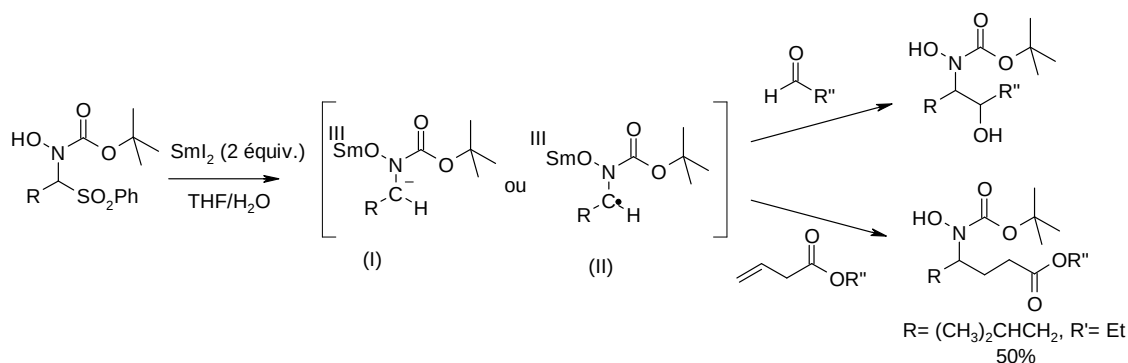


2) Chimie des (phénylsulfonyl)alkyl-*N*-hydroxycarbamates de *tert*-butyle

- La chimie des (phénylsulfonyl)alkyl-*N*-hydroxycarbamates de *tert*-butyle sera approfondie. En particulier, d'autres organométalliques seront additionnés sur des sulfones plus fonctionnalisées dérivant d'aldéhydes ou de cétones. Un travail sera réalisé dans l'optique de développer une version asymétrique de ces réactions. Ainsi, il est envisagé de réaliser des réactions d'additions stéréosélectives d'organométalliques soit en travaillant avec des sulfones α -chirales, soit en préparant des sulfones porteuses d'un groupement protecteur chiral sur l'azote de l'hydroxylamine comme le groupement sulfoxyde ou un carbamate chiral.

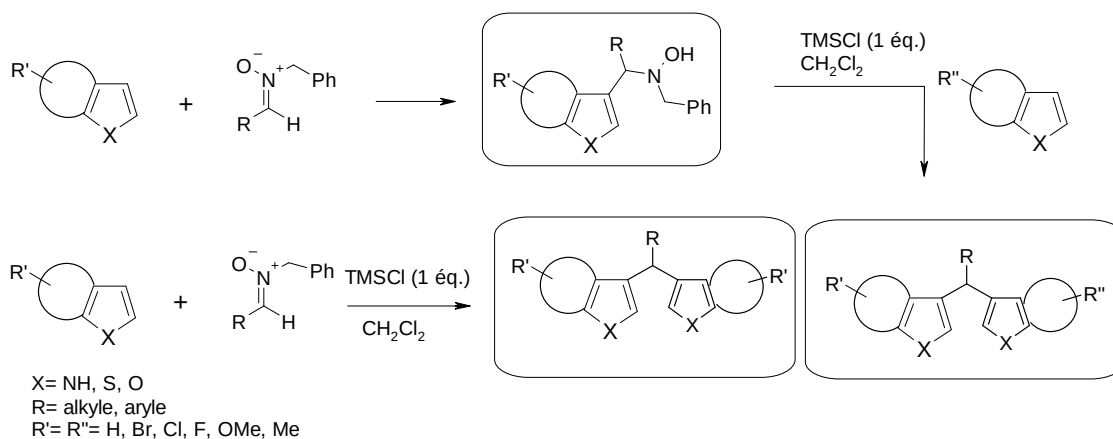


La réaction des (phénylsulfonyl)alkyl-*N*-hydroxycarbamates de *tert*-butyle vis-à-vis d'électrophiles tels que les aldéhydes, cétones ou encore acrylates d'alkyles en présence de SmI_2 sera étudiée. En effet, il est connu que la liaison C-S peut être facilement coupée de manière radicalaire par SmI_2 , générant des intermédiaires réactionnels de type anion (I) ou radical-anion (II). Ces réactions devraient permettre d'accéder à des α -aminoalcools ou des γ -aminoacides. Les premiers résultats avec l'acrylate d'éthyle sont très encourageants.



3) Tests biologiques

Dans le cadre de la poursuite de ce travail de thèse, les activités biologiques tiennent une place importante. En effet, encouragée par les premiers résultats faisant actuellement l'objet d'une demande de brevet, notre équipe va continuer à proposer des structures nouvelles et originales aux biologistes, afin d'optimiser les caractéristiques pharmacologiques nécessaires à l'obtention d'un candidat médicament. La réaction des nitrones avec les noyaux indoliques va être élargie à d'autres noyaux hétéroaromatiques, dans l'optique de préparer de nouvelles *N*-hydroxylamines hétéroaromatiques et des 3,3'-di(hétéroaryl)alcanes symétriques ou dissymétriques. Les premiers essais effectués avec des pyrroles, des furanes, des benzothiophènes sont encourageants.



PARTIE EXPERIMENTALE

Experimental Part: General Procedure

^1H NMR-Spectra (200 or 300 MHz) and **^{13}C NMR-spectra** (75.5 MHz) spectra were recorded on either a Bruker AC200 or an Advance300 spectrometers. Chemical shifts are given in ppm (δ) and were referenced to the internal solvent signal or to TMS used as an internal standard. Multiplicities are declared as follow: *s* (singlet), *br s* (broad singlet), *d* (doublet), *t* (triplet), *q* (quadruplet), *quint* (quintuplet), *sept* (septet), *dd* (doublet of doublet), *ddd* (doublet of doublet of doublet), *dt* (doublet of triplet), *m* (multiplet), ABq (AB system, quadruplet), *def t* (defromed triplet). Coupling constants *J* are given in Hz.

Infrared spectra (IR) were obtained either as neat film on sodium chloride discs or in potassium bromide plates. All IR spectra were recorded on a Nicolet Impact-400 Fourier transform infrared spectrometer (FTIR) and the data are reported in reciprocal centimetres (cm^{-1}).

Melting points were determined with a Büchi B35 apparatus or a Kofler bank and were uncorrected.

Mass spectra (LRMS) were recorded on a Bruker Esquire 3000 plus (ESI) or a ThermoFinnigan PolarisQ ion-trap spectrometer, using DCI (ammonia/isobutane 63/37). Exact Mass spectra (HRMS) were recorded at the “Service Central d’Analyses du CNRS”, Vernaison, France or at the “Centre Régional de Mesures Physiques de l’Ouest”, Rennes, France.

Elemental analyses were performed at the “Service Central d’Analyses du CNRS”, Vernaison, France.

Reactions were performed using oven dried glasswares under an atmosphere of dry argon. They were monitored by thin layer chromatography (TLC) using commercial aluminium-backed silica gel plates (Merck, Kieselgel 60 PF₂₅₄). TLC spots were viewed under ultraviolet light and by heating the plate after treatment with an appropriate revelatory (ninhydrin, KMnO_4 , Triphenyl Tetrazolium Chloride (TTC)).

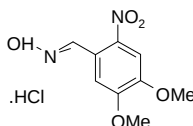
Chromatography purifications were performed by gravity column chromatography using Macherey-Nagel Silica Gel 60 (70-230 mesh).

Solvents: Tetrahydrofuran and diethyl ether were refluxed on sodium-benzophenone and then distilled. Dichloromethane and methanol were dried by refluxing on CaH_2 and then distilled. Toluene was refluxed on sodium and then distilled. Unless otherwise noted, all reagent-grade chemicals and solvents were obtained from commercial suppliers (Sigma-Aldrich, Acros Organics and Avocado) and were used as received.

EXPERIMENTAL PART: CHAPTER 1

Experimental part: Chapter 1

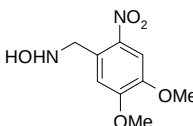
- 3,4-dimethoxy-6-nitrobenzaldoxime hydrochloride **20b**



To a well stirred solution of 10.0 g (47.39 mmol) of 6-nitroveratraldehyde **17b** in 200 mL of methanol was added hydroxylamine hydrochloride (3.34 g, 47.39 mmol). The resulting solution was heated to reflux during 5 hours. It was then cooled, and the methanol was removed under vacuum. The resulting oil was vigorously triturated with cyclohexane and the obtained solid was filtered, washed with cyclohexane and dried under vacuum. Oxime hydrochloride **20b** was obtained as a yellow solid (9.13 g, 34.6 mmol).

Yield: 74%. **¹H NMR (MeOD, 300 MHz):** δ = 3.92 (s, 3H, CH₃O), 3.94 (s, 3H, CH₃O), 7.41 (s, 1H, H arom), 7.62 (s, 1H, H arom), 8.56 (s, 1H, CHN). **¹³C NMR (MeOD, 75.5 MHz):** δ = 56.8 (2 CH₃O), 108.7 (CH arom), 110.0 (CH arom), 123.7 (C arom), 142.1 (C arom), 146.8 (CH=N), 151.2 (C arom), 154.5 (C arom). **LRMS (CI, NH₃+isobutane):** m/z= 227 [(M+H)⁺].

- 3,4-dimethoxy-6-nitrobenzylhydroxylamine **18b**



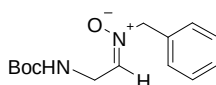
To a well stirred solution of oxime **20b** (2.19 g, 8.33 mmol) in 17 mL of dimethoxyethane was added dimethylsulfur-borane complex (1.83 mL, 19.16 mmol). The resulting mixture was heated to 50 °C during 5 hours. It was then quenched by addition of an aqueous saturated solution of sodium hydrogenocarbonate. Aqueous layer was extracted three times by dichloromethane. Combined organic layers were then washed by brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated. The residue was purified by column chromatography on silica gel (Eluent: Et₂O then EtOAc). Hydroxylamine **18b** was obtained as a yellow solid (900 mg, 3.91 mmol).

Yield: 47%. **Mp:** 104-106 °C. **IR (film):** 3461, 2931, 1616, 1584, 1518, 1331, 1273, 1216, 1061, 800 cm⁻¹. **RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz):** δ = 3.94 (s, 3H, CH₃O), 3.99 (s, 3H, CH₃O), 4.28 (s, 2H, CH₂), 6.99 (s, 1H, H arom), 7.63 (s, 1H, H arom). **RMN ¹³C (CDCl₃, 75.5 MHz):** δ = 55.4 (CH₂), 56.2 and 56.4 (2CH₃O), 108.1 (CH arom), 114.4 (CH arom), 127.5 (C arom), 141.3 (C arom), 148.2 (C arom), 153.0 (C arom). **MASSE (DCI, NH₃+isobutane):** m/z= 229 [(M+H)⁺].

Preparation of nitrones 9: General procedure

To an equimolar solution of hydroxylamine and aldehyde in dichloromethane was added an excess of anhydrous magnesium sulfate. The resulting mixture was vigorously stirred at room temperature during one or two hours before being filtered onto celite. Dichloromethane was removed under vacuo and the resulting oil was purified by column chromatography of silica gel (Eluent: EtOAc). The resulting nitron was obtained as a solid which was then dried over P₂O₅ before further use.

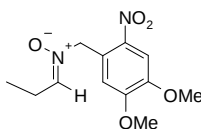
- *N*-[*N'*-(Boc)aminoethylidene]-benzylamine *N*-oxyde **9a**



Prepared according to the above procedure by reaction of 0.32 g (26 mmol) of benzylhydroxylamine **18a** with 0.42 g (26 mmol) of *N*-(Boc)aminoacetaldehyde **17a** in 300 mL of dichloromethane. Nitron **9a** was obtained as a white solid (0.58 g, 22 mmol).

Yield: 85%. **Mp:** 91-92 °C. **IR (neat):** 3271, 3068, 3037, 3006, 2981, 2932, 1709, 1610, 1536, 1500, 1456, 1425, 1394, 1369, 1277, 1252, 1178, 1141, 1085, 1048, 1030 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz):** δ= 1.42 (s, 9H, C(CH₃)₃), 4.02 (t, *J*= 5.0 Hz, 2H, CH₂), 4.86 (s, 2H, CH₂), 5.49 (bs, 1H, NHBoc), 6.86 (bs, 1H, CHN), 7.34-7.52 (m, 5H, H arom). **¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz):** δ= 28.2 (C(CH₃)₃), 37.0 (CH₂), 69.1 (CH₂), 79.7 (C(CH₃)₃), 128.9 (CH arom), 129.0 (CH arom), 129.2 (CH arom), 132.4 (C arom), 135.8 (CHN), 156.0 (C=O). **LRMS (DCI):** *m/z*= 265 [M+H⁺]. **Anal. calcd for C₁₄H₂₀N₂O₃:** C, 63.64; H, 7.57; N, 10.60. **Found:** C, 63.63; H, 7.47; N, 10.49.

- *N*-(propylidene)-3,4-dimethoxy-6-nitrobenzylamine *N*-oxyde **9b**

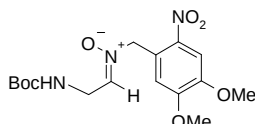


Prepared according to the above procedure by reaction of 874 mg (3.8 mmol) of 3,4-dimethoxy-6-nitro-benzylhydroxylamine **18b** with 1.1 mL of propionaldehyde (881 mg, 15.2 mmol) in 75 mL of dichloromethane. Nitron **9b** was obtained as a yellow solid (960 mg, 3.57 mmol).

Yield: 94%. **Mp:** 124-125 °C. **IR (neat):** 3077, 2971, 2930, 1583, 1526, 1469, 1330, 1281, 1224, 1061, 800 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz):** δ= 1.14 (t, *J*= 6.0 Hz, 3H, CH₃), 2.48-2.60

(m, 2H, CH₂), 3.96 (s, 3H, CH₃O), 4.00 (s, 3H, CH₃O), 5.27 (s, 2H, CH₂Ar), 6.98 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, CHN), 7.16 (s, 1H, H arom), 7.68 (s, 1H, H arom). ¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 9.5 (Me), 20.1 (CH₂), 56.2 (OCH₃), 56.3 (OCH₃), 65.2 (CH₂Ar), 107.9 (CH arom), 113.8 (CH arom), 122.9 (C arom), 140.4 (C arom), 142.5 (CH=N), 148.8 (C arom), 153.2 (C arom). LRMS (DCI): *m/z* = 269 [(M+H)⁺]. Anal. calcd for C₁₂H₁₆N₂O₅: C, 53.73; H, 6.01; N, 10.44. Found: C, 53.30; H, 5.99; N, 10.28.

- ***N*-[N'-(Boc)aminoethylidene]-3,4-dimethoxy-6-nitrobenzylamine N-oxyde 9c**

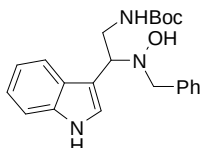


Prepared according to the above procedure by reaction of 2.64 g (11.48 mmol) of 3,4-dimethoxy-6-nitro-benzylhydroxylamine **18b** with 1.81 g (11.48 mmol) of *N*-Bocaminoacetaldehyde **17a** in 300 mL of dichloromethane. Nitrone **9c** was obtained as a yellow solid (2.94 g, 7.94 mmol).

Yield: 69%. **Mp:** 122 °C. **IR (neat):** 3380, 2980, 2931, 1706, 1580, 1527, 1282, 1167, 1061, 800 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.43 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.97 (s, 3H, OCH₃), 4.01 (s, 3H, OCH₃), 4.10 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H, CH₂), 5.29 (s, 2H, CH₂Ar), 5.40 (s large, 1H, NHBoc), 7.10 (s, 1H, H arom), 7.13 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H, CHN), 7.70 (s, 1H, H arom). ¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 28.3 (C(CH₃)₃), 56.4 (OCH₃), 56.6 (OCH₃), 65.5 (CH₂), 80.0 (C(CH₃)), 108.2 (CH arom), 113.8 (CH arom), 122.5 (C arom), 138.1 (CH=N), 140.6 (C arom), 149.2 (C arom), 153.5 (C=O carbamate). LRMS (DCI): *m/z* = 370 [(M+H)⁺].

Preparation of indolic *N*-hydroxylamines **11**

- **1-[*N*-benzyl-*N*-(hydroxy)amino]-2-[N'-(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-(indol-3'-yl)ethane **11a****

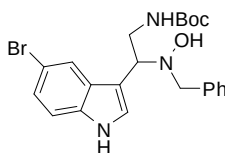


A cold solution of hydrochloric acid was prepared by reaction of 1.12 mL (1.25 g, 15.91 mmol) of freshly distilled acetyl chloride with 40 mL of dry methanol. This solution was stirred at 0 °C during 15 min and then was added a mixture of both nitrone **9a** (2.1 g, 7.95 mmol) and

indole **10a** (0.93 g, 7.95 mmol) in 20 mL of methanol. The reaction was stirred at 0 °C during 1 hour to completion. A saturated aqueous solution of NaHCO₃ was then added. The mixture was extracted three times with CH₂Cl₂ and the collected organic layers were washed with brine and dried over anhydrous MgSO₄. The solvent was removed under vacuum. The crude product was purified by trituration with pentane. The product **11a** was obtained as a white solid (3.0 g, 7.87 mmol).

Yield: 99%. **Mp:** 145-146 °C. **IR (neat):** 3416, 3341, 3329, 3090, 3060, 3031, 2978, 2932, 2875, 2839, 1693, 1680, 1514, 1505, 1497, 1455, 1434, 1393, 1367, 1280, 1167, 1100 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz):** δ= 1.51 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.50-3.70 (m, 2H, CH₂N), 3.75 (AB_q, J_{AB}= 14.4 Hz, δ_A-δ_B= 38.9 Hz, 2H, CH₂Ph), 4.14 (t, J= 5.4 Hz, 1H, CHN), 4.88 (t, J= 6.5 Hz, 1H, NHBoc), 6.56 (s, 1H, OH), 7.08-7.39 (m, 9H, H arom), 7.66 (d, J= 7.5 Hz, 1H, H arom), 8.36 (s, 1H, NH indol). **¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz):** δ= 28.5 (C(CH₃)₃), 43.7 (CH₂), 60.6 (CH₂), 63.8 (CHN), 79.7 (C(CH₃)₃), 111.2 (CH arom), 112.3 (C arom), 119.6 (CH arom), 119.7 (CH arom), 122.2 (CH arom), 123.4 (CH arom), 126.7 (CH arom), 127.2 (C arom), 128.0 (CH arom), 128.6 (CH arom), 136.0 (C arom), 139.0 (C arom), 157.7 (C=O). **LRMS (DCI, NH₃+isobutane):** m/z= 382 [(M+H)⁺]. **Anal. calcd for C₂₂H₂₇N₃O₃:** C, 69.27; H, 7.13; N, 11.02. **Found:** C, 69.23; H, 7.36; N, 10.77.

- **1-[N-benzyl-N-(hydroxy)amino]-2-[N'-(tert-butoxycarbonyl)amino]-1-(5'-bromoindol-3'-yl)ethane **11b****

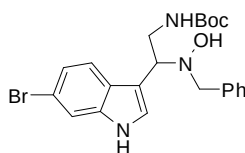


A cold solution of hydrochloric acid was prepared by reaction of freshly distilled acetyl chloride (359 mg, 4.58 mmol) with 5 mL of dry methanol. This solution was stirred at 0 °C during 15 min and then was added a mixture of both nitrone **9a** (605 mg, 2.29 mmol) and 5-bromoindole **10b** (433 mg, 2.29 mmol) in 10 mL of methanol. The reaction was stirred at 0 °C during 4 hours to completion. A saturated aqueous solution of NaHCO₃ was then added. The mixture was extracted three times with CH₂Cl₂ and the collected organic layers were washed with brine and dried over anhydrous MgSO₄. The solvent was removed under vacuum. The crude product was purified by trituration with pentane. The product **11b** was obtained as a white solid (937 mg, 2.04 mmol).

Yield: 89%. **Mp:** 170-171 °C. **IR (neat):** 3420, 3339, 2980, 2931, 1690, 1518, 1453, 1363, 1167 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz):** δ= 1.53 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.5-3.7 (m, 2H, CH₂N), 3.7 (AB_q, J_{AB}= 13.7 Hz, δ_A-δ_B= 45.26 Hz, 2H, CH₂Ph), 4.03 (t, J= 5.5 Hz, 1H, CHN), 4.87 (t, J= 6.9 Hz, 1H, NHBoc), 6.72 (s, 1H, OH), 7.15-7.35 (m, 8H, H arom), 7.84 (s, 1H, H arom), 8.37 (s,

1H, NH indol). **¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz):** δ= 28.4 (C(CH₃)₃), 44.0 (CH₂), 60.5 (CH₂Ph), 63.9 (CHN), 80.0 (C(CH₃)₃), 112.7 (CH arom), 113.1 (C arom), 122.6 (CH arom), 123.2 (C arom), 124.6 (CH arom), 125.1 (CH arom), 126.8 (CH arom), 128.1 (CH arom), 128.6 (CH arom), 128.8 (C arom), 134.6 (C arom), 138.7 (C arom), 157.8 (C=O). **LRMS (DCI, NH₃+isobutane):** m/z= 460 and 462 [(M+H)⁺]. **Anal. Calcd for C₂₂H₂₆N₃O₃Br:** C, 57.40, H, 5.69, N, 9.13. **Found:** C, 57.07, H, 5.65, N, 9.22.

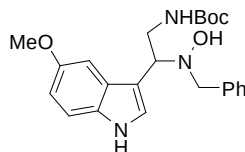
- **1-[N-benzyl-N-(hydroxy)amino]-2-[N'-(tert-butoxycarbonyl)amino]-1-(6'-bromoindol-3'-yl)ethane 11c**



A cold solution of hydrochloric acid was prepared by reaction of freshly distilled acetyl chloride (0.77 g, 9.76 mmol) with 15 mL of dry methanol. This solution was stirred at 0 °C during 15 min and then was added a mixture of both nitrone **9a** (1.29 g, 4.88 mmol) and 6-bromoindole **10c** (0.957 g, 4.88 mmol) in 20 mL of methanol. The reaction was stirred at 0 °C during 4 hours to completion. A saturated aqueous solution of NaHCO₃ was then added. The mixture was extracted three times with CH₂Cl₂ and the collected organic layers were washed with brine and dried over anhydrous MgSO₄. The solvent was removed under vacuum. The crude product was purified by trituration with pentane. The product **11c** was obtained as a white solid (1.754 g, 3.81 mmol).

Yield: 78%. **Mp:** 150 °C. **IR (neat):** 3418, 3328, 3031, 2980, 2932, 1687, 1615, 1516, 1455, 1395, 1366, 1336, 1288, 1251, 1166, 1050, 1029, 897, 866, 846, 803, 738, 701 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz):** δ= 1.50 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.55-3.70 (m, 2H, CH₂N), 3.72 (AB_q, J_{AB}= 14.0 Hz, δ_A-δ_B= 57.8 Hz, 2H, CH₂Ph), 4.07 (t, J= 5.7 Hz, 1H, CHN), 4.78-4.91 (def t, 1H, NHBoc), 6.52 (s, 1H, OH), 7.18-7.35 (m, 7H, H arom), 7.51-7.55 (m, 2H, H arom), 8.22 (s, 1H, NH indol). **¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz):** δ= 28.4 (C(CH₃)₃), 43.9 (CH₂), 60.5 (CH₂), 63.2 (CHN), 79.9 (C(CH₃)₃), 112.2 (C arom), 114.2 (CH arom), 115.8 (CH arom), 120.9 (CH arom), 122.9 (CH arom), 124.1 (CH arom), 126.0 (C arom), 126.8 (CH arom), 128.1 (CH arom), 128.5 (CH arom), 136.7 (C arom), 138.8 (C arom), 157.7 (C=O). **LRMS (DCI, NH₃+isobutane):** m/z= 460 and 462 [(M+H)⁺]. **Anal. Calcd for C₂₂H₂₆N₃O₃Br:** C, 57.40; H, 5.69; N, 9.13. **Found:** C, 57.09; H, 5.87; N, 9.05.

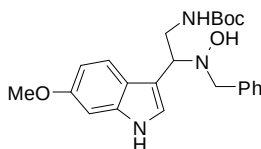
- **1-[N-benzyl-N-(hydroxy)amino]-2-[N'-(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-(5'-methoxyindol-3'-yl)ethane 11d**



A cold solution of hydrochloric acid was prepared by reaction of freshly distilled acetyl chloride (695 mg, 8.86 mmol) with 10 mL of dry methanol. This solution was stirred at 0 °C during 15 min and then was added a mixture of both nitrone **9a** (1.17 g, 4.43 mmol) and 5-methoxyindole **10d** (655 mg, 4.43 mmol) in 15 mL of methanol. The reaction was stirred at 0 °C during 1 hour to completion. A saturated aqueous solution of NaHCO₃ was then added. The mixture was extracted three times with CH₂Cl₂ and the collected organic layers were washed with brine and dried over anhydrous MgSO₄. The solvent was removed under vacuum. The crude product was purified by trituration with pentane. The product **11d** was obtained as a white solid (1.814 g, 4.38 mmol).

Yield: 99%. **Mp:** 74-75 °C. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz):** δ = 1.50 (s, 9H, (CH₃)₃C), 3.50-3.65 (m, 2H, CH₂N), 3.78 (ABq, J_{AB} = 14 Hz, $\delta_A - \delta_B$ = 73.0 Hz, 2H, CH₂Ph), 3.84 (s, 3H, CH₃O), 4.09 (t, J = 5.4 Hz, 1H, CHN), 4.90 (br s, 1H, NHBoc), 6.54 (s, 1H, OH), 6.88 (dd, J = 2.4 and 8.8 Hz, 1H, H arom), 7.11 (s, 1H, H arom), 7.17-7.40 (m, 7H, H arom), 8.12 (s, 1H, NH). **¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz):** δ = 28.4 ((CH₃)₃C), 43.8 (CH₂N), 55.8 (CH₃O), 60.5 (CH₂Ph), 63.7 (CHN), 79.8 ((CH₃)₃C), 101.4 (CH arom), 112.0 (CH arom), 112.5 (CH arom), 124.2 (CH arom), 126.7 (CH arom), 127.5 (C arom), 128.0 (CH arom), 128.6 (CH arom), 131.1 (C arom), 138.9 (C arom), 154.1 (C arom), 157.7 (C=O).

- **1-[N-benzyl-N-(hydroxy)amino]-2-[N'-(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-(6'-methoxyindol-3'-yl)ethane 11e**

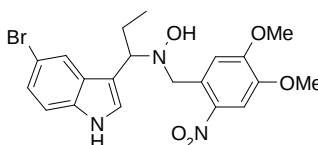


A cold solution of hydrochloric acid was prepared by reaction of freshly distilled acetyl chloride (533 mg, 6.80 mmol) with 5 mL of dry methanol. This solution was stirred at 0 °C during 15 min and then was added a mixture of both nitrone **9a** (898 mg, 3.40 mmol) and 6-methoxyindole **10e** (500 mg, 3.40 mmol) in 10 mL of methanol. The reaction was stirred at 0 °C during 1 hour to completion. A saturated aqueous solution of NaHCO₃ was then added. The mixture was extracted three times with CH₂Cl₂ and the collected organic layers were washed with brine and dried over anhydrous MgSO₄. The solvent was removed under vacuum. The crude

product was purified by trituration with pentane. The product **11e** was obtained as a white solid (1.38 g, 3.39 mmol).

Yield: 100%. **Mp:** 120 °C. **IR (neat):** 3405, 3354, 2979, 2934, 2837, 1686, 1628, 1505, 1454, 1369, 1253, 1163, 1027, 911, 807, 736 cm^{-1} . **^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz):** δ = 1.50 (s, 9H, NHBoc), 3.50-3.70 (m, 2H, CH_2N), 3.74 (AB_q, J_{AB} = 14.1 Hz, $\delta_{\text{A}} - \delta_{\text{B}}$ = 69.2 Hz, 2H, CH_2Ph), 3.82 (s, 3H, CH_3O), 4.06 (t, J = 5.7 Hz, 1H, CHN), 4.80-5.00 (br s, 1H, NHBoc), 6.48 (s, 1H, OH), 6.79 (dd, J = 5.2 and 7.8 Hz, 1H, H arom), 6.84 (s, 1H, H arom), 7.07 (s, 1H, H arom), 7.15-7.32 (m, 5H, H arom), 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H arom), 8.22 (s, 1H, NH indol). **^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz):** δ = 28.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 44.0 (CH_2), 53.6 (CH_3), 60.6 (CH_2Ph), 79.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 94.6 (CH arom), 112.2 (C arom), 120.3 (CH arom), 121.4 (C arom), 122.1 (CH arom), 126.7 (CH arom), 128.0 (CH arom), 128.6 (CH arom), 136.8 (C arom), 139.0 (C arom), 156.6 (C arom), 157.7 (C=O). **LRMS (ESI):** m/z = 412 [(M+H)⁺], 434 [(M+Na)⁺]. **HRMS: (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_4$:** 412.2236. **Found:** 412.2238 [(M+H)⁺].

- **1-[N-(3',4'-dimethoxy-6'-nitrobenzyl)-N-(hydroxy)amino]-1-(5''-bromo-3''-indolyl)propane **11f****

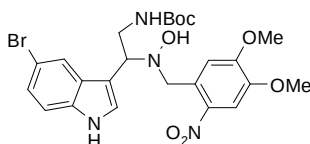


A cold solution of hydrochloric acid was prepared by reaction of freshly distilled acetyl chloride (234 mg, 2.98 mmol) with 10 mL of dry methanol. This solution was stirred at 0 °C during 15 min and then was added a mixture of both nitrone **9b** (282 mg, 1.49 mmol) and 5-bromoindole **10b** (282 mg, 1.49 mmol) in 20 mL of methanol. The reaction was stirred at 0 °C during 4 hours to completion. A saturated aqueous solution of NaHCO_3 was then added. The mixture was extracted three times with CH_2Cl_2 and the collected organic layers were washed with brine and dried over anhydrous MgSO_4 . The solvent was removed under vacuum. The crude product was purified by trituration with pentane. The product **11f** was obtained as a yellow solid (449 mg, 0.98 mmol).

Yield: 66%. **Mp:** 99 °C. **IR (neat):** 3380, 2971, 2939, 1682, 1510, 1461, 1273, 1167, 1069, 800 cm^{-1} . **^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz):** δ = 0.85 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH_3), 1.83-2.20 (m, 1H, 1H of CH_2), 2.1-2.3 (m, 1H, 1H of CH_2), 3.90 (s, 3H, CH_3O), 3.93 (s, 3H, CH_3O), 3.85-4.05 (m, 1H, CHN), 4.08 (AB_q, J_{AB} = 15.2 Hz, $\delta_{\text{A}} - \delta_{\text{B}}$ = 53.3 Hz, 2H, CH_2Ar), 4.75 (bs, 1H, OH), 7.07 (s, 1H, H arom), 7.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H arom), 7.23-7.27 (m, 2H, H arom), 7.49 (s, 1H, H arom), 7.94 (d, J = 0.6 Hz, 1H, H arom), 8.29 (s, 1H, NH indol). **^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz):** δ = 11.4 (CH_3), 25.5 (CH_2), 56.3 (CH_3O), 56.4 (CH_3O), 58.2 (CH_2Ar), 67.0 (CHN), 107.9 (CH Arom), 112.6 (CH arom), 112.7 (CH arom), 112.9 (C arom), 114.0 (C arom), 122.7 (CH arom), 124.8

(CH arom), 125.0 (CH arom), 128.8 (C arom), 129.2 (C arom), 135.1 (C arom), 141.7 (C arom), 147.5 (C arom), 152.7 (C arom). **LRMS (DCI, NH₃+isobutane):** m/z= 463 and 465 [(M+H)⁺], 236 and 238. **Anal. Calcd for C₂₃H₂₆N₃O₄Br:** C, 51.74; H, 4.78; N, 9.05. **Found:** C, 51.63; H, 5.01; N, 8.66.

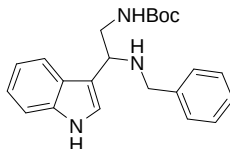
- **1-[N-(3',4'-dimethoxy-6'-nitrobenzyl)-N-(hydroxy)amino]-2-[N'-(tert-butoxycarbonyl)amino]-1-(5''-bromoindol-3'-yl)ethane 11g**



A cold solution of hydrochloric acid was prepared by reaction of freshly distilled acetyl chloride (1.06 g, 13.65 mmol) with 20 mL of dry methanol. This solution was stirred at 0 °C during 15 min and then was added a mixture of both nitrone **9c** (2.50 g, 6.77 mmol) and 5-bromoindole **10b** (1.28 g, 6.77 mmol) in 40 mL of methanol. The reaction was stirred at 0 °C during 4 hours to completion. A saturated aqueous solution of NaHCO₃ was then added. The mixture was extracted three times with CH₂Cl₂ and the collected organic layers were washed with brine and dried over anhydrous MgSO₄. The solvent was removed under vacuum. The crude product was purified by trituration with pentane. The product **11g** was obtained as a white solid (3.78 g, 6.70 mmol).

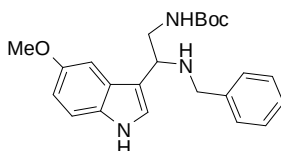
Yield: 99%. **Mp:** 103 °C. **IR (neat):** 3380, 2971, 2939, 1682, 1510, 1461, 1273, 1167, 1069, 800 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz):** δ= 1.50 (s, 9H, (C(CH₃)₃), 3.87 (s, 3H, CH₃O), 3.88-3.96 (m, 2H, CH₂N), 3.96 (s, 3H, CH₃O), 4.06 (AB_q, J_{AB}= 16.1 Hz, δ_A-δ_B= 47.1 Hz, 2H, CH₂Ar), 4.05 (t, J= 4.1 Hz, 1H, CHN), 4.95 (def t, J= 6.0 and 6.5 Hz, 1H, NHBoc), 7.17-7.26 (m, 4H, H arom), 7.49 (s, 1H, H arom), 7.93 (s, 1H, H arom), 8.70 (s, 1H, NH indol). **¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz):** δ= 28.3 (C(CH₃)₃), 44.2 (CH₂), 56.2 (CH₃O), 56.4 (CH₃O), 58.1 (CH₂Ar), 66.0 (CHN), 80.1 (C(CH₃)₃), 107.9 (CH arom), 112.2 (CH arom), 112.4 (C arom), 112.8 (CH arom), 112.9 (C arom), 123.0 (CH arom), 124.5 (CH arom), 125.0 (CH arom), 128.5 (C arom), 129.3 (C arom), 134.9 (C arom), 141.1 (C arom), 147.3 (C arom), 153.0 (C arom), 158.0 (C=O). **LRMS (DCI, NH₃+isobutane):** m/z= 565 and 567 [(M+H)⁺], 547 and 549.

Preparation of amines 12

- 1-[*N*-(benzyl)-amino]-2-[*N'*-(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-(indol-3'-yl)ethane 12a

To a stirred solution of indolic *N*-hydroxylamine **11a** (0.42 g, 1.10 mmol) in 6 mL of methanol was added a 15% aqueous solution of TiCl_3 (1.07 mL, 2.50 g, 2.40 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature during 2 h. A large excess of an aqueous solution of NaOH 20% saturated with NaCl was added. Methanol was removed under vacuum and the crude mixture was extracted three times by EtOAc. The combined organic layers were washed with water, brine and dried over anhydrous MgSO_4 . After the removal of the solvent, the residue was purified by column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc). The protected diamine **12a** was obtained (0.36 mg, 0.98 mmol) as a white solid.

Yield: 89%. **Mp:** 45-48 °C. **IR (neat):** 3416, 3310, 3059, 2978, 2880, 1696, 1502, 1453, 1393, 1341, 1250, 1104, 1031 cm^{-1} . **^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz):** δ = 1.42 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.81 (bs, 1H, NH), 3.38-3.60 (m, 2H, CH_2N), 3.72 (AB_q, $J_{\text{AB}} = 13.4$ Hz, $\delta_{\text{A}} - \delta_{\text{B}} = 18.0$ Hz, 2H, CH_2Ph), 4.11 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H, CHN), 4.99 (bs, 1H, NHBoc), 6.95-7.40 (m, 9H, H arom), 7.66 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H arom), 8.76 (s, 1H, NH indol). **^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz):** δ = 28.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 45.4 (CH_2), 51.3 (CH_2), 54.6 (CHN), 79.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 111.4 (CH arom), 115.6 (C arom), 119.3 (CH arom), 122.0 (CH arom), 122.3 (CH arom), 126.2 (C arom), 126.8 (CH arom), 128.1 (CH arom), 128.3 (CH arom), 136.6 (C arom), 140.4 (C arom), 156.3 (C=O). **LRMS (DCI, NH_3 +isobutane):** m/z = 366 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, 259, 235, 203, 108. **Anal. calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$:** C, 72.33; H, 7.40; N, 11.51. **Found:** C, 72.71; H, 7.48; N, 11.41.

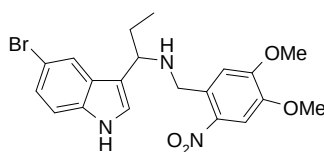
- 1-[*N*-(benzyl)amino]-2-[*N'*-(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-(5'-methoxyindol-3'-yl)ethane 12b

To a stirred solution of indolic *N*-hydroxylamine **11d** (2.2 g, 5.35 mmol) in 65 mL of methanol was added a 15% aqueous solution of TiCl_3 (12.1 mL, 16.05 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature during 2 h. A large excess of an aqueous solution of NaOH 20% saturated with NaCl was added. Methanol was removed under vacuum and the crude

mixture was extracted three times by EtOAc. The combined organic layers were washed with water, brine and dried over anhydrous MgSO_4 . After the removal of the solvent, the residue was purified by column chromatography on silica gel (Eluent: EtOAc). The protected diamine **12b** was obtained (1.83 g, 6.63 mmol) as a white solid.

Yield: 87%. **IR (neat):** 3420, 3320, 2980, 2930, 2825, 1690, 1485, 1370, 1255, 1165, 1035, 920, 800, 695 cm^{-1} . **^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz):** δ = 1.42 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.84 (s, 1H, NH), 3.38-3.60 (m, 2H, CH_2N), 3.74 (AB_q, J_{AB} = 13.2 Hz, δ_{A} - δ_{B} = 25.1 Hz, 2H, CH_2Ph), 3.81 (s, 3H, CH_3O), 4.10 (t, J = 6.0 Hz, 1H, CHN), 4.94 (bs, 1H, NHBoc), 6.84 (dd, J = 2.4 Hz and 8.7 Hz, 1H, CH indol.), 7.04 (s, 1H, H indol.), 7.14 (s, 1H, H indol.), 7.10-7.40 (m, 6H, 5H arom and 1H indol.), 8.53 (s, 1H, NH indol.). **^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz):** δ = 28.5 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 45.5 (CH_2N), 51.5 (CH_2Ph), 54.8 (CHN), 56.0 (CH_3O), 79.4 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 101.4 (CH arom), 112.2 (CH arom), 112.6 (CH arom), 115.7 (C arom), 123.2 (CH arom), 126.9 (C arom), 127.0 (CH arom), 128.3 (CH arom), 128.5 (CH arom), 131.9 (C arom), 140.7 (C arom), 154.0 (C arom), 156.4 (C=O).

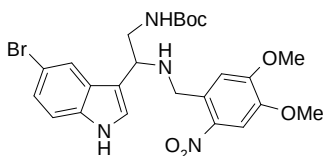
- **1-[*N*-(3',4'-dimethoxy-6'-nitrobenzyl)amino-1-(5''-bromoindol-3''-yl)propane **12c****



To a stirred solution of indolic *N*-hydroxylamine **11f** (215 mg, 0.46 mmol) in 5 mL of methanol was added a 15% aqueous solution of TiCl_3 (1.19 mL, 1.39 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature during 2 h. A large excess of an aqueous solution of NaOH 20% saturated with NaCl was added. Methanol was removed under vacuum and the crude mixture was extracted three times by EtOAc. The combined organic layers were washed with water, brine and dried over anhydrous MgSO_4 . After the removal of the solvent, the residue was purified by column chromatography on silica gel (Eluent: EtOAc). The protected diamine **12ca** was obtained (127 mg, 0.28 mmol) as a yellow solid.

Yield: 61%. **^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz):** δ = 0.77 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH_3), 1.18 (s, 1H, NH), 1.78 (quint., J = 7.3 Hz, 2H, CH_2), 3.74 (s, 3H, CH_3O), 3.82 (s, 3H, CH_3O), 3.7-3.9 (m, 3H, CHN and CH_2Ar), 6.80 (s, 1H, H arom), 7.04 (d, J = 1.3 Hz, 1H, H arom), 7.13 (bs, 2H, H arom), 7.48 (s, 1H, H arom), 7.83 (s, 1H, H arom), 8.55 (s, 1H, NH indol.). **^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz):** δ = 11.0 (CH_3), 29.8 (CH_2), 48.8 (CH_2Ph), 56.2 (2 CH_3O), 57.1 (CHN), 107.9 (CH arom), 112.3 (C arom), 112.7 (CH arom), 113.1 (CH arom), 117.4 (C arom), 122.3 (CH arom), 123.7 (CH arom), 124.7 (CH arom), 128.2 (C arom), 131.5 (C arom), 135.2 (C arom), 140.8 (C arom), 147.4 (C arom), 153.1 (C arom).

- **1-[N-(3',4'-dimethoxy-6'-nitrobenzyl)]-2-[N'-(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-(5''-bromoindol-3''-yl)propane **12d****



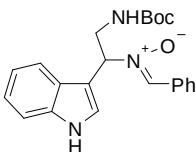
To a stirred solution of indolic *N*-hydroxylamine **11g** (3,0 g, 5.37 mmol) in 100 mL of methanol was added a 15% aqueous solution of TiCl_3 (12.1 mL, 14,4 g, 16.1 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature during 2 h. A large excess of an aqueous solution of NaOH 20% saturated with NaCl was added. Methanol was removed under vacuum and the crude mixture was extracted three times by EtOAc. The combined organic layers were washed with water, brine and dried over anhydrous MgSO_4 . After the removal of the solvent, the residue was purified by column chromatography on silica gel (Eluent: EtOAc). The protected diamine **12d** was obtained (454 mg, 0.82 mmol) as a yellow solid.

Yield: 15%. **Mp:** 161-163 °C. **^1H NMR (DMSO, 300 MHz):** δ = 1.33 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.1-3.4 (m, 2H, CH_2N), 3.82 (s, 3H, CH_3O), 3.84 (s, 3H, CH_3O), 3.80-3.98 (m, 3H, CH_2Ar and CHN), 6.81 (bs, 1H, NHBoc), 7.15 (dd, J = 1.7 and 8.6 Hz, 1H, H arom), 7.20 (s, 1H, H arom), 7.29 (s, 1H, H arom), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H arom), 7.56 (s, 1H, H arom), 7.76 (s, 1H, H arom). **^{13}C NMR (DMSO, 75.5 MHz):** δ = 28.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 46.0 (CH_2), 47.3 (CH_2), 54.2 (CHN), 55.8 (CH_3O), 55.9 (CH_3O), 77.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 78.2 (C arom), 97.5 (C arom), 107.9 (CH arom), 110.9 (C arom), 112.4 (CH arom), 113.4 (CH arom), 121.3 (CH arom), 123.3 (CH arom), 124.7 (CH arom), 131.5 (C arom), 135.0 (C arom), 140.3 (C arom), 146.9 (C arom), 152.7 (C arom), 155.6 (C=O). **LRMS (DCI, NH_3 +isobutane):** m/z = 548 and 550 [(M-H)].

Preparation of indolic nitrones **27**: General procedure

A stirred solution of indolic hydroxylamine **11** in toluene was warmed to 100 °C. Five equiv. of manganese dioxide were then added. The resulting heterogeneous mixture was then stirred during 10 min. It was then cooled and filtered on celite. Toluene was evaporated under vacuum. The resulting crude extract was purified by column chromatography on silica gel previously treated by 2.5% of triethylamine (Eluent: diethyl ether) affording the pure products **27**.

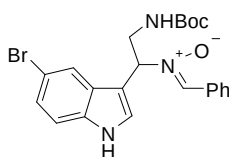
- *N*-(benzylidene)-2-[*N'*-(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-(indol-3'-yl)ethanamine *N*-oxide
27a



Prepared according to the above procedure from 0.50 g (1.31 mmol) of indolic hydroxylamine **11a** and 0.57 g (5 equiv., 6.56 mmol) of MnO₂ in 20 mL of toluene. The product was obtained as a white solid (287 mg, 1.03 mmol).

Yield: 58%. **Mp:** 150 °C. **IR (neat):** 3302, 3056, 2979, 2927, 1699, 1686, 1505, 1460, 1369, 1253, 1176 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz):** δ= 1.43 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.78-3.95 (m, 1H, 1H of CH₂), 3.95-4.10 (m, 1H, 1H of CH₂), 5.49 (t, *J*= 5.9 Hz, 1H, CHN), 5.6-5.7 (m, 1H, NHBoc), 7.11 (quint., *J*= 7.1 Hz, 2H, H arom), 7.22 (d, *J*= 2.0 Hz, 1H, H arom), 7.28 (d, *J*= 4.8 Hz, 1H, H arom), 7.33-7.40 (m, 3H, H arom), 7.57 (s, 1H, H arom), 7.70 (d, *J*= 7.0 Hz, 1H, H arom), 8.17-8.24 (m, 2H, H *ortho* of Ph), 8.92 (s, 1H, NH). **¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz):** δ= 28.3 (C(CH₃)₃), 42.9 (CH₂), 71.9 (CHN), 79.7 (C(CH₃)₃), 109.8 (C arom), 111.6 (CH arom), 118.6 (CH arom), 120.1 (CH arom), 122.3 (CH arom), 124.1 (CH arom), 125.9 (C arom), 128.4 (CH arom), 128.8 (CH arom), 130.3 (C arom), 130.5 (CH arom), 134.9 (CH=N), 136.1 (C arom), 156.3 (C=O). **LRMS (DCI, NH₃+isobutane):** *m/z*= 380 [(M+H)⁺], 279, 259, 258. **HRMS (ESI) calcd for C₂₂H₂₅N₃O₃Na:** 402.1794. **Found:** 402.1797 [(M+Na)⁺].

- *N*-(benzylidene)-2-[*N'*-(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-(5'-bromoindol-3'-yl)ethanamine *N*-oxide **27b**

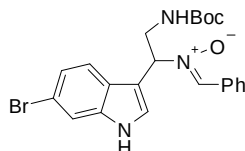


Prepared according to the above procedure from 2.00 g (4.35 mmol) of indolic hydroxylamine **11b** and 1.90 g (5 equiv., 5.45 mmol) of MnO₂ in 30 mL of toluene. The product was obtained as a white solid (1.40 g, 3.05 mmol).

Yield: 70%. **Mp:** 128 °C. **IR (KBr):** 3419, 3299, 3075, 2977, 2929, 1696, 1513, 1453, 1363, 1254, 1164, 887, 801 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz):** δ= 1.42 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.72-3.83 (m, 1H, 1H of CH₂N), 3.93-4.10 (m, 1H, 1H of CH₂N), 5.39 (br s, 1H, NHBoc), 5.54 (br s, 1H, CHN), 6.99 (d, *J*= 8.6 Hz, 1H, H arom), 7.12 (dd, *J*= 1.7 and 8.6 Hz, 1H, H arom), 7.16 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H, H arom), 7.30-7.45 (m, 3H, H arom), 7.61 (s, 1H, CH=N), 7.77 (d, *J*= 1.6 Hz, 1H, H arom), 8.15-8.30 (m, 2H, H arom), 9.57 (s, 1H, NH). **¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz):** δ= 28.5

((CH₃)₃C), 43.0 (CH₂N), 71.6 (CHN), 80.0 ((CH₃)₃C), 109.3 (C arom), 113.3 (CH arom), 113.5 (C arom), 121.1 (CH arom), 125.3 (CH arom), 125.7 (CH arom), 127.8 (C arom), 128.7 (CH arom), 129.1 (CH arom), 130.2 (C arom), 131.0 (CH arom), 134.9 (C arom), 135.5 (CH=N), 156.5 (C=O). **LRMS (DCI, NH₃+isobutane):** m/z= 458 and 460 [(M+H)⁺], 298 and 300, 281 and 283. **HRMS (ESI) calcd for C₂₂H₂₄N₃O₃⁷⁹BrNa:** 380.0899. **Found:** 380.0901 [(M+Na)⁺].

- ***N*-(benzylidene)-2-[*N'*-(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-(6'-bromoindol-3'-yl)ethanamine *N*-oxide 27c**



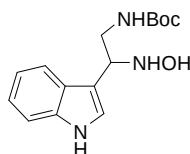
Prepared according to the above procedure from 384 mg (0.84 mmol) of indolic hydroxylamine **11c** and 363 mg (5 equiv., 4.18 mmol) of MnO₂ in 5 mL of toluene. The product was obtained as a white solid (240 mg, 0.54 mmol).

Yield: 64%. **Mp:** 186 °C. **IR (neat):** 3276, 2979, 2934, 1699, 1505, 1460, 1369, 1253, 1169, 807, 691 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz):** δ= 1.43 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.70-3.80 (m, 1H, 1H of CH₂), 3.80-4.10 (m, 1H, 1H of CH₂), 5.40 (br s, 1H, CHN), 5.50-5.55 (m, 1H, NHBoc), 7.11-7.18 (m, 2H, H arom), 7.31 (d, *J*= 1,4 Hz, 1H, H arom), 7.37-7.43 (m, 3H, Ph), 7.53 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H, H arom), 7.60 (s, 1H, H arom), 8.15-8.25 (m, 2H, 2 H *ortho* Ph), 9.37 (s, 1H, NH indol). **¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz):** δ= 28.3 (C(CH₃)₃), 42.7 (CH₂), 71.6 (CHN), 79.9 (C(CH₃)₃), 109.8 (C arom), 114.6 (CH arom), 115.8 (C arom), 119.8 (CH arom), 123.3 (CH arom), 128.6 (CH arom), 128.9 (CH arom), 130.0 (C arom), 130.9 (C arom), 135.5 (CH=N), 136.9 (C arom), 156.4 (C=O). **LRMS (ESI):** m/z= 480 and 482 [(M+Na)⁺], 458 and 460 [(M+H)⁺], 281 and 283. **HRMS: (ESI) calcd for C₂₂H₂₄N₃O₃Na⁷⁹Br:** 480.0899. **Found:** 480.0891 [(M+Na)⁺].

Preparation of primary indolic hydroxylamine 28: General procedure

To a stirred solution of indolic nitro compound **27** in methanol under argon was added 5 equiv. of hydroxylamine hydrochloride. The resulting mixture was stirred 1 hour at room temperature and then diluted with chloroform. The white solid was filtered through a pad of celite. Filtrate was evaporated under vacuum. The residue was dissolved in diethyl ether and washed with aqueous and saturated solution of NaHCO₃. Aqueous layer was extracted two times by diethyl ether. Combined organic layers were then washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and evaporated. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (Eluent: Et₂O) affording hydroxylamines **28**.

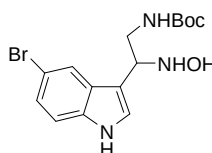
- **1-*N*-(hydroxy)amino-2-[*N'*-(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-(indol-3'-yl)ethane 28a**



Prepared according to the above procedure from 280 mg (0.73 mmol) of indolic nitrone **27a** and 260 mg (3.69 mmol) of hydroxylamine hydrochloride in 3 mL of methanol. The product was collected as a white solid (100 mg, 0.34 mmol).

Yield: 47%. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz):** δ = 1.43 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.4-3.6 (m, 1H, H of CH₂), 3.6-3.8 (m, 1H, H of CH₂), 4.37 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H, CHN), 5.04 (s large, 1H, NHBoc), 7.00 (s, 1H, H indol), 7.09 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, H indol), 7.15 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, H indol), 7.29 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H indol), 7.58 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H indol), 8.66 (s, 1H, NH indol). **¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz):** δ = 28.4 (C(CH₃)₃), 42.5 (CH₂), 58.5 (CHN), 79.7 (C(CH₃)₃), 111.4 (CH indol), 112.5 (C indol), 118.9 (CH indol), 119.6 (CH indol), 122.2 (CH indol), 122.8 (CH indol), 126.2 (C indol), 136.0 (C indol), 157.0 (C=O). **LRMS (DCI, NH₃+isobutane):** *m/z* = 292 [(M+H)⁺], 279, 203.

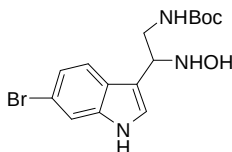
- **1-*N*-(hydroxy)amino-2-[*N'*-(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-(5'-bromoindol-3'-yl)ethane 28b**



Prepared according to the above procedure from 1.28 g (2.79 mmol) of indolic nitrone **27b** and 0.99 g (5 equiv., 14.0 mmol) of hydroxylamine hydrochloride in 10 mL of methanol. The product was collected as a white solid (790 mg, 2.14 mmol).

Yield: 77%. **Mp:** 87 °C. **IR (KBr):** 3419, 3307, 2977, 2936, 1692, 1516, 1456, 1366, 1254, 1172, 805 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz):** δ = 1.43 (s, 9H, (CH₃)₃C), 3.35-3.65 (m, 2H, CH₂), 4.25 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H, CHN), 5.11 (br s, 1H, NHBoc), 6.98 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H indol), 7.12 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H indol), 7.19 (dd, *J* = 1.7 and 8.6 Hz, 1H, H indol), 7.72 (s, 1H, H indol), 9.05 (s, 1H, NH indol). **¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz):** δ = 28.3 ((CH₃)₃C), 42.5 (CH₂N), 58.6 (CHN), 79.9 ((CH₃)₃C), 112.4 (C indol), 112.8 (C indol), 112.9 (CH indol), 121.7 (CH indol), 124.0 (CH indol), 124.9 (CH indol), 128.0 (C indol), 134.7 (C indol), 157.1 (C=O). **LRMS (DCI, NH₃+isobutane):** *m/z* = 370 and 372 [(M+H)⁺], 298 and 300, 281 and 283. **HRMS (ESI) calcd for C₁₅H₂₀N₃O₃⁷⁹BrNa:** 392.0586. **Found:** 392.0591 [(M+Na)⁺].

- **1-*N*-(hydroxy)amino-2-[*N'*-(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-(6'-bromoindol-3'-yl)ethane 28c**

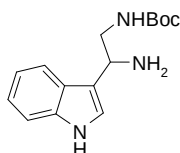


Prepared according to the above procedure from 660 mg (1.44 mmol) of indolic nitrone **27c** and 511 mg (7.20 mmol) of hydroxylamine hydrochloride in 5 mL of methanol. The product was collected as a white solid (386 mg, 1.04 mmol).

Yield: 72% **Mp:** 80 °C. **IR (KBr):** 3419, 3302, 2979, 2934, 1693, 1518, 1454, 1369, 1253, 911, 807, 736 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz):** δ = 1.44 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.35-3.55 (m, 1H, H of CH₂), 3.55-3.75 (m, 1H, H of CH₂), 4.35 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H, CHN), 4.96 (br s, 1H, NHBoc), 7.06 (s, 1H, OH), 7.17 (dd, *J* = 1.4 and 8.6 Hz, 1H, H indol), 7.46 (s, 1H, H indol), 7.47 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H indol), 8.66 (s, 1H, NH indol). **¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz):** δ = 28.4 (C(CH₃)₃), 42.3 (CH₂), 58.5 (CHN), 79.9 (C(CH₃)₃), 113.2 (C indol), 114.3 (CH indol), 115.8 (C indol), 120.3 (CH indol), 123.0 (CH indol), 123.2 (CH indol), 125.2 (C indol), 136.9 (C indol), 157.1 (C=O). **LRMS (ESI):** *m/z* = 370 and 371 [(M+H)⁺], 281 and 283. **HRMS: (ESI) calcd for C₁₅H₂₁N₃O₃Br:** 370.0766. **Found:** 370.0768 and 372.0747 [(M+H)⁺].

Preparation of primary indolic amines 13: General procedure

- **1-amino-2-[*N'*-(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-(indol-3'-yl)ethane 13a**



- From indolic *N*-hydroxylamine **11a**

To a stirred solution of 2.0 g (5.25 mmol) of indolic *N*-hydroxylamine **11a** in 93 mL of methanol and 3.5 mL of acetic acid was added 0.8 g of Pearlman's catalyst (Pd(OH)₂). Argon was replaced by hydrogen. The resulting mixture was then stirred at rt during 40 h. It was then filtered through celite. The resulting filtrate was treated by an aqueous solution of NaOH 6N. Methanol was then evaporated under vacuum. The resulting aqueous mixture was extracted three times with EtOAc. Combined organics layers were washed with brine and dried over anhydrous MgSO₄. After the removal of the solvent, the residue was purified by column chromatography on silica gel (Eluent: EtOAc). The product **13a** was obtained as a white solid (1.31 g, 4.75 mmol, 90%).

- From indolic diamine **12a**

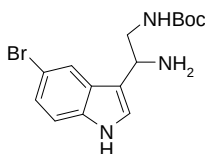
To a stirred solution of 0.43 g (1.2 mmol) of indolic diamine **12a** in 24 mL of methanol and 1 mL of acetic acid was added 0.17 g of Pearlman's catalyst ($\text{Pd}(\text{OH})_2$). Argon was replaced by hydrogen. The resulting mixture was then stirred at rt during 40 h. It was then filtered through celite. The resulting filtrate was treated by an aqueous solution of NaOH 6N. Methanol was then evaporated under vacuum. The resulting aqueous mixture was extracted five times with EtOAc. Combined organics layers were washed with brine and dried over anhydrous MgSO_4 . After the removal of the solvent, the residue was purified by column chromatography (Eluant: EtOAc). The product **13a** was obtained as a white solid (0.30 g, 1.1 mmol, 92%).

- From primary *N*-hydroxylamine **28a**

To a stirred solution of 70 mg (0.24 mmol) of primary hydroxylamine in 1 mL of methanol was added 0.51 mL of a 15% titanium trichloride aqueous solution (74 mg, 0.48 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature during 30 min. A large excess of an aqueous 20% sodium hydroxide solution saturated with sodium chloride was added. Methanol was removed under vacuum and the crude mixture was extracted three times by EtOAc. The combined organic layers were washed with water and brine, dried on anhydrous MgSO_4 and evaporated. The obtained residue was purified by column chromatography on silica gel (Eluent: EtOAc). The product was obtained as a white solid (64 mg, 0.23 mmol, 97%).

Mp: 145-146 °C. **IR (neat):** 3404, 3339, 3308, 3053, 2977, 2930, 1703, 1693, 1682, 1537, 1531, 1519, 1514, 1504, 1455, 1393, 1367, 1337, 1251, 1170 cm^{-1} . **^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz):** δ = 1.44 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.76 (br s, 2H, NH_2), 3.39 (ddd, J = 6.5, 7.0 and 13.0 Hz, 1H, 1H of CH_2N), 3.57 (ddd, J = 5.5, 6.5 and 13.0 Hz, 1H, 1H of CH_2N), 4.41 (dd, J = 5.5 and 7.0 Hz, 1H, CHN), 4.90 (br s, 1H, NHBoc), 7.12 (ddd, J = 1.0, 7.5 and 7.5 Hz, 1H, H indol), 7.13 (s, 1H, H indol), 7.20 (ddd, J = 1.0, 7.5 and 7.5 Hz, 1H, H indol), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H indol), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H indol), 8.30 (br s, 1H, NH). **^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz):** δ = 28.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 47.5 (CH_2), 48.7 (CHN), 79.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 111.3 (CH indol), 118.6 (C indol), 119.3 (CH indol), 119.6 (CH indol), 121.0 (CH indol), 122.3 (CH indol), 125.9 (C indol), 136.6 (C indol), 156.2 (C=O). **LRMS (DCI, NH_3 + isobutane):** m/z = 276 $[(\text{M}+\text{H})^+]$. **Anal. calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$:** C, 65.43; H, 7.69; N, 15.26. **Found:** C, 65.22; H, 7.69; N, 15.19.

- 1-amino-2-[*N'*-(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-(5'-bromoindol-3'-yl)ethane **13b**

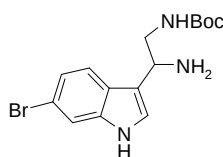


To a stirred solution of 556 mg (1.50 mmol) of primary hydroxylamine **28b** in 5 mL of methanol was added 3.53 mL of a 15% titanium trichloride aqueous solution (509 mg, 3.3

mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature during 30 min. A large excess of an aqueous 20% sodium hydroxide solution saturated with sodium chloride was added. Methanol was removed under vacuum and the crude mixture was extracted three times by EtOAc. The combined organic layers were washed with water and brine, dried on anhydrous MgSO_4 and evaporated. The obtained residue was purified by column chromatography on silica gel (Eluent: EtOAc). The product was obtained as a white solid (438 mg, 1.24 mmol).

Yield: 83%. **Mp:** 151 °C. **IR (film):** 3423, 3296, 2977, 2925, 1692, 1508, 1456, 1363, 1280, 1250, 1164, 287 cm^{-1} . **^1H NMR (MeOD, 300 MHz):** δ = 1.41 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.20-3.50 (m, 2H, CH_2N), 4.28 (dd, J = 5.9 and 7.3 Hz, 1H, CHN), 7.18 (dd, J = 1.8 and 8.6 Hz, 1H, H indol), 7.26 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H indol), 7.26 (s, 1H, H indol), 7.81 (d, J = 1.5 Hz, 1H, H indol). **^{13}C NMR (MeOD, 75.5 MHz):** δ = 28.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 48.9 (CH_2), 49.4 (CHN), 80.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 113.1 (C indol), 114.0 (CH indol), 117.6 (C indol), 122.3 (CH indol), 124.2 (CH indol), 125.3 (CH indol), 129.2 (C indol), 136.7 (C indol), 158.5 (C=O). **LRMS (ESI):** m/z = 354 and 356 $[(\text{M}+\text{H})^+]$. **HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$ ^{79}Br :** 354.0817. **Found:** 354.0837 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

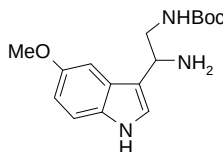
- **1-amino-2-[N'-(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-(6'-bromoindol-3'-yl)ethane 13c**



To a stirred solution of 280 mg (0.756 mmol) of primary hydroxylamine **28c** in 3 mL of methanol was added 1.78 mL of a 15% titanium trichloride aqueous solution (257 mg, 1.66 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature during 30 min. A large excess of an aqueous 20% sodium hydroxide solution saturated with sodium chloride was added. Methanol was removed under vacuum and the crude mixture was extracted three times by EtOAc. The combined organic layers were washed with water and brine, dried on anhydrous MgSO_4 and evaporated. The obtained residue was purified by column chromatography on silica gel (Eluent: EtOAc). The product **13c** was obtained as a white solid (248 mg, 0.70 mmol).

Yield: 92%. **Mp:** 80 °C. **IR (neat):** 3287, 2977, 2931, 1692, 1505, 1458, 1364, 1171, 803 cm^{-1} . **^1H NMR (MeOD, 300 MHz):** δ = 1.42 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.20-3.30 (m, 1H, CH of CH_2), 3.42-3.50 (m, 1H, H of CH_2), 4.31 (dd, J = 5.5 and 7.9 Hz, 1H, CHN), 7.13 (dd, J = 1.8 and 8.5 Hz, 1H, H indol), 7.24 (s, 1H, H indol), 7.51 (d, J = 1.7 Hz, 1H, H indol), 7.58 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H indol). **^{13}C NMR (MeOD, 75.5 MHz):** δ = 28.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 48.8 (CH_2), 49.6 (CHN), 80.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 115.2 (CH indol), 114.0 (C indol), 118.0 (C indol), 121.1 (CH indol), 123.0 (CH indol), 123.6 (CH indol), 126.4 (C indol), 139.0 (C indol), 158.5 (C=O). **LRMS (ESI):** m/z = 354 and 356 $[(\text{M}+\text{H})^+]$. **HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$ ^{79}Br :** 354.0817. **Found:** 354.0812 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

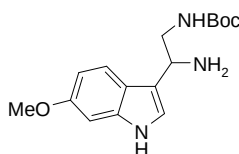
- **1-amino-[2-*N'*-(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-(5'-methoxyindol-3'-yl)ethane 13d**



To a stirred solution of 485 mg (1.18 mmol) of indolic hydroxylamine **11d** in 24 mL of methanol and 0.5 mL of acetic acid was added 194 mg of Pearlman's catalyst Pd(OH)₂. Argon was replaced by hydrogen. The resulting mixture was then stirred at room temperature during 60 h. It was then filtered on celite. Methanol was removed under vacuum. The residue was dissolved into EtOAc and treated by a 6N solution of NaOH. The resulting mixture was extracted by EtOAc three times. Combined organics layers were washed by brine, dried on MgSO₄ and evaporated under vacuum. The product **13d** was obtained as a white solid (317 mg, 1.04 mmol).

Yield: 88%. **Mp:** 131 °C. **IR (neat):** 3296, 2972, 2927, 2830, 1686, 1634, 1505, 1466, 1369, 1273, 1253, 1163, 1027, 801 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz):** δ= 1.43 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.74 (br s, 2H, NH₂), 3.31-3.54 (m, 2H, CH₂N), 4.34 (br s, 1H, CHN), 5.10 (br s, 1H, NHBoc), 6.83 (dd, *J*= 2.0 and 8.5 Hz, 1H, H indol), 7.02 (s, 1H, H indol), 7.11 (s, 1H, H indol), 7.21 (d, *J*= 9.0 Hz, 1H, H indol), 8.75 (br s, 1H, NH indol). **¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz):** δ= 28.3 (C(CH₃)₃), 47.1 (CH₂), 48.5 (CHN), 55.9 (OCH₃), 79.3 (C(CH₃)₃), 101.0 (CH indol), 112.1 (CH indol), 112.3 (CH indol), 117.2 (C indol), 122.0 (CH indol), 126.2 (C indol), 131.7 (C indol), 153.9 (C indol), 156.3 (C=O). **LRMS (DCI):** *m/z*= 306 [(M+H)⁺], 289, 233. **Anal. calcd for C₁₆H₂₃N₃O₃:** C, 62.95, H, 7.54, N, 13.77. **Found:** C, 62.74, H, 7.59, N, 13.74.

- **1-amino-2-[*N'*-(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-(6'-methoxyindol-3'-yl)ethane 13e**

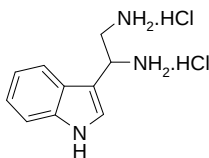


To a stirred solution of 193 mg (0.469 mmol) of indolic hydroxylamine **11e** in 8 mL of methanol and 0.31 mL of acetic acid was added 77 mg of Pearlman's catalyst Pd(OH)₂. Argon was replaced by hydrogen. The resulting mixture was then stirred at room temperature during 60 h. It was then filtered on celite. Methanol was removed under vacuum. The residue was dissolved into EtOAc and treated by a 6N solution of NaOH. The resulting mixture was extracted by EtOAc three times. Combined organics layers were washed by brine, dried on MgSO₄ and evaporated under vacuum. The product **13e** was obtained as a white solid (0.143 g, 0.468 mmol).

Yield: 100%. **Mp:** 131 °C. **IR (neat):** 3296, 2972, 2927, 2830, 1686, 1634, 1505, 1466, 1369, 1273, 1253, 1163, 1027, 801 cm^{-1} . **^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz):** δ =1.42 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.66 (br s, 2H, NH_2), 3.20-3.40 (m, 1H, 1H of CH_2N), 3.40-3.55 (m, 1H, 1H of CH_2N), 4.28 (t, J = 5.9 Hz, 1H, CHN), 5.21 (br s, 1H, NHBoc), 6.73 (dd, J = 1.7 and 8.7 Hz, 1H, H indol), 6.79 (d, J = 1.5 Hz, 1H, H indol), 6.92 (s, 1H, H indol), 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H indol), 9.06 (br s, 1H, NH indol). **^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz):** δ = 28.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 47.5 (CH_2), 48.7 (CHN), 55.6 (OCH_3), 79.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 94.8 (CH indol), 109.5 (CH indol), 118.1 (C indol), 119.7 (2CH indol), 120.2 (C indol), 137.3 (C indol), 156.3 and 156.5 (C indol and $\text{C}=\text{O}$). **LRMS (ESI):** m/z = 306 [($\text{M}+\text{H}$) $^+$], 289, 233. **HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3$:** 306.1818. **Found:** 306.1799 [($\text{M}+\text{H}$) $^+$]. **Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$:** C, 62.94; H, 7.60; N, 13.77. **Found:** C, 62.82; H, 7.66; N, 13.62.

Preparation of indolic diamines 21: General procedure

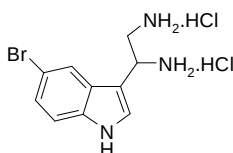
- 1,2-diamino-1-(indol-3'-yl)ethane dihydrochloride 21a



A cold solution of hydrochloric acid was prepared at 0 °C by adding 4.7 mL (5.2 g, 66.5 mmol) of freshly distilled acetyl chloride to 15 mL of dry methanol. The solution was stirred for 15 minutes at 0 °C. A solution of protected diamine **13a** (1.31 g, 4.75 mmol) in 20 mL of methanol was then added to the acidic solution at 0 °C. The resulting mixture was stirred for an additional hour. Methanol was then slowly evaporated under vacuum (temperature < 20 °C). The indolic 1,2-diamine salt **21a** was obtained as a brown solid (1.28 g, 4.75 mmol).

Yield: 100%. **Mp:** 170 °C (decomposition). **IR (KBr):** 3350, 2953, 2672, 1588, 1484, 1459, 1434, 1339, 1099, 1012 cm^{-1} . **^1H NMR (MeOD , 300 MHz):** δ = 3.65-3.85 (m, 2H, CH_2), 5.09 (dd, J = 6.3 and 8.7 Hz, 1H, CHN), 7.18 (dt, J = 1.3 et 7.0, 1H, H indol), 7.24 (dt, J = 1.3 and 7.0 Hz, 1H, H indol), 7.45-7.51 (m, 1H, H indol), 7.69 (s, 1H, H indol), 7.77-7.83 (m, 1H, H indol). **^{13}C NMR (MeOD , 75.5 MHz):** δ = 42.4 (CH_2), 47.1 (CHN), 107.0 (C indol), 113.1 (CH indol), 119.0 (CH indol), 121.3 (CH indol), 123.8 (CH indol), 126.7 (C indol), 126.7 (CH indol), 138.3 (C indol).

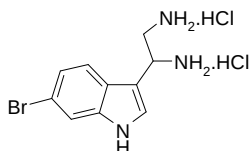
- 1,2-diamino-1-(5'-bromoindol-3'-yl)ethane dihydrochloride 21b



A cold solution of hydrochloric acid was prepared at 0 °C by adding 931 mg (11.8 mmol) of freshly distilled acetyl chloride to 5.3 mL of dry methanol. The solution was stirred for 15 minutes at 0 °C. It was then added to the protected diamine **13b** (300 mg, 0.85 mmol) at 0 °C. The resulting mixture was stirred for 2 hours. Methanol was then slowly evaporated under vacuum (temperature < 20 °C). The indolic 1,2-diamine salt **21b** was obtained as a brown solid (275 mg, 11.8 mmol).

Yield: 100%. **Mp:** 235 °C (dec). **IR (film):** 3223, 2919, 1610, 1505, 1464, 1329, 1119, 973, 885 cm^{-1} . **^1H NMR (MeOD, 300 MHz):** δ = 3,72 (d, J = 7.6 Hz, 2H, CH_2), 5,05 (t, J = 7.0 and 7.9 Hz, 1H, CHN), 7,33 (dd, J = 1,7 and 8,7 Hz, 1H, H indol), 7,43 (d, J = 8,7 Hz, 1H, H indol), 7,75 (s, 1H, H indol), 8,00 (d, J = 1,7 Hz, 1H, H indol). **^{13}C NMR (MeOD, 75.5 MHz):** δ = 42.4 (CH_2), 46.7 (CHN), 106.9 (C indol), 114.5 (C indol), 114.8 (CH indol), 121.8 (CH indol), 126.6 (CH indol), 128.2 (CH indol), 128.5 (C indol), 136.9 (C indol).

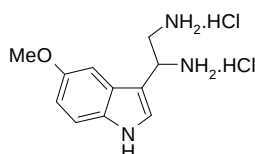
- **1,2-diamino-1-(6'-bromoindol-3'-yl)ethane dihydrochloride 21c**



A cold solution of hydrochloric acid was prepared at 0 °C by adding 320 mg (4.07 mmol) of freshly distilled acetyl chloride to 1.9 mL of dry methanol. The solution was stirred for 15 minutes at 0 °C. It was then added to the protected diamine **13c** (103 mg, 0.29 mmol) at 0 °C. The resulting mixture was stirred for 2 hours. Methanol was then slowly evaporated under vacuum (temperature < 20 °C). The indolic 1,2-diamine salt **21c** was obtained as brown solid (94 mg, 0.287 mmol).

Yield: 99%. **Mp:** 140 °C (dec). **IR (film):** 3433, 2925, 1616, 1510, 1458, 1119, 1055, 903, 803 cm^{-1} . **^1H NMR (MeOD, 300 MHz):** δ = 3,72 (d, J = 7.8 Hz, 2H, CH_2), 5,08 (t, J = 6.6 and 8.2 Hz, 1H, CHN), 7,29 (dd, J = 1.7 and 8.6 Hz, 1H, H indol), 7,67 (d, J = 1.7 Hz, 1H, H indol), 7,72 (s, 1H, H indol), 7,74 (d, J = 8.9 Hz, 1H, H indol). **^{13}C NMR (MeOD, 75.5 MHz):** δ = 42.4 (CH_2), 46.8 (CHN), 107.5 (C indol), 116.0 (CH indol), 117.1 (C indol), 120.7 (CH indol), 124.4 (CH indol), 125.7 (C indol), 127.7 (CH indol), 136.0 (C indol).

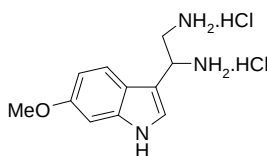
- **1,2-diamino-1-(5'-methoxyindol-3'-yl)ethane dihydrochloride 21d**



A cold solution of hydrochloric acid was prepared at 0°C by adding 0.326 mL (363 mg, 4.62 mmol) of freshly distilled acetyl chloride to 2.5 mL of dry methanol. The solution was stirred for 15 minutes at 0°C. A solution of protected diamine **13d** (1.31 g, 0.33 mmol) in 20 mL of methanol was then added to the acidic solution at 0°C. The resulting mixture was stirred for an additional hour. Methanol was then slowly evaporated under vacuum (temperature < 20 °C). The indolic 1,2-diamine salt **21d** was obtained as a purple solid (940 mg, 0.33 mmol).

Yield: 100%. **IR (KBr):** 3386, 2947, 1628, 1550, 1512, 1454, 1273, 1163, 1111, 1026, 807 cm⁻¹. **¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz):** δ= 3.77 (d, *J*= 7.4 Hz, 2H, CH₂N), 3.88 (s, 3H, CH₃O), 5.14 (t, *J*= 7.6 Hz, 1H, CHN), 6.86 (dd, *J*= 2.2 and 8.8 Hz, 1H, H indol), 7.32 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H, H indol), 7.38 (dd, *J*= 0.5 and 8.8 Hz, 1H, H indol), 7.63 (d, *J*= 3.0 Hz, 1H, H indol), 8.22 (br s, 2H, NH₂), 8.70 (br s, 2H, NH₂). **¹³C NMR (MeOD, 75.5 MHz):** δ= 42.5 (CH₂), 47.3 (CHN), 56.3 (CH₃O), 100.9 (CH indol), 106.8 (C indol), 113.8 (CH indol), 114.1 (CH indol), 127.0 (C indol), 127.0 (CH indol), 127.1 (CH indol), 133.5 (C indol), 156.0 (C indol). **LRMS (DCI):** *m/z*= 213, 174, 162, 148 (methoxyindole).

- **1,2-diamino-1-(6'-methoxyindol-3'-yl)ethane dihydrochloride 21e**

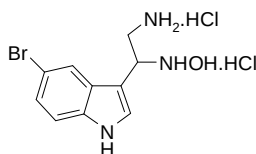


A cold solution of hydrochloric acid was prepared at 0 °C by adding 320 mg (4.07 mmol) of freshly distilled acetyl chloride to 1.9 mL of dry methanol. The solution was stirred for 15 minutes at 0 °C. It was then added to the protected diamine **13e** (103 mg, 0.29 mmol) at 0 °C. The resulting mixture was stirred for 2 hours. Methanol was then slowly evaporated under vacuum (temperature < 20 °C). The indolic 1,2-diamine salt **21e** was obtained as brown solid (94 mg, 0.287 mmol).

Yield: 99%. **Mp:** 107 °C (decomposition). **IR (KBr):** 3386, 2947, 1628, 1550, 1512, 1454, 1273, 1163, 1111, 1026, 807 cm⁻¹. **¹H NMR (MeOD, 300 MHz):** δ= 3.74 (d, *J*= 7.4 Hz, 2H, CH₂), 5.07 (t, *J*= 7.4 Hz, 1H, CHN), 6.83 (dd, *J*= 2.3 and 8.7 Hz, 1H, H indol), 7.02 (d, *J*= 2.2 Hz, 1H, H indol), 7.58 (s, 1H, H indol), 7.69 (d, *J*= 8.7 Hz, 1H, H indol). **¹³C NMR (MeOD, 75.5 MHz):** δ= 42.3 (CH₂), 47.2 (CHN), 56.0 (OCH₃), 95.9 (CH indol), 107.0 (C indol), 111.8 (CH indol), 119.7 (CH indol), 120.8 (C indol), 125.4 (CH indol), 139.2 (C indol), 158.5 (C=O).

Preparation of 1-(N-hydroxy)-1,2-diamines 32: General procedure

- **1-(N-hydroxy)-1,2-diamino-1-(5'-bromoindol-3'-yl)ethane dihydrochloride 32a**



- From **28b**

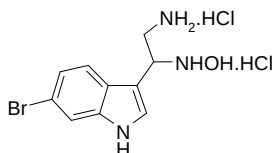
A cold solution of hydrochloric acid was prepared at 0 °C by adding 490 mg (6.24 mmol) of freshly distilled acetyl chloride to 2.6 mL of dry methanol. The solution was stirred for 15 minutes at 0 °C. It was then added to the hydroxylamine **28b** (166 mg, 0.45 mmol) in MeOH (0.2 mL) at 0 °C. The resulting mixture was stirred for 2 hours. Methanol was then slowly evaporated under vacuum (temperature < 20 °C). The indolic 1,2-diamine salt **32a** was obtained as a brown solid (140 mg, 0.41 mmol, 91%).

-From **51b**

A cold solution of hydrochloric acid was prepared at 0 °C by adding 234 mg (2.99 mmol) of freshly distilled acetyl chloride to 1 mL of dry methanol. The solution was stirred for 15 minutes at 0 °C. Hydroxylamine **51b** (100 mg, 0.21 mmol) in MeOH (0.3 mL) at 0 °C was then added and the resulting mixture was stirred for 2 hours. Methanol was then slowly evaporated under vacuum (temperature < 20 °C). The indolic 1,2-diamine salt **32a** was obtained as a brown solid (73 mg, 0.21 mmol, quant.).

IR (KBr): 3405, 2924, 1615, 1507, 1457, 1322, 888 cm⁻¹. **¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz):** δ = 3.79 (dd, *J* = 9.0 and 13.2 Hz, 1H, H of CH₂), 3.95 (dd, *J* = 5.5 and 13.2 Hz, 1H, H of CH₂), 5.23 (dd, *J* = 5.5 and 9.0 Hz, 1H, CHN), 7.35 (dd, *J* = 1.8 and 8.7 Hz, 1H, H indol), 7.44 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H indol), 7.80 (s, 1H, H indol), 7.98 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H indol). **¹³C NMR (CD₃OD, 75.5 MHz):** δ = 40.1 (CH₂N), 56.6 (CHN), 103.1 (C indol), 114.6 (C indol), 114.8 (CH indol), 122.0 (CH indol), 126.6 (CH indol), 129.1 (C indol), 129.5 (CH indol), 136.6 (C indol).

- **1-(N-hydroxy)-1,2-diamino-1-(6'-bromoindol-3'-yl)ethane dihydrochloride 32b**



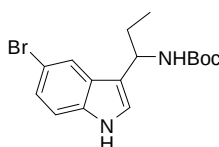
A cold solution of hydrochloric acid was prepared at 0 °C by adding 208 mg (2.64 mmol) of freshly distilled acetyl chloride to 1.2 mL of dry methanol. The solution was stirred for 15 minutes at 0 °C. It was then added to the hydroxylamine **28c** (70 mg, 0.19 mmol) in MeOH (0.2 mL) at 0 °C. The resulting mixture was stirred for 2 hours. Methanol was then slowly evaporated

under vacuum (temperature < 20 °C). The indolic 1,2-diamine salt **32b** was obtained as brown solid (64 mg, 0.19 mmol).

Yield: 99%. **IR (KBr):** 3399, 3257, 2934, 2709, 2666, 2550, 1625, 1500, 1453, 1396, 975 cm⁻¹. **¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz):** δ = 3.79 (dd, J = 8.8 and 13.2 Hz, 1H, H of CH₂), 3.95 (dd, J = 5.5 and 13.2 Hz, 1H, H of CH₂), 5.23 (dd, J = 5.5 and 8.8 Hz, 1H, CHN), 7.32 (dd, J = 2.8 and 8.6 Hz, 1H, H indol), 7.67 (d, J = 2.8 Hz, 1H, H indol), 7.72 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H indol), 7.76 (s, 1H, H indol). **¹³C NMR (CD₃OD, 75.5 MHz):** δ = 40.2 (CH₂N), 56.6 (CHN), 103.8 (C indol), 116.0 (CH indol), 117.2 (C indol), 121.0 (CH indol), 124.7 (CH indol), 126.3 (C indol), 129.1 (CH indol), 138.8 (C indol).

Preparation of amine 26a

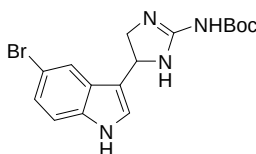
- 1-[*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)amino]-1-(5'-bromoindol-3'-yl)propane 26a



A solution of amine **24a** (6 mg, 11 μ mol) in acetonitrile in quartz vessel was irradiated during 8 hours by a mercuray lamp (250 W). Solvent was then removed and the residue was purified on column chromatography on silica gel (eluent: Et₂O/pentane, 6/4). The product **26a** was obtained as a yellow solid (2 mg, 6 μ mol).

Yield: 50%. **IR (KBr):** 3429, 3322, 2922, 2849, 1682, 1510, 1453, 1249, 1167 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz):** δ = 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH₃), 1.46 (s, 9H, ((CH₃)₃C)), 1.97 (hept, J = 6.9 and 7.3 Hz, 2H, CH₂), 4.70 (br s, 1H, NHBoc), 4.83 (dd, J = 6.9 and 7.3 Hz, 1H, CHN), 7.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H indol), 7.22-7.35 (m, 3H, H indol), 7.81 (d, J = 1.5 Hz, 1H, H indol), 8.05 (br s, 1H, NH indol). **LRMS (DCI):** m/z = 353 and 355 [(M+H)⁺].

- 2-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)amino-4-(5'-bromoindol-3'-yl)imidazoline 14b

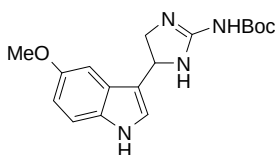


To a stirred solution of diamine hydrochloride **21b** (100 mg, 0.31 mmol) in 2 mL of methanol was added *S*-methylthiopseudourea (105 mg, 0.37 mmol) and amberlyst A21 (600 mg). The reaction was stirred two days at room temperature. It was then filtered and the methanol was

removed. The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (Eluent: EtOAc). The product **14b** was obtained as a brown solid (65 mg, 0.17 mmol).

Yield: 55%. **IR** (KBr): 3423, 3356, 2977, 2923, 1722, 1644, 1617, 1449, 1258, 1164, 1104, 801 cm^{-1} . **^1H NMR** (CD_3COCD_3 , 300 MHz): δ = 1.32 (s, 9H, $((\text{CH}_3)_3\text{C})$), 3.65 (dd, J = 6.9 and 9.5 Hz, 1H, 1H of CH_2N), 4.09 (t, J = 9.5 Hz, 1H, 1H of CH_2N), 5.35 (dd, J = 7.0 and 9.6 Hz, 1H, CHN), 7.25 (dd, J = 1.9 and 8.7 Hz, 1H, H indol), 7.41 (dd, J = 0.4 and 8.7 Hz, 1H, H indol), 7.44 (s, 1H, H indol), 7.85 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H indol), 10.50 (br s, 1H, NH indol). **HRMS Calcd for** $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2^{79}\text{Br}$: 379.0770. **Found:** 379.0767 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

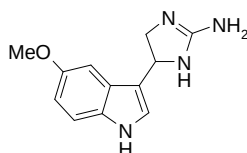
- 2-[*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-amino]-4-(5'-methoxyindol-3'-yl)imidazoline **14d**



To a stirred solution of diamine hydrochloride **21d** (94 mg, 0.33 mmol) in 2 mL of methanol was added sodium hydrogenocarbonate (84 mg, 1 mmol). The resulting mixture was stirred 10 minutes then was added protected *S*-methylthiopseudourea (105 mg, 0.36 mmol). The reaction was stirred two days at room temperature. It was then filtered and the methanol was removed. The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (Eluent: EtOAc). The product **14d** was obtained as a brown solid (51 mg, 0.15 mmol).

Yield: 47%. **Mp:** 187-188 °C. **IR:** 3371, 2971, 2939, 1722, 1616, 1486, 1331, 1249, 1167, 1094, 800 cm^{-1} . **^1H NMR** (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 1.46 (s, 9H, $((\text{CH}_3)_3\text{C})$), 3.72 (dd, J = 7.6 and 9.6 Hz, 1H, 1H of CH_2N), 3.83 (s, 3H, CH_3O), 4.01 (t, J = 9.6 Hz, 1H, 1H of CH_2N), 5.26 (t, J = 9.6 Hz, 1H, CHN), 6.87 (dd, J = 2.2 and 8.8 Hz, 1H, H indol), 6.99 (d, J = 2.2 Hz, 1H, H indol), 7.09 (s, 1H, H indol), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H indol), 8.70 (br s, 1H, NH indol). **^{13}C NMR** CDCl_3 , 75.5 MHz): δ = 28.5 ($((\text{CH}_3)_3\text{C})$), 49.0 (CH_2N), 56.1 (CH_3O), 66.0 (CHN), 78.1 ($((\text{CH}_3)_3\text{C})$), 101.0 (CH indol), 112.5 (CH indol), 112.9 (CH indol), 115.7 (C indol), 123.0 (C indol), 125.8 (CH indol), 132.1 (C indol), 154.4 (C=O), 163.7 (C indol), 165.3 (C=N). **LRMS (DCI):** m/z = 331 $[(\text{M}+\text{H})^+]$. **HRMS : (ESI) calcd for** $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3$: 331.1771. **Found:** 331.1770 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

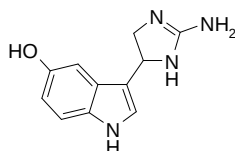
- 2-amino-4-(5'-methoxyindol-3'-yl)imidazoline **1e**



A cold solution of hydrochloric acid was prepared at 0°C by adding freshly distilled acetyl chloride (100 mg, 4.62 mmol) to 680 μ L of dry methanol. The solution was stirred for 15 minutes at 0°C. Imidazoline **14d** (30 mg, 91 μ mol) was dissolved in this acidic solution and the resulting mixture was stirred for five hours. Methanol was then slowly evaporated under vacuum (temperature < 20 °C). The obtained solid was treated by a saturated aqueous solution of sodium hydrogenocarbonate. After one day of reaction, the water was evaporated under vacuum, and the residue was extracted by methanol. The imidazoline **1e** was obtained as a brown oil (14 mg, 61 μ mol).

Yield: 67%. **IR (film):** 3290, 1682, 1584, 1486, 1298, 1216, 1086, 800 cm^{-1} . **RMN ^1H (MeOD, 300 MHz):** δ = 3.67 (dd, J = 7.0 and 9.6 Hz, 1H, 1H of CH_2N), 3.71 (s, 3H, CH_3O), 4.03 (t, J = 9.8 Hz, 1H of CH_2N), 5.32 (dd, J = 7.0 and 9.8 Hz, 1H, CHN), 6.77 (dd, J = 2.2 and 8.8 Hz, 1H, CH indol), 7.00 (d, J = 2.2 Hz, 1H, H indol), 7.21 (s, 1H, H indol), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H indol), 8.55 (s, 1H, NH indol). **RMN ^{13}C (MeOD, 75.5 MHz):** δ = 51.2 (CH_2N), 54.4 (CHN), 56.3 (MeO), 101.6 (CH indol), 113.1 (CH indol), 113.5 (CH indol), 115.0 (C indol), 124.8 (CH indol), 126.6 (C indol), 134.0 (C indol), 155.4 (C=O), 161.5 (C=N). **LRMS (IC, NH_3 +isobutane):** m/z = 231 [$(\text{M}+\text{H})^+$].

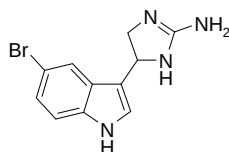
- **2-amino-4-(5'-hydroxy indol-3'-yl)-imidazoline 1f**



To a stirred solution of the imidazoline **14d** (50 mg, 0.15 mmol) in dichloromethane was added at 0 °C a 1M solution of boron tribromide in dichloromethane (1.76 mL, 1.76 mmol). The resulting mixture was stirred one hour at 0 °C and it was then allowed to stir at room temperature overnight. A 1M solution of sodium hydroxyde (1.8 mL, 1.8 mmol) was added, and then water was evaporated under vacuum. The residue was washed by pentane, diethyl ether, EtOAc and then acetone. Acetone was evaporated and the product **1f** was obtained as a brown oil (10 mg, 46 μ mol).

Yield: 30%. **RMN ^1H (MeOD, 300 MHz):** δ = 3.75 (dd, J = 7.4 and 9.6 Hz, 1H, 1H of CH_2N), 4.07 (t, J = 9.9 Hz, 1H, 1H of CH_2N), 5.36 (dd, J = 7.6 and 9.9 Hz, 1H, CHN), 6.73 (dd, J = 2.2 and 8.7 Hz, 1H, H indol), 6.93 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H indol), 7.22 (d, J = 2.2 Hz, 1H, H indol), 7.24 (s, 1H, H indol).

- **2-amino-4-(5'-bromoindol-3'-yl)imidazoline 1d**

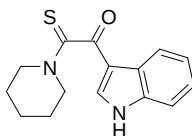


This compound was obtained by acidic deprotection of compound **14b** according to the above procedure.

IR (neat): 3270, 2959, 2921, 2850, 1737, 1681, 1453, 1104, 801 cm^{-1} . **RMN ^1H (MeOD, 300 MHz):** δ = 3.71 (dd, J = 7.2 and 9.7 Hz, 1H, 1H of CH_2N), 4.10 (t, J = 9.6 Hz, 1H of CH_2N), 5.40 (dd, J = 7.3 and 9.8 Hz, 1H, CHN), 7.25 (dd, J = 1.8 and 10.5 Hz, 1H, H indol), 7.30-7.39 (m, 2H, H indol), 7.70 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H indol). **LRMS (ESI):** m/z = 279 and 281 $[(\text{M}+\text{Na})^+]$.

Preparation of thioamides 35

- **1-(indol-3'-yl)-2-(piperidin-1-yl)-2-thioxoethanone 35a**



To a solution of 2 g (17.1 mmol) of indole **10a** in anhydrous diethyl ether (35 mL) at 0 °C, oxalyl chloride (1.72 mL, 19.78 mmol) was added dropwise over 30 min. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 3 h and then allowed to warm to rt during an additional hour. The resulting yellow crystals were collected by filtration, washed with cold anhydrous diethyl ether and dried under vacuum. The yellow solid **36a** has been used without further purification (1.63 g, 15.7 mmol, 92%).

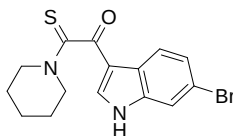
Acid chloride **36a** (3.069 g, 14.82 mmol) was dissolved into 15 mL of EtOAc at 0 °C. A solution of tributyltin hydride (3.98 mL, 14.82 mmol) in 20 mL of EtOAc was then added. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 min, warmed to rt and then stirred for an additional night. Hexane was added and the resulting yellow powder was collected by filtration. Washing with a large amount of hexane and drying under vacuum gave the corresponding ketoaldehyde (2.038 g, 11.78 mmol, 79%) which was used without further purification.

The ketoaldehyde (600 mg, 3.49 mmol) was dissolved into 3.5 mL of pyridine. Sulfur was then added (139 mg, 4.36 mmol) followed by piperidine (445 mg, 5.24 mmol). The resulting mixture was warmed to 80 °C during 5 h. It was then thrown in water. Aqueous layer was extracted three times by EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and evaporated under vacuum. Pyridine excess was

azeotropically evaporated with toluene. The obtained solid was purified by column chromatography on silica gel (Eluent: EtOAc/Pentane, 1:1). The resulting thioamide **35a** was collected as brown solid and recrystallised in methanol to give brown crystals (365 mg, 1.34 mmol, 38%).

Mp: 158-159 °C. **IR (neat):** 3269, 2942, 2856, 1601, 1520, 1507, 1438, 1246, 1176, 1131 cm^{-1} . **^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz):** δ = 1.35-1.85 (m, 6H, 3CH_2), 3.53 (t, J = 5.1 and 5.6 Hz, 2H, CH_2), 4.19 (t, J = 4.7 and 5.6 Hz, 2H, CH_2), 7.1-7.3 (m, 2H, H indol), 7.39 (dd, J = 2.2 and 6.9 Hz, 1H, H indol), 7.85 (s, 1H, H indol), 8.22 (d, J = 6.7 Hz, 1H, H indol), 10.16 (s, 1H, NH indol.). **^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz):** δ = 23.8 (CH_2), 25.3 (CH_2), 26.4 (CH_2), 48.3 (CH_2), 52.9 (CH_2), 112.4 (CH indol), 113.2 (C indol), 121.5 (CH indol), 122.9 (CH indol), 123.9 (CH indol), 125.2 (C indol), 135.5 (CH indol), 136.7 (C indol), 185.6 (C=S), 195.0 (C=O). **LRMS (DCI, NH_3 +isobutane):** m/z = 273 $[(\text{M}+\text{H})^+]$. **HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{OS}$:** 273.1062. **Found:** 273.1071 $[(\text{M}+\text{H})^+]$. **Anal. calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}$:** C, 66.15, H, 5.92, N, 10.28. **Found:** C, 66.40, H, 5.95, N, 10.30.

- **1-(6'-bromoindol-3'-yl)-2-(piperidin-1-yl)-2-thioxoethanone 35b**



To a solution of 500 mg (2.55 mmol) of 6-bromoindole **10c** in anhydrous diethyl ether (5 mL) at 0 °C was added dropwise oxalyl chloride (0.25 mL, 2.93 mmol) over 30 min. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 3 h, and then allowed to warm to 23 °C during an additional hour. The resulting yellow crystals were collected by filtration, washed with cold anhydrous diethyl ether and dried under vacuum. The yellow solid **36b** (600 mg, 2.09 mmol, 82%) has been used without further purification.

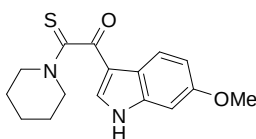
Acid chloride **36b** (740 mg, 2.58 mmol) was dissolved into 2.6 mL of EtOAc at 0 °C. A solution of tributyltin hydride (0.69 mL, 2.58 mmol) in 3.8 mL of EtOAc was then added. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 min, warmed to rt and then stirred for an additional night. Hexane was added and the resulting yellow powder was collected by filtration. Washing with a large amount of hexane and drying under vacuum gave the ketoaldehyde (453 mg, 1.79 mmol, 69%) which was used without further purification.

The ketoaldehyde (453 mg, 1.79 mmol) was dissolved into 2 mL of pyridine. Sulfur was then added (58 mg, 1.79 mmol) followed by piperidine (0.27 mL, 2.29 mmol). The resulting mixture was warmed to 80 °C during 5 h. It was then thrown into water. Aqueous layer was extracted three times by EtOAc. Organic layers were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 and evaporated under vacuum. Excess pyridine was azeotropically evaporated with toluene. The obtained solid was purified by column chromatography on silica gel (Eluent:

Et₂O). The product **35b** was then obtained as a yellow solid (280 mg, 0.798 mmol, 45%) and recrystallized in methanol.

Mp: 242-243 °C. **IR (neat):** 3160, 2940, 2914, 2856, 1712, 1622, 1512, 1421, 1247, 1176, 1143 cm⁻¹. **¹H NMR (DMSO, 300 MHz):** δ= 1.4-1.6 (m, 2H, CH₂), 1.6-1.8 (m, 4H, 2 CH₂), 3.55 (t, *J*= 5.1 and 5.6 Hz, 2H, CH₂), 4.18 (br s, 2H, CH₂), 7.38 (dd, *J*= 1.5 and 8.5 Hz, 1H, H indol), 7.72 (d, *J*= 1.8 Hz, 1H, H indol), 8.02 (d, *J*= 8.5 Hz, 1H, H indol), 8.12 (s, 1H, H indol). **¹³C NMR (DMSO, 75.5 MHz):** δ= 23.3 (CH₂), 24.9 (CH₂), 26.2 (CH₂), 47.5 (CH₂), 52.3 (CH₂), 112.4 (C indol), 115.3 (CH indol), 115.8 (C indol), 122.5 (CH indol), 124.2 (C indol), 125.2 (CH indol), 136.8 (CH indol), 137.7 (C indol), 184.2 (C=S), 193.8 (C=O). **LRMS (DCI, NH₃+isobutane):** *m/z*= 351 and 353 [(M+H)⁺]. **HRMS (ESI) Calcd for C₁₅H₁₅⁷⁹BrN₂NaOS:** 372.9986. **Found:** 372.9988 [(M+Na)⁺]. **Anal. calcd for C₁₅H₁₅BrN₂OS:** C, 51.29, H, 4.30, Br, 22.75, N, 7.97. **Found:** C, 51.26, H, 4.37, Br, 22.80, N, 7.74.

- **1-(6'-methoxyindol-3'-yl)-2-piperidin-1-yl-2-thioxoethanone 35c**



To a solution of 250 mg (1.7 mmol) of 6-methoxyindole **10e** in anhydrous diethyl ether (2.5 mL) at 0 °C was added dropwise oxalyl chloride (0.17 mL, 2.6 mmol) over 30 min. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 3 h, and then allowed to warm to 23 °C during an additional hour. The obtained brown solid **36c** (331 mg, 1.2 mmol, 71%) has been used without further purification.

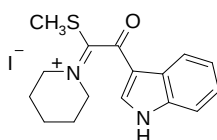
This acid chloride **36c** (900 mg, 3.79 mmol) was dissolved into 3.8 mL of EtOAc at 0 °C. A solution of tributyltin hydride (10.1 mL, 3.79 mmol) in 5.6 mL of EtOAc was then added. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 min, warmed to rt and then stirred for an additional night. Hexane was added and the resulting brown powder was collected by filtration. Washing with a large amount of hexane and drying under vacuum gave the ketoaldehyde as a brown solid (780 mg, 3.84 mmol, quant.) which was used without further purification.

The ketoaldehyde (780 mg, 3.84 mmol) was dissolved into 4 mL of pyridine. Sulfur was then added (122 mg, 3.84 mmol) followed by piperidine (0.57 mL, 490 mg, 5.76 mmol). The resulting mixture was warmed to 80 °C during 5 h. It was then thrown into water. Aqueous layer was extracted three times by EtOAc. Organic layers were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and evaporated under vacuum. Excess pyridine was azeotropically evaporated with toluene. The obtained oil was purified by column chromatography on silica gel (Eluent: Et₂O). The product **35c** was then obtained as a brown solid (384 mg, 1.27 mmol, 33%).

Mp: 124-126 °C. **IR (KBr):** 3268, 2957, 2932, 2854, 1604, 1579, 1517, 1501, 1443, 1248, 1157, 1021 cm^{-1} . **^1H NMR (MeOD, 300 MHz):** δ = 1.50-1.62 (m, 2H, CH_2), 1.68-1.85 (m, 4H, CH_2), 3.58 (t, J = 4.6 and 6.0 Hz, 2H, CH_2), 3.82 (s, 3H, CH_3), 4.23 (t, J = 4.6 and 6.0 Hz, 2H, CH_2), 6.89 (dd, J = 2.3 and 8.7 Hz, 1H, H indol), 6.99 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H indol), 7.89 (s, 1H, H indol), 8.01 (dd, J = 0.4 and 8.7 Hz, 1H, H indol). **^{13}C NMR (MeOD, 75.5 MHz):** δ = 25.0 (CH_2), 26.4 (CH_2), 27.6 (CH_2), 49.22 (CH_2), 54.0 (CH_2), 56.0 (CH_3), 96.5 (CH indol), 113.5 (CH indol), 114.4 (C indol), 120.7 (C indol), 123.0 (CH indol), 136.6 (CH indol), 139.5 (C indol), 159.0 (C indol), 187.6 (C=S), 196.5 (C=O). **LRMS (ESI):** m/z = 303 $[(\text{M}+\text{H})^+]$. **HRMS (ESI) Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$:** 303.1167. **Found:** 303.1168 $[(\text{M}+\text{H})^+]$. **Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$:** C, 63.55, H, 6.00, N, 9.26. **Found:** C, 63.61, H, 6.14, N, 9.11.

Preparation of thioamidates iodides 34

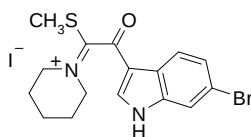
- 1-[2-(indol-3'-yl)-1-methylsulfanyl-2-oxo-ethylidene]-piperidinium iodide 34a



The thioamide **35a** (200 mg, 0.735 mmol) was dissolved into 0.94 mL of methyl iodide (20 eq). The mixture was refluxed during 5 h, cooled at rt and excess of methyl iodide was evaporated under vacuum. The thioiminium salt **34a** was obtained as a white unstable solid (295 mg, 0.72 mmol), which was used without further purification.

Yield: 98%. **^1H NMR (MeOD, 300 MHz):** δ = 1.70-2.10 (m, 5H, CH_2), 2.10-2.20 (m, 1H, 1H of CH_2), 2.65 (s, 3H, CH_3), 3.85-4.00 (m, 1H, 1H of CH_2), 4.00-4.10 (m, 1H, 1H of CH_2), 4.15-4.30 (m, 2H, CH_2), 7.30-7.45 (m, 2H, 2H indol), 7.55-7.65 (m, 1H, H indol), 8.20-8.38 (m, 1H, H indol), 8.63 (s, 1H, H indol). **^{13}C NMR (MeOD, 75.5 MHz):** δ = 16.8 (CH_3), 23.4 (CH_2), 26.8 (CH_2), 28.1 (CH_2), 55.9 (CH_2), 58.7 (CH_2), 114.1 (CH indol), 114.3 (C indol), 122.6 (CH indol), 125.3 (CH indol), 125.8 (C indol), 126.5 (CH indol), 139.2 (C indol), 140.3 (CH indol), 176.8 (C=N), 186.0 (C=O).

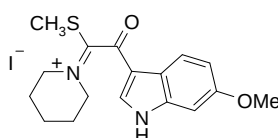
- 1-[2-(6'-bromoindol-3'-yl)-1-methylsulfanyl-2-oxo-ethylidene]-piperidinium iodide 34b



The thioamide **35b** (213 mg, 0.605 mmol) was dissolved into 0.77 mL of methyl iodide (20 eq). The mixture was refluxed during 5 h, cooled at rt and methyl iodide was removed under vacuum. The product **34b** was collected as a yellow unstable solid (296 mg, 0.60 mmol) which was used without further purification.

Yield: 100%. **¹H NMR (MeOD, 300 MHz):** δ = 1.65-2.05 (m, 5H, CH₂), 2.05-2.25 (m, 1H, CH₂), 2.65 (s, 3H, MeS), 3.85-4.00 (m, 1H, 1H of CH₂), 4.0-4.1 (m, 1H, 1H of CH₂), 4.1-4.3 (m, 2H, CH₂), 7.49 (dd, J = 1.7 and 8.5 Hz, 1H, H indol), 7.78 (d, J = 1.4 Hz, 1H, H indol), 8.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H indol), 8.68 (s, 1H, H indol). **¹³C NMR (MeOD, 75.5 MHz):** δ = 16.9 (CH₃), 23.4 (CH₂), 26.8 (CH₂), 28.1 (CH₂), 56.0 (CH₂), 58.8 (CH₂), 114.2 (C indol), 117.1 (CH indol), 119.6 (C indol), 124.0 (CH indol), 124.7 (C indol), 128.4 (CH indol), 140.0 (C indol), 141.0 (CH indol), 177.0 (C=N), 185.7 (C=O).

- **1-[2-(6'-methoxyindol-3'-yl)-1-methylsulfanyl-2-oxo-ethylidene]-piperidinium iodide **34c****

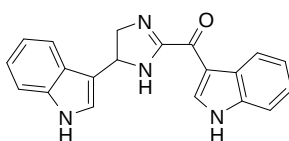


The thioamide **35c** (178 mg, 0.59 mmol) was dissolved into 0.75 mL of methyl iodide (20 eq). The mixture was refluxed during 5 h. The crude mixture was then cooled at rt and methyl iodide was removed under vacuum. The product **34c** was obtained as a brown unstable solid (260 mg, 0.59 mmol) which was used without further purification.

Yield: 100%. **¹H NMR (MeOD, 300 MHz):** δ = 1.7-2.0 (m, 5H, CH₂), 2.05-2.20 (m, 1H, CH₂), 2.63 (s, 3H, CH₃), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.90-4.10 (m, 2H, CH₂), 4.20 (t, J = 5.7 and 5.5 Hz, 2H, CH₂), 6.96 (dd, J = 2.3 and 8.7 Hz, 1H, H indol), 7.13 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H indol), 8.04 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H indol), 8.57 (s, 1H, H indol). **¹³C NMR (MeOD, 75.5 MHz):** δ = 17.1 (CH₃), 23.3 (CH₂), 26.7 (CH₂), 28.0 (CH₂), 55.8 (CH₂), 56.3 (OMe), 58.6 (CH₂), 97.2 (CH indol), 114.2 (C indol), 114.9 (CH indol), 119.2 (C indol), 123.1 (CH indol), 139.6 (CH indol), 140.1 (C indol), 159.8 (C indol), 176.4 (C=N), 185.8 (C=O).

Preparation of 4,5-dihydrotopsentinaes 3

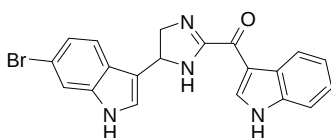
- **Indol-3'-yl-[5-(indol-3''-yl)-4,5-dihydroimidazol-2-yl]ketone **3a** (topsentin D)**



To a stirred solution of indolic diamine dihydrochloride **21a** (50 mg, 0.20 mmol) and thioiminium iodide **34a** (83 mg, 0.20 mmol) in distilled methanol (1 mL) was added Amberlyst A21 (200 mg). The resulting mixture was stirred for 60 h at rt. Methanol was then removed under vacuum. To the residue was added water and ethyl acetate. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were then washed with brine and dried over anhydrous MgSO_4 . After the removal of the solvent, the residue was purified by column chromatography on silica gel (Eluent: EtOAc). The α -ketoimidazoline **3a** (topsentin D) was obtained as a white solid (48 mg, 0.15 mmol).

Yield: 72%. **IR (KBr):** 2919, 2851, 1705, 1617, 1582, 1435, 1421, 1374, 1239, 1128 cm^{-1} . **^1H NMR (MeOD, 300 MHz):** δ = 3.98 (dd, J = 8.6 and 12 Hz, 1H, CH_2), 4.31 (t, J = 12 Hz, 1H, CH_2), 5.56 (dd, J = 8.6 and 12 Hz, 1H, CHN), 7.04 (dt, J = 1 and 7.9 Hz, 1H, H indol), 7.14 (dt, J = 1 and 7.2 Hz, 1H, H indol), 7.25-7.31 (m, 2H, H indol), 7.31 (s, 1H, H indol), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H indol), 7.46-7.52 (m, 1H, H indol), 7.63 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H indol), 8.27-8.33 (m, 1H, H indol), 8.47 (s, 1H, H indol). **^{13}C NMR (MeOD, 75.5 MHz):** δ = 56.6 (CH_2), 59.1 (CHN), 112.8 (CH indol), 113.3 (CH indol), 115.8 (C indol), 117.1 (C indol), 119.7 (CH indol), 120.3 (CH indol), 122.9 (CH indol), 123.0 (CH indol), 123.8 (CH indol), 124.1 (CH indol), 125.2 (CH indol), 126.7 (C indol), 127.3 (C indol), 138.6 (C indol), 138.9 (C indol), 139.4 (CH indol), 164.4 (C imidazoline), 180.3 (C=O). **LRMS (ESI):** m/z = 329 $[(\text{M}+\text{H})^+]$. **HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}$:** 329.1402. **Found:** 329.1396 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

- **indol-3'-yl-[5-(6''-bromoindol-3''-yl)-4,5-dihydroimidazol-2-yl]ketone **3b****

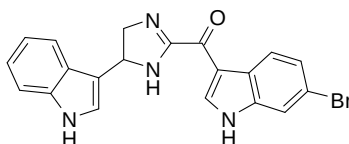


To a stirred solution of indolic diamine dihydrochloride **21c** (134 mg, 0.41 mmol) and thioimidate iodide **34a** (170 mg, 0.41 mmol) in distilled methanol (3 mL) was added triethylamine (103 mg, 1.02 mmol). The resulting mixture was stirred for 60 hours at room temperature. Methanol was then removed under vacuum. To the residue was added water and ethyl acetate. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc. Combined organic layers were then washed with brine and dried over anhydrous MgSO_4 . After the removal of the solvent, the residue was purified by column chromatography on silica gel (Eluent: EtOAc/ Et_2O , 1/1). The natural α -ketoimidazoline **3b** was obtained as a beige solid (124 mg, 0.31 mmol).

Yield: 74%. **^1H NMR (DMSO, 300 MHz):** δ = 4.40 (t, J = 11.6 Hz, 1H, H of CH_2), 5.00-5.20 (m, 1H, H of CH_2), 5.53 (t, J = 10.6 Hz, 1H, CHN), 7.10 (dd, J = 1.7 and 8.5 Hz, 1H, H indol), 7.20-7.28 (m, 3H, H indol), 7.56 (d, J = 1.7 Hz, 1H, H indol), 8.23-8.29 (m, 1H, H indol), 8.83 (s, 1H, H indol), 8.94 (s, 1H, H indol), 11.07 (br s, 1H, NH), 12.07 (br s, 1H, NH). **^{13}C NMR**

(DMSO, 75,5 MHz): δ = 49.8 (CH₂), 52.2 (CHN), 112.4 (CH indol), 113.7 (C indol), 113.9 (C indol), 114.1 (CH indol), 117.7 (C indol), 120.7 (CH indol), 121.3 (CH indol), 122.2 (CH indol), 123.1 (CH indol), 123.4 (CH indol), 123.5 (CH indol), 124.9 (C indol), 126.1 (C indol), 136.3 (C indol), 137.7 (C indol), 138.3 (CH indol), 162.1 (C imidazoline), 180.5 (C=O). **LRMS (ESI):** m/z = 407 and 409 [(M+H)⁺].

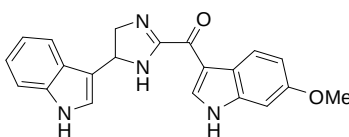
- **6'-bromoindol-3'-yl-[5-(indol-3''-yl)-4,5-dihydroimidazol-2-yl] ketone 3d**



To a stirred solution of indolic diamine dihydrochloride **21a** (50 mg, 0.20 mmol) and thioiminium iodide **34b** (100 mg, 0.20 mmol) in distilled methanol (1 mL) was added Amberlyst A21 (200 mg). The resulting mixture was stirred for 60 h at rt. Methanol was then removed under vacuum. To the residue was added water and ethyl acetate. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were then washed with brine and dried over anhydrous MgSO₄. After the removal of the solvent, the residue was purified by column chromatography on silica gel (Eluent: EtOAc/pentane, 9:1). The α -ketoimidazoline **3d** was obtained as a brown solid (38 mg, 0.09 mmol).

Yield: 46%. **Mp:** 250 °C. **IR (KBr):** 2850, 1615, 1570, 1518, 1454, 1369, 1253, 1169, 827 cm⁻¹. **¹H NMR (MeOD, 300 MHz):** 3.90 (dd, J = 8.6 and 12.2 Hz, 1H, CH₂), 4.23 (t, J = 11,9 Hz, 1H, CH₂), 5.45 (dd, J = 8.6 and 11.3 Hz, 1H, CHN), 7.00 (dt, J = 1.0 and 7.2 Hz, 1H, H indol), 7.11 (dt, J = 1.0 and 7.0 Hz, 1H, H indol), 7.25 (s, 1H, H indol), 7.32-7.43 (m, 1H, H indol), 7.63 (d, J = 1,7 Hz, 1H, H indol), 7.67 (d, J = 1.7 Hz, 1H, H indol), 8.00 (s, 1H, H indol), 8.09 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H indol), 8.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H indol), 8.52 (s, 1H, H indol). **¹³C NMR (MeOD, 75.5 MHz):** δ = 57.5 (CH₂), 59.5 (CHN), 112.7 (CH indol), 115.7 (C indol), 116.2 (CH indol), 118.0 (C indol), 118.2 (C indol), 119.9 (CH indol), 120.0 (CH indol), 122.7 (CH indol), 123.5 (CH indol), 124.3 (CH indol), 126.3 (C indol), 126.8 (C indol), 126.9 (CH indol), 138.8 (C indol), 139.2 (C indol), 139.8 (CH indol), 164.3 (C imidazoline), 182.1 (C=O). **LRMS (DCI, NH₃+isobutane):** m/z = 407 and 409 [(M+H)⁺]. **HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₁₆⁷⁹BrN₄O:** 407.0507. **Found:** 407.0525 [(M+H)⁺].

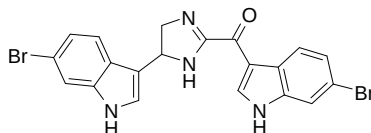
- **6'-methoxyindol-3'-yl-[5-(indol-3''-yl)-4,5-dihydroimidazol-2-yl] ketone 3e**



To a stirred solution of indolic diamine dihydrochloride **21a** (280 mg, 1.14 mmol) and thioiminium iodide **34c** (504 mg, 1.14 mmol) in distilled methanol (4 mL) was added amberlyst A21 (1.1 g). The resulting mixture was stirred for 60 h at rt. Methanol was then removed under vacuum. The resulting residue was purified by column chromatography on silica gel (Eluant: EtOAc). The α -ketoimidazoline **3e** was obtained as a yellow solid (256 mg, 0.72 mmol).

Yield: 63%. **Mp:** 230 °C (dec). **IR (KBr):** 3399, 3166, 2927, 1634, 1589, 1576, 1525, 1447, 1421, 1201, 1163, 1092 cm^{-1} . **^1H NMR (acetone, 300 MHz):** δ = 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.99 (dd, J = 8.8 and 12.1 Hz, 1H, CH_2), 4.39 (t, J = 12.1 Hz, 1H, CH_2), 5.58 (dd, J = 8.8 and 11.0 Hz, 1H, CHN), 6.90 (dd, J = 2.3 and 8.7 Hz, 1H, H indol), 7.01 (t, J = 7.1 and 7.9 Hz, 1H, H indol), 7.07-7.17 (m, 2H, H indol), 7.39 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H indol), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H indol), 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H indol), 8.19 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H indol), 8.87 (s, 1H, H indol), 10.27 (s, 1H, NH indol.), 11.29 (s, 1H, NH indol.). **^{13}C NMR (acetone, 75.5 MHz):** δ = 55.8 (OCH_3), 57.0 (CH_2), 58.5 (CHN), 96.4 (CH indol), 112.6 (CH indol), 113.1 (CH indol), 115.2 (C indol), 117.3 (C indol), 119.8 (CH indol), 119.9 (CH indol), 121.1 (C indol), 122.5 (CH indol), 123.4 (CH indol), 123.6 (CH indol), 126.6 (C indol), 138.2 (C indol), 138.4 (CH indol), 138.6 (C indol), 158.4 (C indol), 163.2 (C imidazoline), 178.5 (C=O). **LRMS (ESI):** m/z = 359 [(M+H) $^+$]. **HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_2$:** 359.1508. **Found:** 359.1504 [(M+H) $^+$].

- **6'-bromoindol-3'-yl-[5-(6''-bromoindol-3''-yl)-4,5-dihydroimidazol-2-yl]ketone 3h**

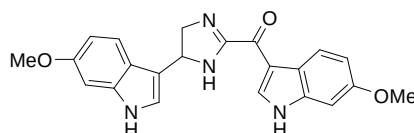


To a stirred solution of indolic diamine dihydrochloride **21c** (46 mg, 0.14 mmol) and thioimide iodide **34c** (72 mg, 0.14 mmol) in distilled methanol (1 mL) was added triethylamine (35 mg, 0.35 mmol). The resulting mixture was stirred for 60 hours at room temperature. Methanol was then removed under vacuum. To the residue was added water and ethyl acetate. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc. Combined organic layers were then washed with brine and dried over anhydrous MgSO_4 . After the removal of the solvent, the residue was purified by column chromatography on silica gel (Eluent: EtOAc/ Et_2O , 1/1). The natural α -ketoimidazoline **3h** was obtained as a beige solid (44 mg, 0.09 mmol).

Yield: 65%. **^1H NMR (DMSO, 300 MHz):** δ = 4.30-4.50 (m, 1H, H of CH_2), 5.00-5.20 (m, 1H, H of CH_2), 5.40-5.55 (m, 1H, CHN), 7.10 (dd, J = 1.5 and 8.5 Hz, 1H, H indol), 7.32 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H indol), 7.38 (dd, J = 2.2 and 8.5 Hz, 1H, H indol), 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H indol), 7.57 (d, J = 1.7 Hz, 1H, H indol), 7.73 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H indol), 8.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H indol), 8.90 (s, 1H, H indol), 11.07 (s, 1H, H indol), 12.15 (br s, 1H, NH).. **^{13}C NMR (DMSO, 75.5 MHz):** δ = 46.4 (CH_2), 52.8 (CHN), 113.6 (C indol), 113.9 (C indol), 114.2 (CH indol), 115.2 (CH indol), 115.6 (C indol), 117.7 (C indol), 120.7 (CH indol), 121.4 (CH indol), 122.9

(CH indol), 123.5 (CH indol), 125.15 (CH indol), 125.21 (C indol), 137.3 (C indol), 137.7 (C indol), 139.0 (CH indol), 161.9 (C imidazoline), 179.9 (C=O).

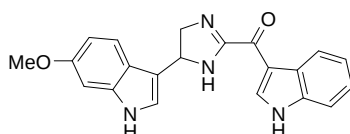
- **6'-methoxyindol-3'-yl-[5-(6''-methoxyindol-3''-yl)-4,5-dihydroimidazol-2-yl]ketone **3g****



To a stirred solution of indolic diamine dihydrochloride **21d** (50 mg, 0.18 mmol) and thioiminium iodide **34c** (80 mg, 0.18 mmol) in distilled methanol (2 mL) was added triethylamine (73 mg, 0.72 mmol). The resulting mixture was stirred for 48 hours at room temperature. Methanol was then removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography on silica gel (Eluent: EtOAc). The α -ketoimidazoline **3g** was obtained as a yellow solid (16 mg, 0.04 mmol).

Yield: 23%. **IR (KBr):** 3399, 3166, 3005, 2959, 2927, 1628, 1589, 1576, 1525, 1447, 1415, 1234, 1201, 1163, 1092, 1027, 827 cm^{-1} . **^1H NMR (CD_3COCD_3 , 300 MHz):** 3.78 (s, 3H, OCH_3), 3.82 (s, 3H, OCH_3), 3.70-3.90 (m, 1H, CH_2), 4.10-4.30 (m, 1H, CH_2), 5.25-5.45 (m, 1H, CHN), 6.66 (dd, $J = 2.3$ and 8.7 Hz, 1H, H indol), 6.89 (dd, $J = 2.3$ and 8.7 Hz, 1H, H indol), 6.94 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, H indol), 7.06 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, H indol), 7.51 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H indol), 8.24 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H indol), 9.00 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, H indol), 10.00 (bs, 1H, NH), 11.10 (bs, 1H, NH). **^{13}C NMR (DMSO, 75,5 MHz):** $\delta = 55.1$ (OCH_3), 55.2 (OCH_3), 94.7 (CH indol), 95.7 (CH indol), 108.7 (CH indol), 112.2 (CH indol), 113.8 (C indol), 117.3 (C indol), 119.5 (CH indol), 120.0 (C indol), 120.9 (CH indol), 121.9 (CH indol), 137.3 (C indol), 137.4 (CH indol), 137.5 (C indol), 137.6 (C indol), 155.5 (C indol), 156.6 (C indol), 162.0 (C imidazoline), 179.8 (C=O). **LRMS (ESI):** $m/z = 389$ [(M+H) $^+$]. **HRMS : (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3$:** 389.1614. **Found:** 389.1625 [(M+H) $^+$].

- **Indol-3'-yl-[5-(6''-methoxyindol-3''-yl)-4,5-dihydroimidazol-2-yl]ketone **3f****



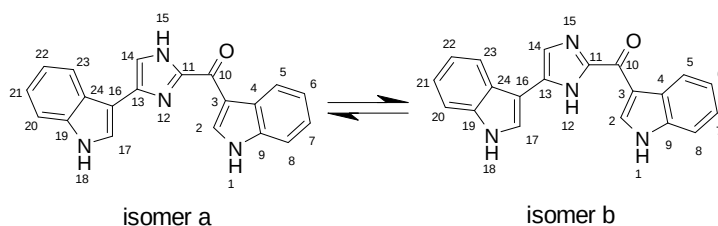
To a stirred solution of indolic diamine dihydrochloride **21d** (100 mg, 0.36 mmol) and thioiminium iodide **34a** (179 mg, 0.43 mmol) in distilled methanol (5 mL) was added Amberlyst A21 (350 mg). The resulting mixture was stirred for 24 hours at room temperature. Methanol was then removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography on silica

gel (Eluent: EtOAc). The α -ketoimidazoline **3f** was obtained as a white solid (79 mg, 0.22 mmol).

Yield: 61%. **IR (film):** cm^{-1} . **^1H NMR (DMSO, 300 MHz):** δ = 3.67 (bs, 1H, CH_2), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 4.12 (bs, 1H, CH_2), 5.28 (bs, 1H, CHN), 6.63 (dd, J = 8.7 and 2.2 Hz, 1H, H indol), 6.89 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H indol), 7.15 (d, J = 2.2 Hz, 1H, H indol), 7.20-7.28 (m, 2H, H indol), 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H indol), 7.50-7.55 (m, 1H, H indol), 8.25-8.31 (m, 1H, H indol), 8.90 (s, 1H, H indol), 10.71 (bs, 1H, NH), 12.08 (bs, 1H, NH). **^{13}C NMR (DMSO, 75.5 MHz):** δ = 55.1 (OCH_3), 59.7 (CH_2), 94.7 (CH indol), 108.7 (CH indol), 112.4 (CH indol), 113.7 (C indol), 117.3 (C indol), 119.5 (CH indol), 119.9 (C indol), 120.9 (CH indol), 121.3 (CH indol), 122.3 (CH indol), 123.1 (CH indol), 126.2 (C indol), 136.3 (C indol), 137.6 (C indol), 138.3 (CH indol), 155.6 (C indol), 162.0 (C imidazoline), 179.9 (C=O). **LRMS (ESI):** m/z = 359 [(M+H) $^+$]. **HRMS : (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_2$:** 359.1508. **Found:** 359.1511 [(M+H) $^+$].

Preparation of topsentines 2

- Topsentin A 2a

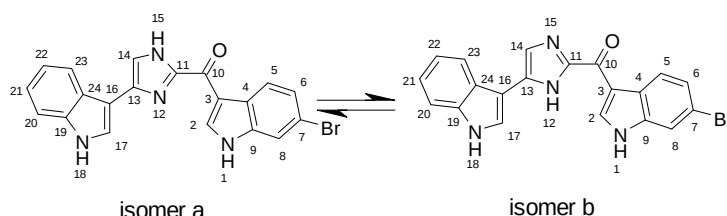


IBX (0.17 mmol, 47 mg) was added to a solution of the topsentin D **3a** (50 mg, 0.15 mmol) in 0.6 mL of DMSO. The resulting mixture was stirred at rt during 15 h to completion. It was then quenched by addition of a saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (0.38 mL) and an equal volume of EtOAc. The mixture was treated by a saturated aqueous solution of NaHCO_3 . Aqueous layer was then extracted three times by EtOAc. Combined organic layers were washed with an aqueous saturated solution of NaHCO_3 , with brine and then dried over anhydrous MgSO_4 . After the removal of the solvent, the residue was purified by column chromatography on silica gel (Eluent: EtOAc/pentane, 1:1). Topsentin A **2a** was obtained pure as a yellow solid (45 mg, 0.14 mmol).

Yield: 91%. **Mp:** 140 $^{\circ}\text{C}$ (dec). **IR (neat):** 3392, 2927, 1693, 1589, 1518, 1454, 1428, 1260, 1240, 1111, 852, 749 cm^{-1} . **^1H NMR (CD_3COCD_3 , 500 MHz):** *isomer a* : δ = 7.12-7.24 (m, 2H, H_{21} and H_{22}), 7.24-7.29 (m, 2H, H_6 and H_7), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H_{20}), 7.54-7.60 (m, 1H, H_8), 7.72 (s, 1H, H_{14}), 7.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H_{17}), 8.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H_{23}), 8.48-8.56 (m, 1H, H_5), 9.65 (d, J = 3.0 Hz, 1H, H_2), 10.38 (s, 1H, H_{15}), 11.16 (s, 1H, H_{18}), 12.07 (s, 1H, H_1). *isomer b* : δ = 7.12-7.24 (m, 2H, H_{21} and H_{22}), 7.24-7.29 (m, 2H, H_6 and H_7), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H_{20}), 7.54-7.60 (m, 1H, H_8), 7.63 (s, 1H, H_{14}), 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H_{23}), 8.08 (d, J = 2.5 Hz,

1H, H₁₇), 8.50-8.56 (m, 1H, H₅), 9.42 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H₂), 10.63 (s, 1H, H₁₂), 11.10 (s, 1H, H₁₈), 12.14 (s, 1H, H₁). **¹H NMR (CD₃COCD₃ + TFA-*d* + D₂O, 500 MHz):** δ = 7.22 (t, J = 7.0 and 8.0 Hz, 1H, H₂₂), 7.25 (t, J = 7.0 and 8.0 Hz, 1H, H₂₁), 7.28-7.34 (m, 2H, H₆ and H₇), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H₂₀), 7.58-7.63 (m, 1H, H₈), 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H₂₃), 8.01 (s, 1H, H₁₄), 8.16 (s, 1H, H₁₇), 8.34-8.38 (m, 1H, H₅), 8.90 (s, 1H, H₂). **¹³C NMR (CD₃COCD₃, 75.5 MHz):** *Isomers a and b*: δ = 106.6 (C indol), 111.9 (C indol), 112.3 (CH indol), 112.70 (CH indol), 112.75 (CH indol), 112.78 (CH indol), 115.0 (CH indol), 115.3 (C indol), 115.4 (C indol), 120.3 (CH indol), 120.4 (CH indol), 121.0 (CH indol), 121.2 (CH indol), 122.4 (CH indol), 122.7 (CH indol), 122.8 (CH indol), 123.0 (CH indol), 123.0 (CH indol), 123.2 (CH indol), 123.8 (CH indol), 123.9 (CH indol), 124.3 (CH indol), 126.0 (C indol), 126.4 (C indol), 127.1 (CH indol), 128.1 (C indol), 131.0 (C indol), 137.3 (C indol), 137.4 (C indol), 137.6 (CH indol), 137.8 (C indol), 137.9 (C indol), 138.1 (CH indol), 140.2 (C indol), 146.6 (C indol), 177.1 (C=O). **¹³C NMR (CD₃COCD₃, TFA-*d*, D₂O, 75.5 MHz):** δ = 103.1 (C indol, C₁₆), 113.1 (CH indol, C₂₀), 113.5 (CH indol, C₈), 114.9 (C indol, C₃), 116.4 (CH imidazole, C₁₄), 119.7 (CH indol, C₂₃), 121.6 (CH indol, C₂₂), 122.5 (CH indol, C₅), 123.6 (CH indol, C₂₁), 123.9 (CH indol, C₇), 125.2 (CH indol, C₆), 125.4 (C indol, C₂₄), 126.3 (CH indol, C₁₇), 127.0 (C indol, C₄), 132.3 (C imidazole, C₁₃), 137.6 (C indol, C₁₉), 138.0 (C indol, C₉), 138.3 (CH indol, C₂), 141.6 (C imidazole, C₁₁), 171.9 (C=O, C₁₀). **LRMS (ESI):** m/z = 327 [(M+H)⁺]. **HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₁₅N₄O:** 327.1246. **Found:** 327.1243 [(M+H)⁺].

- **Isobromodeoxytopsentin 2e**



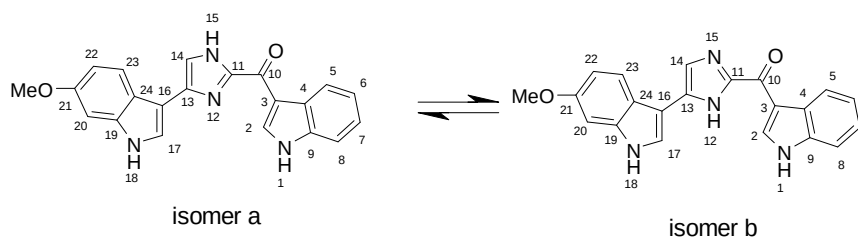
IBX (0.05 mmol, 14 mg) was added to a solution of 4,5-dihydroisobromodeoxytopsentin **3d** (18 mg, 0.044 mmol) in 0.2 mL of DMSO. The resulting mixture was stirred at rt during 15 h to completion. It was then quenched by addition of a saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃ (0.11 mL) and an equal volume of EtOAc. The mixture was treated with a saturated aqueous solution of NaHCO₃. Aqueous layer was then extracted two times by EtOAc. Combined organic layers were washed with an aqueous saturated solution of NaHCO₃, with brine and then dried over anhydrous MgSO₄. After the removal of the solvent, the residue was purified by column chromatography on silica gel (Eluent: EtOAc/pentane, 1:1). The isobromodeoxytopsentin **2e** was obtained as a yellow solid (6 mg, 0.015 mmol).

Yield: 34%. **Mp:** 246 °C (dec). **IR (neat):** 3431, 3283, 1699, 1596, 1518, 1454, 1240, 859 cm⁻¹. **¹H NMR (CD₃COCD₃, 500 MHz):** *isomer a*: δ = 7.10-7.26 (m, 2H, H₂₁ and H₂₂), 7.40 (dd, J = 1.0 and 8.0 Hz, 1H, H₆), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H₂₀), 7.74 (s, 1H, H₁₄), 7.79 (d, J = 1.0 Hz, 1H,

chromatography on silica gel (Eluent: EtOAc). The *O*-methyltopsentin **2h** was obtained as a yellow solid (13 mg, 0.036 mmol).

Yield: 100%. **IR (KBr):** 3394, 2956, 2918, 2848, 1733, 1716, 1519, 1456, 1254, 1158 cm^{-1} . **^1H NMR (CD_3COCD_3 , 300 MHz):** *isomer a* : δ = 3.85 (s, 3H, OCH_3), 6.87-6.95 (m, 1H, H_6), 7.07-7.13 (m, 1H, H_8), 7.13-7.30 (m, 2H, H_{21} and H_{22}), 7.45-7.50 (m, 1H, H_{20}), 7.70 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H_{14}), 7.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H_{17}), 8.20-8.26 (m, 1H, H_{23}), 8.37 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H_5), 9.49 (d, J = 3.0 Hz, 1H, H_2), 10.35 (s, 1H, H_{15}), 10.90 (s, 1H, H_{18}), 12.05 (s, 1H, H_1). *isomer b* : δ = 3.84 (s, 3H, OCH_3), 6.87-6.95 (m, 1H, H_6), 7.07-7.13 (m, 1H, H_8), 7.13-7.30 (m, 2H, H_{21} and H_{22}), 7.50-7.55 (m, 1H, H_{20}), 7.60 (s, 1H, H_{14}), 7.93-7.99 (m, 1H, H_{23}), 8.07 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H_{17}), 8.36 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H_5), 9.27 (d, J = 2.8 Hz, 1H, H_2), 10.60 (s, 1H, H_{12}), 10.88 (s, 1H, H_{18}), 11.98 (s, 1H, H_1). **^1H NMR (CD_3COCD_3 + TFA-*d* + D_2O , 300 MHz):** δ = 3.84 (s, 3H, OCH_3), 6.96 (dd, J = 2.3 and 8.7 Hz, 1H, H_6), 7.16 (d, J = 2.1, 1H, H_8), 7.20 (dt, J = 1.5 and 7.0 Hz, H_{22}), 7.25 (dt, J = 1.7 and 7.0 Hz, H_{21}), 7.54-7.59 (m, 1H, H_{20}), 7.90-7.96 (m, 1H, H_{23}), 8.05 (s, 1H, H_{14}), 8.11 (s, 1H, H_{17}), 8.17 (dd, J = 0.5 and 8.7 Hz, 1H, H_5), 8.60 (s, 1H, H_2). **^{13}C NMR (CD_3COCD_3 , TFA-*d*, D_2O , 75.5 MHz):** δ = 55.7 (OCH_3), 96.6 (CH indol, C_8), 103.5 (C indol, C_{16}), 113.0 (CH indol, C_{20}), 113.5 (CH indol, C_6), 114.9 (C indol, C_3), 116.6 (CH imidazole, C_{14}), 119.7 (CH indol, C_{23}), 121.5 (CH indol, C_{22}), 121.8 (C indol, C_7), 123.1 (CH indol, C_5), 123.4 (CH indol, C_{21}), 125.4 (C indol, C_{24} and C_4), 126.1 (CH indol, C_{17}), 132.5 (C imidazole, C_{13}), 137.6 (CH indol, C_2), 140.0 (C indol, C_{19}), 141.9 (C imidazole, C_{11}), 158.7 (C indol, C_9), 172.1 ($\text{C}=\text{O}$, C_{10}). **LRMS (ESI):** m/z = 357 $[(\text{M}+\text{H})^+]$. **HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$:** 367.1352. **Found:** 367.1365 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

- ***O*-methylisotopsentin 2j**

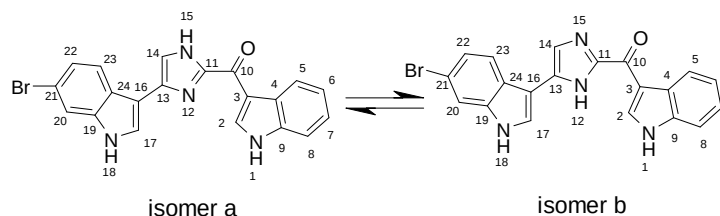


This topsentin was obtained as a yellow solid using the same procedure than other topsentins.

^1H NMR (DMSO, 300 MHz): *isomers a and b*: δ = 3.80 (s, 6H, 2 OCH_3), 6.70-6.90 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.50-7.63 (m, 2H), 7.63-7.75 (m, 1H), 7.75-7.85 (m, 1H), 7.95-8.10 (m, 1H), 8.35-8.45 (m, 1H), 9.18 and 9.37 (s, 1H), 11.00 and 11.22 (s, 1H), 12.10 (br s, 1H). **^{13}C NMR (DMSO+TFA, 75.5 MHz):** δ = 55.5 (CH_3O), 95.4 (CH indol), 102.4 (C indol), 111.1 (CH indol), 113.1 (CH indol), 113.9 (C indol), 118.6 (C indol), 120.2 (CH indol), 121.6 (CH indol), 123.4 (CH indol), 124.6 (CH indol), 124.8 (CH indol), 126.1 (C indol), 131.2 (C indol),

137.1 (C indol), 137.6 (C indol), 138.8 (CH indol), 140.6 (C indol), 156.7 (C indol), 171.5 (C=O). **LRMS (ESI):** $m/z = 357 [(M+H)^+]$. **HRMS : (ESI) calcd for $C_{21}H_{17}N_4O_2$:** 357.1352. **Found:** 357.1361 $[(M+H)^+]$.

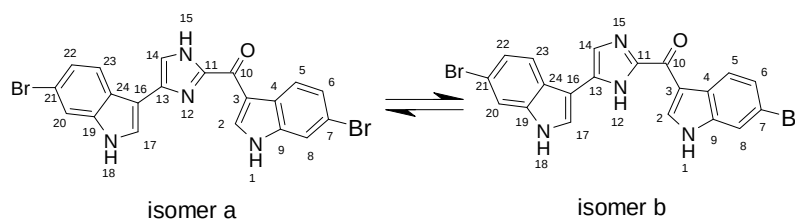
- **Bromodeoxytropsentin 2d**



IBX (30 mg, 0.108 mmol) was added to a solution of 4,5-dihydrobromodeoxytropsentin **3b** (40 mg, 0.098 mmol) in 0.5 mL of DMSO. The resulting mixture was stirred at rt during 15 h to completion. It was then quenched by addition of a saturated aqueous solution of $Na_2S_2O_3$ (0.5 mL) and an equal volume of EtOAc. The mixture was treated with a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$. Aqueous layer was then extracted two times by EtOAc. Combined organic layers were washed with an aqueous saturated solution of $NaHCO_3$, with brine and then dried over anhydrous $MgSO_4$. After the removal of the solvent, the residue was purified by column chromatography on silica gel (Eluent: EtOAc/pentane, 1:1). The bromodeoxytropsentin **2d** was obtained as a yellow solid (31 mg, 0.076 mmol).

Yield: 78%. **1H NMR (CD_3COCD_3 + TFA-*d* + D_2O , 500 MHz):** $\delta = 7.24$ -7.34 (m, 2H, H arom), 7.53-7.61 (m, 1H, H arom), 7.70 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, H arom), 7.71 (s, 1H, H arom), 7.95 (s, 1H, H arom), 8.10 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H arom), 8.48-8.55 (m, 1H, H arom), 9.50 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, H arom). **^{13}C NMR (CD_3COCD_3 , TFA-*d*, D_2O , 75.5 MHz):** $\delta = 109.8$ (C indol), 112.5 (CH indol), 115.0 (CH indol), 115.4 (C indol), 119.2 (CH indol), 122.3 (CH indol), 122.5 (CH indol), 122.65 (CH indol), 122.68 (C indol), 123.3 (CH indol), 123.6 (CH indol), 124.1 (CH indol), 125.0 (C indol), 127.7 (C indol), 135.7 (C indol), 137.0 (C indol), 137.5 (CH indol), 138.2 (C indol), 146.2 (C indol), 176.6 (C=O). **LRMS (ESI):** $m/z = 405$ and $407 [(M+H)^+]$.

- **Dibromodeoxytropsentin 2i**



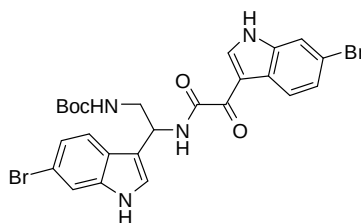
IBX (6.4 mg, 0.022 mmol) was added to a solution of 4,5-dihydrodibromodeoxytropsentin **3h** (10 mg, 0.020 mmol) in 0.1 mL of DMSO. The resulting

mixture was stirred at rt during 15 h to completion. It was then quenched by addition of a saturated aqueous solution of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (0.05 mL) and an equal volume of EtOAc. The mixture was treated with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 . Aqueous layer was then extracted two times by EtOAc. Combined organic layers were washed with an aqueous saturated solution of NaHCO_3 , with brine and then dried over anhydrous MgSO_4 . After the removal of the solvent, the residue was purified by column chromatography on silica gel (Eluent: EtOAc/pentane, 1:1). The dibromodeoxytopsentin **2i** was obtained as a yellow solid (9 mg, 0.018 mmol).

Yield: 90%. **^1H NMR (CD_3COCD_3 + TFA-*d* + D_2O , 500 MHz):** δ = 7.29 (dd, J = 1.8 and 8.6 Hz, 1H, H arom), 7.40 (dd, J = 1.7 and 8.3 Hz, 1H, H arom), 7.71 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H arom), 7.76 (s, 1H, H arom), 7.79 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H arom), 7.96 (s, 1H, H arom), 8.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H arom), 8.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H arom), 9.42 (s, 1H, H arom). **^{13}C NMR (CD_3COCD_3 , TFA-*d*, D_2O , 75.5 MHz):** δ = 109.6 (C indol), 115.5 (CH indol), 116.0 (CH indol), 117.0 (C indol), 122.6 (CH indol), 123.9 (CH indol), 124.3 (CH indol), 124.5 (CH indol), 124.9 (CH indol), 125.3 (C indol), 126.0 (CH indol), 127.0 (C indol), 138.3 (C indol), 138.5 (CH indol), 138.6 (C indol), 146.0 (C indol), 176.6 (C=O). **LRMS (ESI):** m/z = 483, 485 and 487 [(M+H) $^+$].

Preparation of amides 37

- 2-(6''-bromoindol-3''-yl)-*N*-[1-(6'-bromoindol-3'-yl)-2-*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)amino-ethyl]-2-oxoacetamide **37a**

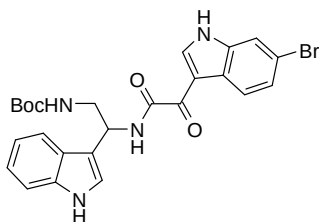


To a cooled solution of amine **13a** (50 mg, 0.14 mmol) at 0 °C in THF was added Et_3N (17 mg, 0.16 mmol) and then the acid chloride **36b** (40 mg, 0.14 mmol). Reaction was stirred at 0 °C during two hours and then, H_2O was added. The resulting mixture was extracted twice with EtOAc. Combined organic layers were washed with brine and dried over anhydrous magnesium sulfate. After the removal of the solvents, the amide **37a** was obtained as a yellow solid (73 mg, 0.12 mmol).

Yield: 86%. **IR (KBr):** 3389, 2974, 2929, 1674, 1625, 1513, 1438, 1415, 1367, 1168, 808 cm^{-1} . **^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz):** δ = 1.38 (s, 9H, C(CH_3) $_3$), 3.50-3.75 (m, 2H, CH_2), 5.50 (dd, J = 5.3 and 8.7 Hz, 1H, CHN), 7.13 (dd, J = 1.7 and 8.5 Hz, 1H, H indol), 7.28 (s, 1H, H indol), 7.32 (dd, J = 1.7 and 8.5 Hz, 1H, H indol), 7.51 (d, J = 1.4 Hz, 1H, H indol), 7.58-7.63 (m, 2H, H indol), 8.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H indol), 8.73 (s, 1H, H indol). **^{13}C NMR (CD_3OD , 75.5 MHz):** δ = 28.7 (C(CH_3) $_3$), 45.3 (CH_2), 48.2 (CHN), 80.3 (C(CH_3) $_3$), 114.0 (C indol), 114.9 (C indol),

115.3 (CH indol), 116.1 (CH indol), 116.2 (C indol), 118.0 (C indol), 121.2 (CH indol), 123.3 (CH indol), 124.3 (CH indol), 126.4 (C indol), 126.80 (C indol), 126.84 (CH indol), 138.7 (C indol), 138.9 (C indol), 140.0 (CH indol), 158.8 (C indol), 165.0 (C=O), 182.9 (C=O). **LRMS (ESI):** $m/z = 625, 626, 627, 628, 629, 630$ and $631 [(M+Na)^+]$.

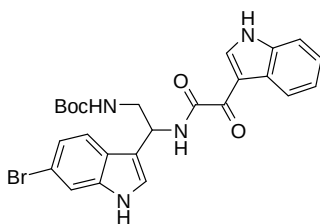
- **2-(6''-bromoindol-3''-yl)-N-[1-(indol-3'-yl)-2-N-(*tert*-butoxycarbonyl)amino-ethyl]-2-oxoacetamide 37b**



To a cooled solution of amine **11a** (64 mg, 0.23 mmol) at 0 °C in THF was added Et₃N (28 mg, 0.28 mmol) and then the acid chloride **36b** (67 mg, 0.23 mmol). Reaction was stirred at 0 °C during two hours and then, H₂O was added. The resulting mixture was extracted twice with EtOAc. Combined organic layers were washed with brine and dried over anhydrous magnesium sulfate. After the removal of the solvents, the amide **37b** was obtained as a yellow solid (110 mg, 0.20 mmol).

Yield: 90%. **IR (KBr):** 3363, 2977, 2928, 2501, 1684, 1632, 1467, 1437, 1411, 1366, 1246, 1160, 823 cm⁻¹. **¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz):** $\delta = 1.38$ (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.60-3.75 (m, 2H, CH₂), 5.54 (dd, $J = 5.5$ and 8.3 Hz, 1H, CHN), 7.03 (dd, $J = 1.0$ and 7.9 Hz, 1H, H indol), 7.10 (dd, $J = 0.9$ and 7.9 Hz, 1H, H indol), 7.26 (s, 1H, H indol), 7.31 (dd, $J = 1.7$ and 8.5 Hz, 1H, H indol), 7.35 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H indol), 7.60 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H, H indol), 7.71 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H indol), 8.16 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H indol), 8.74 (s, 1H, H indol). **¹³C NMR (CD₃OD, 75.5 MHz):** $\delta = 28.7$ (C(CH₃)₃), 45.4 (CH₂), 48.5 (CHN), 80.3 (C(CH₃)₃), 112.5 (CH indol), 114.0 (C indol), 114.3 (C indol), 116.1 (CH indol), 118.0 (C indol), 119.7 (CH indol), 120.2 (CH indol), 122.8 (CH indol), 123.3 (CH indol), 126.4 (C indol), 124.3 (CH indol), 126.8 (CH indol), 127.4 (C indol), 138.2 (C indol), 138.7 (C indol), 140.0 (CH indol), 158.8 (C indol), 164.9 (C=O), 182.9 (C=O). **LRMS (ESI):** $m/z = [(M+Na)^+]$.

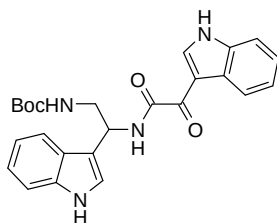
- **2-(bromoindol-3''-yl)-N-[1-(6'-bromoindol-3'-yl)-2-N-(*tert*-butoxycarbonyl)amino-ethyl]-2-oxoacetamide 37c**



To a cooled solution of amine **11c** (50 mg, 0.14 mmol) at 0 °C in THF was added Et₃N (17 mg, 0.16 mmol) and then the acid chloride **36a** (29 mg, 0.14 mmol). Reaction was stirred at 0 °C during two hours and then, H₂O was added. The resulting mixture was extracted twice with EtOAc. Combined organic layers were washed with brine and dried over anhydrous magnesium sulfate. After the removal of the solvents, the amide **37c** was obtained as a yellow solid (59 mg, 0.11 mmol).

Yield: 80%. **IR (KBr):** 3449, 3374, 3326, 3213, 3191, 2970, 2936, 1677, 1617, 1490, 1441, 1366, 1235, 1160 cm⁻¹. **¹H NMR (DMSO, 300 MHz):** δ= 1.35 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.20-3.70 (m, 4H), 5.35-5.50 (m, 1H, CHN), 7.15 (d, *J*= 7.7 Hz, 1H, H indol), 7.20-7.30 (m, 2H, H indol), 7.37 (s, 1H, H indol), 7.50-7.58 (m, 2H, H indol), 7.63 (d, *J*= 8.5 Hz, 1H, H indol), 8.15-8.25 (m, 1H, H indol), 8.72 (s, 1H, H indol), 8.82 (d, *J*= 9.0 Hz, 1H, H indol), 11.17 (s, 1H, NH indol). **¹³C NMR (DMSO, 75.5 MHz):** δ= 28.2 (C(CH₃)₃), 43.9 (CH₂), 45.6 (CHN), 77.7 (C(CH₃)₃), 112.2 (C indol), 112.5 (CH indol), 113.9 (C indol), 114.0 (CH indol), 114.1 (C indol), 120.4 (CH indol), 121.2 (CH indol), 121.4 (CH indol), 122.5 (CH indol), 123.3 (CH indol), 123.9 (CH indol), 125.2 (C indol), 126.1 (C indol), 136.2 (C indol), 137.0 (C indol), 138.2 (CH indol), 155.9 (C indol), 163.1 (C=O), 182.1 (C=O). **LRMS (ESI):** *m/z*= [(M+Na)⁺].

- **2-(indol-3''-yl)-N-[1-(indol-3'-yl)-2-N-(*tert*-butoxycarbonyl)amino-ethyl]-2-oxoacetamide **37d****

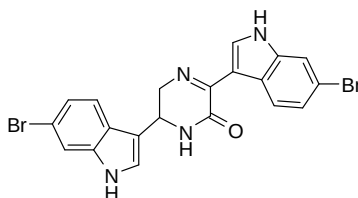


To a cooled solution of amine **11a** (200 mg, 0.73 mmol) at 0 °C in THF was added Et₃N (73 mg, 0.73 mmol) and then the acid chloride **36a** (150 mg, 0.73 mmol). Reaction was stirred at 0 °C during two hours and then, H₂O was added. The resulting mixture was extracted twice with EtOAc. Combined organic layers were washed with brine and dried over anhydrous magnesium sulfate. After the removal of the solvents, the amide **37d** was obtained as a yellow solid (317 mg, 0.71 mmol).

Yield: 97%. **^1H NMR (CD_3COCD_3 , 300 MHz):** δ = 1.39 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.65-3.85 (m, 2H, CH_2), 5.60 (m, 1H, CHN), 6.28 (bs, 1H, NHBoc), 7.05 (dt, J = 1.0 and 6.9 Hz, 1H, H indol), 7.12 (dt, J = 1.3 and 7.0 Hz, 1H, H indol), 7.20-7.30 (m, 2H, H indol), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H indol), 7.44 (d, J = 2.2 Hz, 1H, H indol), 7.52-7.60 (m, 1H, H indol), 7.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H indol), 8.15-8.28 (m, 1H, NH), 8.30-8.40 (m, 1H, H indol), 9.05-9.1 (m, 1H, H indol), 10.20 (bs, 1H, NH) 11.22 (bs, 1H, NH). **^{13}C NMR (DMSO, 75.5 MHz):** δ = 28.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 45.0 (CH_2), 45.9 (CHN), 77.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 111.5 (CH indol), 112.2 (C indol), 112.5 (CH indol), 113.7 (C indol), 118.6 (C indol), 121.1 (CH indol), 121.2 (CH indol), 122.5 (CH indol), 122.7 (CH indol), 123.4 (CH indol), 126.2 (C indol), 136.1 (C indol), 136.2 (C indol), 138.3 (CH indol), 156.0 (C indol), 162.9 (C=O), 163.0 (C=O), 182.1 (C=O). **LRMS (ESI):** m/z = 469 $[(\text{M}+\text{Na})^+]$, 915 $[(2\text{M}+\text{Na})^+]$.

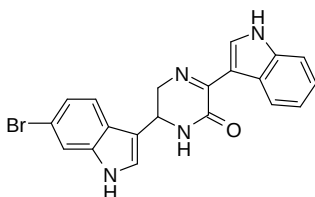
Préparation of hamacanthins 5

- Hamacanthin A 5a



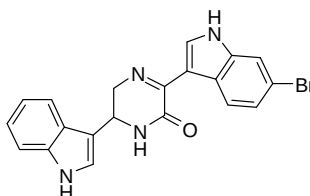
A solution of the amide **37a** (15 mg, 0.025 mmol) in 0.7 mL of dichloroethane and 0.3 mL of formic acid was refluxed during 48 h. It was then cooled. A solution of sodium hydrogenocarbonate was added and the resulting mixture was extracted twice with EtOAc. Combined organic layers were washed by brine, dried over magnesium sulfate and the solvents were removed under vacuum. The obtained oil was purified by column chromatography on silica gel (eluent: Et_2O). The hamacanthin A **5a** was obtained as a yellow solid (10 mg, 0.021 mmol).

Yield: 84%. **IR** (KBr): 3412, 3374, 3352, 3258, 2959, 2925, 2850, 1670, 1588, 1438, 1127, 1112, 797 cm^{-1} . **^1H NMR (CD_3COCD_3 , 300 MHz):** δ = 4.17 (dd, J = 9.6 and 16.3 Hz, 1H, CH_2), 4.27 (dd, J = 4.9 and 16.3 Hz, 1H, CH_2), 5.15 (ddd, 1H, J = 1.8, 4.9 and 16.3 Hz, 1H, CHN), 7.21 (dd, J = 1.8 and 8.6 Hz, 1H, H indol), 7.26 (dd, J = 1.8 and 8.6 Hz, 1H, H indol), 7.65 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H indol), 7.67 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H indol), 7.74 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H indol), 8.46 (d, 1H, J = 8.6 Hz, 1H, H indol), 8.58 (d, J = 2.8 Hz, 1H, H indol), 10.45 (s, 1H, NH), 10.78 (s, 1H, NH). **^{13}C NMR (CD_3COCD_3 , 75.5 MHz):** δ = 48.0 (CHN), 54.8 (CH_2), 113.0 (C indol), 114.7 (C indol), 115.1 (CH indol), 115.4 (CH indol), 115.7 (C indol), 116.2 (C indol), 121.5 (CH indol), 123.1 (CH indol), 124.4 (CH indol), 125.5 (CH indol), 125.9 (C indol), 126.0 (CH indol), 126.5 (C indol), 133.5 (CH indol), 138.3 (C indol), 138.7 (C indol), 158.3 (Cq), 158.7 (C=O). **LRMS (ESI):** m/z = 485, 487 and 489 $[(\text{M}+\text{H})^+]$.

- **6'-debromohamacantin A 5b**

A solution of the amide **37c** (50 mg, 0.095 mmol) in 2.7 mL of dichloroethane and 1.1 mL of formic acid was refluxed during 40 h. It was then cooled. A solution of sodium hydrogenocarbonate was added and the resulting mixture was extracted twice with EtOAc. Combined organic layers were washed by brine, dried over magnesium sulfate and the solvents were removed under vacuum. The obtained oil was purified by column chromatography on silica gel (eluent: Et₂O). The hamacanthin **5b** was obtained as a yellow solid (14 mg, 0.034 mmol).

Yield: 36%. **¹H NMR (CD₃COCD₃, 300 MHz):** 4.17 (dd, *J*= 9.6 and 16.3 Hz, 1H, H of CH₂), 4.26 (ddd, *J*= 1.0, 4.9 and 16.3 Hz, 1H, H of CH₂), 5.10-5.19 (m, 1H, CHN), 7.08-7.24 (m, 3H, H indol), 7.43-7.50 (m, 2H, H indol), 7.60 (br s, 1H, NH), 7.64 (d, *J*= 1.8 Hz, 1H, H indol), 7.75 (d, *J*= 8.9 Hz, 1H, H indol), 8.52-8.56 (m, 1H, H indol), 8.57 (d, *J*= 2.8 Hz, 1H, H indol), 10.42 (br s, 1H, NH), 10.62 (br s, 1H, NH). **¹³C NMR (CD₃COCD₃, 75.5 MHz):** δ= 47.8 (CHN), 54.5 (CH₂), 111.8 (CH indol), 112.6 (C indol), 114.5 (C indol), 115.1 (CH indol), 115.4 (C indol), 121.1 (CH indol), 121.2 (CH indol), 122.7 (CH indol), 122.8 (CH indol), 123.7 (CH indol), 124.9 (CH indol), 125.6 (C indol), 125.7 (C indol), 127.2 (C indol), 137.1 (C indol), 138.4 (C indol), 158.3 (Cq), 158.7 (C=O).

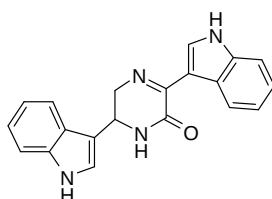
- **6''-debromohamacantin A 5c**

A solution of the amide **37b** (20 mg, 0.038 mmol) in 1.0 mL of dichloroethane and 0.4 mL of formic acid was refluxed during 24 h. It was then cooled. A solution of sodium hydrogenocarbonate was added and the resulting mixture was extracted twice with EtOAc. Combined organic layers were washed by brine, dried over magnesium sulfate and the solvents were removed under vacuum. The obtained oil was purified by column chromatography on silica gel (eluent: Et₂O). The hamacanthin **5c** was obtained as a yellow solid (14 mg, 0.034 mmol).

Yield: 90%. **IR (KBr):** 3416, 3266, 3191, 2959, 2925, 2850, 1700, 1659, 1588, 1441, 1393, 1337, 1250, 1101, 815 cm⁻¹. **¹H NMR (CD₃COCD₃, 300 MHz):** 4.19 (dd, *J*= 9.9 and 16.3 Hz,

1H, H of CH₂), 4.28 (ddd, J = 1.2, 5.0 and 16.3 Hz, 1H, H of CH₂), 5.15 (ddd, J = 1.3, 4.9 and 9.9 Hz, 1H, CHN), 7.07 (dt, J = 1.0 and 8.1 Hz, 1H, H indol), 7.15 (dt, J = 1.3 and 8.2 Hz, 1H, H indol), 7.38-7.48 (m, 2H, H indol), 7.68 (dd, J = 0.4 and 1.8 Hz, 1H, H indol), 7.77 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H indol), 8.47 (d, J = 8.6 Hz, 1H, H indol), 8.58 (d, J = 2.7 Hz, 1H, H indol), 10.26 (br s, 1H, NH), 10.73 (br s, 1H, NH). **¹³C NMR (CD₃COCD₃, 75.5 MHz):** δ = 48.3 (CHN), 54.9 (CH₂), 112.5 (CH indol), 113.0 (C indol), 114.1 (C indol), 115.1 (CH indol), 116.06 (CH indol), 116.14 (C indol), 119.8 (CH indol), 120.0 (CH indol), 122.6 (CH indol), 124.4 (CH indol), 125.5 (CH indol), 126.5 (C indol), 126.9 (C indol), 133.5 (CH indol), 137.9 (C indol), 138.3 (C indol), 158.3 (Cq), 158.8 (C=O). **LRMS (ESI):** m/z = 407 and 409 [(M+H)⁺].

- **6',6''-didébrohamacanthine A 5e**



A solution of the amide **37d** (42 mg, 0.095 mmol) in 3.0 mL of dichloroethane and 1.1 mL of formic acid was refluxed during 48 h. It was then cooled. A solution of sodium hydrogenocarbonate was added and the resulting mixture was extracted twice with EtOAc. Combined organic layers were washed by brine, dried over magnesium sulfate and the solvents were removed under vacuum. The obtained oil was purified by column chromatography on silica gel (eluent: Et₂O). The hamacanthin **5e** was obtained as a yellow solid (26 mg, 0.079 mmol).

Yield: 83%. **IR** (KBr): 3393, 3281, 2959, 2850, 1666, 1588, 1430, 1340, 1243, 1127 cm⁻¹. **¹H NMR (CD₃COCD₃, 300 MHz):** δ = 4.18 (dd, J = 9.7 and 10.31 Hz, 1H, CH₂), 4.29 (dd, J = 4.2 and 10.3 Hz, 1H, CH₂), 5.14 (ddd, 1H, J = 1.2, 4.7 and 8.5 Hz, 1H, CHN), 7.03-7.23 (m, 4H, H indol), 7.38-7.50 (m, 3H, CH indol), 7.77 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H indol), 8.52-8.62 (m, 2H, H indol), 10.25 (bs, 1H, H indol), 10.59 (bs, 1H, H indol). **¹³C NMR (CD₃COCD₃, 75.5 MHz):** δ = 48.3 (CHN), 54.9 (CH₂), 112.1 (CH indol), 112.5 (CH indol), 113.0 (C indol), 119.8 (CH indol), 120.0 (CH indol), 121.4 (CH indol), 122.6 (CH indol), 123.1 (CH indol), 124.0 (CH indol), 124.1 (CH indol), 126.9 (C indol), 127.6 (C indol), 132.7 (CH indol), 137.4 (C indol), 137.9 (C indol), 158.6 (Cq), 159.1 (C=O). **LRMS (ESI):** m/z = 329 [(M+H)⁺].

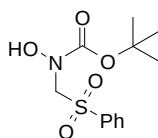
EXPERIMENTAL PART: CHAPTER 2

Experimental part: Chapter 2

Preparation of *tert*-butyl (phenylsulfonyl)alkyl-*N*-hydroxycarbamates 46: General procedure

Sodium benzenesulfinate (3.08 g, 18.8 mmol) was dissolved into 22.5 mL of a mixture of water/methanol (2/1) (except when mentioned, reaction was carried out in THF/water 1/1). To this solution was added sequentially *tert*-butyl-*N*-hydroxycarbamate (1 g, 7.52 mmol), the appropriate aldehyde **17** (15.04 mmol) and then formic acid (0.57 mL, 15.04 mmol). This solution was stirred for 20 hours at room temperature. The resulting white precipitate was collected by filtration and washed with water and pentane. The obtained white solid was then dried under reduce pressure and used either without further purification or after recrystallisation.

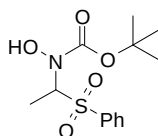
- *tert*-Butyl (phenylsulfonyl)methyl-*N*-hydroxycarbamate 46a



Prepared according to the above procedure from a solution of 230 mg (610 mg solution 37% wt in water, 7.52 mmol) of formaldehyde, 500 mg (3.76 mmol) of *tert*-butyl-*N*-hydroxycarbamate, 1.54 g (9.40 mmol) of sodium benzenesulfinate, and 190 mg (4.51 mmol) of formic acid in 3.7 mL of methanol and 7.4 mL of water. After filtration, the sulfone was collected as a white solid (960 mg, 3.35 mmol) and recrystallized from hexane/EtOAc (3:1).

Yield: 89%. **Mp:** 120°C. **IR (KBr):** 3360, 3011, 2981, 2928, 2909, 1714, 1471, 1449, 1399, 1365, 1312, 1289, 1225, 1157, 1096, 1081, 902, 751 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz):** δ= 1.31 (s, 9H, C(CH₃)₃), 4.90 (s, 2H, CH₂), 7.50-7.75 (m, 3H, H arom), 7.82 (br s, 1H, OH), 7.90-8.05 (m, 2H, H arom). **¹³C NMR (acetone, 75.5 MHz):** δ= 28.0 (C(CH₃)₃), 72.3 (CH₂), 82.3 (C(CH₃)₃), 129.6 (CH arom), 130.0 (CH arom), 134.6 (CH arom), 140.3 (C arom), 155.1 (C=O). **LRMS (ESI):** m/z= 288 [(M+H)⁺]. **Anal. Calcd for C₁₂H₁₇NO₅S:** C, 50.17; H, 5.97; N, 4.88. **Found:** C, 50.03; H, 6.17; N, 4.80.

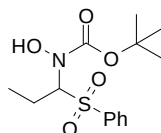
- *tert*-Butyl 1-(phenylsulfonyl)ethyl-*N*-hydroxycarbamate 46b



Prepared according to the above procedure from 660 mg (15.04 mmol) of acetaldehyde. Reaction was carried out in THF/H₂O. After filtration, the sulfone was collected as a white solid (1.69 g, 5.64 mmol) and recrystallized from EtOAc.

Yield: 75%. **Mp:** 124°C. **IR (KBr):** 3334, 2983, 2935, 1711, 1474, 1445, 1364, 1293, 1250, 1146, 1127, 1046, 866 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz):** δ= 1.33 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.68 (d, *J*= 7.1 Hz, 3H, CH₃), 5.31 (q, *J*= 6.8 Hz, 1H, CHN), 6.92 (br s, 1H, OH), 7.50-7.60 (m, 2H, H arom), 7.62-7.70 (m, 1H, CH arom), 7.90-8.00 (m, 2H, H arom). **¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz):** δ= 10.6 (CH₃), 27.9 (C(CH₃)₃), 83.4 (C(CH₃)₃), 124.9 (CHN), 129.0 (CH arom), 129.1 (CH arom), 129.4 (CH arom), 134.0 (CH arom), 137.2 (C arom), 154.6 (C=O). **LRMS (ESI):** *m/z*= 324 [(M+Na)⁺], 341 [(nitron dimer+Na)⁺]. **Anal. Calcd for C₁₃H₁₉NO₅S:** C, 51.82; H, 6.36; N, 4.65. **Found:** C, 51.56; H, 6.55; N, 4.62.

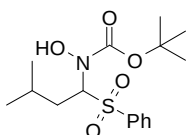
- ***tert*-Butyl 1-(phenylsulfonyl)propyl-*N*-hydroxycarbamate 46c**



Prepared according to the above procedure from 872 mg (15.04 mmol) of propionaldehyde. After filtration, the sulfone was collected as a white solid (1.893 g, 6.00 mmol) and recrystallized from EtOAc.

Yield: 80%. **Mp:** 92-93°C. **IR (KBr):** 3367, 3063, 2972, 1673, 1454, 1395, 1305, 1273, 1092, 1072, 852 cm⁻¹. **¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz):** δ= 1.01 (t, *J*= 7.3 Hz, 3H, CH₃), 1.32 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.05-2.25 (m, 2H, CH₂), 4.90-5.15 (m, 1H, CHN), 7.45-7.60 (m, 2H, H arom), 7.60-7.70 (m, 1H, H arom), 7.90-8.00 (m, 2H, H arom). **¹³C RMN (CDCl₃, 75.5 MHz):** δ= 10.5 (CH₃), 18.0 (CH₂), 28.3 (C(CH₃)₃), 83.8 (C(CH₃)₃), 125.3 (CHN), 129.3 (CH arom), 129.4 (CH arom), 129.7 (CH arom), 134.3 (CH arom), 138.0 (C arom), 155.8 (C=O). **LRMS (ESI):** *m/z*= 653 [(dimer+Na)⁺], 369 [(nitron dimer+Na)⁺], 338 [(M+Na)⁺], 196 [(Nitron+Na)⁺]. **Anal. calcd for C₁₄H₂₁NO₅S:** C, 53.32; H, 6.71; N, 4.44. **Found:** C, 53.25; H, 6.54; N, 4.29.

- ***tert*-Butyl 3-methyl-1-(phenylsulfonyl)butyl-*N*-hydroxycarbamate 46d**

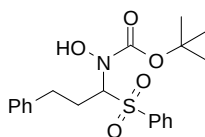


Prepared according to the above procedure from 1.293 g (1.61 mL, 15.04 mmol) of isovaleraldehyde. After filtration, the sulfone was collected as a white solid (2.55 g, 7.42 mmol) and recrystallized from EtOAc.

When the reaction was performed with 1 eq. of aldehyde and 1.2 eq. of sodium benzenesulfinate, the yield decreased to 69%.

Yield: 99%. **Mp:** 102°C. **IR (KBr):** 3347, 2959, 2934, 2869, 1667, 1434, 1395, 1369, 1318, 1260, 1150, 1085, 852, 755 cm^{-1} . **^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz):** δ = 0.88 (d, J = 6.4 Hz, 3H, CH_3), 0.98 (d, J = 6.4 Hz, 3H, CH_3), 1.28 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.65-1.85 (m, 2H, CH_2), 2.12-2.32 (m, 1H, CHMe_2), 5.05-5.30 (m, 1H, CHN), 6.95 (br s, 1H, OH), 7.50-7.60 (m, 2H, H arom), 7.60-7.68 (m, 1H, H arom), 7.90-8.00 (m, 2H, H arom). **^{13}C RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz):** δ = 20.7 (CH_3), 23.1 (CH_3), 24.7 (CH), 27.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.7 (CH_2), 83.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 124.9 (CHN), 129.0 (CH arom), 129.1 (CH arom), 129.3 (CH arom), 133.9 (CH arom), 137.6 (C arom), 154.5 (C=O). **LRMS (ESI):** m/z = 344 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, 318, 272. **HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{NaS}$:** 366.1351. **Found:** 366.1356 $[(\text{M}+\text{Na})^+]$. **Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{S}$:** C, 55.96; H, 7.34; N, 4.08. **Found:** C, 55.95; H, 7.42; N, 3.91.

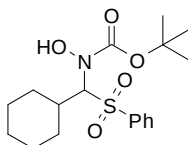
- ***tert*-Butyl 3-phenyl-1-(phenylsulfonyl)propyl-*N*-hydroxycarbamate 46e**



Prepared according to the above procedure from 2.02 g (2.0 mL, 15.04 mmol) of 3-phenylpropionaldehyde. After filtration, the sulfone was collected as a white solid (2.21 g, 5.65 mmol) and recrystallized from EtOAc.

Yield: 75%. **Mp:** 142°C. **IR (KBr):** 3360, 3045, 2980, 2956, 2932, 1712, 1445, 1365, 1300, 1252, 1139, 1106 cm^{-1} . **^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz):** 1.23 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.22-2.72 (m, 3H, H of CH_2), 2.72-3.00 (m, 1H, H of CH_2), 4.85-5.25 (m, 1H, CHN), 7.05-7.40 (m, 5H, H arom), 7.40-7.75 (m, 3H, H arom), 7.75-8.00 (m, 2H, H arom). **^{13}C RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz):** δ = 25.4 (CH_2), 27.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.2 (CH_2), 83.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 124.8 (CHN), 126.3 (CH arom), 128.3 (CH arom), 128.4 (CH arom), 128.5 (CH arom), 129.0 (CH arom), 129.3 (CH arom), 133.9 (CH arom), 137.5 (C arom), 139.5 (C arom), 155.0 (C=O). **LRMS (ESI):** m/z = 414 $[(\text{M}+\text{Na})^+]$, 318, 272. **HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{NaS}$:** 414.1351. **Found:** 414.1342 $[(\text{M}+\text{Na})^+]$.

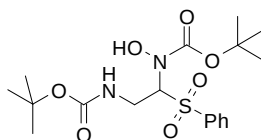
- ***tert*-Butyl 1-cyclohexyl-1-(phenylsulfonyl)methyl-*N*-hydroxycarbamate 46f**



Prepared according to the above procedure from 1.69 g (15.04 mmol) of cyclohexanecarboxaldehyde. Reaction was carried out in THF/H₂O. After filtration, the sulfone was collected as a white solid (2.45 g, 6.64 mmol) and recrystallized from EtOAc.

Yield: 91%. **Mp:** 124°C. **IR (KBr):** 3320, 3069, 2980, 2924, 2851, 1664, 1454, 1389, 1308, 1147, 1082, 847 cm⁻¹. **¹H NMR (acetone, 300 MHz):** δ= 1.29 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.40-1.50 (m, 3H, CH and CH₂), 1.55-1.65 (m, 4H, CH₂), 1.70-1.83 (m, 2H, CH₂), 2.20-2.40 (m, 2H, CH₂), 4.95-5.25 (m, 1H, CHN), 7.50-7.65 (m, 2H, H arom), 7.65-7.78 (m, 1H, H arom), 7.95-8.05 (m, 2H, H arom). **¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz):** δ= 25.4 (CH₂), 25.6 (CH₂), 25.9 (CH₂), 27.9 (C(CH₃)₃), 29.7 (CH₂), 30.2 (CH₂), 35.6 (CH), 83.6 (C(CH₃)₃), 124.9 (CHN), 129.0 (CH arom), 131.8 (CH arom), 133.7 (CH arom), 154.8 (C=O). **LRMS (ESI, MeOH):** m/z= 455 [(nitrone dimer+H)⁺], 228 [(nitrone+H)⁺]. **Anal. Calcd for C₁₈H₂₇NO₅S:** C, 58.51; H, 7.37; N, 3.79. **Found:** C, 58.53; H, 7.51; N, 3.80.

- **tert-Butyl 2-N'-(tert-butoxycarbonyl)amino-1-(phenylsulfonyl)ethyl-N-hydroxycarbamate 46g**

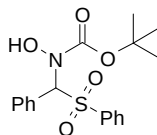


Sodium benzenesulfinate (8.59 g, 52.36 mmol) was dissolved into 76 mL of a mixture of water/THF (2/1). To this solution was added sequentially *tert*-butyl-*N*-hydroxycarbamate (3.48 g, 26.18 mmol), the appropriate aldehyde (4.11 g, 26.18 mmol) and then formic acid (1.04 g, 26.18 mmol). This solution was stirred for 20 hours at room temperature. It was then extracted twice with ethyl acetate. Combined organic layers were washed by brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and evaporated. The sulfone was obtained as a white solid (6.50 g, 15.63 mmol).

Yield: 60%. **Mp:** 123.5-124.5 °C. **IR (KBr):** 3360, 2988, 2932, 1712, 1672, 1526, 1373, 1324, 1155, 1114 cm⁻¹. **¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz):** δ= 1.29 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.39 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.65-4.05 (m, 2H, CH₂), 5.05-5.20 (m, 1H, CHN), 5.20-5.45 (m, 1H, NHBoc), 7.50-7.60 (m, 2H, H arom), 7.60-7.70 (m, 1H, H arom), 7.95-8.05 (m, 2H, H arom). **¹³C RMN (CDCl₃, 75.5 MHz):** δ= 27.9 (C(CH₃)₃), 28.1 (C(CH₃)₃), 35.3 (CH₂), 81.2 (C(CH₃)₃), 82.4 (C(CH₃)₃), 124.8 (CHN), 129.0 (CH arom), 129.4 (CH arom), 134.1 (CH arom), 137.4 (C arom), 157.5 (C=O).

LRMS (ESI, 1% LiCl): $m/z = 423 [(M+Li)^+]$, $839 [(dimer+Li)^+]$. **Anal. Calcd for $C_{18}H_{28}N_2O_7S$:** C, 51.91; H, 6.78; N, 6.73. **Found:** C, 51.91; H, 6.86; N, 6.66.

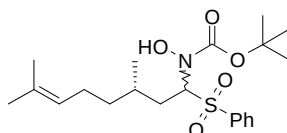
- ***tert*-Butyl 1-phenyl-1-(phenylsulfonyl)methyl-*N*-hydroxycarbamate 46h**



Benzaldehyde (400 mg, 3.759 mmol), *tert*-butyl-*N*-hydroxycarbamate (500 mg, 3.759 mmol), and benzenesulfinic acid (534 mg, 3.759 mmol) were dissolved into dichloromethane. Anhydrous magnesium sulfate was added and the resulting mixture was stirred at room temperature for 4h. It was then filtered. After the removal of the solvent, the sulfone was collected as a white solid (1,230 g, 3.38 mmol).

Yield: 90%. **Mp:** 132 °C. **IR (KBr):** 3339, 3068, 2985, 2946, 1666, 1422, 1391, 1370, 1311, 1148, 1116, 1085, 845 cm^{-1} . **1H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz):** $\delta = 1.42$ (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 6.28 (s, 1H, CHN), 7.30-7.50 (m, 5H, C_6H_5), 7.55-7.67 (m, 3H, $SO_2C_6H_5$), 7.70-7.81 (m, 2H, $SO_2C_6H_5$). **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75.5 MHz):** $\delta = 27.9$ ($C(CH_3)_3$), 84.2 ($C(CH_3)_3$), 124.9 (CHN), 128.5 (CH arom), 128.8 (CH arom), 129.0 (CH arom), 129.1 (C arom), 129.5 (CH arom), 129.8 (CH arom), 130.3 (CH arom), 131.9 (CH arom), 133.9 (CH arom), 137.6 (C arom), 155.2 (C=O). **LRMS (ESI, MeOH):** $m/z = 276 [(tert\text{-}Butyl\ 1\text{-}phenyl\text{-}1\text{-}(methoxy)methyl\text{-}N\text{-}hydroxycarbamate)^+]$.

- ***tert*-Butyl 3,7-dimethyl-1-(phenylsulfonyl)oct-6-enyl-*N*-hydroxycarbamate 46i**



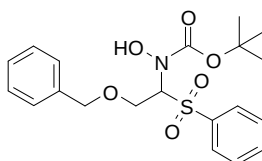
Prepared according to the above procedure from a solution of 695 mg (0.82 mL, 4.51 mmol, 1.2 eq.) of *S*-citronellal, 500 mg (3.76 mmol) of *tert*-butyl-*N*-hydroxycarbamate, 1.54 g (9.40 mmol) of sodium benzenesulfinate, and 190 mg (4.51 mmol) of formic acid in 3.7 mL of methanol and 7.4 mL of water. After filtration, the sulfone was collected as a white solid (1.18 g, 2.87 mmol).

Yield: 76%. **Mp:** 83.0-84.0 °C. **IR (KBr):** 3354, 2972, 2934, 1719, 1454, 1369, 1305, 1285, 1143, 1085, 756 cm^{-1} . **1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz):** $\delta = 0.86$ and 0.96 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, CH_3), 1.00-1.20 (m, 1H, CH), 1.28 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.50-1.80 (m, 1H, H of CH_2), 1.56 (s, 3H, CH_3), 1.66 (s, 3H, CH_3), 1.60-2.10 (m, 2H, CH_2), 2.10-2.40 (m, 1H, CH), 4.95-5.10 (m, 1H, CH vinyl), 5.10-5.30 (m, 1H, CHN), 6.30 (br s, 1H, OH), 7.45-7.60 (m, 2H, CH arom), 7.60-7.70 (m, 1H,

CH arom), 7.90-8.00 (m, 2H, CH arom). **¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz):** δ= 17.6 (CH₃), 18.3 (CH₃), 19.7 (CH₃), 25.3 (CH₂), 25.6 (CH), 27.8 (C(CH₃)₃), 29.0 and 29.2 (CH), 35.1 (CH₂), 37.5 (CH₂), 83.3 (C(CH₃)₃), 124.1 and 124.2 (CHN), 124.7 (CH vinyl), 129.1 (CH arom), 129.2 (CH arom), 131.5 (Cq), 133.9 (CH arom), 137.6 (C arom), 154.5 (C=O). **LRMS (ESI):** m/z= 561 [(nitron dimer+Na)⁺], 434 [(M+Na)⁺], 292 [(nitron+Na)⁺].

HRMS (ESI) calcd for C₂₁H₃₃NO₅NaS: 434.1977. **Found:** 434.1974 [(M+Na)⁺]. **Anal. Calcd for C₂₁H₃₃NO₅S:** C, 61.29; H, 8.09; N, 3.41. **Found:** C, 60.96; H, 8.08; N, 3.28.

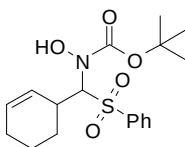
- ***tert*-Butyl 2-(benzyloxy)-1-(phenylsulfonyl)ethyl-*N*-hydroxycarbamate 46j**



Sodium benzenesulfinate (1.53 g, 9.32 mmol) was dissolved into 11 mL of a mixture of H₂O/MeOH (2/1). To this solution was added sequentially *tert*-butyl-*N*-hydroxycarbamate (500 mg, 3.76 mmol), the appropriate aldehyde (1.06 mL, 7.52 mmol) and then formic acid (300 mg, 7.52 mmol). This solution was stirred for 20 hours at room temperature. It was then filtered and dried. The sulfone was recrystallized from MeOH/ H₂O and obtained as a white solid (730 mg, 1.79 mmol).

Yield: 65%. **IR (neat):** 3400, 2975, 2910, 1712, 1453, 1368, 1305, 1151, 1121, 1085 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz):** δ= 1.38 (s, 9H, C(CH₃)₃), 4.14 (d, *J*= 6.7 Hz, 2H, CH₂), 4.53 (s, 2H, CH₂), 5.41 (bs, 1H, CHN), 7.20-7.38 (m, 5H, H arom), 7.48-7.58 (m, 2H, H arom), 7.61-7.69 (m, 1H, H arom), 7.88-7.94 (m, 2H, H arom). **¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz):** δ= 27.9 (C(CH₃)₃), 63.63 (CH₂), 73.5 (CH₂), 83.7 (C(CH₃)₃), 127.7 (CHN), 127.9 (CH), 128.4 (CH), 129.1 (CH arom), 134.0 (CH arom), 137.0 (C arom), 138.1 (C arom), 155.1 (C=O). **LRMS (ESI):** m/z= 288 [(M-PhSO₂H)⁺]. **Anal. Calcd for C₂₀H₂₅NO₆S:** C, 58.96; H, 6.19; N, 3.44. **Found:** C, 58.91; H, 6.13; N, 3.59.

- ***tert*-Butyl 1-cyclohex-2-enyl-1-(phenylsulfonyl)methyl-*N*-hydroxycarbamate 46k**



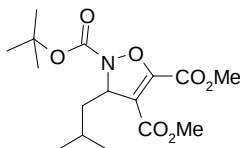
Sodium benzenesulfinate (3.08 g, 18.8 mmol) was dissolved into 22 mL of a mixture of water/methanol (2/1). To this solution was added sequentially *tert*-butyl-*N*-hydroxycarbamate (1 g, 7.52 mmol), the appropriate aldehyde (1.654 g, 15.04 mmol) and then formic acid (690 mg,

15.04 mmol). This solution was stirred for 7 hours at room temperature. It was then filtered and dried. The product was obtained as a white solid (1.865 g, 5.08 mmol).

Yield: 68%. **IR (film):** 3324, 3068, 2984, 2954, 2921, 2838, 1662, 1443, 1399, 1373, 1319, 1374, 1253, 1153, 1120, 1083, 847 cm^{-1} . **^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz):** δ = 1.20-1.50 (m, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.80-2.20 (m, 4H, CH_2), 2.20-2.35 (m, 2H, CH_2), 2.40-2.80 (m, 1H, CH), 4.90-5.10 and 5.20-5.40 (m, 1H, CHN), 5.50-5.75 (m, 2H, CH), 7.13 (bs, 1H, OH), 7.50-7.58 (m, 2H, H arom), 7.60-7.68 (m, 1H, H arom), 7.90-8.02 (m, 2H, H arom). **^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz):** δ = 23.7 and 23.8 (CH_2), 25.5 (CH_2), 27.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28.4 and 28.5 (CH_2), 31.3 and 31.7 (CH), 83.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 124.7 (CH), 124.9 (CH), 126.8 (CH), 129.0 (CH arom), 131.9 (CH arom), 133.9 (CH arom), 154.9 and 155.0 ($\text{C}=\text{O}$). **LRMS (ESI):** m/z = 248 [(M-PhSO₂H+Na)⁺], 264 [(M-PhSO₂H+K)⁺], 390 [(M+Na)⁺], 406 [(M+K)⁺], 473 [2(M-PhSO₂H)+Na]⁺, 489 [2(M-PhSO₂H+K)⁺]. **Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{S}$:** C, 58.84; H, 6.86; N, 3.82. **Found:** C, 58.71; H, 6.89; N, 3.59.

Preparation of 2,3-dihydro-isoxazole 52

- 2-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3-isobutyl-4,5-dimethyldicarboxylate-2,3-dihydro-isoxazole 52



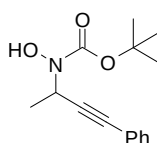
Sulfone **46d** (200 mg, 0.583 mmol) was dissolved into 5 mL of THF under argon. Dimethylacetylene dicarboxylate (828 mg, 5.583, 10 equiv) and dry potassium carbonate (402 mg, 2.915 mmol) were added, and the crude mixture was warmed to 50 °C during 2 h. It was then cooled, filtered onto celite and evaporated. The brown residue was triturated with pentane two times and pentane was evaporated. The obtained oil was purified by column chromatography (eluent: Et₂O/Pentane 1/9), affording 130 mg (0.38 mmol) of product **52**.

Yield: 65%. **IR (film):** 2959, 2872, 1760, 1726, 1666, 1438, 1370, 1303, 1280, 1232, 1157, 1108, 1067, 1026 cm^{-1} . **^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz):** δ = 0.94 (d, J = 6.5 Hz, 3H, CH_3), 1.00 (d, J = 6.5 Hz, 3H, CH_3), 1.45-1.70 (m, 2H), 1.52 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.70-1.95 (m, 1H), 3.77 (s, 3H, CH_3), 3.91 (s, 3H, CH_3), 5.19 (dd, J = 4.1 and 8.7 Hz, 1H, CHN). **^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz):** δ = 21.3 (CH_3), 23.4 (CH_3), 24.5 (CH), 28.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 43.3 (CH_2), 52.1 (CH_3), 53.2 (CH_3), 64.8 (CHN), 84.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 111.7 (Cq), 150.9 (Cq), 157.0 (Cq), 158.2 (Cq), 161.7 (Cq). **LRMS (DCI):** m/z = 361 [(M+NH₄)⁺]. **Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_7$:** C, 55.97; H, 7.34; N, 4.08. **Found:** C, 56.27; H, 7.60; N, 3.88.

Preparation of propargylic *N*-hydroxylamines 53: General procedure

1-alkyne was dissolved in dry THF and the resulting solution was cooled at -78°C . *n*-Butyllithium was then added dropwise, and after 10 minutes, a solution of sulfone **46** in dry THF was added via syringe. The resulting mixture was stirred 30 minutes at -78°C and then allowed to run at 0°C for 2 hours. Aqueous NH_4Cl was then added and the solution was allowed to reach room temperature. The reaction mixture was then extracted two times by EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 and filtered. After the removal of the solvent, the obtained propargylic hydroxylamine **53** was purified by column chromatography (eluent : CH_2Cl_2).

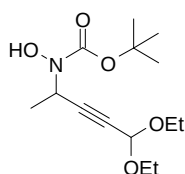
- ***tert*-Butyl 1-methyl-3-phenylprop-2-ynyl-*N*-hydroxycarbamate 53a**



Prepared according to the above procedure from 100 mg (0.33 mmol) of the sulfone **46b** into 0.6 mL of THF, 70 mg (0.68 mmol) of phenylacetylene in 0.6 mL of THF and 0.44 mL of *n*-BuLi (0.78 mmol, 1.5 M solution in THF). The product **43a** was collected as a pale yellow oil (72 mg, 0.28 mmol).

Yield: 83%. **IR (film):** 3294, 2981, 2930, 2869, 1698, 1491, 1443, 1395, 1370, 1319, 1300, 1255, 1165, 1120, 1069 cm^{-1} . **^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz):** δ = 1.52 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.57 (d, J =6.9 Hz, 3H, CH_3), 5.04 (q, J = 6.9 Hz, 1H, CHN), 6.19 (br s, 1H, OH), 7.23-7.33 (m, 3H, H arom), 7.35-7.50 (m, 2H, H arom). **^{13}C RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz):** δ = 18.9 (CH_3), 28.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 48.7 (CHN), 82.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 83.4 (Cq), 86.9 (Cq), 122.6 (C arom), 128.12 (CH arom), 128.3 (CH arom), 131.8 (CH arom), 157.3 (C=O). **LRMS (ESI + 1% LiCl):** m/z = 268 $[(\text{M}+\text{Li})^+]$, 529 $[(\text{dimer}+\text{Li})^+]$. **Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3$:** C, 68.95; H, 7.33; N, 5.36. **Found:** C, 68.68; H, 7.44; N, 5.38.

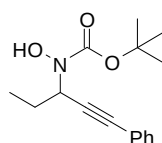
- ***tert*-Butyl 1-methyl-4,4-(diethoxy)but-2-ynyl-*N*-hydroxycarbamate 53b**



Prepared according to the above procedure from 450 mg (1.5 mmol) of the sulfone **46b** into 3 mL of THF, 384 mg (3.07 mmol) of propiolaldehyde diethylacetal in 3 mL of THF and 2.0 mL of *n*-BuLi (0.78 mmol, 1.5 M solution in THF). The product **53b** was collected as a pale yellow oil (370 mg, 1.29 mmol).

Yield: 86%. **IR (film):** 3318, 2979, 2935, 2886, 1697, 1478, 1451, 1391, 1369, 1319, 1254, 1117, 1095, 1046, 1002 cm^{-1} . **^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz):** δ = 1.22 (dt, J = 0.6 and 7.0 Hz, 6H, 2 CH_3), 1.49 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.52-3.63 (m, 2H, CH_2 ether), 3.68-3.78 (m, 2H, CH_2 ether), 4.91 (dq, J = 1.3 and 7.0 Hz, 1H, CHN), 5.28 (d, J = 1.4 Hz, 1H, $\text{CH}(\text{OEt})_2$), 6.80 (s, 1H, OH). **^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz):** δ = 14.9 (CH_3), 18.4 (CH_3), 28.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 47.6 (CHN), 60.7 (CH_2), 60.8 (CH_2), 78.3 (Cq), 82.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 83.5 (Cq), 91.1 ($\text{CH}(\text{OEt})_2$), 156.7 ($\text{C}=\text{O}$). **LRMS (ESI, 1% LiCl):** m/z = 294 $[(\text{M}+\text{Li})^+]$, 310 $[(\text{M}+\text{Na})^+]$. **HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{Na}$:** 310.1630. **Found:** 310.1634 $[(\text{M}+\text{Na})^+]$.

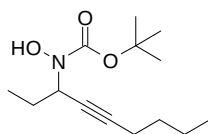
- ***tert*-Butyl 1-ethyl-3-phenylprop-2-ynyl-*N*-hydroxycarbamate 53c**



Prepared according to the above procedure from 161 mg (0.51 mmol) of the sulfone **46c** into 1 mL of THF, 107 mg (1.05 mmol) of phenylacetylene in 1 mL of THF and 0.68 mL of *n*-BuLi (1.02 mmol, 1.5 M solution in THF). The product **53c** was collected as a colourless oil (119 mg, 0.43 mmol).

Yield: 85%. **IR (film):** 3333, 2974, 2932, 1697, 1492, 1395, 1363, 1325, 1255, 1168, 1127, 1095 cm^{-1} . **^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz):** δ = 1.05 (t, J = 7.3 Hz, 3H, CH_3), 1.51 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.85-2.05 (m, 2H, CH_2), 4.81 (t, J = 7.7 Hz, 1H, CHN), 6.37 (s, 1H, OH), 7.25-7.33 (m, 3H, H arom), 7.38-7.44 (m, 2H, H arom). **^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz):** δ = 10.8 (CH_3), 26.2 (CH_2), 28.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 54.5 (CHN), 82.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 84.0 (Cq), 86.2 (Cq), 122.7 (C arom), 128.2 (CH arom), 128.3 (CH arom), 131.8 (CH arom), 157.4 ($\text{C}=\text{O}$). **LRMS (ESI, 1% LiCl):** m/z = 282 $[(\text{M}+\text{Li})^+]$. **Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3$:** C, 69.80; H, 7.69; N, 5.09. **Found:** C, 69.69; H, 7.62; N, 5.09.

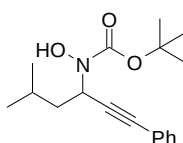
- ***tert*-Butyl 1-(ethyl)hept-2-ynyl-*N*-hydroxycarbamate 53d**



Prepared according to the above procedure from 288 mg (0.87 mmol) of the sulfone **46c** into 1.7 mL of THF, 147 mg (1.79 mmol) of hexyne in 1.7 mL of THF and 1.2 mL of *n*-BuLi (1.79 mmol, 1.5 M solution in THF). The product **53d** was collected as a colourless oil (132 mg, 0.49 mmol).

Yield: 56%. **IR (film):** 3263, 2972, 2940, 2875, 1696, 1454, 1373, 1324, 1252, 1147, 1114 cm^{-1} . **^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz):** δ = 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 3H, CH_3), 0.97 (t, J = 7.3 Hz, 3H, CH_3), 1.30-1.55 (m, 4H, 2 CH_2), 1.50 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.70-1.90 (m, 2H, CH_2), 2.19 (dt, J = 2.0 and 6.9 Hz, 2H, CH_2), 4.55 (tt, J = 2.0 and 7.7 Hz, 1H, CHN), 6.40 (s, 1H, OH). **^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz):** δ = 10.9 (CH_3), 13.7 (CH_3), 18.5 (CH_2), 22.0 (CH_2), 26.6 (CH_2), 28.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.0 (CH_2), 54.3 (CHN), 77.7 (Cq), 82.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 84.7 (Cq), 157.6 (C=O). **LRMS (ESI):** m/z = 278 $[(\text{M}+\text{Na})^+]$. **HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{Na}$:** 278.1732 **Found:** 278.1723 $[(\text{M}+\text{Na})^+]$.

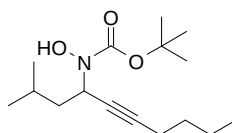
- ***tert*-Butyl 1-isobutyl-3-phenylprop-2-ynyl-*N*-hydroxycarbamate 53e**



Prepared according to the above procedure from 200 mg (0.58 mmol) of the sulfone **46d** into 1 mL of THF, 122 mg (1.20 mmol) of phenylacetylene in 1 mL of THF and 0.78 mL of *n*-BuLi (1.16 mmol, 1.5 M solution in THF). The product **53e** was collected as an oil (150 mg, 0.49 mmol).

Yield: 85%. **IR (film):** 3244, 2959, 2934, 2869, 1699, 1492, 1395, 1369, 1169, 1137, 1098, 755 cm^{-1} . **^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz):** δ = 0.90-1.05 (m, 6H, CH_3), 1.50 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.65-1.90 (m, 3H, CH_2 and CH), 4.97 (dd, J = 6.2 and 7.2 Hz, 1H, CHN), 6.30 (s, 1H, OH), 7.15-7.30 (m, 3H, H arom), 7.30-7.45 (m, 2H, H arom). **^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz):** δ = 22.2 (CH_3), 22.3 (CH_3), 24.8 (CH), 28.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 41.5 (CH_2), 51.3 (CHN), 82.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 84.0 (Cq), 86.3 (Cq), 122.7 (C arom), 128.2 (CH arom), 128.3 (CH arom), 131.8 (CH arom), 157.2 (C=O). **LRMS (ESI):** m/z = 326 $[(\text{M}+\text{Na})^+]$. **HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NO}_3$:** 304.1913. **Found:** 304.1918 $[(\text{M}+\text{H})^+]$. **Anal. Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_3$:** C, 71.26; H, 8.31; N, 4.62. **Found:** C, 71.21; H, 8.33; N, 4.50.

- ***tert*-Butyl 1-isobutylhept-2-ynyl-*N*-hydroxycarbamate 53f**

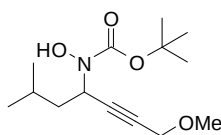


Prepared according to the above procedure from 300 mg (0.87 mmol) of the sulfone **46d** into 1.6 mL of THF, 147 mg (1.80 mmol) of hexyne in 1.6 mL of THF and 1.2 mL of *n*-BuLi

(1.79 mmol, 1.5 M solution in THF). The product **53f** was collected as an oil (150 mg, 0.53 mmol).

Yield: 61%. **IR (film):** 3244, 2959, 2934, 2863, 1699, 1473, 1454, 1395, 1370, 1324, 1260, 1175, 1130, 1091 cm^{-1} . **^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz):** δ = 0.87-0.97 (m, 9H, 3 CH_3), 1.35-1.50 (m, 6H, 3 CH_2), 1.49 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.55-1.80 (m, 3H, CH and CH_2), 2.19 (dt, J = 2.1 and 6.9 Hz, 2H, CH_2), 4.73 (tt, J = 2.1 and 7.7 Hz, 1H, CHN), 6.10 (s, 1H, OH). **^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz):** δ = 13.5 (CH_3), 18.3 (CH_2), 21.8 (CH_2), 22.2 (CH_3), 22.3 (CH_3), 24.7 (CH), 28.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 30.8 (CH_2), 41.7 (CH_2), 51.0 (CHN), 76.9 (Cq), 82.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 84.5 (Cq), 157.3 (C=O). **LRMS (ESI):** m/z = 282 [(M-H)]. **HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{Na}$:** 306.2045. **Found:** 306.2030 [(M+Na) $^+$].

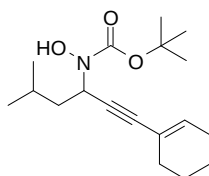
- ***tert*-Butyl 1-isobutyl-4-methoxybut-2-ynyl-*N*-hydroxycarbamate 53g**



Prepared according to the above procedure from 500 mg (1.46 mmol) of the sulfone **46d** into 3 mL of THF, 210 mg (3.0 mmol) of methylpropargylether in 3 mL of THF and 1.93 mL of *n*-BuLi (3.0 mmol, 1.5 M solution in THF). The product **53g** was collected as an oil (340 mg, 1.25 mmol).

Yield: 86%. **IR (film):** 3289, 2959, 2934, 2869, 2824, 1699, 1473, 1454, 1395, 1369, 1324, 1169, 1098 cm^{-1} . **^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz):** δ = 0.92 (d, J = 6.2 Hz, 3H, CH_3), 0.95 (d, J = 6.4 Hz, 3H, CH_3), 1.50 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.60-1.83 (m, 3H, CH_2 and CH), 3.37 (s, 3H, OCH_3), 4.12 (d, J = 1.7 Hz, 2H, CH_2), 4.82 (tt, J = 1.7 and 7.2 Hz, 1H, CHN), 6.58 (s, 1H, OH). **^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz):** δ = 22.1 (CH_3), 22.3 (CH_3), 24.7 (CH_3), 28.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 41.3 (CH_2), 50.5 (CHN), 57.4 (OCH_3), 59.9 (CH_2), 79.4 (Cq), 82.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 83.8 (Cq), 156.9 (C=O). **LRMS (ESI):** m/z = 270 [M-H]. **Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_4$:** C, 61.97; H, 9.29; N, 5.17. **Found:** C, 61.44; H, 9.67; N, 5.31.

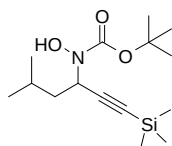
- ***tert*-Butyl 1-isobutyl-3-cyclohexen-1'-yl-prop-2-ynyl-*N*-hydroxycarbamate 53h**



Prepared according to the above procedure from 300 mg (0.874 mmol) of the sulfone **46d** into 1.6 mL of THF, 190 mg (1.79 mmol, 0.21 mL) of 1-ethynylcyclohexene in 1.6 mL of THF and 1.2 mL of *n*-BuLi (1.79 mmol, 1.5 M solution in THF). The product **53h** was collected as an oil (200 mg, 0.65 mmol).

Yield: 75%. **IR (film):** 3242, 2959, 2935, 2869, 2833, 1696, 1456, 1390, 1366, 1323, 1257, 1173, 1131, 1089, 842 cm^{-1} . **^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz):** δ = 0.93 (d, J = 6.3 Hz, 3H, CH_3), 0.94 (d, J = 6.3 Hz, 3H, CH_3), 1.50 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.53-1.83 (m, 7H, CH and 3 CH_2), 2.02-2.15 (m, 4H, 2 CH_2), 4.86 (t, J = 7.4 Hz, 1H, CHN), 5.94 (s, 1H, OH), 6.06-6.11 (m, 1H, H vinyl). **^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz):** δ = 21.4 (CH_2), 22.18 (CH_3), 22.23 (CH_3), 22.3 (CH_2), 24.8 (CH), 25.6 (CH_2), 28.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 29.3 (CH_2), 41.6 (CH_2), 51.4 (CHN), 82.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 83.3 (Cq), 85.9 (Cq), 120.1 (C vinyl), 135.2 (CH vinyl), 157.2 (C=O). **LRMS (ESI):** m/z = 306 [M-H].

- ***tert*-Butyl 1-isobutyl-3-trimethylsilylprop-2-ynyl-*N*-hydroxycarbamate 53i**

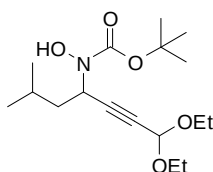


Prepared according to the above procedure from 250 mg (0.73 mmol) of the sulfone **46d** into 1.5 mL of THF, 147 mg (1.49 mmol) of trimethylsilylacetylene in 1.5 mL of THF and 0.97 mL of *n*-BuLi (1.46 mmol, 1.5 M solution in THF). The product **53i** was collected as an oil (136 mg, 0.46 mmol).

Yield: 62%. **IR (film):** 3239, 2957, 2863, 1697, 1456, 1368, 2321, 1250, 1174, 1127, 1091, 838 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 0.14 (s, 9H, SiMe_3), 0.91 (d, J = 6.3 Hz, 3H, CH_3), 0.92 (d, J = 6.4 Hz, 3H, CH_3), 1.48 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.55-1.80 (m, 3H, CH and CH_2), 4.72 (dd, J = 7.1 and 8.1 Hz, 1H, CHN), 6.28 (s, 1H, OH). **^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz):** δ = -0.1 (Me_3Si), 22.0 (CH_3), 22.4 (CH_3), 24.7 (CH), 28.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 41.3 (CH_2), 51.5 (CHN), 82.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 88.4 (Cq), 102.7 (Cq), 157.2 (C=O). **LRMS (ESI):** m/z = 298 [M-H]. **HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{NaSi}$:** 322.1814. **Found:** 322.1812 [M+Na] $^+$.

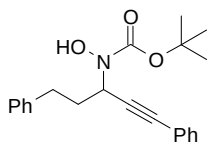
- ***tert*-Butyl 1-isobutyl-4,4-diethoxybut-2-ynyl-*N*-hydroxycarbamate 53j**



Prepared according to the above procedure from 300 mg (0.87 mmol) of the sulfone **46d** into 1.6 mL of THF, 230 mg (1.79 mmol, 0.26 mL) of propionaldehyde diethyl acetal in 1.6 mL of THF and 1.2 mL of *n*-BuLi (1.79 mmol). The product **53i** was collected as an oil (200 mg, 0.61 mmol).

Yield: 70%. **IR (film):** 3291, 2975, 2956, 2929, 2898, 2872, 1697, 1470, 1458, 1393, 1370, 1324, 1162, 1085, 1054, 1008 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz):** δ = 0.93 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H, 2 CH₃), 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H, 2 CH₃ ether), 1.49 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.55-1.85 (m, 3H, CH and CH₂), 3.50-3.65 (m, 2H, CH₂ ether), 3.65-3.80 (m, 2H, CH₂ ether), 4.84 (dt, *J* = 1.3 and 6.9 Hz, 1H, CHN), 5.28 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, CH(OEt)₂), 6.37 (s, 1H, OH). **¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz):** δ = 15.0 (CH₃), 22.0 (CH₃), 22.3 (CH₃), 24.6 (CH), 28.2 (C(CH₃)₃), 41.1 (CH₂), 50.3 (CHN), 60.78 (CH₂), 60.84 (CH₂), 79.1 (Cq), 82.5 (C(CH₃)₃), 82.8 (Cq), 91.2 (CH(OEt)₂), 156.7 (C=O). **LRMS (ESI):** *m/z* = 352 [(M+Na)⁺], 329 [(M+Li)⁺]. **HRMS (ESI) calcd for C₁₇H₃₁NO₅Na:** 352.2100. **Found:** 352.2097 [(M+Na)⁺].

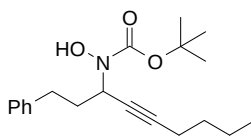
- ***tert*-Butyl 1-phenethyl-3-phenylprop-2-ynyl-*N*-hydroxycarbamate 53k**



Prepared according to the above procedure from 200 mg (0.51 mmol) of the sulfone **46e** into 1 mL of THF, 107 mg (1.05 mmol, 0.12 mL) of phenylacetylene in 1 mL of THF and 0.68 mL of *n*-BuLi (1.02 mmol, 1.5 M solution in THF). The product **53k** was collected as an oil (144 mg, 0.41 mmol).

Yield: 80%. **IR (film):** 3250, 2972, 2934, 1686, 1492, 1395, 1369, 1163, 1104, 755 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz):** δ = 1.48 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.14-2.40 (m, 2H, CH₂), 2.81 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 4.85 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, CHN), 6.14 (s, 1H, OH), 7.10-7.35 (m, 8H, H arom), 7.35-7.50 (m, 2H, H arom). **¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz):** δ = 28.1 (C(CH₃)₃), 32.1 (CH₂), 34.3 (CH₂), 52.0 (CHN), 82.6 (C(CH₃)₃), 84.2 (Cq), 86.1 (Cq), 122.6 (C arom), 126.0 (CH arom), 128.15 (CH arom), 128.24 (CH arom), 128.4 (CH arom), 128.5 (CH arom), 131.8 (CH arom), 141.0 (C arom), 157.4 (C=O). **LRMS (ESI, 1% LiCl):** *m/z* = 358 [(M+Li)⁺]. **HRMS (ESI) calcd for C₂₂H₂₅NO₃Na:** 374.1732. **Found:** 374.1723 [M+Na⁺]

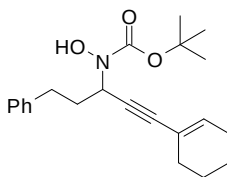
- ***tert*-Butyl 1-phenethylhept-2-ynyl-*N*-hydroxycarbamate 53l**



Prepared according to the above procedure from 150 mg (0.39 mmol) of the sulfone **46e** into 1 mL of THF, 80 mg (0.78 mmol) of hexyne in 1 mL of THF and 0.52 mL of *n*-BuLi (0.78 mmol, 1.5 M solution in THF). The product **53l** was collected as an oil (80 mg, 0.24 mmol).

Yield: 63%. **IR (film):** 3263, 2959, 2934, 2869, 1699, 1369, 1163, 1105 cm^{-1} . **^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz):** δ = 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH_3), 1.30-1.55 (m, 4H, 2 CH_2), 1.46 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.00-2.25 (m, 2H, CH_2), 2.15-2.25 (m, 2H, CH_2), 2.74 (t, J = 8.1 Hz, 2H, CH_2), 4.60 (tt, J = 2.1 and 7.0 Hz, 1H, CHN), 5.70 (s, 1H, OH), 7.15-7.35 (m, 5H, H arom). **^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz):** δ = 13.5 (CH_3), 18.3 (CH_2), 21.8 (CH_2), 28.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 30.7 (CH_2), 32.2 (CH_2), 34.6 (CH_2), 52.1 (CHN), 76.4 (Cq), 82.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 85.1 (Cq), 125.9 (CH arom), 128.3 (CH arom), 128.4 (CH arom), 128.5 (CH arom), 141.2 (C arom), 157.5 (C=O). **LRMS (ESI):** m/z = 354 [(M+Na) $^+$]. **HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{Na}$:** 354.2045. **Found:** 354.2074 [(M+Na) $^+$].

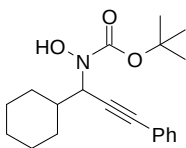
- **tert-butyl 1-phenethyl-3-cyclohexen-1'-ylprop-2-ynyl-N-hydroxycarbamate 53m**



Prepared according to the above procedure from 150 mg (0.39 mmol) of the sulfone **46e** into 1 mL of THF, 105 mg (0.98 mmol) of 1-ethynylcyclohexene in 1 mL of THF and 0.52 mL of *n*-BuLi (0.78 mmol, 1.5 M solution in THF). The product **53m** was collected as a yellow oil (102 mg, 0.28 mmol).

Yield: 75%. **IR (film):** 3250, 2979, 2934, 2869, 1699, 1369, 1156, 1105 cm^{-1} . **^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz):** δ = 1.38 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.45-1.60 (m, 4H, 2 CH_2), 1.90-2.20 (m, 6H, 3 CH_2), 2.67 (t, J = 7.4 Hz, 2H, CH_2Ph), 4.66 (t, J = 7.5 Hz, 1H, CHN), 5.95-6.05 (m, 1H, CH vinyl), 6.39 (s, 1H, OH), 7.05-7.25 (m, 5H, H arom). **^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz):** δ = 21.4 (CH_2), 22.2 (CH_2), 25.5 (CH_2), 28.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 29.2 (CH_2), 32.1 (CH_2), 34.4 (CH_2), 52.2 (CHN), 82.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 83.0 (Cq), 86.2 (Cq), 120.0 (C vinyl), 125.9 (CH arom), 128.3 (CH arom), 128.36 (CH arom), 128.42 (CH arom), 128.5 (CH arom), 135.2 (CH vinyl), 141.1 (C arom), 157.4 (C=O). **LRMS (ESI):** m/z = 354 [(M-H)]. **HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{Na}$:** 378.2045. **Found:** 378.2049 [(M+Na) $^+$].

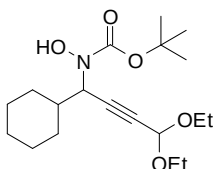
- **tert-Butyl 1-cyclohexyl-3-phenylprop-2-ynyl-N-hydroxycarbamate 53n**



Prepared according to the above procedure from 276 mg (0.75 mmol) of the sulfone **46f** into 1.3 mL of THF, 153 mg (1.5 mmol) of phenylacetylene diethyl acetal in 1.3 mL of THF and 0.97 mL of *n*-BuLi (1.5 mmol, 1.55 M solution in THF). The product **53n** was collected as an oil (226 mg, 0.69 mmol).

Yield: 92%. **IR (film):** 3232, 2973, 2929, 2851, 1696, 1494, 1489, 1450, 1397, 1253, 1171, 1139, 1102 cm^{-1} . **^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz):** δ = 0.90-1.40 (m, 6H, 3 CH_2), 1.51 (s, 9H, ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$)), 1.60-2.20 (m, 5H, CH and 2 CH_2), 4.60 (d, J = 9.7 Hz, 1H, CHN), 6.00 (s, 1H, OH), 7.25-7.35 (m, 3H, H arom), 7.38-7.47 (m, 2H, H arom). **^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz):** δ = 25.7 (CH_2), 25.9 (CH_2), 26.3 (CH_2), 28.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 29.6 (CH_2), 30.4 (CH_2), 40.0 (CH), 58.1 (CHN), 82.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 84.7 (Cq), 85.7 (Cq), 122.8 (C arom), 128.16 (CH arom), 128.20 (CH arom), 131.8 (CH arom), 157.3 (C=O). **LRMS (ESI):** m/z = 336 $[(\text{M}+\text{Li})^+]$, 352 $[(\text{M}+\text{Na})^+]$, 368 $[(\text{M}+\text{K})^+]$, 665 $[(\text{dimer}+\text{Li})^+]$, 681 $[(\text{dimer}+\text{Na})^+]$. **Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_3$:** C, 72.92; H, 8.27; N, 4.26. **Found:** C, 72.85; H, 8.46; N, 4.35.

- ***tert*-Butyl 1-cyclohexyl-4,4-(diethoxy)but-2-ynyl-*N*-hydroxycarbamate 53o**

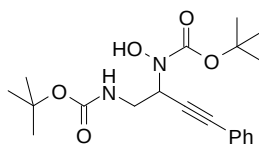


Prepared according to the above procedure from 276 mg (0.75 mmol) of the sulfone **46f** into 1.3 mL of THF, 192 mg (1.5 mmol) of propiolaldehyde diethyl acetal in 1.3 mL of THF and 0.97 mL of *n*-BuLi (1.5 mmol, 1.55 M solution in THF). The product **53o** was collected as an oil (187 mg, 0.53 mmol).

Yield: 71%. **IR (film):** 3289, 2979, 2934, 2856, 1706, 1454, 1395, 1369, 1331, 1176, 1143, 1092, 1053 cm^{-1} . **^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz):** δ = 1.85-1.10 (m, 2H, CH_2), 1.10-1.35 (m, 4H, 2 CH_2), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 6H, 2 CH_3), 1.49 (s, 9H, ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$)), 1.55-2.10 (m, 7H, CH and 3 CH_2), 3.52-3.65 (m, 2H, CH_2 ether), 3.66-3.79 (m, 2H, CH_2 ether), 4.47 (dd, J = 1.2 and 9.6 Hz, 1H, CHN), 5.29 (d, J = 1.2 Hz, 1H, $\text{CH}(\text{OEt})_2$), 6.57 (s, 1H, OH). **^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz):** δ = 15.0 (CH_3), 25.6 (CH_2), 25.8 (CH_2), 26.2 (CH_2), 28.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 29.4 (CH_2), 30.2 (CH_2), 39.7 (CH), 57.2 (CHN), 60.8 (CH_2O), 60.9 (CH_2O), 80.0 (Cq), 82.0 (Cq), 82.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 91.3

(CH(OEt)₂), 156.8 (C=O). **LRMS (ESI):** $m/z = 378 [(M+Na)^+]$. **HRMS (ESI) calcd for C₁₉H₃₃NO₅Na:** 378.2256. **Found:** 378.2265 $[(M+Na)^+]$.

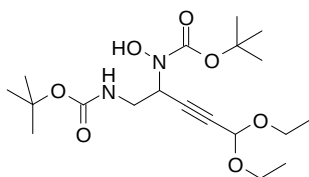
- *tert*-Butyl 1-[(*tert*-butoxycarbonyl)aminomethyl]-3-phenylprop-2-ynyl-*N*-hydroxycarbamate **53p**



Prepared according to the above procedure from 75 mg (0.18 mmol) of the sulfone **46g** into 0.6 mL of THF, 52 mg (0.55 mmol) of phenylacetylene in 0.6 mL of THF and 0.36 mL of *n*-BuLi (0.55 mmol). The product **53p** was collected as an oil (59 mg, 0.16 mmol).

Yield: 89%. **IR (film):** 3346, 2977, 2933, 1698, 1520, 1393, 1367, 1323, 1287, 1254 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz):** $\delta = 1.44$ (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.50 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.28-3.42 (m, 1H, H of CH₂), 3.70-3.85 (m, 1H, H of CH₂), 5.06 (dd, $J = 4.5$ and 10.9 Hz, 1H, CHN), 5.13 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, NHBoc), 7.25-7.31 (m, 3H, H arom), 7.38-7.45 (m, 2H, H arom). **¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz):** $\delta = 28.3$ (2 C(CH₃)₃), 41.7 (CH₂), 52.2 (CHN), 80.7 (Cq), 80.9 (Cq), 83.8 (Cq), 84.9 (Cq), 122.4 (C arom), 128.2 (CH arom), 128.4 (CH arom), 131.9 (CH arom), 157.6 (C=O). **LRMS (ESI, 1% LiCl):** $m/z = 383 [(M+Li)^+]$, 759 [(dimer+Li)⁺]. **HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₂₈N₂O₅Na:** 399.1896. **Found:** 399.1900 $[(M+Na)^+]$.

- *tert*-Butyl 1-[(*tert*-butoxycarbonyl)aminomethyl]-4,4-(diethoxy)but-2-ynyl-*N*-hydroxycarbamate **53q**



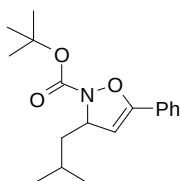
Prepared according to the above procedure from 75 mg (0.18 mmol) of the sulfone **46g** into 0.6 mL of THF, 71 mg (0.55 mmol) of propionaldehyde diethyl acetal in 0.6 mL of THF and 0.36 mL of *n*-BuLi (0.55 mmol). The product **53q** was collected as an oil (60 mg, 0.15 mmol).

Yield: 83%. **IR (film):** 3346, 2976, 2933, 2885, 1699, 1518, 1455, 1393, 1369, 1325, 1290, 1256, 1172, 1051, 1004 cm⁻¹. **¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz):** $\delta = 1.22$ (dt, $J = 0.6$ and 7.1 Hz, 6H, 2 CH₃), 1.43 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.48 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.20-3.35 (m, 1H, H of CH₂), 3.51-3.69 (m, 2H, CH₂ ether), 3.65-3.80 (m, 3H, CH₂ ether and 1H of CH₂), 4.90 (ddd, $J = 1.2$, 4.3 and 10.9

Yield: 62%. **IR (film):** 3267, 2965, 2927, 2853, 1697, 1455, 1393, 1368, 1318, 1256, 1166, 1099 cm^{-1} . **^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz):** δ = 0.92 (d, J = 6.2 Hz, 3H, CH_3), 1.10-1.50 (m, 3H, CH and CH_2), 1.49 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.52-1.70 (m, 1H, H of CH_2), 1.60 (s, 3H, CH_3), 1.67 (s, 3H, CH_3), 1.80-2.10 (m, 3H, CH_2 and CH), 3.37 (s, 3H, OMe), 4.11 (d, J = 1.4 Hz, 2H, CH_2), 4.80-4.89 (m, 1H, CH vinyl), 5.03-5.13 (tt, J = 1.4 and 8.4 Hz, 1H, CHN), 6.40 and 6.47 (2 s, 1H, OH). **^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz):** δ = 17.6 (CH_3), 19.1 and 19.2 (CH_3), 25.2 and 25.3 (CH_2), 25.6 (CH), 28.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 29.0 and 29.3 (CH_3), 36.7 and 36.8 (CH_2), 39.5 and 39.6 (CH_2), 50.1 and 50.6 (CHN), 57.36 and 57.41 (OCH_3), 59.8 (CH_2), 79.3 and 79.6 (Cq), 82.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 83.6 and 84.0 (Cq), 124.5 and 124.6 (CH vinyl), 131.2 and 131.3 (C vinyl), 156.8 and 156.9 ($\text{C}=\text{O}$). **LRMS (ESI):** m/z = 362 $[(\text{M}+\text{Na})^+]$. **HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{NO}_4\text{Na}$:** 362.2307. **Found:** 362.2303 $[(\text{M}+\text{Na})^+]$.

Transformation of propargylic *N*-hydroxylamines 53

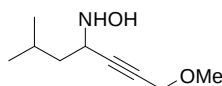
- 2-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3-isobutyl-5-phenyl-4,5-dihydro-isoxazole 58a



To a solution of the propargylic *N*-hydroxylamine **53e** (177 mg, 0.58 mmol) in 1 mL of a mixture of THF-MeCN (1/1) was added $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (13 mg, 0.058 mmol) and Et_3N (0.09 mL, 0.64 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. It was then filtered through a short pad of silica gel, which was rinsed twice by EtOAc. The filtrate was evaporated. Purification of the obtained oil by column chromatography (eluent: CH_2Cl_2) yielded pure dihydro-isoxazole **58a** (151 mg, 0.496 mmol) as a pale oil.

Yield: 85%. **IR (film):** 2957, 2929, 2870, 1743, 1715, 1659, 1492, 1370, 1328, 1165, 1064, 1029, 904, 848 cm^{-1} . **^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz):** δ = 0.96 (d, J = 6.5 Hz, 3H, CH_3), 0.98 (d, J = 6.5 Hz, 3H, CH_3), 1.35-1.45 (m, 1H, H of CH_2), 1.53 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.55-1.68 (m, 1H, H of CH_2), 1.85 (hep., J = 6.5 Hz, 1H, CH), 5.04 (ddd, J = 2.6, 5.5 and 8.1 Hz, 1H, CHN), 5.37 (d, J = 2.6 Hz, 1H, CH vinyl), 7.25-7.40 (m, 3H, H arom), 7.55-7.65 (m, 2H, H arom). **^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz):** δ = 22.5 (CH_3), 22.9 (CH_3), 24.9 (CH), 28.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 45.4 (CH_2), 65.0 (CHN), 82.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 97.0 (CH vinyl), 125.5 (CH arom), 127.8 (C arom), 128.4 (CH arom), 129.2 (CH arom), 153.3 (Cq), 157.9 ($\text{C}=\text{O}$). **LRMS (DCI):** m/z = 304 $[(\text{M}+\text{H})^+]$. **HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{Na}$:** 326.1732. **Found:** 326.1732 $[(\text{M}+\text{Na})^+]$.

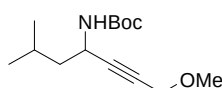
- 1-isobutyl-4-methoxybut-2-ynyl-*N*-hydroxylamine 49a



A cold solution of hydrochloric acid was prepared at 0°C by adding 0.37 mL (0.4 g, 5.16 mmol) of freshly distilled acetyl chloride to 1.2 mL of dry methanol. The solution was stirred for 15 minutes at 0°C. A solution of the protected propargylic *N*-hydroxylamine **53g** (0.10 g, 0.37 mmol) in 1 mL of methanol was then added to the resulting HCl solution at 0°C. The resulting mixture was stirred for an additional hour. Methanol was then slowly evaporated under vacuum. The crude product was dissolved into dichloromethane and a saturated aqueous solution of sodium hydrogenocarbonate was added. Aqueous layer was then extracted twice by EtOAc. The combined organic phases were then washed by brine and dried over anhydrous MgSO₄. After the removal of the solvent, the product **49a** was obtained as an oil (64 mg, 0.37 mmol).

Yield: 100%. **IR (film):** 3388, 3258, 2961, 2927, 2873, 2821, 1472, 1354, 1309, 1188, 1100, 1010, 904 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz):** δ = 0.92 (d, *J*= 6.5 Hz, 3H, CH₃), 0.96 (d, *J*= 6.7 Hz, 3H, CH₃), 1.52 (t, *J*= 7.4 Hz, 2H, CH₂), 1.86 (hep, *J*= 6.8 Hz, 1H, CH), 3.38 (s, 3H, CH₃O), 3.81 (tt, *J*= 1.6 and 7.4 Hz, 1H, CHN), 4.13 (d, *J*= 1.6 Hz, 2H, CH₂), 5.0-6.0 (br s, 2H, NH and OH). **¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz):** δ = 21.9 (CH₃), 23.1 (CH₃), 25.2 (CH), 41.1 (CH₂), 53.3 (CHN), 57.5 (OCH₃), 59.9 (CH₂), 79.9 (Cq), 85.8 (Cq). **LRMS (ESI):** *m/z*= 172 [(M+H)⁺], 156 [(M-OH)⁺].

- ***tert*-Butyl 1-isobutyl-4-methoxybut-2-ynylcarbamate 59**

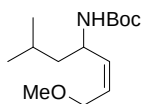


N-Hydroxylamine **53g** (100 mg, 0.37 mmol) was dissolved into 3 mL of THF under inert atmosphere. The resulting solution was cooled to 0 °C and then 8 equiv of ungazed water (0.053 mL, 2.96 mmol) were added followed by 2.75 equiv of a SmI₂ solution in THF (1.02 mmol, 10.2 mL). The resulting mixture was stirred at 0 °C during 2 hours. It was then quenched by air, and then by adding a saturated aqueous solution of sodium thiosulfate. The resulting aqueous mixture was extracted three times by EtOAc. The combined organics layers were washed with brine and dried over anhydrous MgSO₄. After the removal of the solvent, the residue was purified by column chromatography (eluent: CH₂Cl₂). Product **59** was obtained as a colorless oil (68 mg, 0.27 mmol).

Yield: 73%. **IR (film):** 3336, 2957, 2931, 2872, 2361, 2335, 1701, 1517, 1368, 1249, 1161, 1104 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz):** δ = 0.93 (d, *J*= 6.6 Hz, 3H, CH₃), 0.94 (d, *J*= 6.6 Hz, 3H, CH₃), 1.45 (s, 9H, (C(CH₃)₃)), 1.52 (t, *J*= 7.4 Hz, 2H, CH₂), 1.79 (hep., *J*= 6.8 Hz, 1H, CH), 3.36

(s, 3H, CH₃O), 4.09 (d, J = 1.8 Hz, 2H, CH₂), 4.49 (br s, 1H, CHN), 4.65 (br s, 1H, NHBoc). ¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 21.9 (CH₃), 22.7 (CH₃), 25.0 (CH), 28.3 (C(CH₃)₃), 41.7 (CHN), 45.4 (CH₂), 57.4 (OCH₃), 59.9 (CH₂), 78.3 (Cq), 79.7 (C(CH₃)₃), 86.4 (Cq), 154.8 (C=O). LRMS (ESI, 1% LiCl): m/z = 262 [(M+Li)⁺], 278 [(M+Na)⁺], 294 [(M+K)⁺]. Anal. Calcd for C₁₄H₂₅NO₃: C, 65.85; H, 9.87; N, 5.49. Found: C, 66.01; H, 9.94; N, 5.49.

- ***tert*-Butyl 1-isobutyl-4-methoxybut-2-(*Z*)-enylcarbamate 60**

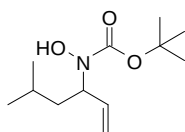


N-Hydroxylamine **53g** (76 mg, 0.28 mmol) was dissolved into 2 mL of THF under inert atmosphere. The resulting solution was cooled to 0 °C and then 5 equiv of a SmI₂ solution in THF (1.40 mmol, 14 mL) were added, immediately followed by 20 equiv of ungazed water (0.1 mL, 5.6 mmol). The reaction was allowed to reach room temperature overnight. It was then quenched by air, and then by adding a saturated aqueous solution of sodium thiosulfate. The resulting aqueous mixture was extracted three times by EtOAc. The combined organics layers were washed with brine and dried over anhydrous MgSO₄. After the removal of the solvent, the residue was purified by column chromatography (eluent: CH₂Cl₂). Product **60** was obtained as a colorless oil (41 mg, 0.16 mmol).

Yield: 57%. **IR (film):** 3337, 2958, 2928, 2868, 2818, 1706, 1522, 1393, 1369, 1253, 1176, 1100, 1040, 1013, 950, 870 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.91 (d, J = 6.4 Hz, 3H, CH₃), 0.93 (d, J = 6.4 Hz, 3H, CH₃), 1.15-1.32 (m, 2H, CH₂), 1.43 (s, 9H, (C(CH₃)₃)), 1.35-1.70 (m, 3H, CH and CH₂), 3.34 (s, 3H, CH₃O), 4.09 (d, J = 6.1 Hz, 2H, CH₂), 4.30-4.60 (m, 2H, CHN and NHBoc), 5.25-5.40 (m, 1H, H vinyl), 5.58 (dt, J = 6.5 and 10.9 Hz, 1H, H vinyl). ¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ = 22.5 (2 CH₃), 24.6 (CH), 28.4 (C(CH₃)₃), 45.1 (CH₂), 46.5 (CHN), 58.0 (OCH₃), 68.4 (CH₂), 79.2 (C(CH₃)₃), 127.9 (CH vinyl), 134.0 (CH vinyl), 155.0 (C=O). LRMS (DCI): m/z = 158 [(M-Boc+H)⁺], 258 [(M+H)⁺]. Anal. Calcd for C₁₄H₂₇NO₃: C, 65.34; H, 10.58; N, 5.45. Found: C, 65.38; H, 10.77; N, 5.44.

Preparation of allylic and homoallylic *N*-hydroxylamines 54 and 55

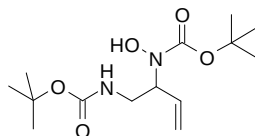
- ***tert*-Butyl 1-isobutylprop-2-enyl-*N*-hydroxycarbamate 54a**



To a solution of sulfone **46d** (100 mg, 0.29 mmol) in dry toluene (3 mL) was added 0.58 mL of vinylmagnesium bromide (1M solution in THF, 0.58 mmol). The resulting solution was stirred at room temperature during 45 min. before quenching by a saturated aqueous solution of ammonium chloride. The aqueous layer was extracted twice by EtOAc. The combined organic layers were washed by brine, dried over anhydrous MgSO_4 and the solvents were evaporated. Purification by column chromatography (eluent: CH_2Cl_2) of the crude product yielded the pure allylic *N*-hydroxylamine **54a** (55 mg, 0.24 mmol).

Yield: 83%. **IR (film):** 3215, 2957, 2933, 2871, 1690, 1470, 1455, 1393, 1367, 1325, 1232, 1177, 1152, 1133, 1095, 993, 921, 869 cm^{-1} . **^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz):** δ = 0.91 (d, J = 6.5 Hz, 3H, CH_3), 0.92 (d, J = 6.5 Hz, 3H, CH_3), 1.25-1.38 (m, 1H, CH), 1.47 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.60-1.72 (m, 1H, H of CH_2), 1.72-1.84 (m, 1H, H of CH_2), 4.42-4.52 (m, 1H, CHN), 5.12 (dt, J = 1.4 and 10.1 Hz, 1H, CH vinyl Z), 5.16 (dt, J = 1.4 and 18.4 Hz, 1H, CH vinyl E), 5.89 (ddd, J = 6.9, 10.1 and 18.4 Hz, 1H, CH vinyl), 7.35 (s, 1H, OH). **^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz):** δ = 21.9 (CH_3), 22.9 (CH_3), 24.4 (CH), 28.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 40.1 (CH_2), 59.5 (CHN), 81.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 115.9 (CH_2 vinyl), 136.5 (CH vinyl), 157.2 (C=O). **LRMS (ESI, 1% LiCl):** m/z = 236 $[(\text{M}+\text{Li})^+]$, 465 $[(\text{dimer}+\text{Li})^+]$. **Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NO}_3$:** C, 62.86, H, 10.11, N, 6.11. **Found:** C, 62.52, H, 10.12, N, 5.82.

- ***tert*-Butyl 1-[(*tert*-butoxycarbonyl)aminomethyl]-prop-2-enyl-*N*-hydroxycarbamate **54b****

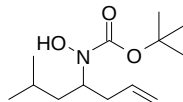


To a solution of the sulfone **46g** (100 mg, 0.24 mmol) in dry toluene (5 mL) was added 0.72 mL of vinylmagnesium bromide (1M solution in THF, 0.72 mmol). The resulting solution was stirred at room temperature during 45 min. before quenching by a saturated aqueous solution of ammonium chloride. The aqueous layer was extracted twice by EtOAc. The combined organic layers were washed by brine, dried over anhydrous MgSO_4 and the solvents were evaporated. Purification by column chromatography (eluant: CH_2Cl_2) of the crude product yielded the pure allylic hydroxylamine **54b** (50 mg, 0.17 mmol).

Yield: 71%. **IR (film):** 3340, 2979, 2933, 1702, 1520, 1394, 1360, 1285, 1255, 1173, 1104, 923 cm^{-1} . **^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz):** δ = 1.44 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.47 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.00-3.18 (m, 1H, H of CH_2), 3.45-3.65 (m, 1H, H of CH_2), 4.50-4.63 (m, 1H, CHN), 5.11 (t, J = 5.6 Hz, 1H, NHBoc), 5.22 (dt, J = 1.3 and 10.2 Hz, 1H, CH vinyl Z), 5.26 (dt, J = 1.3 and 16.9 Hz, 1H, CH vinyl E), 5.86 (ddd, J = 6.4, 10.2 and 16.9 Hz, 1H, CH vinyl), 7.85 (s, 1H, OH). **^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz):** δ = 28.30 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28.34 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 40.9 (CH_2), 61.1 (CHN), 80.3 and 81.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 117.9 (CH_2 vinyl), 133.0 (CH vinyl), 156.7 (C=O), 157.7 (C=O). **LRMS**

(ESI, 1% LiCl): $m/z = 309 [(M+Li)^+]$, $325 [(M+Na)^+]$, $611 [(dimer+Li)^+]$. **Anal. Calcd for $C_{14}H_{26}N_2O_5$** : C, 55.62; H, 8.67; N, 9.27. **Found**: C, 55.66; H, 8.86; N, 8.97.

- ***tert*-Butyl 1-isobutylbut-3-enyl-*N*-hydroxycarbamate 55a**



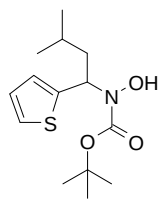
To a solution of the sulfone **46d** (100 mg, 0.29 mmol) in dry toluene (5 mL) was added 0.90 mL of allylmagnesium bromide (1M solution in diethyl ether, 0.90 mmol). The resulting solution was stirred at room temperature overnight before quenching by a saturated aqueous solution of ammonium chloride. The aqueous layer was extracted twice by EtOAc. The combined organic layers were washed by brine, dried over anhydrous $MgSO_4$ and the solvents were evaporated. Purification by column chromatography (Eluent: CH_2Cl_2) of the crude product yielded the pure homoallylic *N*-hydroxylamine **55a** (35 mg, 0.15 mmol).

Yield: 50%. **IR (film)**: 3204, 2958, 2928, 2871, 1686, 1399, 1246, 1180, 1150, 1100, 920 cm^{-1} . **1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz)**: $\delta = 0.89$ (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, CH_3), 0.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, CH_3), 1.06 - 1.18 (m, 1H, CH), 1.46 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.58 - 1.80 (m, 2H, CH_2), 2.07 - 2.20 (m, 1H, CH), 2.37 - 2.50 (m, 1H, CH), 4.02 - 4.15 (m, 1H, CHN), 4.97 - 5.15 (m, 2H, CH_2 vinyl), 5.70 - 5.87 (m, 1H, CH vinyl), 7.10 (s, 1H, OH). **^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75.5 MHz)**: $\delta = 21.7$ (CH_3), 23.3 (CH_3), 24.6 (CH), 28.3 ($C(CH_3)_3$), 36.9 (CH_2), 40.7 (CH_2), 56.5 (CHN), 81.3 ($C(CH_3)_3$), 116.9 (CH_2 vinyl), 135.4 (CH vinyl), 156.8 (C=O). **LRMS (ESI)**: $m/z = 250 [(M+Li)^+]$, $266 [(M+Na)^+]$, $493 [(dimer+Li)^+]$. **Anal. Calcd for $C_{13}H_{25}NO_3$** : C, 64.16; H, 10.36; N, 5.76. **Found**: C, 63.89; H, 10.19; N, 5.67.

Addition of thienylmagnesium bromide: preparation of thiophenic *N*-hydroxylamines
56a-e: General procedure

To a stirred solution of sulfone **46** in toluene under inert atmosphere were added two equiv. of thienylmagnesium bromide at room temperature. The resulting mixture was stirred during 45 min before being quenched by addition of an aqueous saturated solution of ammonium chloride. The mixture was then extracted three times with EtOAc. Organic layers were washed with brine and dried over anhydrous magnesium sulfate. After the removal of the solvent, the crude mixture was then purified by column chromatography on silica gel (Eluent: CH_2Cl_2) and the pure product **56** was obtained as an oil.

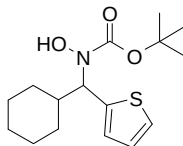
- **1-[*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-*N*-hydroxyamino]-3-methyl-1-(thien-2-yl)butane 56a**



Prepared according to the above procedure, by reaction of sulfone **46d** (200 mg, 0.58 mmol) with two equiv. of thiophene magnesium bromide (1.16 mL, 1.16 mmol, 1M solution in toluene) in 4 mL of toluene. The product **56a** was obtained as an oil (145 mg, 0.51 mmol).

Yield: 88%. **IR (film):** 3211, 2961, 2931, 2871, 1686, 1476, 1399, 1319, 1236, 1170, 1136, 1096, 1043 cm^{-1} . **^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz):** δ = 0.94 (d, J = 5.9 Hz, 3H, CH_3), 0.96 (d, J = 5.9 Hz, 3H, CH_3), 1.46 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.55-1.75 (m, 2H, CH_2), 2.05-2.20 (m, 1H, CH), 5.33 (dd, J = 5.6 and 9.8 Hz, 1H, CHN), 6.93 (dd, J = 3.7 and 4.9 Hz, 1H, H arom), 7.00 (d, J = 3.2 Hz, 1H, H arom), 7.10 (br s, 1H, OH), 7.18 (d, J = 4.9 Hz, 1H, H arom). **^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz):** δ = 21.7 (CH_3), 22.9 (CH_3), 24.8 (CH), 28.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 41.7 (CH_2), 56.1 (CHN), 82.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 124.5 (CH arom), 125.2 (CH arom), 126.3 (CH arom), 142.6 (C arom), 156.7 (C=O). **LRMS (ESI):** m/z = 292 $[(\text{M}+\text{Li})^+]$, 577 $[(\text{dimer}+\text{Li})^+]$. **Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$:** C, 58.92; H, 8.13; N, 4.91. **Found:** C, 59.27; H, 8.22; N, 4.83.

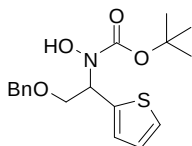
- **1-[N-(tert-butoxycarbonyl)-N-hydroxyamino]-2-(c-hexyl)-1-(thien-2-yl)methane 56b**



Prepared according to the above procedure, by reaction of sulfone **46f** (300 mg, 0.82 mmol) with two equiv. of thiophene magnesium bromide (1.63 mL, 1.63 mmol, 1M solution in toluene) in 5 mL of toluene. The product **56b** was obtained as an oil (135 mg, 0.44 mmol).

Yield: 54%. **IR (film):** 3202, 2966, 2944, 2842, 1685, 1400, 1366, 1329, 1168, 1109, 745 cm^{-1} . **^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz):** δ = 0.75-0.90 (m, 1H, CH of CH_2), 0.90-1.10 (m, 1H, CH of CH_2), 1.10-1.35 (m, 3H, CH and CH_2), 1.41 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.55-1.68 (m, 2H, CH_2), 1.68-1.80 (m, 1H, CH of CH_2), 1.95-2.15 (m, 2H, CH_2), 4.82 (d, J = 10.6 Hz, 1H, CHN), 6.92 (dd, J = 3.5 and 5.0 Hz, 1H, H arom), 6.98 (dd, J = 1.2 and 3.5 Hz, 1H, H arom), 7.17 (dd, J = 1.0 and 5.1 Hz, 1H, H arom), 7.40 (br s, 1H, OH). **^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz):** δ = 25.7 (CH_2), 25.8 (CH_2), 26.3 (CH_2), 28.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 30.1 (CH_2), 30.4 (CH_2), 40.1 (CH), 63.6 (CHN), 81.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 124.5 (CH arom), 125.8 (CH arom), 126.0 (CH arom), 140.7 (C arom), 157.0 (C=O). **LRMS (ESI):** m/z = 334 $[(\text{M}+\text{Na})^+]$. **Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{S}$:** C, 61.71; H, 8.09; N, 4.50. **Found:** C, 61.48; H, 8.22; N, 4.43.

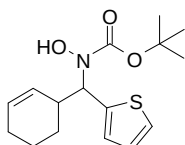
- **1-[N-(*tert*-butoxycarbonyl)-N-hydroxyamino]-2-(benzyloxy)-1-(thien-2-yl)ethane 56d**



Prepared according to the above procedure, by reaction of sulfone **46j** (200 mg, 0.49 mmol) with two equiv. of thiophene magnesium bromide (0.99 mL, 0.99 mmol, 1M solution in toluene) in 4 mL of toluene. The product **56d** was obtained as an oil (80 mg, 0.23 mmol).

Yield: 47%. **IR (film):** 3281, 2978, 2933, 2868, 1699, 1459, 1394, 1369, 1327, 1171, 1108 cm^{-1} . **^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz):** δ = 1.44 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.73 (dd, J = 5.4 and 9.9 Hz, 1H, H of CH₂), 4.08 (t, J = 9.9 Hz, 1H, H of CH₂), 4.59 (s, 2H, CH₂), 5.56 (dd, J = 5.2 and 9.2 Hz, 1H, CHN), 6.94 (dd, J = 3.6 and 5.1 Hz, 1H, H arom), 7.00-7.05 (m, 1H, H arom), 7.21 (dd, J = 1.2 and 5.1 Hz, 1H, H arom), 7.25-7.40 (m, 5H, H arom). **^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz):** δ = 28.2 (C(CH₃)₃), 58.1 (CHN), 69.4 (CH₂), 73.2 (CH₂), 82.5 (C(CH₃)₃), 125.0 (CH arom), 125.8 (CH arom), 126.5 (CH arom), 127.7 (CH arom), 127.8 (CH arom), 128.4 (CH arom), 137.7 (C arom), 138.7 (C arom), 157.3 (C=O). **LRMS (ESI):** m/z = 372 [(M+Na)⁺], 388 [(M+K)⁺]. **HRMS Calcd for C₁₈H₂₃NO₄NaS:** 372.1246. **Found:** 372.1251 [(M+Na)⁺].

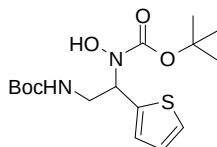
- **1-[N-(*tert*-butoxycarbonyl)-N-hydroxyamino]-2-[c-hex-2-enyl]-1-(thien-2-yl)methane 56c**



Prepared according to the above procedure, by reaction of sulfone **46k** (200 mg, 0.55 mmol) with two equiv. of thiophene magnesium bromide (1.09 mL, 1.09 mmol, 1M solution in toluene) in 4 mL of toluene. The product **56c** was obtained as an oil (108 mg, 0.35 mmol).

Yield: 64%. **IR (film):** 3213, 3022, 2974, 2910, 2835, 1692, 1479, 1453, 1434, 1393, 1370, 1325, 1247, 1164, 1104, 853 cm^{-1} . **^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz):** δ = 1.44 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.80-2.20 (m, 6H, CH₂), 2.30-2.50 (m, 2H), 4.93 (t, J = 9.5 Hz, CHN), 5.50- 5.75 (m, 2H, CH), 6.56 (br s, 1H, OH), 6.92-6.98 (m, 1H, H arom), 6.98-7.04 (m, 1H, H arom), 7.20-7.25 (m, 1H, H arom). **^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz):** δ = 24.3 and 24.6 (CH₂), 25.4 and 25.8 (CH₂), 28.2 (C(CH₃)₃), 29.0 (CH₂), 35.9 and 36.4 (CH), 62.3 and 62.7 (CHN), 82.1 (C(CH₃)₃), 124.7 (CH), 125.5 and 125.8 (CH), 125.9, 125.97, 126.00 and 126.1 (CH), 126.7 and 127.0 (CH), 140.3 and 140.5 (C arom), 157.00 and 157.04 (C=O). **LRMS (ESI):** m/z = 308 [(M-H)]. **HRMS: (ESI) calcd for C₁₆H₂₃NO₃NaS:** 332.1296. **Found:** 332.1297 [(M+Na)⁺].

- **1-[N-(*tert*-butoxycarbonyl)-N-hydroxyamino]-2-[N-(*tert*-butoxycarbonyl)]-1-(thien-2-yl)ethane 56e**

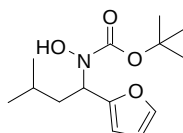


Prepared according to the above procedure, by reaction of sulfone **46g** (200 mg, 0.48 mmol) with three equiv. of thiophene magnesium bromide (1.44 mL, 1.44 mmol, 1M solution in toluene) in 4mL of toluene. The product **56e** was obtained as an oil (127 mg, 0.35 mmol).

Yield: 74%. **IR (film):** 3304, 3004, 2974, 2944, 1709, 1699, 1666, 1523, 1393, 1366, 1289, 1246, 1173, 1113 cm^{-1} . **^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz):** δ = 1.45 (s, 18H, 2 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.25-2.38 (m, 1H, H of CH_2), 3.76-3.95 (m, 1H, H of CH_2), 5.25-5.34 (m, 1H, NHBoc), 5.38 (dd, J = 4.2 and 11.3, 1H, CHN), 6.95 (dd, J = 3.6 and 5.0 Hz, 1H, H arom), 7.04 (d, J = 3.5 Hz, 1H, H arom), 7.22 (dd, J = 1.2 and 5.0 Hz, 1H, H arom), 8.02 (br s, 1H, OH). **^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz):** δ = 28.3 (2 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 42.1 (CH_2), 58.0 (CHN), 80.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 81.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 125.0 (CH arom), 125.6 (CH arom), 126.4 (CH arom), 138.9 (C arom), 156.5 (C=O), 157.7 (C=O). **LRMS (ESI):** m/z = 381 $[(\text{M}+\text{Na})^+]$, 397 $[(\text{M}+\text{K})^+]$.

Preparation of furanic N-hydroxylamines 56f

- **1-[N-(*tert*-butoxycarbonyl)-N-hydroxyamino]-3-methyl-1-(fur-2-yl)butane 56f**

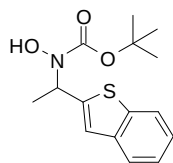


To a solution of furane (50 mg, 0.73 mmol) and TMEDA (85 mg, 0.73 mmol) in ether (1 mL) at 0 °C was added *n*-BuLi (1.28 M, 0.57 mL, 0.73 mmol). After 30 min $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ (188 mg, 0.73 mmol) was added and this solution was allowed to stir at room temperature. To this solution was added 10 min later the solution of the sulfone **46d** (100 mg, 0.29 mmol) in toluene (2.5 mL) and THF (0.5 mL). The resulting mixture was allowed to stir at room temperature during 1 h. It was then quenched by addition of a saturated aqueous solution of ammonium chloride. Aqueous layer was extracted twice by EtOAc. Combined organic layers were washed by brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and filtered. The solvents were removed and the residue was purified by column chromatography on flash silica gel (Eluent: CH_2Cl_2). The product **56f** was obtained as colorless crystals (66 mg, 0.25 mmol).

Yield: 86%. **IR (film):** 3213, 3150, 2962, 2869, 1681, 1408, 1389, 1325, 1157, 1101, 1011 cm^{-1} . **^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz):** δ = 0.90 (d, J = 4.6 Hz, 3H, CH_3), 0.95 (d, J = 4.6 Hz, 3H, CH_3), 1.50 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.60-1.78 (m, 2H, CH_2), 1.95-2.10 (m, 1H, CH), 5.18 (dd, J = 5.4 and 10.1 Hz, 1H, CHN), 6.20-6.25 (m, 1H, H arom), 6.25-6.35 (m, 1H, H arom), 7.30-7.35 (m, 1H, H arom). **^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz):** δ = 21.7 (CH_3), 23.0 (CH_3), 24.6 (CH), 28.2 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 38.5 (CH_2), 54.8 (CHN), 82.2 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 107.1 (CH arom), 110.1 (CH arom), 141.6 (CH arom), 153.5 (C arom), 157.1 (C=O). **LRMS (ESI):** m/z = 292 $[(\text{M}+\text{Na})^+]$, 561 $[(2\text{M}+\text{Na})^+]$. **Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_4$:** C, 62.44; H, 8.61; N, 5.21. **Found:** C, 62.57; H, 8.90; N, 5.19.

Preparation of benzothiophenic *N*-hydroxylamines 56g-h

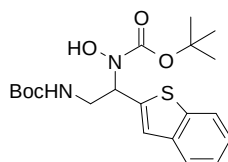
- 1-[*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-*N*-hydroxyamino]-1-(benzothien-2-yl)ethane 56g



To a solution of thianaphene (89 mg, 0.66 mmol) in ether (1 mL) at room temperature was added *n*-BuLi (1.28 M, 0.52 mL, 0.66 mmol). After 55 min, $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ (171 mg, 0.66 mmol) was added in three portions to give a suspension of 2-benzothiénylmagnesium bromide. To this solution was added the sulfone **46b** (100 mg, 0.33 mmol) in solution in toluene (4 mL) and THF (1 mL). The resulting mixture was allowed to stir at room temperature during 1 h. It was then quenched by addition of a saturated aqueous solution of ammonium chloride. Aqueous layers were extracted twice by EtOAc. Combined organic layers were washed by brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and filtered. The solvents were removed and the residue was purified by column chromatography on flash silica gel (Eluent: CH_2Cl_2). The product **56g** was obtained as a pale amorphous solid (73 mg, 0.25 mmol).

Yield: 76%. **IR (KBr):** 3213, 3150, 2962, 2869, 1681, 1408, 1389, 1325, 1157, 1101, 1011 cm^{-1} . **^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz):** δ = 1.47 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.71 (d, J = 7.04 Hz, 3H, CH_3), 5.48 (dq, J = 1.0 and 7.0 Hz, 1H, CHN), 7.20 (s, 1H, H arom), 7.18-7.35 (m, H, H arom), 7.65-7.80 (m, 2H, H arom). **^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz):** δ = 18.0 (CH_3), 28.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 54.5 (CHN), 82.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 121.5 (CH arom), 122.2 (CH arom), 123.4 (CH arom), 124.2 (CH arom), 139.4 (C arom), 139.5 (C arom), 144.5 (C arom), 156.6 (C=O). **LRMS (ESI):** m/z = 292 $[(\text{M}+\text{Na})^+]$, 561 $[(2\text{M}+\text{Na})^+]$. **Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$:** C, 61.41; H, 6.53; N, 4.78. **Found:** C, 61.19; H, 6.70; N, 4.70.

- 1-[*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-*N*-hydroxyamino]-2-[*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)]-1-(benzothien-2-yl)ethane 56h

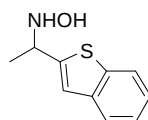


To a solution of thianaphene (319 mg, 2.38 mmol) in ether (2 mL) at room temperature was added *n*-BuLi (1.28 M, 1.86 mL, 2.38 mmol). After 55 min, $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ (614 mg, 2.38 mmol) was added in three portions to give a suspension of 2-benzothienylmagnesium bromide. To this solution was added the sulfone **46g** (300 mg, 0.72 mmol) in solution in toluene (5 mL) and THF (1 mL). The resulting mixture was allowed to stir at room temperature during 1 h. It was then quenched by addition of a saturated aqueous solution of ammonium chloride. Aqueous layer was extracted twice by EtOAc. Combined organic layers were washed by brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and filtered. The solvents were removed and the residue was purified by column chromatography on flash silica gel (Eluent: CH_2Cl_2). The product **56h** was obtained as a pale amorphous solid (84 mg, 0.21 mmol).

Yield: 29%. **IR (neat):** 3337, 2974, 2932, 1700, 1677, 1520, 1393, 1366, 1292, 1250, 1172, 1119 cm^{-1} . **^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz):** δ = 1.47 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 3.37 (dt, J = 4.2 and 13.1 Hz, 1H, H of CH_2), 3.90-4.05 (m, 1H, H of CH_2), 5.15 (t, J = 7.2 Hz, 1H, NHBoc), 5.43 (dd, J = 4.0 and 7.1 Hz, 1H, CHN), 7.24-7.36 (m, 3H, H arom), 7.68-7.74 (m, 1H, H arom), 7.74-7.80 (m, 1H, H arom). **^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz):** δ = 28.3 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 41.9 (CH_2), 80.8 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 81.7 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 122.2 (CH arom), 122.3 (CH arom), 123.5 (CH arom), 124.2 (CH arom), 124.3 (CH arom), 139.2 (C arom), 139.6 (C arom), 140.0 (C arom), 156.4 (C=O), 158.8 (C=O). **LRMS (ESI):** m/z = 409 $[(\text{M}+\text{H})^+]$, 431 $[(\text{M}+\text{Na})^+]$, 817 $[(2\text{M}+\text{H})^+]$, 839 $[(2\text{M}+\text{Na})^+]$. **Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$:** C, 58.81; H, 6.91; N, 6.86. **Found:** C, 58.84; H, 7.29; N, 6.56.

Preparation of zileuton 65

- 1-(*N*-hydroxyamino)-1-(benzothien-2-yl)ethane **49b**

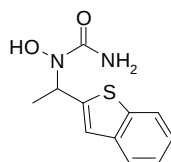


A cold solution of hydrochloric acid was prepared at 0 °C by adding 300 mg (3.82 mmol) of freshly distilled acetyl chloride to 1 mL of dry methanol. The resulting solution was stirred for 15 minutes at 0 °C. A solution of *N*-hydroxylamine **56g** (1.31 g, 0.33 mmol) in 0.7 mL of methanol was then added to the acidic solution at 0 °C and the resulting mixture was stirred for two additional hours. Methanol was then slowly evaporated under vacuum (temperature < 20 °C). The residue was dissolved into EtOAc and to the resulting mixture was added a saturated solution of sodium hydrogenocarbonate. It was then extracted twice by CH_2Cl_2 . Combined

organic layers were washed with brine and dried over anhydrous magnesium sulfate. After the removal of the solvents, the residue was purified by column chromatography on silica gel (eluent: CH₂Cl₂). The product **49b** was obtained as a yellow amorphous solid (34 mg, 0.18 mmol).

Yield: 65%. **IR (KBr):** 3171, 3049, 2977, 2865, 1453, 1366, 1310, 1082 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz):** δ = 1.43 (d, J = 6.7 Hz, 3H, CH₃), 4.36 (dq, J = 0.6 and 6.7 Hz, 1H, CHN), 7.10 (s, 1H, H arom), 7.15-7.30 (m, 2H, H arom), 7.60-7.65 (m, 1H, H arom), 7.65-7.72 (m, 1H, H arom). **¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz):** δ = 19.7 (CH₃), 58.9 (CHN), 121.3 (CH arom), 122.3 (CH arom), 123.3 (CH arom), 124.1 (CH arom), 124.2 (CH arom), 139.3 (C arom), 139.5 (C arom), 146.6 (C arom). **LRMS (ESI):** m/z = 194 [(M+H)⁺], 217 [(M+Na)⁺]. **Anal. Calcd for C₁₀H₁₁NOS:** C, 62.15; H, 5.74; N, 7.25. **Found:** C, 61.88; H, 5.77; N, 7.05.

- Zileuton 65



To a solution of primary hydroxylamine **49b** (30 mg, 0.15 mmol) in THF (10 mL) was added TMSNCO (89 mg, 0.77 mmol) at room temperature and the resulting solution was stirred overnight. Several drops of water were then introduced and the resulting mixture was stirred for additional 30 min. The mixture was concentrated in vacuo and the residue was triturated with CH₂Cl₂, collected, washed with a few CH₂Cl₂, and dried to give zileuton **65** as a white solid (30 mg, 0.13 mmol).

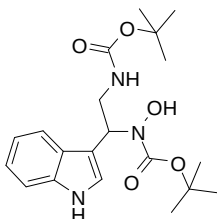
Yield: 85%. **IR (film):** 3468, 3318, 3270, 3191, 2876, 1651, 1573, 1456, 1434, 1157 cm⁻¹. **¹H NMR (DMSO, 300 MHz):** δ = 1.52 (d, J = 6.9 Hz, 1H, CH₃), 5.57 (q, J = 6.9 Hz, 1H, CHN), 6.41 (s, 2H, NH₂), 7.26 (s, 1H, H arom), 7.25-7.37 (m, 2H, H arom), 7.73-7.79 (m, 1H, H arom), 7.85-7.90 (m, 1H, H arom), 9.22 (s, 1H, H arom). **¹³C NMR (DMSO, 75.5 MHz):** δ = 17.8 (CH₃), 52.3 (CHN), 121.2 (CH arom), 122.1 (CH arom), 123.2 (CH arom), 123.9 (CH arom), 124.0 (CH arom), 138.9 (C arom), 139.0 (C arom), 146.1 (C arom), 163.3 (C=O). **LRMS (ESI):** m/z = 237 [(M+H)⁺], 259 [(M+Na)⁺], 275 [(M+K)⁺].

Preparation of indolic *N*-hydroxylamines 51: General procedure

To a solution of the indolic core in THF at -78 °C under inert atmosphere was added methylmagnesium bromide and the solution was stirred during 15 min. A solution of the sulfone **46g** dissolved into THF was slowly added and the reaction was allowed to reach -5 °C over a few hours and was stirred overnight. It was then quenched by addition of an aqueous saturated

solution of ammonium chloride. The crude mixture was extracted three times by EtOAc. Organic layers were washed by an aqueous saturated solution on sodium chloride and the dried over anhydrous magnesium sulfate. After the removal of the solvent, the crude mixture was purified by column chromatography on silica gel.

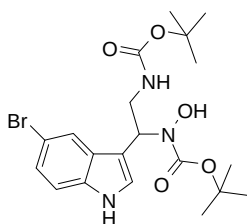
- **1-[N-(*tert*-butoxycarbonyl)-N-(hydroxy)amino]-2-[N-(*tert*-butoxycarbonyl)]-1-(indol-3'-yl)ethane 51a**



Prepared according to the above procedure, by reaction of 150 mg of sulfone **46g** (0.36 mmol) with the Grignard reagent prepared from 127 mg of indole (1.08 mmol) and 0.36 mL of MeMgBr (1.08 mmol) in 3 mL THF. After purification by column chromatography on silica gel (Eluent: CH₂Cl₂ then EtOAc), the product **51a** was obtained as a colorless solid (109 mg, 0.28 mmol).

Yield: 75%. **IR (film):** 3332, 3057, 2980, 2932, 2872, 1695, 1515, 1457, 1395, 1366, 1288, 1251, 1169, 1111 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz):** δ = 1.45 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.48 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.29 (dt, *J* = 4.7 and 14.2 Hz, 1H, CH of CH₂), 3.85-4.05 (m, 1H, CH of CH₂), 5.05-5.15 (m, 1H, NHBoc), 5.51 (dd, *J* = 4.2 and 11.6 Hz, 1H, CHN), 7.10 (dt, *J* = 1.3 and 7.8 Hz, 1H, H indol), 7.17 (dt, *J* = 1.2 and 7.1 Hz, 1H, H indol), 7.27-7.38 (m, 2H, H indol), 7.70 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, CH indol), 8.35 (s, 1H, NH indol). **¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz):** δ = 28.4 (2 C(CH₃)₃), 41.4 (CH₂), 55.1 (CHN), 80.6 (C(CH₃)₃), 81.1 (C(CH₃)₃), 111.2 (CH indol), 112.2 (C indol), 119.1 (CH indol), 119.7 (CH indol), 122.1 (CH indol), 123.1 (CH indol), 126.4 (C indol), 135.7 (C indol). **LRMS (ESI):** *m/z* = 398 [(M+Li)⁺], 414 [(M+Na)⁺], 789 [(dimer+Li)⁺], 805 [(dimer+Na)⁺]. **HRMS Calcd for C₂₀H₂₉N₃O₅Na:** 414.2005. **Found:** 414.2007 [(M+Na)⁺].

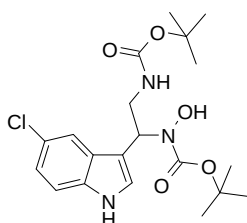
- **1-[N-(*tert*-butoxycarbonyl)-N-(hydroxy)amino]-2-[N-(*tert*-butoxycarbonyl)]-1-(5'-bromoindol-3'-yl)ethane 51b**



Prepared according to the above procedure, by reaction of 150 mg of sulfone **46g** (0.36 mmol) with the Grignard reagent prepared from 212 mg of 5-bromoindole (1.08 mmol) and 0.36 mL of MeMgBr (1.08 mmol) in 3 mL THF. After purification by column chromatography on silica gel (Eluent: CH₂Cl₂ then EtOAc), the product **51b** was obtained as a white solid (137 mg, 0.29 mmol).

Yield: 81%. **IR (film):** 3324, 2972, 2914, 2846, 1684, 1519, 1461, 1392, 1367, 1287, 1255, 1167, 111 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz):** δ = 1.46 (s, 18H, C(CH₃)₃), 3.23 (dt, J = 4.7 and 14.7 Hz, 1H, CH of CH₂), 3.77-3.95 (m, 1H, CH of CH₂), 5.18-5.28 (m, 1H, NHBoc), 5.38 (dd, J = 3.8 and 11.3 Hz, 1H, CHN), 7.10 (dt, J = 1.3 and 7.8 Hz, 1H, H indol), 7.08-7.19 (m, 2H, H indol), 7.78 (d, J = 1 Hz, 1H, CH indol), 8.05 (s, 1H, OH), 8.91 (s, 1H, NH indol). **¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz):** δ = 28.3 (2 C(CH₃)₃), 41.1 (CH₂), 55.1 (CHN), 80.6 (C(CH₃)₃), 81.6 (C(CH₃)₃), 112.3 (C indol), 112.8 (C indol), 112.8 (CH indol), 121.5 (CH indol), 124.4 (CH indol), 124.7 (CH indol), 128.0 (C indol), 134.4 (C indol), 156.6 (C=O), 158.0 (C=O). **LRMS (ESI):** m/z = 476 and 478 [(M+Li)⁺], 492 and 494 [(M+Na)⁺], 945, 947 and 949 [(dimer+Li)⁺], 961, 963 and 965 [(dimer+Na)⁺]. **Anal. Calcd for C₂₀H₂₈BrN₃O₅:** C, 51.08; H, 6.00; N, 8.94. **Found:** C, 50.87; H, 6.13; N, 8.73.

- **1-[N-(*tert*-butoxycarbonyl)-N-(hydroxy)amino]-2-[N-(*tert*-butoxycarbonyl)]-1-(5'-chloroindol-3'-yl)ethane **51c****

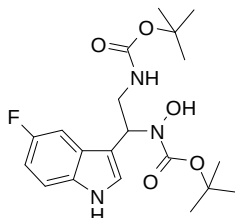


Prepared according to the above procedure, by reaction of 100 mg of sulfone **46g** (0.24 mmol) with the Grignard reagent prepared from 109 mg of 5-chloroindole (0.72 mmol) and 0.24 mL of MeMgBr (0.72 mmol) in 3 mL THF. After purification by column chromatography on silica gel (Eluent: Et₂O/pentane, 4:6), the product **51e** was obtained as a colorless solid (81 mg, 0.19 mmol).

Yield: 79%. **IR (film):** 3322, 2981, 2932, 1692, 1516, 1464, 1374, 1288, 1250, 1164, 1116 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz):** δ = 1.47 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.48 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.25 (dt, J = 4.4 and 14.9 Hz, 1H, CH of CH₂), 3.85-4.02 (m, 1H, CH of CH₂), 5.10 (t, J = 7.7 Hz, 1H, NHBoc), 5.41 (dd, J = 3.8 and 11.4 Hz, 1H, CHN), 7.09 (dd, J = 1.9 and 10.5 Hz, 1H, H indol), 7.18-7.26 (m, 2H, H indol), 7.66 (d, J = 1.8 Hz, 1H, CH indol), 8.56 (s, 1H, NH indol). **¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz):** δ = 28.3 (2 C(CH₃)₃), 41.1 (CH₂), 55.1 (CHN), 80.6 (C(CH₃)₃), 81.6 (C(CH₃)₃), 111.4 (C indol), 112.4 (CH indol), 118.4 (CH indol), 122.2 (CH indol), 124.6 (CH indol), 125.2

(C indol), 127.30 (C indol), 134.1 (C indol), 156.6 (C=O), 158.0 (C=O). **LRMS (ESI):** $m/z = 425$ [(M+H)⁺]. **Anal. Calcd for C₁₅H₁₆N₂OS:** C, 56.41; H, 6.63; N, 9.87. **Found:** C, 56.21; H, 6.55; N, 9.39.

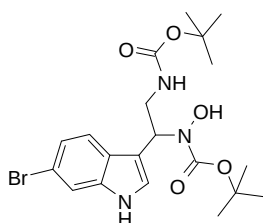
- **1-[N-(*tert*-butoxycarbonyl)-N-(hydroxy)amino]-2-[N-(*tert*-butoxycarbonyl)]-1-(5'-fluoroindol-3'-yl)ethane **51d****



Prepared according to the above procedure, by reaction of 100 mg of sulfone **46g** (0.24 mmol) with the Grignard reagent prepared from 98 mg of 5-fluoroindole (0.72 mmol) and 0.24 mL of MeMgBr (0.72 mmol) in 3 mL THF. After purification by column chromatography on silica gel (Eluent: Et₂O/pentane, 4:6), the product **51d** was obtained as a colorless solid (90 mg, 0.22 mmol).

Yield: 92%. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz):** δ = 1.37 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.39 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.05-3.25 (m, 1H, CH of CH₂), 3.70-3.90 (m, 1H, CH of CH₂), 5.15 (br s, 1H, NHBoc), 5.33 (dd, J = 4.0 and 11.5 Hz, 1H, CHN), 7.09 (dt, J = 2.3 and 9.1 Hz, 1H, H indol), 7.05-7.15 (m, 2H, H indol), 7.24 (dd, J = 2.3 and 9.7 Hz, 1H, CH indol), 8.72 (s, 1H, NH indol). **¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz):** δ = 28.3 (C(CH₃)₃), 28.4 (C(CH₃)₃), 41.1 (CH₂), 55.1 (CHN), 80.6 (C(CH₃)₃), 81.5 (C(CH₃)₃), 103.8 and 104.1 (CH indol), 110.2 and 110.5 (CH indol), 111.9 and 112.0 (CH indol), 111.9 (C indol), 124.9 (CH indol), 126.6 and 126.7 (C indol), 132.3 (C indol), 156.3 (C indol), 158.0 (C=O), 159.4 (C=O). **LRMS (ESI):** m/z = 409 [(M+H)⁺], 432 [(M+Na)⁺]. **HRMS calcd C₂₀H₂₈N₃O₅FNa:** 432.1911. **Found:** 432.1901 [(M+Na)⁺].

- **1-[N-(*tert*-butoxycarbonyl)-N-(hydroxy)amino]-2-[N-(*tert*-butoxycarbonyl)]-1-(6'-bromoindol-3'-yl)ethane **51e****



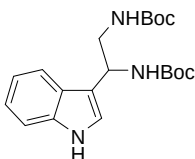
Prepared according to the above procedure, by reaction of 300 mg of sulfone **46g** (0.72 mmol) with the Grignard reagent prepared from 424 mg of 6-bromoindole (2.16 mmol) and 0.72

mL of MeMgBr (2.16 mmol) in 7 mL THF. After purification by column chromatography on silica gel (Eluent: Et₂O/pentane, 1/1), the product **51e** was obtained as a beige solid (127 mg, 0.27 mmol).

Yield: 38%. **IR (film):** 3340, 2981, 2929, 1696, 1520, 1460, 1396, 1370, 1292, 1254, 1172, 1116 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz):** δ= 1.45 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.48 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.26 (dt, *J*= 4.7 and 12.3 Hz, 1H, CH of CH₂), 3.85-4.05 (m, 1H, CH of CH₂), 5.05-5.15 (m, 1H, NHBoc), 5.38 (dd, *J*= 3.9 and 11.5 Hz, 1H, CHN), 7.20 (dd, *J*= 1.7 and 8.5 Hz, 1H, H indol), 7.26 (s, 1H, H indol), 7.49 (d, *J*= 1.5 Hz, 1H, CH indol), 7.56 (d, *J*= 8.5 Hz, 1H, H indol), 7.83 (br s, 1H, OH), 8.41 (s, 1H, NH indol). **¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz):** δ= 28.3 (C(CH₃)₃), 28.4 (C(CH₃)₃), 41.2 (CH₂), 54.9 (CHN), 80.5 (C(CH₃)₃), 81.4 (C(CH₃)₃), 112.0 (C indol), 114.2 (CH indol), 115.4 (C indol), 120.2 (CH indol), 122.7 (CH indol), 123.8 (CH indol), 125.2 (C indol), 136.5 (C indol), 156.7 (C=O), 157.9 (C=O). **LRMS (ESI):** *m/z*= 492 and 494 [(M+Na)⁺]. **HRMS Calcd for C₂₀H₃₀N₃O₅⁸¹BrNa:** 494.1267. **Found:** 494.1260 [(M+Na)⁺].

Preparation of diamines 66

- 1-[*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)]-2-[*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)]-1-(indol-3'-yl)ethane **66a**

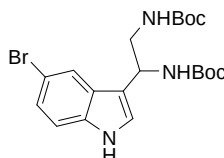


N-Hydroxylamine **51a** (200 mg, 0.51 mmol) was dissolved into 3 mL of THF under inert atmosphere. 16 equiv. of ungazed water (0.11 mL, 6.12 mmol) were added, immediately followed by 4 equiv. of a SmI₂ solution in THF (1.53 mmol, 15.4 mL). The reaction was allowed to stir at room temperature during one hour. It was then quenched by air and then by the addition of a saturated aqueous solution of sodium thiosulfate. The resulting aqueous mixture was extracted three times by EtOAc. Combined organic layers were washed with brine and dried over anhydrous MgSO₄. After the removal of the solvent, the residue was purified by column chromatography (Eluent: Et₂O/pentane, 1:1). The amine **66a** was obtained as a colorless solid (123 mg, 0.33 mmol).

Yield: 64%. **IR (film):** 3341, 3060, 2977, 2936, 1692, 1513, 1393, 1367, 1245, 1172 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz):** δ= 1.45 (s, 18H, C(CH₃)₃), 3.45-3.80 (m, 2H, CH₂), 5.00-5.20 (m, 3H, 2 NHBoc and CHN), 6.98 (s, 1H, H indol), 7.09 (dt, *J*= 1.2 and 8.1 Hz, 1H, H indol), 7.33 (d, *J*= 7.8 Hz, 1H, H indol), 7.62 (d, *J*= 8.1 Hz, 1H, CH indol), 8.80 (s, 1H, NH indol). **¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz):** δ= 28.4 (2 C(CH₃)₃), 45.0 (CH₂), 48.5 (CHN), 79.4 (2 C(CH₃)₃), 111.5 (CH indol), 114.4 (C indol), 119.0 (CH indol), 119.6 (CH indol), 121.7 (CH indol), 122.2

(CH indol), 125.7 (C indol), 136.5 (C indol), 156.0 (C=O), 156.6 (C=O). **LRMS (ESI):** $m/z = [(M+Na)^+]$.

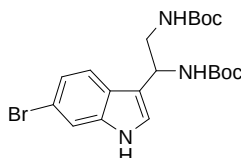
- **1-[*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)]-2-[*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)]-1-(5'-bromoindol-3'-yl)ethane 66b**



N-Hydroxylamine **51b** (423 mg, 0.90 mmol) was dissolved into 5 mL of THF under inert atmosphere. 16 equiv. of ungazed water (0.26 mL, 14.4 mmol) were added, immediately followed by 4 equiv. of a SmI_2 solution in THF (3.6 mmol, 36 mL). The reaction was allowed to stir at room temperature during one hour. It was then quenched by air and then by the addition of a saturated aqueous solution of sodium thiosulfate. The resulting aqueous mixture was extracted three times by EtOAc. Combined organic layers were washed with brine and dried over anhydrous MgSO_4 . After the removal of the solvent, the residue was purified by column chromatography (Eluent: Et_2O /pentane, 1:1). The amine **66b** was obtained as a colorless solid (332 mg, 0.73 mmol).

Yield: 81%. **IR (film):** 3313, 2978, 2932, 2874, 1694, 1513, 1455, 1394, 1369, 1251, 1166 cm^{-1} . **^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz):** $\delta =$ 1.45 (s, 9H, $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_3$), 1.46 (s, 9H, $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_3$), 3.45-3.70 (m, 2H, CH_2), 4.90-5.10 (m, 2H, 2 NHBoc), 5.10-5.20 (br s, 1H, CHN), 6.98 (s, 1H, H indol), 7.21 (dd, $J = 8.6$ and 18.7 Hz, 1H, H indol), 7.24 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, H indol), 7.73 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, CH indol), 8.76 (s, 1H, NHBoc). **^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz):** $\delta =$ 28.4 ($\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_3$), 29.0 ($\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_3$), 45.0 (CH_2), 48.7 (CHN), 79.8 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 112.9 (CH indol), 113.0 (C indol), 121.6 (CH indol), 122.1 (C indol), 122.9 (CH indol), 125.2 (CH indol), 127.5 (C indol), 135.2 (C indol), 156.0 (C=O), 156.6 (C=O). **LRMS (ESI):** $m/z = 476$ and $478 [(M+Na)^+]$. **Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$:** C, 52.87; H, 6.22; N, 9.25. **Found:** C, 52.94; H, 6.43; N, 9.01.

- **1-[*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)]-2-[*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)]-1-(6'-bromoindol-3'-yl)ethane 66c**



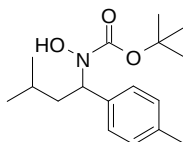
N-Hydroxylamine **51c** (85 mg, 0.18 mmol) was dissolved into 3 mL of THF under inert atmosphere. 16 equiv. of ungazed water (0.05 mL, 2.9 mmol) were added, immediately followed

by 4 equiv. of a SmI_2 solution in THF (0.72 mmol, 7.2 mL). The reaction was allowed to stir at room temperature during one hour. It was then quenched by air, and then by the addition of a saturated aqueous solution of sodium thiosulfate. The resulting aqueous mixture was extracted three times by EtOAc. Combined organic layers were washed with brine and dried over anhydrous MgSO_4 . After the removal of the solvent, the residue was purified by column chromatography (Eluent: Et_2O /pentane, 1:1). The amine **66c** was obtained as a colorless solid (43 mg, 0.095 mmol).

Yield: 53%. **IR (film):** 3316, 2981, 2931, 1701, 1520, 1459, 1393, 1366, 1256, 1168, 1025, 800 cm^{-1} . **^1H NMR (CD_3COCD_3 , 300 MHz):** δ = 1.41 (s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.45-3.65 (m, 2H, CH_2), 5.15 (dd, J = 8.2 and 14.2 Hz, 1H, CHN), 6.09 (br s, 1H, NHBoc), 6.10 (br s, 1H, NHBoc), 7.16 (dd, J = 1.8 and 8.5 Hz, 1H, H indol), 7.35 (dd, J = 0.8 and 2.6 Hz, 1H, H indol), 7.59 (d, J = 1.7 Hz, 1H, H indol), 7.66 (d, J = 6.5 Hz, 1H, H indol). **^{13}C NMR (CD_3COCD_3 , 75.5 MHz):** δ = 28.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 45.6 (CH_2), 48.9 (CHN), 78.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 115.0 (CH indol), 115.4 (C indol), 116.7 (C indol), 121.4 (CH indol), 122.7 (CH indol), 123.9 (CH indol), 126.4 (C indol), 138.5 (C indol), 156.4 (C=O), 157.1 (C=O). **LRMS (ESI):** m/z = 476 and 478 $[(\text{M}+\text{Na})^+]$, 492 and 494 $[(\text{M}+\text{K})^+]$.

Preparation of aromatic *N*-hydroxylamines 57

- 1-[*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-*N*-hydroxyamino]-3-methyl-1-(tolyl)butane **57b**

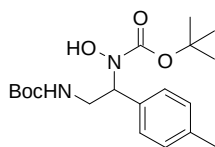


To a solution of sulfone **46d** (100 mg, 0.29 mmol) in toluene (3 mL) and THF (1 mL) at room temperature under inert atmosphere, was added tolylmagnesium bromide (0.45M solution in Et_2O , 1.42 mL, 0.64 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature during 1 hour before being quenched by addition of a saturated aqueous solution of ammonium chloride. The resulting mixture was extracted twice by EtOAc. Combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and the solvents were evaporated. The residue was purified by column chromatography on flash silica gel (Eluent: CH_2Cl_2). The product **57b** was obtained as an oil (69 mg, 0.24 mmol).

Yield: 81%. **IR (film):** 3206, 2955, 2923, 2869, 1687, 1513, 1471, 1456, 1396, 1367, 1258, 1175, 1138, 1093 cm^{-1} . **^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz):** δ = 0.95 (d, J = 6.4 Hz, 6H, 2 CH_3), 1.43 (s, 9H, ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$)), 1.55-1.70 (m, 2H, CH_2), 2.05-2.18 (m, 1H, CH), 2.31 (s, 3H, CH_3), 5.06 (dd, J = 5.8 and 10.1 Hz, 1H, CHN), 7.15-7.25 (m, 2H, H arom), 7.20-7.30 (m, 2H, H arom). **^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz):** δ = 21.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 21.9 (CH_3), 23.0 (CH_3), 24.8 (CH), 28.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 59.9 (CHN), 81.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 127.6 (2 CH arom), 128.9 (2 CH arom), 137.0 (C arom),

137.1 (C arom), 156.6 (C=O). **LRMS (ESI):** $m/z = 316 [(M+Na)^+]$, 609 $[(2M+Na)^+]$. **Anal.** **Calcd for C₁₇H₂₇NO₃:** C, 69.60; H, 9.28; N, 4.78. **Found:** C, 69.65; H, 9.36; N, 4.70.

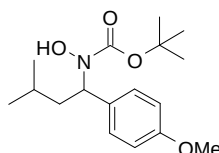
- **1-[*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-*N*-hydroxyamino]-2-[*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)]-1-(tolyl)ethane 57d**



To a solution of sulfone **46g** (100 mg, 0.24 mmol) in toluene (3 mL) and THF (0.5 mL) at room temperature under inert atmosphere was added tolylmagnesium bromide (0.45M solution in Et₂O, 1.71 mL, 0.77 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature during 1 hour before being quenched by addition of a saturated aqueous solution of ammonium chloride. The resulting mixture was extracted twice by EtOAc. Combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and the solvents were evaporated. The residue was purified by column chromatography on flash silica gel (Eluent: CH₂Cl₂). The product **57d** was obtained as a white amorphous solid (54 mg, 0.15 mmol).

Yield: 63%. **IR (film):** 3315, 2977, 2936, 2865, 1700, 1674, 1516, 1393, 1367, 1295, 1254, 1171, 1112 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz):** $\delta = 1.44$ (s, 9H, (CH₃)₃C), 1.46 (s, 9H, (CH₃)₃C), 2.31 (s, 3H, CH₃), 3.15-3.28 (m, 1H, H of CH₂), 3.80-4.00 (m, 1H, H of CH₂), 5.01 (br s, 1H, NHBoc), 5.09 (dd, $J = 3.7$ and 11.1 Hz, 1H, CHN), 7.13 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, H arom), 7.30 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, H arom). **¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz):** $\delta = 21.1$ ((CH₃)), 26.9 (CH₂), 28.3 (2 C(CH₃)₃), 41.5 (CH₂), 61.8 (CHN), 80.6 (C(CH₃)₃), 81.2 (C(CH₃)₃), 127.4 (2 CH arom), 129.1 (2 CH arom), 134.6 (C arom), 137.5 (C arom), 156.5 (C=O), 157.8 (C=O). **LRMS (ESI):** $m/z = 389 [(M+Na)^+]$, 755 $[(2M+Na)^+]$. **Anal. Calcd for C₁₉H₃₀N₂O₅:** C, 62.28; H, 8.26; N, 7.65. **Found:** C, 62.30; H, 8.58; N, 7.40.

- **1-[*N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-*N*-hydroxyamino]-3-methyl-1-(4'-methoxyphenyl)butane 57a**

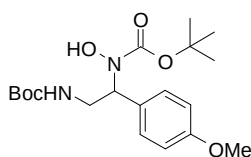


To a solution of sulfone **46d** (100 mg, 0.29 mmol) in toluene (3 mL) and THF (1 mL) at room temperature under inert atmosphere was added *p*-tolylmagnesium bromide (0.51M solution in toluene, 1.25 mL, 0.64 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature during 1 hour before being quenched by addition of a saturated aqueous solution of ammonium chloride.

The resulting mixture was extracted twice by EtOAc. Combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and the solvents were evaporated. The residue was purified by column chromatography on flash silica gel (Eluent: CH₂Cl₂). The product **57a** was obtained as a white amorphous solid (87 mg, 0.28 mmol).

Yield: 97%. **IR (film):** 3208, 2962, 2923, 2869, 1687, 1614, 1513, 1468, 1397, 1367, 1250, 1179, 1134, 1089, 1037, 835 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz):** δ = 0.95 (d, J = 6.4 Hz, 6H, 2 CH₃), 1.44 (s, 9H, (CH₃)₃C), 1.55-1.70 (m, 2H, CH₂), 2.05-2.15 (m, 1H, CH), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 5.04 (dd, J = 5.8 and 9.9 Hz, 1H, CHN), 6.80-6.90 (m, 2H, H arom), 7.35-7.45 (m, 2H, H arom). **¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz):** δ = 22.0 (CH₃), 23.0 (CH₃), 24.8 (CH), 28.3 (C(CH₃)₃), 40.5 (CH₃O), 59.7 (CHN), 81.7 (C(CH₃)₃), 113.6 (2 CH arom), 128.9 (2 CH arom), 132.2 (C arom), 156.6 (C=O), 158.9 (C arom). **LRMS (ESI):** m/z = 309 [(M+H)⁺], 332 [(M+Na)⁺], 348 [(M+K)⁺]. **Anal. Calcd for C₁₇H₂₇NO₄:** C, 66.00; H, 8.80; N, 4.53. **Found:** C, 65.67; H, 9.07; N, 4.28.

- **1-[N-(tert-butoxycarbonyl)-N-hydroxyamino]-2-[N-(tert-butoxycarbonyl)]-1-(4-methoxyphenyl)ethane **57d****



To a solution of sulfone **46g** (100 mg, 0.29 mmol) in toluene (3 mL) and THF (0.5 mL) at room temperature under inert atmosphere was added *p*-tolylmagnesium bromide (0.51M solution in toluene, 1.52 mL, 0.77 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature during 1 hour before being quenched by addition of a saturated aqueous solution of ammonium chloride. The resulting mixture was extracted twice by EtOAc. Combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate and the solvents were evaporated. The residue was purified by column chromatography on flash silica gel (Eluent: CH₂Cl₂). The product **57d** was obtained as a white amorphous solid (61 mg, 0.16 mmol).

Yield: 55%. **IR (film):** 3341, 2977, 2936, 2839, 1696, 1513, 1366, 1292, 1247, 1175, 1116, 1037 cm⁻¹. **¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz):** δ = 1.44 (s, 9H, (CH₃)₃C), 1.46 (s, 9H, (CH₃)₃C), 3.13-3.35 (m, 1H, H of CH₂), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 3.85-4.02 (m, 1H, H of CH₂), 5.01 (br s, 1H, NHBoc), 5.07 (dd, J = 3.8 and 11.4 Hz, 1H, CHN), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H arom), 7.35 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H arom), 7.82 (br s, 1H, OH). **¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz):** δ = 28.3 (2 C(CH₃)₃), 41.5 (CH₂), 55.2 (CH₃O), 61.4 (CHN), 80.6 (C(CH₃)₃), 81.1 (C(CH₃)₃), 113.8 (2 CH arom), 128.8 (2 CH arom), 129.7 (C arom), 159.2 (C=O). **LRMS (ESI):** m/z = 383 [(M+H)⁺], 405 [(M+Na)⁺], 787 [(2M+Na)⁺]. **Anal. Calcd for C₁₉H₃₀N₂O₆:** C, 59.67; H, 7.91; N, 7.33. **Found:** C, 59.58; H, 8.20; N, 7.11.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Références bibliographiques

- ¹ <http://www.marinebiodiversity.ca/fr/what.html>
- ² Grassle, J. F.; Maciolek, N. J. *Amer. Nat.* **1992**, 139, 313.
- ³ Gray, J. S. *Marine Biodiversity: Patterns, treats and conservation needs*. GESAMP reports and studies, **1997**, 62, 24.
- ⁴ http://www.intnet.mu/iels/20dec2000_sand.htm
- ⁵ <http://www.france-chitine.com/util.html>
- ⁶ http://fr.wikipedia.org/wiki/Cycle_biog%C3%A9ochimique
- ⁷ Braekman, J. C.; Daloze, D. *Pure Appl. Chem.* **1986**, 58, 357.
- ⁸ (a) Pawlik, J. R. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1911. (b) Paul, V. J. **1992**: Chemical defences of benthic marine invertebrates, pp. 164-188, in Paul, V. J. (ed.). *Ecological roles of marine natural products*, Comstock publishing, Ithaca, New York.
- ⁹ (a) Dunlap, W. C.; Chalker, B. E. *Coral Reefs* **1986**, 5, 155. (b) Dunlap, W. C.; Chalker, B. E. Oliver, J. K. *J. Exp. Mar. Biol. Ecol.* **1986**, 104, 239.
- ¹⁰ (a) Sullivan, B.; Faulkner, D. J.; Webb, L. *Science* **1983**, 221, 1175. (b) Porter, J. W.; Targett, T. N. *Biol. Bull.* **1988**, 175, 230. (c) Engel, S.; Pawlik, J. R. *Mar. Ecol. Prog. Ser.* **2000**, 207, 273.
- ¹¹ Porter, J. W.; Targett, T. N. *Biol. Bull.* **1988**, 175, 230.
- ¹² Sullivan, B.; Faulkner, D. J.; Webb, L. *Science* **1983**, 221, 1175.
- ¹³ (a) Newbold, R. W.; Jensen, P. R.; Fenical, W.; Pawlik, J. R. *Aquat. Microb. Ecol.* **1999**, 19, 279. (b) Pawlik, J. R. *Oceanogr. Mar. Biol. Annu. Rev.* **1992**, 30, 273. (c) Davis, A. R.; Wright, A. E. *Mar. Biol.* **1989**, 102, 491.
- ¹⁴ (a) Henrikson, A. A.; Pawlik, J. R. *J. Exp. Mar. Biol. Ecol.* **1995**, 194, 157. (b) Henrikson, A. A.; Pawlik, J. R. *Biofouling* **1996**, 12, 245.
- ¹⁵ Bartel, D.; Volfrath, B. *Oecologia* **1989**, 78, 357.
- ¹⁶ Beker, J. H.; Orr, D. R. *J. Ecol.* **1986**, 74, 155.
- ¹⁷ Pawlik, J. R. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1911. (b) Chanas, B.; Pawlic, J. R.; Lindel, T.; Fenical, W. *J. Exp. Mar. Biol. Ecol.* 1996, 208, 185. (c) McClintock, J. B. *J. Chem. Ecol.* **1997**, 23, 1607. (d) Wilson, D. L.; Puyana, M.; Fenical, W.; Pawlik, J. R. *J. Chem. Ecol.* **1999**, 25, 2811. (e) Waddell, B.; Pawlik, J. R. *Mar. Ecol. Prog. Ser.* **2000**, **195**, 125. (f) Waddell, B.; Pawlik, J. R. *Mar. Ecol. Prog. Ser.* **2000**, 195, 133.
- ¹⁸ Faulkner, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **1984**, 1, 551.
- ¹⁹ (a) Bakus, G. J.; Green, G. *Science* **1974**, 185, 951. (b) Bakus, G. J. *Science*, **1981**, 211, 497.
- ²⁰ Haslam, E. *Nat. Prod. Rep.* **1986**, 5, 155.
- ²¹ Anon *Herbalgram* **1998**, 33.
- ²² Newman, D. J.; Cragg, G. M.; Snader, K. M. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, 17, 215.
- ²³ J. Fleurentin et al (eds), 1991, *Ethnopharmacologie. Sources, méthodes, objectifs*, Paris-Metz, Orstom Eds - SFE, 26-39. Voir <http://www.ethnopharmacologia.org>
- ²⁴ Bergmann, W.; Feeney, R. *J. Org. Chem.* **1951**, 16, 981.
- ²⁵ Weinheimer, A. J.; Spraggins, R. L. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 15, 5185.
- ²⁶ Faulkner, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, 19, 1.
- ²⁷ Faulkner, D. J. *Chem. in Brit.* **2005**, 680.

- ²⁸ Par exemple: (a) Capon, R. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4, 633. (b) Newman, D. J.; Cragg, G. M.; Snader, K.M. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, 17, 215. (c) Mayer, A. M. S.; Hamann, M. T. *Marine Biotechnology* **2004**, 6, 37.
- ²⁹ Pour de bonnes revues sur les médicaments en phases de tests avancés, voir: (a) Donia, M.; Hamann, M. T. *Lancet Infect. Dis.* **2003**, 3, 338. (b) Haefner, B. *Drug Discovery Today* **2003**, 8, 536. (c) Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 1216. (d) Mayer, A. M. S.; Gustafson, K. R. *Eur. J. Canc.* **2004**, 40, 2676.
- ³⁰ Rinehart, K. L. *Med. Drug Rev.* **2000**, 1.
- ³¹ Kayser, O.; Kiderlen, A. F.; Croft, S. L. *Parasitic Res.* **2002**, 90, S55.
- ³² El-Sayed, K. A.; Bartizel, P.; Shen, X.; Perry, T. L.; Zjawiony, J. K.; Hamann, M. T. *Tetrahedron* **2000**, 56, 949.
- ³³ Gochfeld, D. J.; El Sayed, K. A.; Hu, J. F.; Bartyzel, P.; Dunbar, D. C.; Wilkins, S. P.; Zjawiony, J. K.; Schinazi, R.F.; Wirtz, S. S.; Tharnish, P. M.; Hamann, M. T. *Mini-Rev. Med. Chem.*, **2003**, 3, 401.
- ³⁴ Dumdey, E. J.; Blunt, J. W.; Munro, M. H. G.; Battershill, C. N.; Page, M. J. In: *Sponge Sciences; Multidisciplinary Perspectives*, Watanabe, Y.; Fusetani, N., eds., Tokyo, Springer-Verlag, pp 353.
- ³⁵ Faulkner, D. J.; Unson, M. D.; Bewgley, C. A. *Pure Appl. Chem.* **1994**, 66, 1983.
- ³⁶ Green, G. *Mar. Biol.* **1977**, 40, 207.
- ³⁷ (a) Braekman, J. C.; Daloze, D. Moussiaux, B.; Stoller, C.; Deneubourg, F. *Pure Appl. Chem.* **1989**, 61, 509. (b) Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Munro, M. H. G.; Northcote, P. T.; Prinsep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, 22, 15 et tous les articles de cette série. (c) Proksch, P.; Ebel, R.; Edrada, R. A.; Wray, V.; Steube, K. *Sponges (Porifera)*, **2003**, 117.
- ³⁸ Garson, M. J. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1699.
- ³⁹ Pour quelques exemples, voir: (a) Wilson, D. L.; Puyana, M.; Fenical, W.; Pawlik, J. R. *J. Chem. Ecol.* **1999**, 25, 2811. (b) McClintock, J. B. *J. Chem. Ecol.* **1997**, 23, 1607. (c) Pawlick, J. R.; McFall, G.; Zea, S. *J. Chem. Ecol.* **2002**, 28, 1103. (d) Pawlik, J. R.; Kernan, M. R.; Molinski, T. F.; Harper, M. K.; Faulkner, D. J. *J. Exp. Mar. Biol. Ecol.* **1988**, 119, 11.
- ⁴⁰ Sjögren, M.; Göransson, U.; Johnson, A. L.; Dahlström, M.; Andersson, R.; Bergman, J.; Jonsson, P. R.; Bohlin, L. *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 368.
- ⁴¹ Green, K. M.; Russell, B. D.; Clarck, R. J.; Jones, M. K.; Garson, M. J.; Skilleter, G. A.; Degnan, B. M. *Mar. Biol.* **2002**, 140, 355.
- ⁴² Lippert, H.; Iken, K.; Volk, C.; Köck, M.; Rachor, E. *J. Exp. Mar. Biol. Ecol.* **2004**, 310, 131.
- ⁴³ Sipkema, D.; Franssen, M. C. R.; Osinga, R.; Tramper, J. Wijffels, R. H. *Mar. Biotechnol.* **2005**, 7, 142.
- ⁴⁴ Ter Haar, E.; Kowalski, R. J.; Hamel, E.; Lin, C. M.; Longley, R. E.; Gunaseraka, S. P.; Rosenkranz, H. S.; Day, B. W. *Biochemistry* **1996**, 35, 243.
- ⁴⁵ Gunaseraka, S. P.; Gunaseraka, M.; Longley, R. E.; Schulte, G. K. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4912 (corrections **1991**, 56, 1346).
- ⁴⁶ Gunaseraka, S. P.; Paul, G. K.; Longley, R. E.; Isbrucker, R. A.; Pomponi, S. A. *J. Nat. Prod.* **2002**, 65, 1643.
- ⁴⁷ Kato, Y.; Fusetani, N.; Matsunaga, S.; Hashimoto, K.; Fujita, S.; Furuya, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2780.
- ⁴⁸ Edrada, R. A.; Ebel, R.; Supriyono, A.; Wray, V.; Shupp, P.; Steube, K.; van Soest, R.; Proksch, P. *J. Nat. Prod.* **2002**, 65, 1168.
- ⁴⁹ Bewley, C. A.; Faulkner, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2162.
- ⁵⁰ McCready, T. L.; Islam, B. F.; Schmitz, F.J.; Luu, H. A.; Dawson, J. F.; Holmes, C. F. *J. Biol. Chem.* **2000**, 275, 4192.
- ⁵¹ Gribble, G. W. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, 28, 335.

- ⁵² Faulkner, D. J. International Symposium on the chemistry and applications of bromine compounds, **1988**, *1*, 121-144.
- ⁵³ Butler, A.; Walker, J. V. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1937.
- ⁵⁴ (a) Butler, A.; Carter-Franklin, J. N. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 180. (b) Butler, A. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1998**, *2*, 279. (c) Carter-Franklin, J. N., Butler, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15060.
- ⁵⁵ Hager, L. P.; Morris, D. R.; Brown, F. S.; Eberwein, H. *J. Biol. Chem.* **1966**, *261*, 1769.
- ⁵⁶ <http://ead.univ-angers.fr/~jaspard/Page2/COURS/4EnzymologieLicence/4DeuxSUBSTRATS/1Cours2SUBSTRATS.htm>
- ⁵⁷ Dewick, P. M. "Medicinal Natural Products", Wiley - London, **2002**.
- ⁵⁸ Shertzer, H. G.; Senft, A. P. *Drug metabolism and Drug Interactions* **2000**, *17*, 159.
- ⁵⁹ (a) Sundberg, R. J.; "The Chemistry of Indoles", Academic Press New-York - London, **1970**. (b) Thiébot, M.-H.; Hamon, M. *Pour la Science* **1996**, *221*, 82.
- ⁶⁰ Dewick, P. M. "Medicinal Natural Product", Wiley - London, **2002**. Kirkiacharian, S., "Guide de Chimie Thérapeutique", Ellipses, **1996**.
- ⁶¹ Guénard, D.; Guéritte, F.; Potier, P. *Actualité Chimique*, **2003**, 4-5, 89.
- ⁶² Eicher, T.; Hauptmann, S. "The Chemistry of Heterocycles", Georg Thieme Verlag Stuttgart - New-York, **1995**, 99.
- ⁶³ Alvarez, M.; Salas, M. *Heterocycles* **1991**, *32*, 1391.
- ⁶⁴ Kobayashi, J.; Murayama, T.; Ishibashi, M.; Kosuge, S.; Takamatsu, M.; Ohizumi, Y.; Kobayashi, H.; Ohta, T.; Nozoe, S.; Sasaki, T. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7799.
- ⁶⁵ Gul, W.; Hamman, M. T. *Life Science* **2005**, *78*, 442.
- ⁶⁶ (a) Nishizuka, Y. *Nature* **1984**, *308*, 693. (b) Nishizuka, Y. *Science* **1986**, *233*, 305. (c) Nishizuka, Y. *Nature* **1988**, *334*, 661. (d) Stewart, A. F.; Schultz, G. *Cell* **1987**, *50*, 1109. (e) Wu, H. Y.; Shyy, S. H.; Wang, J. C.; Liu, L. F. *Cell* **1988**, *53*, 433. (f) Merino, A.; Madden, K. R.; Lane, W. S.; Champoux, J. J.; Deinberg, D. *Nature* **1993**, *365*, 227. (g) Jiang, B.; Xiong, W.-N.; Yang, C.-G.; Jiang, H.-L.; Cheng, F.; Chen, K.-X. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2275. (h) Aygün, A.; Pindur, U. *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 1113.
- ⁶⁷ Fahy, E.; Potts, B. C. M.; Faulkner, D. J. *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 564.
- ⁶⁸ Pour une page web sur la classification des animaux, voir: http://annual.sp2000.org/2005/0,1241647,1246181,1246188,1246198,1246201,2400821-2400821-browse_taxa.html
- ⁶⁹ Sakemi, S.; Sun, H. H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4307.
- ⁷⁰ Cohen, J.; Paul, G. K.; Gunasekera, S. P.; Longley R. E.; Pomponi, S. A. *Pharm. Biol.* **2004**, *42*, 59.
- ⁷¹ Une récente revue reprend presque toute la littérature sur les alcaloïdes de type bis(indole), à savoir les topsentines, les nortopsentines, les hamacanthines et les dragmacidines: Yang, C.-G.; Huang, H.; Jiang, B. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 1691.
- ⁷² D'après Shin,^{75e} *Spongosorites genitrix* est la même éponge marine que *Topsentia genitrix*. De plus, d'après Breakman,⁷³ les éponges de l'ordre des *Halichondrida* posent problème d'un point de vue taxonomique.
- ⁷³ Bartik, K.; Braekman, J.-C.; Daloze, D.; Stoller, C.; Huysecom, J.; Vandevyver, G.; Ottinger, R. *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 2118.
- ⁷⁴ Tsujii, S.; Rinehart, K. L.; Gunasekera, S. P.; Kashman, Y.; Cross, S. S.; Lui, M. S.; Pomponi, S. A.; Diaz, M. *C. J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5446.

- ⁷⁵ (a) Braekman, J. C.; Daloze, D.; Moussiaux, B.; Stoller, C. *Pure Appl. Chem.* **1989**, *61*, 509. (b) Morris, S. A.; Andersen, R. J. *Can. J. Chem.* **1989**, *67*, 677. (c) Morris, S. A.; Andersen, R. J. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 715. (d) Murray, L. M.; Lim, T. K.; Hooper, J. N. A.; Capon, R. J. *Aust. J. Chem.* **1995**, *48*, 2053. (e) Shin, J.; Seo, Y.; Cho, K. W.; Rho, J.-R.; Sim, C. J. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 647. (f) Casapullo, A.; Bifulco, G.; Bruno, I.; Riccio, R. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 447.
- ⁷⁶ Bao, B.; Sun, Q.; Yao, X.; Hong, J.; Lee, C.-O.; Ya Sim, C.; Sik Im, K.; Jung, J. H. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 711.
- ⁷⁷ Phife, D. W.; Ramos, R. A.; Feng, M.; King, I.; Gunaseraka, S. P.; Wright, A.; Patel, M.; Pachter, J. A.; Coval, S. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 2103.
- ⁷⁸ (a) Gunasekera, S. P.; Cross, S. S.; Kashman Y.; Lui M. S. Eur. Patent 272 810, **1988**; *Chem. Abstr.* **1988**, *109*, 129417q. (b) Gunasekera, S. P.; Cross, S. S. Eur. Patent 304 157, **1989**; *Chem. Abstr.* **1989**, *111*, 160196g. (c) Gunasekera, S. P.; Cross, S. S.; Kashman, Y.; Lui, M. S.; Rinehart, K. L.; Tsujii, S. U.S. Patent 4 866 084, **1989**; *Chem. Abstr.* **1990**, *112*, 185775d. (d) Sun, H. H., Sakemi, S.; Gunasekera, S.; Kashman, Y.; Lui, M.; Burres, N.; McCarthy, P. U.S. Patent 4 970 226, 1990; *Chem. Abstr.* 1991, *115*, 35701z. (e) McConnell, O. J.; Saucy, G.; Jacobs, R. U.S. Patent 5 290 777, 1994; *Chem. Abstr.* 1994, *120*, 236178m. (f) McConnell, O. J.; Saucy, G.; Jacobs, R. Gunaseraka, S.P. U.S. Patent 5 290 777, 1995.
- ⁷⁹ Braekman, J. C.; Daloze, D.; Stoller, C. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1987**, *96*, 809.
- ⁸⁰ Koga, M.; Anselme, J. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 52. (b) Koga, M.; Stamegna, A. P.; Burke, D. J.; Anselme, J. P. *J. Chem. Educ.* **1977**, *54*, 111.
- ⁸¹ Achab, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5503.
- ⁸² Kawasaki, I.; Katsuma, H.; Nakayama, Y.; Yamashita, M.; Ohta, S. *Heterocycles* **1998**, *48*, 1887.
- ⁸³ Kawasaki, I.; Katsuma, H.; Nakayama, Y.; Yamashita, M.; Ohta, S. *Heterocyclic Commun.* **1996**, *2*, 189.
- ⁸⁴ Mikaye, F. Y.; Yakushijin, K.; Horne, D. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2121.
- ⁸⁵ Sakemi, S.; Sun, H. H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4304.
- ⁸⁶ Kawasaki, I.; Yamashita, M.; Ohta, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2085.
- ⁸⁷ Kawasaki, I.; Yamashita, M.; Ohta, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 1831.
- ⁸⁸ Moody C. J.; Roffey, J. R. A. *ARKIVOC* **2000**, 3 393; *Chem. Abstr.* **2001**, *134*, 71748.
- ⁸⁹ Fresnada, P. M.; Molina, P.; Sanz, M. A. *Synlett* **2001**, 218.
- ⁹⁰ Gunasekera, S. P.; McCarthy, P. J.; Kelly-Borges, M. *J. Nat. Prod.* 1994, *57*, 1437. (b) Oh, K. B.; Mar, W.; Kim, S.; Kim, J.-Y.; Oh, M.-N.; Kim, J.-G.; Shin, D.; Sim, C. J.; Shin, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4927.
- ⁹¹ Bao, B.; Sun, Q.; Yao, X.; Hong, J.; Lee, C.-O.; Ya Sim, C.; Sik Im, K.; Jung, J. H. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 711.
- ⁹² Casapullo, A.; Bifulco, G.; Bruno, I.; Riccio, R. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 447.
- ⁹³ Yang, C.-G.; Wang, J.; Tang, X.-X.; Jiang, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 383.
- ⁹⁴ Jiang, B.; Yang, C.-G.; Wang, J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4865.
- ⁹⁵ Jiang, B.; Yang, C.-G.; Wang, J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1396.
- ⁹⁶ Kolb, H. C.; Van Nieuwehnze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483.
- ⁹⁷ (a) Li, G.; Angert, H. H.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2813. (b) Reddy, K. L.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1207. (c) Reddy, K. L.; Dress, K. R.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3667.
- ⁹⁸ Kawasaki, T.; Kouko, T.; Totsuka, H.; Hiramatsu, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8849.
- ⁹⁹ Kouko, T.; Matsumura, K.; Kawasaki, T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2309.
- ¹⁰⁰ Mikaye, F. M., Yakushijin, K.; Horne, D. A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 941.

- ¹⁰¹ <http://fr.wikipedia.org/wiki/indole>
- ¹⁰² Chimie Organique Hétérocyclique, René Milcent, EDP Sciences, **2003**.
- ¹⁰³ (a) Noland, W. E.; Smith, L. R.; Johnson, D. C. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2262. (b) Noland, W. E.; Smith, L. R.; Rush, K. R. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 3457.
- ¹⁰⁴ Piers, K.; Meimaraglou, C.; Jardine, R. V.; Brown, R. K. *Can. J. Chem.* **1963**, *41*, 2399.
- ¹⁰⁵ Pour une revue récente sur les réactions de Friedel et Crafts et les indoles, voir : Bandini, M.; Melloni, M. Umani-Ronchi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 550 et références citées.
- ¹⁰⁶ Saxton, J. E. *J. Chem. Soc.* **1955**, 2581.
- ¹⁰⁷ (a) Leete, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 6023. (b) Leete, E.; Marion, L. *Can. J. Chem.* **1953**, *31*, 775.
- ¹⁰⁸ Blicke, F. F. *Org. Reactions* **1941**, *1*, 303.
- ¹⁰⁹ Kühn, H.; Stein, O. *Chem. Ber.* **1937**, *70*, 567.
- ¹¹⁰ Heydari, A.; Tavakol, H.; Aslanzadeh, S.; Azarnia, J.; Ahmadi, N. A. *Synthesis* **2005**, 622.
- ¹¹¹ Voir, par exemple: Sakai, N.; Hirasawa, M.; Hamajima, M.; Konakahara, T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 483.
- ¹¹² Carter, C.; Flechter, S.; Nelson, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1995.
- ¹¹³ Shigemitsu, T.; Rikimaru, K.; Endo, A.; Shimamoto, K.; Kan, T.; Fukuyama, T. *Synthesis* **2004**, 909.
- ¹¹⁴ Ke, B.; Qin, Y.; He, Q.; Huang, Z.; Wang, F. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1751.
- ¹¹⁵ Heydari, A.; Tavakol, H.; Aslanzadeh, S.; Azarnia, J.; Ahmadi, N. A. *Synthesis* **2005**, 627.
- ¹¹⁶ Banerji, A.; Mukhopadhyay, A. K. *Indian J. Chem.* **1982**, *21B*, 239.
- ¹¹⁷ (a) Chalaye-Mauger, H.; Denis, J.-N.; Averbuch-Pouchot, M.-T.; Vallée, Y. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 791. (b) Denis, J.-N.; Mauger, H.; Vallée, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8515.
- ¹¹⁸ Par exemple: Société Boehringer Mannheim Italia S. P. A., brevet européen EP 0.887.348. A1 (30.12.1998); Appl. 97.11.0336 (25.06.1997) et Jacobs, R. S.; Pomponi, S.; Gunaseraka, S. P.; Wright, A., (Harbor Branch Oceanographic Institution, Inc.), WO00/02857 (20.01.2000), US Appl. 60/091.991 (08.07.1998).
- ¹¹⁹ Mauger-Chalaye H., Thèse de l'Université Joseph Fourier, Grenoble I, **1999**.
- ¹²⁰ (a) Murahashi, S.-I.; Koder, Y. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4633. (b) Koder, Y.; Watanabe, S.; Imada, Y.; Murahashi, S.-I. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*, 2542.
- ¹²¹ Weinhardt, K.; Beard, C. C.; Dvorak, C.; Marx, M.; Patterson, J.; Roszkowski, A.; Schuler, M.; Unger, S. H.; Wagner, P. J.; Wallach, M. B. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 616.
- ¹²² Toja, E.; Selva, D.; Schiatti, P. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 610.
- ¹²³ Magnus, P.; McIver, E. G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 831.
- ¹²⁴ Hamada, Y.; Shibata, M.; Sugiura, T.; Kato, S.; Shioiri, T. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1252.
- ¹²⁵ Dubowchik, G. M.; Padilla, L.; Edinger, K.; Firestone, R. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4676.
- ¹²⁶ Kosower, F.; Wu, G.-S. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 633.
- ¹²⁷ Tavares, F.; Meyers, A. I. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6803.
- ¹²⁸ Horiuchi, A.; Fukunishi, M.; Kajita, M.; Yamaguchi, A.; Kiyomiya, H.; Kiji, S. *Chem. Lett.* **1991**, 1921.
- ¹²⁹ Dondoni, A.; Franco, S.; Junquera, F.; Merchan, F.; Merino, P.; Tejero, T. *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 2537.
- ¹³⁰ Myers, M. C.; Pokorski, J. K.; Appella, D. H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4699.
- ¹³¹ Pour la synthèse de l'amide de Weinreb: Rohnwedder B., Thèse de doctorat, Université de Lausanne (Suisse), **1997**. Pour la réduction par LiAlH₄: (a) Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815. (b) Fehrentz, J.-A.; Castro, B. *Synthesis* **1983**, 676.
- ¹³² Zvilichovsky, G.; Heller L. *Synthesis* **1972**, 563.

- ¹³³ Borch, R. F.; Berstein, M. D.; Durst, H. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2897.
- ¹³⁴ (a) Moyer, M. P.; Shiurba, J. F.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 5106. (b) Maehr, H.; Smallheer, J. M. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 1752. (c) Batcho, A. D.; Leimgruber, W. *Org. Synth.* **1984**, 63, 214.
- ¹³⁵ Merino, P.; Lanaspa, A.; Merchan, F. L.; Tejero, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 2381.
- ¹³⁶ Lawson, W. B.; Patchornik, A.; Witkop, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 5918.
- ¹³⁷ Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed.; Wiley: New York, **1999**.
- ¹³⁸ Dagoneau, C.; Denis, J.-N.; Vallée, Y. *Synlett* **1999**, 602.
- ¹³⁹ Lemaire-Audare, S.; Savignac, M.; Dupuis, C.; Genêt, J.-P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1995**, 132, 1157.
- ¹⁴⁰ Er-Rhaimini, A.; Mohsinaly, N.; Mornet, R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5757.
- ¹⁴¹ « Protective Groups in Organic Synthesis », Greene, T.W.; Wuts P.G.M., 3^d edition, John Wiley & Sons, Inc, **1999**, p 583 et Hanson, R. W.; Law, H. D. *J. Chem. Soc.* **1965**, 7225.
- ¹⁴² Afonso, C. A. M. *Synth. Commun.* **1998**, 28, 261.
- ¹⁴³ Trost, B. M. *Science* **1991**, 254, 1471.
- ¹⁴⁴ Patchornik, A.; Amit, B.; Woodward, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 6333.
- ¹⁴⁵ (a) Bochet, C. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1* **2002**, 125. (b) Bochet, C. G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6341.
- ¹⁴⁶ Basha, A.; Ratajczyk, J. D.; Brooks, D. W. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3783.
- ¹⁴⁷ Merino, P. In *Science of Synthesis*; Padwa, A.; Ed.; Georg Thieme Verlag: KG, **2004**, Vol. 27, Chapter 13, pp 511.
- ¹⁴⁸ Murahashi, S.-I.; Mitsui, H.; Shiota, T.; Tsuda, T.; Watanabe, S. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1736.
- ¹⁴⁹ Murahashi, S.-I.; Shiota, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6469.
- ¹⁵⁰ Goti, A.; Nanelli, L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6025.
- ¹⁵¹ Marcantoni, E.; Petrini, M.; Polimanti, O. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3561.
- ¹⁵² Christensen, D.; Jorgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 126.
- ¹⁵³ Perrocheau, J.; Carrie, R. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1995**, 104, 463.
- ¹⁵⁴ (a) Cicchi, S.; Goti, A.; Brandi, A. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4743. (b) Goti, A.; Cacciarini, M.; Cardona, F.; Brandi, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2853.
- ¹⁵⁵ Cicchi, S.; Marradi, M.; Goti, A.; Brandi, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6503.
- ¹⁵⁶ Cicchi, S.; Corsi, M.; Goti, A. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7243.
- ¹⁵⁷ Goti, A.; Desarlo, F.; Romani, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6571.
- ¹⁵⁸ Tokuyama, H.; Kuboyama, T.; Amano, A.; Yamashita, T.; Fukuyama, T. *Synthesis* **2000**, 1299.
- ¹⁵⁹ (a) Stang, P. J.; Zhdankin, V. V. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1123. (b) Kita, Y.; Takada, T.; Tohma, H. *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 627. (c) Varvoglis, A. *Tetrahedron* **1997**, 53, 1179; A. Varvoglis, *Hypervalent Iodine in Organic Synthesis*, Academic Press, San Diego, **1997**. (d) Pelter, A.; Ward, R. S. *Tetrahedron* **2001**, 57, 273. (e) Tohma, H.; Morioka, H.; Takizawa, S.; Arisawa, M.; Kita, Y. *Tetrahedron* **2001**, 57, 345.
- ¹⁶⁰ (a) Nicolaou, K. C.; Montagnon, T.; Baran, P. S.; Zhong, Y.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2245. (b) Nicolaou, K. C.; Baran, P. S.; Zhong, Y.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 3183.
- ¹⁶¹ Nicolaou, K. C.; Mathison, C. J. N.; Montagnon, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5192.
- ¹⁶² (a) Shaw, K. N. F.; McMillan, A.; Gudmundson, A. G.; Armstrong, M. D. *J. Org. Chem.* **1958**, 23, 1171. (b) Hashem, Md. A.; Sultana, I.; Hai, Md. A. *Indian J. Chem., Sect. B* **1999**, 38, 789. (c) Kuivila, H. G. *J. Org. Chem.* **1960**, 25, 284. (c) Garg, N. K.; Sarpong, R.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13179.

- ¹⁶³ Andrieu, L.; Bitoun, J.; Fatome, M.; Granger, R.; Robbe, Y.; Terol, A. *Eur. J. Med. Chem., Chim. Ther.* **1974**, *9*, 449.
- ¹⁶⁴ (a) Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2523. (b) Ladziata, U.; Zhdankin, V. V. *ARKIVOC* **2006**, 26.
- ¹⁶⁵ Hartman, C.; Meyer, V. *Ber. Dtsch. Ges.* **1893**, *26*, 1727.
- ¹⁶⁶ (a) Frigero, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537. (b) Dess, B. D.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155.
- ¹⁶⁷ Frigerio, M.; Santagostino, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8019.
- ¹⁶⁸ (a) Nicolaou, K. C.; Zhong, Y.-L.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7596. (b) Nicolaou, K. C.; Montagnon, T.; Baran, P. S. *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1035; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 993. (c) Nicolaou, K. C.; Gray, D. L. F.; Montagnon, T.; Harrison, S. T. *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1038; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 996.
- ¹⁶⁹ Wu, Y.; Huang, J.-H.; Hu, Q.; Tang, C.-J.; Li, L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2141.
- ¹⁷⁰ (a) De Munari, S.; Frigerio, M.; Santagostino, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9272. (b) Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537.
- ¹⁷¹ Hung, R. R.; Straub, J. A.; Whitesides, G. M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3849.
- ¹⁷² (a) Baker, A. D.; Baldwin, J. E.; Kelly, D. P.; Debernardis, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1969**, 344. (b) Reamer, R. A.; Slettinger, M.; Shinkai, I. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3447. (c) De Sarlo, F.; Brandi, A.; Mascagni, P. *Synthesis* **1981**, 561. (d) De Sarlo, F. *Chim. Ind. (Milano)* **1964**, 311. (e) Bidgeli, M. A.; Pritchard, R. G. *Acta Cryst.* **1987**, *C43*, 2027. (f) Padwa, A.; Wong, G. S. K. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3125. (g) Utinger, C. E.; Regenass, F. A. *Helv. Chim. Acta* **1954**, *37*, 1892. (h) Kliegel, W. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 2627. (i) Aurich, H. A.; Hahn, K. *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 2769.
- ¹⁷³ (a) *Comprehensive Organic Synthesis*; Heathcock, C. H., Ed.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 2. (b) Bloch, R. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1407. (c) Kobayashi, S.; Ishitani, H. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069.
- ¹⁷⁴ (a) Patel, S. J.; Jamison, T. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 1364. (b) Badorrey, R.; Cativiela, C.; Diaz-de-Villegas, M. D.; Diez, R.; Galvez, J. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3763.
- ¹⁷⁵ Zhang, J.; Wei, C.; Li, C.-J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5731.
- ¹⁷⁶ (a) Trost, B. M.; Marrs, C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6468. (b) Weinreb, S. M. *Top. Curr. Chem.* **1997**, *190*, 131. (c) Sisko, J.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 393. (d) Murry, J. A.; Frantz, D. E.; Soheili, A.; Tillyer, R.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9696. (e) Chemla, F.; Hebbe, V.; Normant, J.-F. *Synthesis* **2000**, 75. (f) Mecozzi, T.; Petrini, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2709. (g) Mecozzi, T.; Petrini, M. *Synlett* **2000**, 73. (h) Ballini, R.; Petrini, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4449. (i) Lee, K. Y.; Lee, C. G.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1231.
- ¹⁷⁷ Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed.; Wiley: New York, 1999.
- ¹⁷⁸ (a) Giri, N.; Petrini, M.; Profeta, R. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7303. (b) Foresti, E.; Palmieri, G.; Petrini, M.; Profeta, R. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 4275. (c) Kanazawa, A. M.; Denis, J.-N.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1238. (d) Mecozzi, T.; Petrini, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8970. (e) Petrini, M.; Profeta, R.; Righi, P. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4530. (f) Marcantoni, E.; Mecozzi, T.; Petrini, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2989. (g) Banphavichit, V.; Chaleawlertumpon, S.; Bhanthumnavin, W.; Vilaivan, T. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 3147. (h) Mecozzi, T.; Petrini, M.; Profeta, R. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8264. (i) Wenzel, A. G.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12964. (j) Klepacz, A.; Zwierzak, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1079.

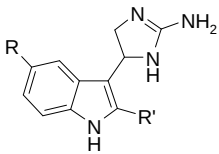
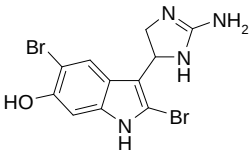
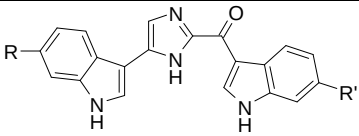
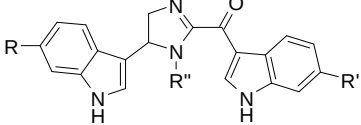
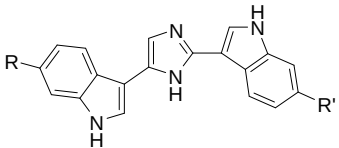
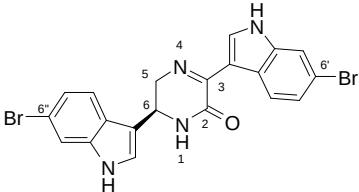
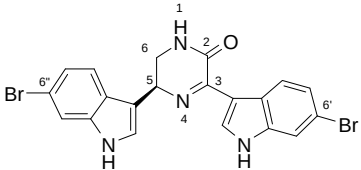
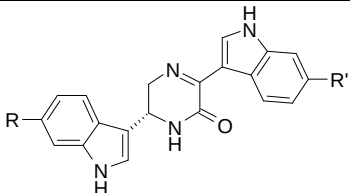
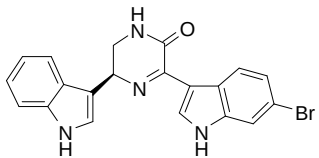
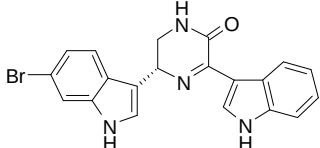
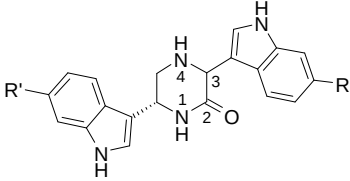
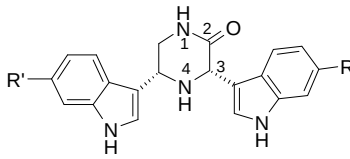
- ¹⁷⁹ (a) Ellman, J. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 984. (b) Viso, A.; Fernandez de la Pradilla, R.; Lopez-Rodriguez, M. L.; Garcia, A.; Alonso, M. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1542.
- ¹⁸⁰ (a) Speckamp, W. N.; Moolenaar M. J. *Tetrahedron* **2000**, 56, 3817. (b) Maryanoff, B. E.; Zhang, H.-C.; Cohen, J. H.; Turchi, I. J.; Maryanoff, C. A. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 1431.
- ¹⁸¹ (a) Merino, P. C. R. *Chimie* **2005**, 8. (b) Lombardo, M.; Trombini, C. *Synthesis* **2000**, 759. (c) Merino, P.; Franco, S.; Merchan, F. L.; Tejero, T. *Synlett* **2000**, 442.
- ¹⁸² (a) Vasella, A. *Helv. Chim. Acta.* **1977**, 60, 1273. (b) Basha, A.; Henry, R.; McLaughlin, M. A.; Ratajczyk, J. D.; Wittenberger, S. J. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6103.
- ¹⁸³ Pour des additions nucléophiles sur des nitrones porteuses d'un dérivé de sucre, voir: (a) Huber, R.; Knierzinger, A.; Obrecht, J. P.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68, 1730. (b) Huber, R.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1987**, 70, 1461. (c) Lantos, I.; Flisak, J.; Liu, L.; Matsuoka, R.; Mendelson, W.; Stevenson, D.; Tubman, K.; Tucker, L.; Zhang, W. Y.; Adams, J.; Sorenson, M.; Garigipati, R.; Erhardt, K.; Ross, S. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5385. (d) Rohloff, J. C.; Alfredson, T. V.; Schwartz, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1011. (e) Mancini, F.; Piazza, M. G.; Trombini, C. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4246. (f) Tronchet, J. M. J.; Balkadjian, M.; Zosimo-Landolfo, G.; Barbalat-Rey, F.; Lichtle, P.; Ricca, A.; Komaromi, I.; Bernardinelli, G.; Geoffroy, M. *J. Carbohydr. Chem.* **1995**, 14, 17.
- ¹⁸⁴ Merino, P. In *Science of Synthesis*; Padwa, A.; Ed.; Georg Thieme Verlag: KG, **2004**, Vol. 27, Chapter 13, pp 511.
- ¹⁸⁵ (a) Kupfer, R.; Meier, S.; Würtwein, E.-U. *Synthesis* **1984**, 688. (b) Vidal, J.; Drouin, J.; Collet, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 435. (c) Vidal, J.; Guy, L.; Stérin, S.; Collet, A. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4791.
- ¹⁸⁶ Petrini, M. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 3949.
- ¹⁸⁷ Rawson, G.; Engberts, J. B. F. N. *Tetrahedron* **1970**, 26, 5653.
- ¹⁸⁸ Ce réactif est commercial, mais cher. Sa préparation est décrite, mais il s'est avéré impossible de reproduire le mode opératoire décrit.
- ¹⁸⁹ Guinchard, X.; Vallée, Y.; Denis, J.-N. *Org. Lett.* **2005**, 23, 5147.
- ¹⁹⁰ (a) Tuffariello, J. J., In *Cycloaddition Chemistry*, Padwa, A., Ed.; Wiley: New York, (1984); Vol. 2, p 83. (b) Breuer, E., In *Nitrones, Nitronates and Nitroxides*, Patai, S.; Rappoport, Z., Eds.; Wiley: Chichester, **1989**; p 245.
- ¹⁹¹ Pour des revues générales, voir: (a) Confalone, P. N.; Huie, E. M. *Org. React.* **1988**, 36, 1. (b) Frederickson, M. *Tetrahedron* **1997**, 53, 403. (c) Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 863. (d) Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2000**, 1449. (e) Adams, J. P.; Paterson, J. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3695. (f) Bates, R. W.; Sa-Ei, K. *Tetrahedron* **2002**, 58, 5957. (g) Adams, J. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2586.
- ¹⁹² (a) Smith, L. I. *Chem. Rev.* **1937**, 23, 193. (b) Hamer, J.; Macaluso, A. *Chem. Rev.* **1964**, 64, 473. (c) Torssell, K. B. G., *Nitrile Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis*, VCH:Weinheim, Germany, (1988).
- ¹⁹³ (a) Dagoneau, C.; Denis, J.-N.; Vallée, Y. *Synlett* **1999**, 602. (b) Patel, S. K.; Py, S.; Pandya, S. U.; Chavant, P.-Y.; Vallée, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 525. (c) Denis, J.-N.; Tchertchian, S.; Tomassini, A.; Vallée, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5503.
- ¹⁹⁴ (a) Merino, P.; Franco, F. L.; Merchan, P.; Tejero, T. *Synlett* **2000**, 442. (b) Lombardo, M.; Trombini, C. *Synthesis* **2000**, 759.
- ¹⁹⁵ Dagoneau, C.; Tomassini, A.; Denis, J.-N.; Vallée, Y. *Synthesis* **2001**, 1, 150.
- ¹⁹⁶ Patel, S. K.; Murat, K.; Py, S.; Vallée, Y. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4081.
- ¹⁹⁷ Hanessian, S.; Bayrakdarian, M.; Luo, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4716.

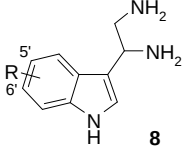
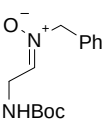
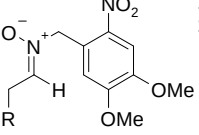
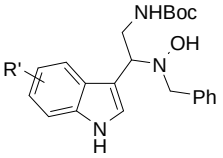
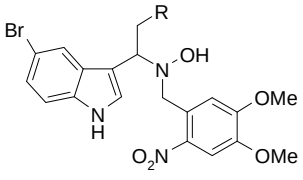
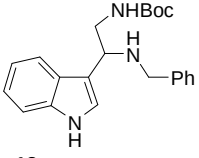
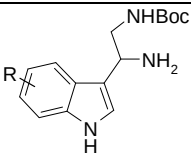
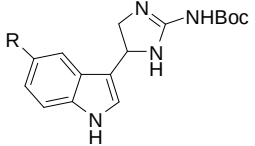
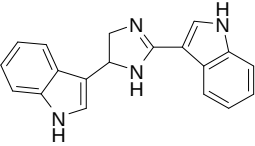
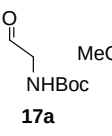
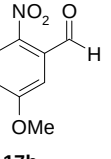
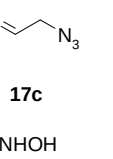
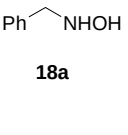
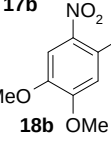
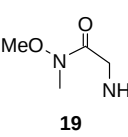
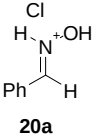
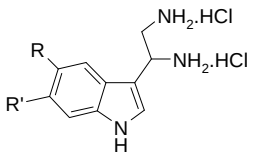
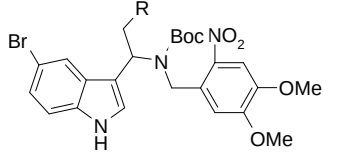
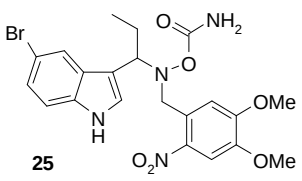
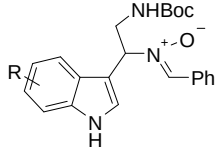
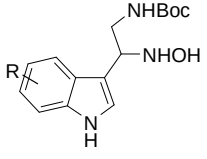
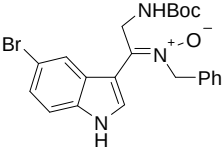
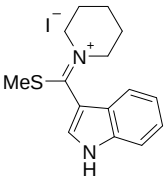
- ¹⁹⁸ Merino, P.; Castillo, E.; Franco, S.; Merchan, F. L.; Tejero, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1759.
- ¹⁹⁹ Voir par exemple: (a) Dondoni, A.; Junquera, F.; Merchan, F. L.; Merino, P.; Tejero, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9439. (b) Dondoni, A.; Junquera, F.; Merchan, F. L.; Merino, P.; Tejero, T. *Chem. Commun.* **1995**, 2127. (c) Dondoni, A.; Franco, F.; Junquera, F.; Merchan, F. L.; Merino, P.; Tejero, T. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5497.
- ²⁰⁰ Voir par exemple: (a) Merino, P.; Castillo, E.; Franco, S.; Merchan, F. L.; Tejero, T. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2371. (b) Merino, P.; Castillo, E.; Franco, S.; Merchan, F. L.; Tejero, T. *Tetrahedron* **1998**, 54, 12301.
- ²⁰¹ Stoner, E. J.; Roden, B. A.; Chemburkar, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4981.
- ²⁰² Aschwanden, P.; Frantz, D. E.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2331.
- ²⁰³ (a) Fassler, R.; Franz, D. E.; Oetiker, J.; Carreira, E. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 3054. (b) Knight, D.; Leese, M. P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2593.
- ²⁰⁴ Pour la réaction générale d'addition d'alcynylzinciques sur des nitrones, voir: Frantz, D. E.; Fassler, R.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 11245.
- ²⁰⁵ Masson, G.; Cividino, P.; Py, S.; Vallée, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 2265.
- ²⁰⁶ Jung, M. E.; Gervay, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 224.
- ²⁰⁷ Kolasa, T.; Brooks, D. W. *Synthetic Commun.* **1993**, 23, 743.
- ²⁰⁸ (a) Hsiao, C.-N.; Kolasa, T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2629. (b) Rohloff, J. C.; Alfredson, T. V.; Schwartz, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1011. (c) Basha, A.; Henry, R.; McLaughlin, M. A.; Ratajczyk, J. D.; Wittenberger, S. J. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6103.
- ²⁰⁹ Voir par exemple : Bodwell, G. J.; Li, J. *Org. Lett.* **2002**, 4, 127.
- ²¹⁰ (a) Maire, P.; Blandin, V.; Lopez, M.; Vallée, Y. *Synlett* **2003**, 671. (b) Lawrence, J.; Cointeaux, L.; Maire, P.; Vallée, Y.; Blandin, V. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 10, 1039.
- ²¹¹ a) Solladié, G. *Synthesis* **1981**, 185. b) Andersen, K.K. In: *The Chemistry of Sulfones and Sulfoxides*, Patai, S.; Rappoport, Z.; Stirling, C.J.M. Eds, John Wiley & Sons, Chichester, UK, 1988, Chap. 3, p. 55. c) Posner, G.H. In: *The Chemistry of Sulfones and Sulfoxides*, Patai, S.; Rappoport, Z.; Stirling, C.J.M. Eds, John Wiley & Sons, Chichester, UK, 1988, Chap. 16, p. 823. d) Ohno, A. In: *Heteroatom Chemistry* E. Block Ed, VCH Weinheim, 1990, p. 287.
- ²¹² Mikolajczyk, M.; Drabowicz, J.; Kielbasinsky, P. In: *The Chemistry of Sulfones and Sulfoxides*, Patai, S.; Rappoport, Z.; Stirling, C.J.M. Eds, John Wiley & Sons, Chichester, UK, 1988, Chap. 7, p. 233.
- ²¹³ Walker, A.J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 961.
- ²¹⁴ Carreño, M.C. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1717.
- ²¹⁵ Hanquet, G.; Colobert, F.; Lanners, S.; Solladié, G. *ARKIVOC* **2003**, 328.
- ²¹⁶ Malacria, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3507.
- ²¹⁷ (a) Davis, F. A.; Zhou, P.; Chen, B.-C. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 13. (b) Hua, D. H.; Chen, Y.; Millward, G. S. *Sulfur Rep.* **1999**, 2, 211. (c) Zhou, P.; Chen, B.-C.; Davis, F. A. In *Syntheses and Reactions of Sulfinimines. Advances in Sulfur Chemistry*; Rayner, C. M., Ed.; JAI: Greenwich, Connecticut, 2000; Vol. 2, pp 249.
- ²¹⁸ Zhou, P.; Chen, B.-C.; Davis, F. A. *Tetrahedron* **2004**, 60, 8003.
- ²¹⁹ (a) Ellman, J. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 984. (b) Ellman, J. A. *Pure Appl. Chem.* **2003**, 75, 39.
- ²²⁰ Senanayake, C. H.; Krishnamurthy, D.; Lu, Z.-H.; Han, Z.; Gallou, I. *Aldrichimica Acta* **2005**, 38, 93.
- ²²¹ Davis, F. A.; Yang, B.; Deng, J.; Zhang, J. *ARKIVOC* **2006**, 120.
- ²²² Andersen, K. K. *Tetrahedron Lett.* **1962**, 3, 93. Ce produit est commercial.

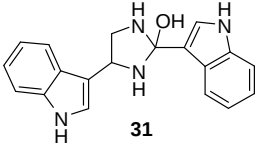
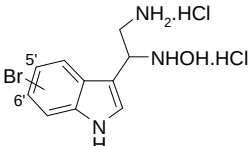
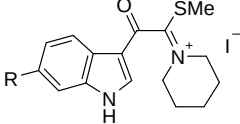
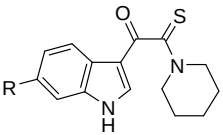
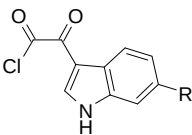
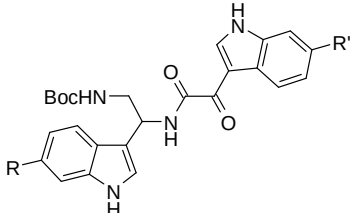
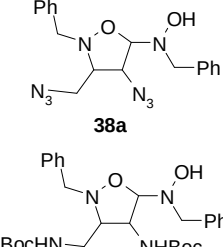
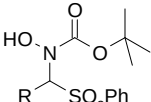
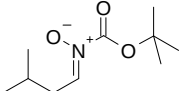
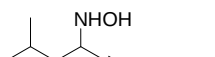
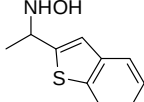
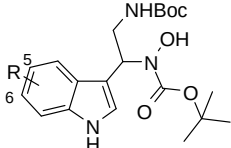
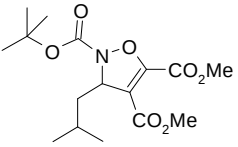
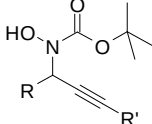
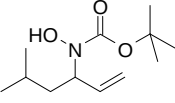
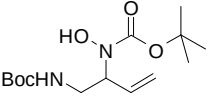
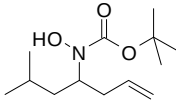
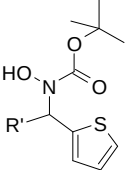
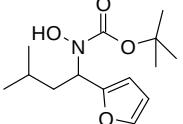
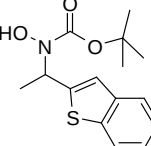
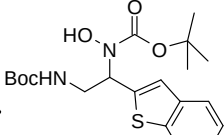
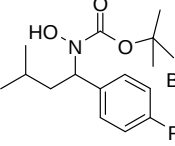
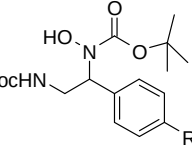
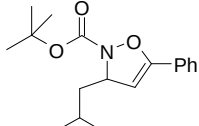
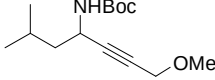
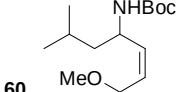
- ²²³ Khlar, N.; Araujo, C. S.; Alcudia, F.; Fernandez, I. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 345 et références citées.
- ²²⁴ Evans, D. A.; Faul, M. M.; Colombo, L.; Bisaha, J. J.; Clardy, J.; Cherry, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5977.
- ²²⁵ Oppolzer, W.; Froelich, O.; Wiaux-Zamar, C.; Bernardinelli, G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2825.
- ²²⁶ Cogan, D. A.; Liu, G.; Kim, K.; Backes, B. J.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8011.
- ²²⁷ Lu, B. Z.; Jin, F.; Zhang, Y.; Wu, X.; Wald, S. A.; Senanayake, C. H. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1465 et références citées.
- ²²⁸ Hulce, M.; Mallamo, J. P.; Frye, L. L.; Kogan, T. P.; Posner, G. H. *Org. Synth.* 196.
- ²²⁹ Davis, F. A.; Zhang, Y.; Andemichael, Y.; Fang, T.; Fanelli, D. L.; Zhang, H. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1403.
- ²³⁰ Davis, F. A.; Reddy, R. E.; Szewczyk, J. M. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7037.
- ²³¹ Bentmann, D.; Klingebiel, U. *Zeitschrift für Naturforschung* **1981**, 36B, 1356.
- ²³² West, R.; Boudjouk, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 3987.
- ²³³ Hibert, M.; Haiech, J. *Médecine/Sciences* **2000**, 16, 1332.
- ²³⁴ Marquez, B. *Biochimie* **2005**, 87, 1137.
- ²³⁵ Karchmer, A. W. *Clin. Infect. Dis.* **2000**, 31, S139.
- ²³⁶ Hiramatsu, K.; Hanaki, H.; Ino, T.; Yabuta, K.; Oguri, T.; Tenover, F. *J. Antimicrob. Chemother.* **1997**, 40, 135.
- ²³⁷ Bozdogan, B.; Appelbaum, P. C. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2004**, 23, 113.
- ²³⁸ Putman, M.; Van Veen, H. W.; Konings, W. N. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **2000**, 64, 672.

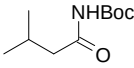
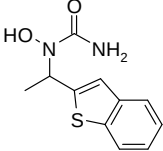
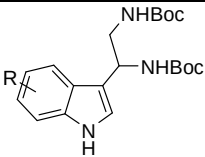
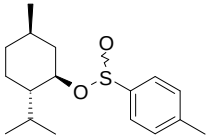
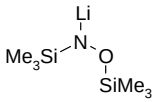
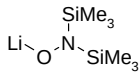
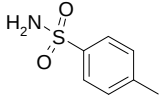
ANNEXE

Index

 1a, R= R', discodermindole 1c, R= R'= H 1d, R=Br, R'= H 1e, R= OMe, R'= H 1f, R= OH, R'= H	 1b : 6-hydroxydiscodermindole	 2a: R= R'= H: topsentine A 2b: R= H, R'= OH, topsentine-B₁ 2c: R= Br, R'=OH: topsentine-B₂ 2d: R= Br, R'= H: bromodéoxytopsentine 2e: R= H, R'= Br: isobromodéoxytopsentine 2f: R= OH, R'= H: isotopsentine 2g: R= R'= OH: hydroxytopsentine 2h: R= H, R'= OMe: O-méthyltopsentine 2i: R= Br, R'= Br: dibromodéoxytopsentine 2j, R= OMe, R'= H: O-méthylisotopsentine
 3a: R= R'= H, R''= H: topsentine D 3b: R= Br, R'= H, R''= H, 4,5-dihydrodéoxybromotopsentine 3c: R= R'= Br, R''= Me, topsentine C 3d, R= H, R'= Br, R''= H 3e, R= H, R'= OMe, R''= H 3f, R= OMe, R'= H, R''= H 3g, R= OMe, R'= OMe, R''= H	 4a, R= R'= Br, nortopsentine A 4b, R= H, R'= Br: nortopsentine B 4c, R= Br, R'= H, nortopsentine C 4d, R= R'= H, nortopsentine D	 5a, Hamacanthine A
 6a, hamacanthine B motif 3,5-bisindolyl-pipérazin-2-one	 5b, R=Br, R'= H, (R)-6'-débromohamacanthine A 5c, R= H, R'= Br, (R)-6''-débromohamacanthine A 5e, R= R'= H, 6',6''-didébromohamacanthine A	 6b, (S)-6''-débromohamacanthine B
 6c, (R)-6'-débromohamacanthine B	 7a, R= R'= Br, <i>cis</i>-3,4-dihydrohamacanthine A 7b, R= R'= Br, <i>trans</i>-3,4-dihydrohamacanthine A 7c, R= H, R'= Br: 6'-débromo-<i>trans</i>-3,4-dihydrohamacanthine A 7d, R= Br, R'= H: 6''-débromo-<i>trans</i>-3,4-dihydrohamacanthine A	 7e, R= R'= Br : <i>cis</i>-3,4-dihydrohamacanthine B 7f, R= H, R'= Br : 6'-débromo-<i>cis</i>-3,4-dihydrohamacanthine B 7g, R= Br, R'= H : 6''-débromo-<i>cis</i>-3,4-dihydrohamacanthine B

 8 8a, R= H : 1-(3'-indolyl)-1,2-diaminoethane 8b, R= 5'-Br 8c, R= 6'-Br 8d, R= 5'-OMe 8e, R= 6'-OMe	 9a 10a, R= H 10b, R= 5'-Br 10c, R= 6'-Br 10d, R= 5'-OMe 10e, R= 6'-OMe  9b, R= Me 9c, R= NHBoc	 11a, R= H 11b, R= 5'-Br 11c, R= 6'-Br 11d, R= 5'-OMe 11e, R= 6'-OMe  11f, R= Me 11g, R= NHBoc
 12a	 13a, R= H 13b, R= 5'-Br 13c, R= 6'-Br 13d, R= 5'-OMe 13e, R= 6'-OMe	 14b, R= Br 14d, R= OMe
 15a	 17a  17b  17c  18a  18b  19  20a	 21a, R= R'= H 21b, R= Br, R'= H 21c, R= H, R'= Br 21d, R= OMe, R'= H 21e, R= H, R'= OMe
 24a, R= Me 24b, R= NHBoc, mélange de produits	 25	 27a, R= H 27b, R= 5'-Br 27c, R= 6'-Br 27d, R= 6'-OMe
 28a, R= H 28b, R= 5'-Br 28c, R= 6'-Br	 29	 30a

 31	 32a, R= 5'-Br 32b, R= 6'-Br	 34a, R= H 34b, R= Br 34c, R= OMe
 35a, R= H 35b, R= Br 35c, R= OMe	 36a: R'= H 36b: R'= Br 36c: R'= OMe	 37a, R= Br, R'= Br 37b, R= H, R'= Br 37c, R= Br, R'= H 37d, R= R'= H
 38a 38b	 46a-n  47d	 49a  49b
 51a, R= H 51b, R= 5'-Br 51c, R= 5'-Cl 51d, R= 5'-F 51e, R= 6'-Br	 52	 53a-s
 54a  54b	 55a	 56a-e
 56f	 56g  56h	 57a, R= OMe 57b, R= Me  57c, R= OMe 57d, R= Me
 58a	 59	 60

 63	 65	 66a, R= H 66b, R= 5'-Br 66c, R= 6'-Br
 67	 79a	 79b
 83		

tert-Butyl (Phenylsulfonyl)alkyl-*N*-hydroxycarbamates: The First Class of *N*-(Boc) Nitron Equivalents

Xavier Guinchard, Yannick Vallée, and Jean-Noël Denis*

Laboratoire d'Etudes Dynamiques et Structurales de la Sélectivité (LEDSS),
UJF-CNRS, Institut de Chimie Moléculaire de Grenoble, Université Joseph Fourier,
Grenoble 1, BP 53, 38041 Grenoble Cedex 9, France

jean-noel.denis@ujf-grenoble.fr

Received July 26, 2005

ABSTRACT



tert-Butyl (phenylsulfonyl)alkyl-*N*-hydroxycarbamates **1** have been easily prepared from aldehydes and *tert*-butyl *N*-hydroxycarbamate in a methanol–water mixture using sodium benzenesulfinate and formic acid. These sulfones **1** behave as *N*-(Boc)-protected nitrones **4** in the reaction with organometallics to give *N*-(Boc)hydroxylamines. Some chemical transformations showing their interest as building blocks in organic synthesis are described.

Nucleophilic addition reaction to the carbon–nitrogen double bond represents a viable and powerful procedure¹ to prepare an exceptionally large range of amino derivatives. Reactivity of imines strongly depends on the nature of the substituent directly linked to the nitrogen atom. Imines bearing *N*-alkyl or *N*-aryl groups are easily prepared and stored, but their reactivity toward nucleophiles is not particularly significant in most cases.^{1–3} This lack of reactivity requires the use of strong organometallic reagents. The basicity of such reagents often promotes enolization in the *N*-alkylimines rather than the expected addition.³ This side reaction is partially suppressed by using imines bearing an electron-withdrawing group. *N*-Acyl and *N*-tosyl groups increase the efficiency of the addition reaction to imines.⁴ However, their preparation is difficult,^{4b,e,i} they are unstable,^{4a,e,f} and/or the removal of the acyl moiety is frequently difficult requiring harsh conditions.⁵ To overcome these synthetic limitations, many

research groups have used *N*-carbamoylimines,^{4h,i,6} *N*-sulfinylimines,⁷ or *N*-acyliminium ions.^{1a,3,8} The electrophilicity of the imine moiety is therefore enhanced, and a range of

(1) (a) *Comprehensive Organic Synthesis*; Heathcock, C. H., Ed.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 2. (b) Block, R. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1407–1438. (c) Kobayashi, S.; Ishitani, H. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069–1094.

(2) (a) Patel, S. J.; Jamison, T. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 1364–1367. (b) Badorrey, R.; Cativiela, C.; Diaz-de-Villegas, M. D.; Diez, R.; Galvez, J. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3763–3767.

(3) Zhang, J.; Wei, C.; Li, C.-J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5731–5733.

(4) (a) Trost, B. M.; Marrs, C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6468–6470. (b) Weinreb, S. M. *Top. Curr. Chem.* **1997**, *190*, 131–134. (c) Sisko, J.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 393. (d) Murry, J. A.; Frantz, D. E.; Soheili, A.; Tillyer, R.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9696–9697. (e) Chemla, F.; Hebbe, V.; Normant, J.-F. *Synthesis* **2000**, 75–77. (f) Mecozzi, T.; Petrini, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2709–2712. (g) Mecozzi, T.; Petrini, M. *Synlett* **2000**, 73–74. (h) Ballini, R.; Petrini, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4449–4452. (i) Lee, K. Y.; Lee, C. G.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1231–1234.

(5) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed.; Wiley: New York, 1999.

(6) (a) Giri, N.; Petrini, M.; Profeta, R. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7303–7308. (b) Foresti, E.; Palmieri, G.; Petrini, M.; Profeta, R. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 4275–4281. (c) Kanazawa, A. M.; Denis, J.-N.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1238–1240. (d) Mecozzi, T.; Petrini, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8970–8972. (e) Petrini, M.; Profeta, R.; Righi, P. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4530–4535. (f) Marcantoni, E.; Mecozzi, T.; Petrini, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2989–2994. (g) Banphavichit, V.; Chaleaw-lertumpon, S.; Bhanthumnavin, W.; Vilaivan, T. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 3147–3160. (h) Mecozzi, T.; Petrini, M.; Profeta, R. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8264–8267. (i) Wenzel, A. G.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12964–12965. (j) Klepac, A.; Zwierzak, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1079–1080. See also 3.

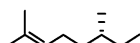
(7) (a) Ellman, J. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 984–995. (b) Viso, A.; Fernandez de la Pradilla, R.; Lopez-Rodriguez, M. L.; Garcia, A.; Alonso, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1542–1547 and references therein.

new nucleophilic addition reactions are allowed. At the same time, interest in the chemistry of nitrones has grown,⁹ due to their enhanced electrophilicity, high stability, and easy accessibility. During the last years, numerous original nucleophilic addition reactions to these powerful tools have been developed as methods for accessing *N*-hydroxylamines that can be further transformed into important nitrogen-containing compounds. The great majority of the nitrones used in such reactions bear a benzyl group on the nitrogen atom, which must be further eliminated in most of the cases by catalytic hydrogenolysis. These nitrogen-deprotection reactions cannot be achieved in the presence of hydrogen-sensitive groups such as carbon–carbon double or triple bonds.¹⁰

The *N*-(*tert*-butoxycarbonyl) [*N*-(Boc)] group is an easily cleavable protecting group allowing preparation of hydrogen-sensitive amine compounds. We therefore searched for a method to prepare the unknown *N*-(Boc) nitrones. However, all attempts using literature methods¹¹ for the preparation of classical nitrones failed. During this work, we found that *tert*-butyl (phenylsulfonyl)alkyl-*N*-hydroxycarbamates **1** behave as *N*-(Boc)-protected nitrones in reactions with organometallic compounds. Herein, we report their preparation and their reaction with 1-alkynyllithiums and Grignard reagents.

Compounds **1** are prepared from aldehydes **2**, *tert*-butyl *N*-hydroxycarbamate, and sodium benzenesulfinate in MeOH/H₂O in the presence of formic acid (Table 1).^{6f,12}

Table 1. Yields of Pure Isolated Sulfones **1**

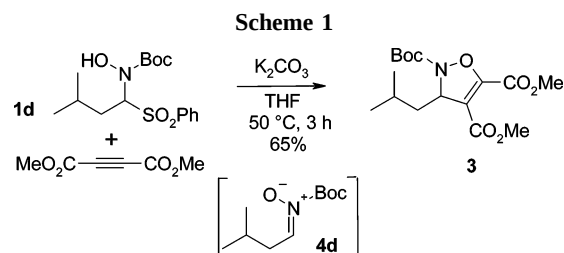
product	yield
1a : R = H	89%
1b : R = CH ₃	60% (75%) ^a
1c : R = CH ₂ CH ₃	80%
1d : R = CH ₂ CH(CH ₃) ₂	99% (95%) ^a (69%) ^b
1e : R = CH ₂ CH ₂ Ph	75% (68%) ^c
1f : R = <i>c</i> -C ₆ H ₁₁	60% (91%) ^a
1g : R = CH ₂ NHBoc	33%
1h : R = Ph	25%
1i : R = 	76% ^d

^a Reaction carried out in THF/H₂O. ^b Yield obtained with 1 equiv of aldehyde. ^c Reaction carried out with PhSO₂H. ^d dr (50/50).

These derivatives are isolated by simple filtration of the reaction mixture with good yields. Sulfones **1** are stable

crystalline solids, which can be stored at room temperature during several weeks. Alternatively, these compounds can be prepared by reaction of *tert*-butyl *N*-hydroxycarbamate with an appropriate aldehyde and phenylsulfonic acid in CH₂Cl₂ at room temperature in the presence of MgSO₄.^{6f}

We then attempted to prepare *N*-(Boc) nitrones **4** from these sulfones **1** by a base-assisted elimination of phenylsulfinyl group.^{6c} When sulfone **1d** was treated with K₂CO₃ in THF (rt or reflux), with 1 or 2 equiv of *n*-BuLi in THF at –78 °C, with NaH in CH₂Cl₂, or with DBU in THF, all of the starting material was consumed. In the ¹H NMR spectra, we observed the presence of a triplet at 6.7 ppm, which could correspond to the HC=N proton of the expected nitrone **4d**. However, all attempts to isolate the nitrone failed. We then decided to prove its existence as a synthetic intermediate by trapping it with a suitable dipolarophile. Indeed, reaction of sulfone **1d** with dimethyl acetylenedicarboxylate in the presence of K₂CO₃ in THF at reflux led to the isolation of the 1,3-dipolar cycloadduct **3** (Scheme 1) in 65% yield.



The formation of this product proves undoubtedly that sulfone **1d** can suffer a base-assisted elimination of the phenylsulfonyl group to provide the *N*-(Boc) nitrone **4d** in the reaction mixture.

We then showed that sulfones **1** are able to react with 2 equiv of alkynyllithiums **5** in THF to give the corresponding propargylic *N*-hydroxylamines **6** with good yields (Table 2). These results show that this reaction can be carried out in the presence of extra functional groups such as ether, double bond, trimethylsilyl, and diethyl acetal.

With these results in hands, we could propose the following mechanism: the organometallic reagent initially acts as a base, converting the starting sulfone **1** into the *N*-(Boc) nitrone **4**, which then reacts with a second equiv of the organometallic **5** to afford the addition product.

The major interest in preparing *N*-(Boc)-protected compounds is that this protecting group is more efficiently removed than alkyl, acyl, and tosyl groups. Moreover, the

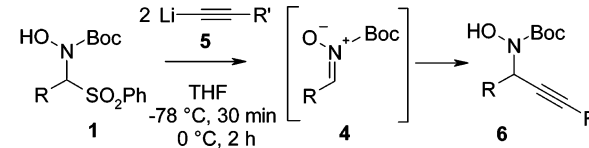
(8) (a) Speckamp, W. N.; Moolenaar, M. J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3817–3856. (b) Maryanoff, B. E.; Zhang, H.-C.; Cohen, J. H.; Turchi, I. J.; Maryanoff, C. A. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1431–1628.

(9) (a) Merino, P. C. R. *Chimie* **2005**, *8*. (b) Lombardo, M.; Trombini, C. *Synthesis* **2000**, 759–774. (c) Merino, P.; Franco, S.; Merchan, F. L.; Tejero, T. *Synlett* **2000**, 442–454.

(10) We partially solved this problem by using methoxy-substituted benzylnitrones as electrophilic reagents followed by a sequential protection–deprotection sequence. See: Dagoneau, C.; Denis, J.-N.; Vallée, Y. *Synlett* **1999**, 602–604.

(11) Merino, P. In *Science of Synthesis*; Padwa, A., Ed.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 2004; Vol. 27, Chapter 13, pp 511–580.

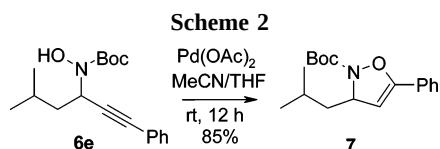
(12) Rawson, G.; Engberts, J. B. F. N. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 5653–5664.

Table 2. Yields of Pure Isolated Products **6a–s**


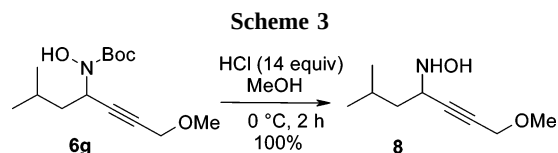
product	R	R'	yield
6a	CH ₃	Ph	83%
6b	CH ₃	CH(OCH ₂ CH ₃) ₂	85%
6c	CH ₂ CH ₃	Ph	85%
6d	CH ₂ CH ₃	<i>n</i> -C ₄ H ₉	56%
6e	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	Ph	85%
6f	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	<i>n</i> -C ₄ H ₉	61%
6g	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH ₂ OCH ₃	87%
6h	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	Cyclohexen-1-yl	75%
6i	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	Si(CH ₃) ₃	62%
6j	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH(OCH ₂ CH ₃) ₂	67%
6k	CH ₂ CH ₂ Ph	Ph	80%
6l	CH ₂ CH ₂ Ph	<i>n</i> -C ₄ H ₉	63%
6m	CH ₂ CH ₂ Ph	Cyclohexen-1-yl	75%
6n	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	Ph	92%
6o	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	CH(OCH ₂ CH ₃) ₂	71%
6p	CH ₂ NHBoc	Ph	52% (87%) ^a
6q	CH ₂ NHBoc	CH(OCH ₂ CH ₃) ₂	57% (83%) ^a
6r		Ph	83% ^b
6s		CH ₂ OCH ₃	63% ^b

^a 3 equiv of alkyneyllithium was used. ^b dr (50/50).

chemistry of nitrones provides an oxygen atom which could be useful for further transformations. For example, the *N*-hydroxyamino compound **6e** can be transformed into 2,3-dihydroisoxazole **7** by palladium-mediated cyclization¹³ in 85% yield as shown in Scheme 2.

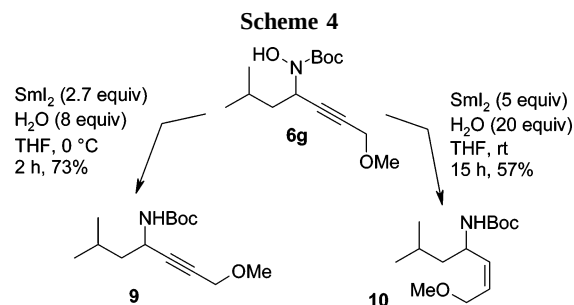


Moreover, treatment of the protected compound **6g** by a 8% methanolic solution of HCl¹⁴ afforded quantitatively the propargylic primary *N*-hydroxylamine **8** (Scheme 3). Until

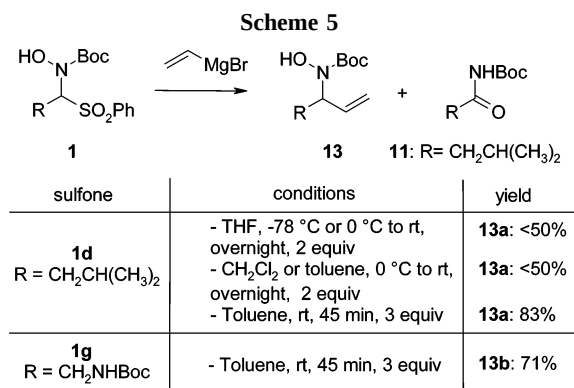


now, only rare reactions have allowed direct access to primary propargylic *N*-hydroxylamines.¹⁵

However, if necessary, the reduction of the *N*–O bond in compound **6g** was achieved with SmI₂ in THF in the presence of H₂O.¹⁶ Depending on the conditions, it has been possible to obtain selectively either compound **9** or **10**, in 73% and 57% yield, respectively (Scheme 4).



We then examined the reactivity of *tert*-butyl (phenylsulfonyl)alkyl-*N*-hydroxycarbamates **1** toward Grignard reagents such as vinyl- and allylmagnesium bromides. These reactions have been successfully applied to sulfones **1d** and **1g** used as models. We observed that the effects of the solvent and the temperature were dramatic in these reactions. Indeed, when the reaction of 2 equiv of vinylmagnesium bromide was performed with 1 equiv of the sulfone **1d** into THF, CH₂Cl₂, or toluene, at either 0 °C or lower, product **13a** was obtained with low yields (17–50%). In all cases, it was contaminated by the byproduct **11**. The best result was obtained by using toluene as the solvent, at room temperature for 45 min, with 3 equiv of Grignard reagent, leading to product **13a** in 83% yield (Scheme 5) with no traces of byproduct



11. These conditions have been successfully applied to the sulfone **1g**, leading to product **13b** with 71% yield.

(13) Stoner, E. J.; Roden, B. A.; Chemburkar, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4981–4984. For another synthesis of isoxazolines, see: Aschwanden, P.; Frantz, D. E.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2331–2333.

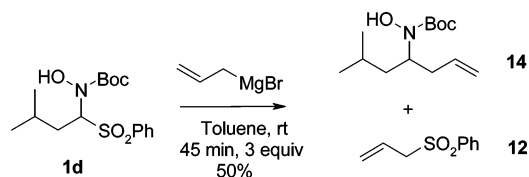
(14) Merino, P.; Lanaspá, A.; Merchan, F. L.; Tejero, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 2381–2401.

(15) (a) Fassler, R.; Franz, D. E.; Oetiker, J.; Carreira, E. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 3054–3056. (b) Knight, D.; Leese, M. P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2593–2595.

(16) Masson, G.; Cividino, P.; Py, S.; Vallée, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 2265–2268.

Allylation reaction has been carried out under the same conditions (Scheme 6). The homoallylic *N*-hydroxylamine

Scheme 6



14 was obtained in 50% yield. It was contaminated by the side product **12** (25% yield).

In summary, we have developed the first synthesis of *tert*-butyl (phenylsulfonyl)alkyl-*N*-hydroxycarbamates **1**. We have demonstrated that these compounds are suitable precursors of *N*-(Boc) nitrones by means of a 1,3-dipolar cycloaddition. We then have studied their reactions with alkynyllithiums **5**, vinyl- and allylmagnesium bromides, affording

N-(Boc)-protected propargylic, allylic, and homoallylic hydroxylamines **6**, **13**, and **14** in good yields. We showed that these compounds are powerful building blocks in organic synthesis by reporting their transformations into 2,3-dihydroisoxazole **7**, primary *N*-hydroxylamine **8**, *N*-(Boc)-propargylic amine **9**, and *N*-(Boc)- α,β -ethylenic amine **10**. We are currently studying the reactivity of sulfones **1** toward other reagents.

Acknowledgment. We thank the “Association de la Recherche contre le Cancer” (ARC) for financial support. This research was supported by a grant from the “Ministère de la Jeunesse, de l’Education Nationale et de la Recherche” to X.G.

Supporting Information Available: Experimental procedures and full characterization of new compounds. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

OL051766C

