

Université du Maine
École doctorale de l'Université du Maine
Unité de chimie organique moléculaire et macromoléculaire – UMR CNRS 6011

Thèse

présentée et soutenue publiquement par

Thanh Binh NGUYEN

pour obtenir le grade de
Docteur de l'Université du Maine
Spécialité : Chimie fine – Chimie organique

Nouveaux Développements Méthodologiques pour la Cycloaddition 1,3-Dipolaire de Nitrones

Soutenance le 10 décembre 2008 devant la commission d'examen :

M. Georges DEWYNTER	Professeur, Université de Montpellier	rapporteur
M. Cyrille KOUKLOVSKY	Professeur, Université de Paris-Sud 11	rapporteur
M. François COUTY	Professeur, Institut Lavoisier de Versailles	examineur
M. Robert DHAL	Professeur, Université du Maine	directeur de thèse
M. Gilles DUJARDIN	Directeur de Recherche CNRS, Université du Maine	co-directeur de thèse
M. Arnaud MARTEL	Maître de conférences, Université du Maine	co-encadrant

REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé dans l'Unité de Chimie Organique Moléculaire et Macromoléculaire (UCO2M) de l'Université du Maine sous la direction de Monsieur le Professeur R. DHAL et de Monsieur G. DUJARDIN, Directeur de Recherche CNRS. Je tiens à leur exprimer ma profonde reconnaissance pour m'avoir accueilli dans leur équipe de recherche, pour la chance qu'ils m'ont donnée d'acquérir une formation de chercheur dans de bonnes conditions, pour leur soutien et les nombreux conseils judicieux qu'ils ont su me prodiguer tout au long de ce travail.

Ma reconnaissance va également à A. MARTEL, Maître de Conférence et coencadrant de cette thèse, pour les aides, les discussions et les analyses HPLC chirale.

Je remercie Monsieur le G. DEWYNTER, Professeur à l'Institut des Biomolécules Max Mousseron, Université Montpellier ; Monsieur C. KOUKLOVSKY, Professeur au Laboratoire de Chimie des Procédés et Substances Naturelles, Université de Paris-Sud 11 et Monsieur F. COUTY, Professeur à l'Institut Lavoisier de Versailles pour avoir aimablement accepté de participer au Jury de cette thèse.

Mes remerciements vont également à Monsieur C. MAIGNAN, Monsieur J. MORTIER, Monsieur L. FONTAINE, Professeurs à l'Université du Maine ; Monsieur P. GOSSELIN, Madame S. LEGOUPY Chargés de Recherche au CNRS, Madame A.-S. CASTANET, Maître de Conférence pour m'avoir enseigné et pour leurs conseils et les encouragements qu'ils ont su me prodiguer.

Je tiens à remercier chaque membre du Laboratoire de Synthèse Organique : Monsieur F. LEGROS, technicien compétent pour sa contribution au bon fonctionnement du Laboratoire, tout le personnel du service RMN, Madame M. JEAN et Madame C. CHAMIGNON ; Madame P. GANGNERY pour les analyses de spectrométrie de masse ; Madame C. GAULON pour son aide et ses conseils.

J'adresse mon amicale reconnaissances à V. T. M. Hà, que j'ai eu le plaisir d'encadrer lors de son stage de Master II et qui a activement et efficacement participé à ces travaux.

Je remercie très chaleureusement la famille de Monsieur et Madame Chime et leurs enfants pour leur soutien très précieux.

Je remercie également tous les étudiants du laboratoire et Madame le M. Bonnier et J. Gao pour l'atmosphère agréable. Je remercie Ngân, Điên, Sáu, Hùng, Thanh, Jane pour leur aide et leurs encouragements.

Je dédie très sincèrement ce manuscrit de thèse à mes parents, mes deux grands frères qui m'ont toujours soutenu tout au long de mes études et toujours m'encouragé à aller plus loin

Enfin, je te remercie Hoa pour ton amour et tout le reste.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AAD : α -aminoacide α,α -disubstitué
Ac : acétyle
AL : acide de Lewis
Alk : alkyle
Ar : aryle
APTS : acide *p*-toluènesulfonique
BINOL : binaphtol
Bn : benzyle
Boc : *tert*-butyloxycarbonyle
BOX : bisoxazoline
Bu : butyle
Bz : benzoyle
BV : orbitale moléculaire la plus basse vacante
Cbz : benzyloxycarbonyle
COD : 1,5-cyclooctadiène
Cy : cyclohexyle
DABCO / 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DCM : dichlorométhane
dba : dibenzylidèneacétone
DIBALH : hydrure de diisobutylaluminium
DIPEA : diisopropyléthylamine
dipf : 1,1'-bis(diisopropylphosphino)ferrocène
DMAD : acétylènedicarboxylate de diméthyle
DMF : *N,N*-diméthylformamide
DMPU : 1,3-diméthyl-3,4,5,6-tétrahydro-2(1H)-pyrimidinone
DMSO : diméthylsulfoxyde
ed : excès diastéréomérique
ee : excès énantiomérique
Et : éthyle
Eu(fod)₃ : tris(6,6,7,7,8,8,8-heptafluoro-2,2-diméthyl-3,5-octanedionato)europium
Fmoc : 9-fluorényloxycarbonyle
GED : groupement électro-donneur
GEE : groupement électro-attracteur
GP : groupement protecteur
HBTU = *O*-benzotriazol-1-yl-*N,N,N',N'*-tétraméthyluronium hexafluorophosphate
HMPT : hexaméthylphosphoramide
HO : orbitale moléculaire la plus haute occupée
HPLC : chromatographie liquide haute pression
HSQC : heteronuclear single quantum coherence
IR : infrarouge
KHMDS : bis(triméthylsilyl)amidure de potassium
LAH : hydrure d'aluminium et de lithium

Liste des abréviations

LDA : diisopropylamidure de lithium
m-CPBA : acide *meta*-chloroperbenzoïque
Me : méthyle
Moc = méthoxycarbonyle
MOM : méthoxyméthyle
mol : mole
MS : tamis moléculaire
NaHMDS : bis(triméthylsilyl)amidure de sodium
Nap : Naphtyle
NMP : *N*-méthylmorpholine
NOESY : nuclear Overhauser enhancement spectroscopy
n-Bu : *n*-butyle
n-Hex : *n*-hexyle
n-Pent : *n*-pentyle
OMF : orbitale moléculaire frontière
Ph : phényle
PLE : pig liver esterase
PMP : 4-méthoxyphényle
PPTS : *para*-toluènesulfonate de pyridinium
Py : pyridine
rd : rapport des diastéréoisomères
Rdt : rendement
RMN : résonance magnétique nucléaire
SEM : [2-(triméthylsilyl)éthoxy]méthyle
t-Am : *tert*-amyle
t-Bu : *tert*-butyle
TBAF : fluorure de tétrabutylammonium
TBDPS : *tert*-butyldiphénylsilyle
TBS : *tert*-butyldiméthylsilyle
TEA : triéthylamine
TFA : acide trifluoroacétique
TFAA : anhydride trifluoroacétique
Tf : trifluorosulfonyle
THF : tétrahydrofurane
THP : tétrahydropyranyle
TIPS : triisopropylsilyle
TMS : triméthylsilyle
4-Tol : 4-méthylphényle
Ts : *p*-toluènesulfonyle
UV : ultraviolet

SOMMAIRE

INTRODUCTION GÉNÉRALE	1
-----------------------------	---

CHAPITRE 1 : <i>N</i>-alcényloxazolidin-ones : utilisation en synthèse stéréocontrôlée et préparation	3
--	----------

1. ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE	3
--------------------------------	---

1.1. Utilisation des <i>N</i> -alcényloxazolidin-2-ones en synthèse	3
---	---

1.1.1. Réaction d'alkylation pallado-catalysée	3
--	---

1.1.2. Réaction d' α -métallation – fonctionnalisation électrophile	4
--	---

1.1.3. Réactions de photocycloaddition [2+2]	5
--	---

1.1.4. Réaction de cyclopropanation	6
---	---

1.1.5. Réaction d'époxydation	8
-------------------------------------	---

1.1.6. Réaction d'hétéro Diels-Alder	8
--	---

1.1.7. Réaction d'haloétherification	10
--	----

1.1.8. Bilan	11
--------------------	----

1.2. Préparation des <i>N</i> -alcényloxazolidin-2-ones	11
---	----

1.2.1. Condensation des oxazolidinones avec des aldéhydes ou des cétones	11
--	----

1.2.2. Réaction de transvinylation	12
--	----

1.2.2.1. Réaction catalysée au mercure	12
--	----

1.2.2.2. Réaction catalysée au palladium	12
--	----

1.2.2.3. Réaction catalysée au cuivre des bromures/iodures d'alcényle	14
---	----

1.2.3. Réaction d'amination oxydante	15
--	----

1.2.4. Réaction d'hydroamidation d'alcyne catalysée par le rhénium	15
--	----

1.2.5. Réaction d'isomérisation d' <i>N</i> -allyloxazolidin-2-ones	15
---	----

1.2.6. Réaction d'hydrogénation d' <i>N</i> -ynamide	16
--	----

1.2.7. Réaction de β -élimination	17
---	----

1.2.7.1. Réaction de β -élimination d'un alcool à partir d'un <i>N,O</i> -acétal	17
--	----

1.2.7.2. Autres β -éliminations	18
---	----

1.2.8. Réaction utilisant un complexe carbénique de chrome	18
--	----

1.2.9. Bilan	19
--------------------	----

2. NOS TRAVAUX	19
----------------------	----

2.1. Synthèse des oxazolidin-2-ones	20
---	----

2.2. Synthèse des β -bromures de styryle et (<i>Z</i>)-1-bromopropène	21
---	----

2.3.	Synthèse des <i>N</i> -alcényloxazolidin-2-ones par vinylation cupro-catalysée	22
2.4.	Synthèse des <i>N</i> -alcényloxazolidin-2-ones par réaction entre oxazolidin-2-ones et aldéhydes	23
2.5.	Synthèse de la (<i>Z</i>)- <i>N</i> -(4-nitrostyryl)oxazolidinone par isomérisation <i>E</i> → <i>Z</i>	24
2.6.	Conclusions et perspectives	24
CHAPITRE 2 : Cycloaddition entre <i>N</i>-alcényloxazolidin-2-ones et nitrones		25
1.	ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE	25
1.1.	Introduction	25
1.2.	Généralité de la cycloaddition 1,3-dipolaire des nitrones	26
1.2.1.	Interaction des Orbitales moléculaires frontières	26
1.2.2.	Rôle d'un acide de Lewis	26
1.2.3.	Régiosélectivité	27
1.2.4.	Stéréosélectivité	28
1.3.	Cycloaddition dipolaire d'alcènes enrichis vis-à-vis de nitrones	29
1.3.1.	Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire d'alcènes oxa-substitués	29
1.3.1.1.	<i>Nitrones activées par un groupement électroattracteur α</i>	29
1.3.1.1.2.	<i>Considérations générales – Conditions thermiques</i>	29
1.3.1.1.2.	<i>Utilisation des nitrones cycliques</i>	33
1.3.1.2.	<i>Nitrones non-activées</i>	34
1.3.1.2.	<i>1. Conditions thermiques</i>	34
1.3.1.2.	<i>2. Utilisation d'un acide de Lewis</i>	42
1.3.2.	Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire des alcènes 1-azotés	42
1.4.	Bilan	43
2.	NOS TRAVAUX	44
2.1.	Réaction de cycloaddition en conditions thermiques entre <i>N</i> -vinyloxazolidin-2-ones et nitrones	44
2.1.1.	Etude de réactivité dans les conditions classiques	44
2.1.1.1.	<i>Préparation des <i>N</i>-benzylnitrones 5</i>	44
2.1.1.2.	<i>Cycloaddition en solution : étude de réactivité</i>	46
2.1.2.	Cycloaddition thermique sans solvant	48
2.1.3.	Extension asymétrique mettant en jeu des dipolarophiles chiraux	54
2.1.4.	Extension asymétrique mettant en jeu la nitrone de Tamura	55
2.2.	Cas des dipolarophiles substitués en β : utilisation de TMSOTf	57
2.2.1.	Étude préliminaire sur la cycloaddition catalysée par un acide de Lewis monocomplexant	57
2.2.2.	Cycloaddition promue par TMSOTf	58

3. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES.....	62
-------------------------------------	----

CHAPITRE 3 : Accès à des aspartates carboxy-différenciés via les adduits issus des N-vinyloxazolidin-2-ones 65

1. OUVERTURE DES ISOXAZOLIDINES N-SUBSTITUÉES.....	65
1.1. Étude bibliographique	65
1.1.1. Par voie réductrice	65
1.1.1.1. <i>Mo(CO)₆ comme réducteur</i>	66
1.1.1.2. <i>TMSI comme réducteur</i>	66
1.1.1.3. <i>SmI₂ comme réducteur</i>	67
1.1.2. Par voie oxydante	67
1.1.3. Par voie dismutative <i>via</i> N-quaternarisation	68
1.1.4. Bilan	69
1.2. Nos travaux : Ouverture du cycle isoxazolidinique <i>via</i> N-benylation.....	70
1.2.1. Optimisation des conditions	70
1.2.2. Application aux adduits dérivés des N-vinyloxazolidines achirales	71
1.2.3. Détermination de la configuration absolue des adduits 6o et 6p	72
1.2.4. Tentative d'ouverture des adduits issus de la nitroène de Tamura.....	73
1.2.5. Bilan	73
2. TENTATIVES D'ACCÈS À DES α,β -DIPEPTIDES	73
3. ACCÈS AUX ASPARTATES CARBOXY-DIFFÉRENCIÉS.....	74
3.1. Étude bibliographique	74
3.1.1. Protection sélective des fonctions α -amino et acide α -carboxylique.....	74
3.1.1.1. <i>Hexafluoroacétone comme agent protecteur</i>	74
3.1.1.2. <i>Formaldéhyde comme agent protecteur</i>	75
3.1.2. Utilisation de l'hydride aspartique.....	75
3.1.2.1. <i>Alcools comme nucléophile</i>	76
3.1.2.2. <i>Amines comme nucléophile</i>	76
3.1.3. Méthodes enzymatiques	77
3.1.4. Synthèse asymétrique des aspartates	77
3.1.4.1. <i>Réaction de Mannich</i>	77
3.1.4.2. <i>Réaction d'aza-Michael</i>	78
3.1.5. Bilan	78
3.2. Nos travaux : Accès à des aspartates carboxy-différenciés.....	79
3.2.1. Accès à des aspartates carboxy-différenciés et racémiques	79
3.2.2. Accès à des aspartates carboxy-différenciés énanti enrichis.....	81

4. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	84
--------------------------------------	----

CHAPITRE 4 : *N*-(β,β -difluorovinyl)oxazolidin-2-ones : conception et utilisation en cycloadditions [3+2] et [4+2] 85

1. ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE	85
1.1. Objectif.....	85
1.2. Importance biologique de composés porteurs du groupement <i>gem</i> -difluorométhylène.....	85
1.3. Les 1,1-difluoroalcènes-2-hétérosubstitués.....	87
1.3.1. Le 1,1-difluoro-2-(<i>N,N</i> -diéthylcarbamato)éthène.....	88
1.3.2. Le 2,2-difluorovinyl tosylate	90
1.4. Bilan	94
2. NOS TRAVAUX	95
2.1. Synthèse des <i>N</i> -(β,β -difluorovinyl)oxazolidin-2-ones.....	95
2.1.1. Tentative par <i>N</i> -vinylation directe.....	95
2.1.2. Voie en 2 étapes via élimination d'HF	95
2.2. Cycloaddition 1,3-dipolaire entre les <i>N</i> -(β,β -difluorovinyl)oxazolidin-2-ones et la <i>N</i> -benzyl- α -carbonyloxyéthylnitroène	97
2.3. Tentative d'ouverture des adduits 11c <i>via</i> <i>N</i> -quaternarisation	98
2.4. Extension synthétique : hétérocycloaddition [4+2] entre les <i>N</i> -(β,β -difluorovinyl)oxazolidin-2-ones et le benzylidènepyruvate de méthyle	99
2.5. Conclusions et perspectives	101

CHAPITRE 5 : Développement d'une nouvelle famille de nitrones α,α -disubstituées-précurseurs pour la synthèse des α -aminoacides α,α -disubstitués via cycloaddition 1,3-dipolaire 103

1. ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE	103
1.1. Importance des α -aminoacides α,α -disubstitués	103
1.2. Méthodes de synthèse asymétrique des dérivés d'AAD	104
1.2.1. Auto-régénération de centres stéréogènes (self-regeneration of stereocenters-SRS)	104
Oxazolidine.....	104
Tétrahydropyrimidinones	106
Oxazoline.....	106
Tétrahydropyrroloindoles	106
1.2.2. Mémoire de chiralité.....	107
1.2.3. Alkylation diastéréosélective d'équivalents d'énolates d' α -aminoacides chiraux	108
1.2.3.1. Utilisation des dérivés cycliques d' α -aminoacides	108

1.2.3.1.1.	<i>Bis-lactimes de Schöllkopf</i>	108
1.2.3.1.2.	<i>2,3,4,6-tétrahydro-1,4-oxazin-2-ones</i>	109
1.2.3.1.3.	<i>Oxazolines</i>	109
1.2.3.2.	<i>Utilisation des dérivés acycliques de la glycine</i>	109
1.2.4.	Alkylation déconjugante diastéréosélective de déhydroamino acides.....	110
1.2.5.	Addition nucléophile sur des imines.....	111
1.2.5.1.	<i>Réaction de Mannich</i>	111
1.2.5.2.	<i>Réaction de Strecker</i>	111
1.2.6.	Cycloaddition [2+2+2] d'un 1,6-diyne avec un déhydroaminoacide.....	113
1.2.7.	Substitution allylique énantiosélective catalysée aux métaux de transition.....	113
1.2.8.	Alkylation catalysée par des agents à transfert de phase.....	114
1.2.8.1.	<i>Voie énantiosélective</i>	114
1.2.8.2.	<i>Voie diastéréosélective</i>	115
1.2.9.	Amination électrophile des composés carbonyles α -branchés.....	116
1.2.10.	Autres méthodes.....	116
1.2.11.	Bilan.....	117
1.3.	Nitrones par addition nucléophile d'hydroxylamines sur des alcynes.....	117
1.3.1.	Addition nucléophile de <i>N</i> -hydroxylamines sur des acétylènedicarboxylates.....	117
1.3.2.	Addition nucléophile de <i>N</i> -hydroxylamines sur des alcynes.....	119
1.4.	Bilan et objectifs.....	120
2.	NOS TRAVAUX.....	121
2.1.	Conception de nouvelles nitrones aspartiques.....	121
2.2.	Cycloaddition 1,3-dipolaire de nitrones aspartiques vis-à-vis des alcènes.....	123
2.2.1.	Etude de la réactivité.....	123
2.2.2.	Extension de l'étude à une nitrone aspartique « carboxy-différenciée ».....	126
2.2.3.	Extension asymétrique mettant en jeu des éthers vinyliques chiraux et des nitrones aspartiques achirales.....	128
2.2.4.	Extension asymétrique mettant en jeu des éthers vinyliques achiraux et nitrones aspartiques chirales.....	129
2.2.5.	Accès aux dérivés d'AAD hautement fonctionnalisés.....	130
2.2.5.1.	<i>Tentatives d'ouverture de l'isoxazolidine</i>	130
2.2.5.1.1.	<i>Ouverture par voie dismutative</i>	130
2.2.5.1.2.	<i>Ouverture par voie réductrice</i>	131
2.2.5.2.	<i>Ouverture des isoxazolidines N-acétylées</i>	132
2.3.	Conclusions et perspectives.....	133
	PARTIE EXPÉRIMENTALE	139
	Informations générales.....	139

CHAPITRE 1.....	140
1. Synthèse des oxazolidin-2-ones 2a-f	140
2. Synthèse des bromures d'alcényle	140
2.1. (Z)-1-Bromoprop-1-ène 3b	140
2.2. (Z)-(2-Bromovinyl)benzène Z-3d	140
2.3. (E)-1-(2-Bromovinyl)-4-méthoxybenzène E-3e	141
2.4. (Z)-1-(2-Bromovinyl)-4-nitrobenzène Z-3f	141
3. Synthèse des <i>N</i> -alcényl-oxazolidin-2-ones	143
3.1. Méthode de Buchwald.....	143
3.1.1. Protocole général de la préparation des <i>N</i> -vinylamides 4a-e,j	143
3.1.2. Protocole général de la préparation des <i>N</i> -alcénylamides 4f-i,k-m	145
3.2. Méthode de condensation entre oxazolidin-2-ones et aldéhydes	148
3.3. Méthode d'isomérisation	150
 CHAPITRE 2.....	 151
1. Protocole de la préparation du chlorhydrate de <i>N</i> -benzylhydroxylamine	151
2. Préparation des <i>N</i> -benzylnitrones.....	152
2.1. Protocole de la préparation de la <i>N</i> -benzyl- α -carbonyloxynitronne 5a	152
2.2. Préparation de la <i>N</i> -benzyl- α -phénylnitronne 5b par oxydation catalysée au rhénium	152
2.3. Protocole général pour la préparation <i>N</i> -benzylnitrones 5c-e par condensation	153
2.4. Préparation de la nitronne de Tamura	154
3. Protocole général de la cycloaddition thermique.....	155
4. Protocole général de la cycloaddition promue par TMSOTf.....	173
 CHAPITRE 3.....	 181
1. Protocole générale de préparation de 8a,d,e,f	181
2. Transformation en dérivés aspartates en série racémique.....	184
3. Transformation en dérivés aspartates en série énantiométrique	190
 CHAPITRE 4.....	 194
1. Synthèse des <i>N</i> -(β,β -difluorovinyl)oxazolidin-2-ones.....	194
1.1. Trifluorométhanesulfonate de 2,2,2-trifluoroéthyle 1n	194
1.2. Synthèse en deux étapes des <i>N</i> -(β,β -difluorovinyl)oxazolidin-2-ones 10	194
2. Cycloaddition [3+2] promue par TMSOTf entre <i>N</i> -(β,β -difluorovinyl)oxazolidin-2-ones et nitronne ester 5a	198
3. Cycloaddition [4+2] entre <i>N</i> -(β,β -difluorovinyl)oxazolidin-2-ones et benzylidènepyruvate de méthyle.....	200
 CHAPITRE 5.....	 203
1. Mode opératoire de préparer les nitrones 13a,b,d,e	203
2. Protocole général de la cycloaddition entre nitrones 13 et alcènes 14a-c,j	205

2.1.	Adduits issus des nitrones 13a,b et dipolarophiles achiraux 14a,c-j	205
2.2.	Adduits issus des nitrones 13a,b et dipolarophiles chiraux 14n,p	213
2.3.	Adduits issus des nitrones chirales 13d,e et dipolarophiles achiraux 14i,j	216
3.	Nitronne aspartique soufrée 13c	219
3.1.	Synthèse de la nitronne aspartique soufrée.....	219
3.1.1.	(<i>E</i>)-Éthoxy-2-oxobut-3-énoate d'éthyle 16a	219
3.1.2.	3-(1,3-Dithiolan-2-yl)-2-oxopropanoate d'éthyle 16c	219
4.	Accès aux dérivés α -aminoacides α,α -disubstitués.....	228
4.1.	Débenzylation par hydrogénolyse	228
4.2.	N-Acétylation	230
4.3.	Ouverture réductrice de l'isoxazolidine <i>N</i> -acétylée	231
RÉSUMÉ		232
ABSTRACT		233

-CHAPITRE 1-

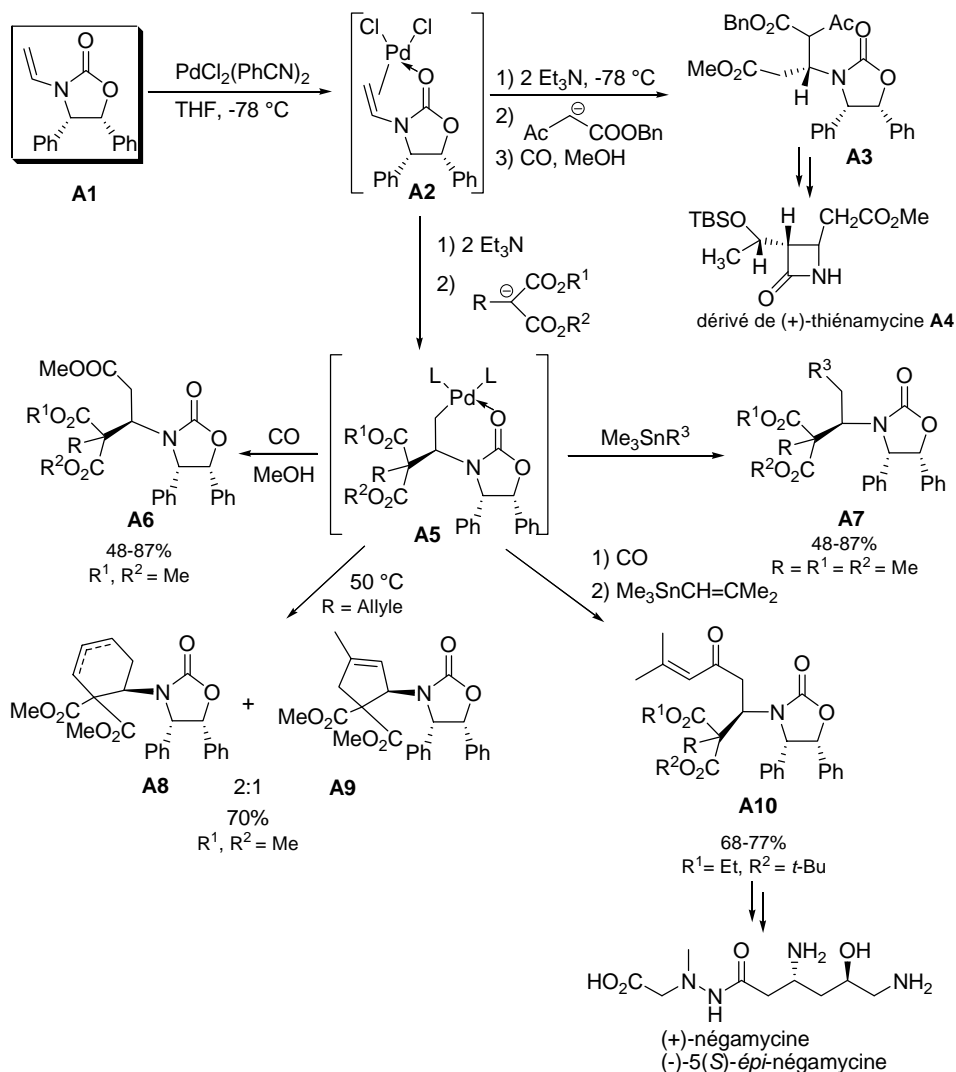
***N*-alcényloxazolidin-ones : utilisation en synthèse stéréocontrôlée et préparation**

1. ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE

1.1. Utilisation des *N*-alcényloxazolidin-2-ones en synthèse

Du fait des progrès remarquables dans la préparation des énamides, les *N*-alcényloxazolidin-2-ones chirales ont été largement utilisées en synthèse organique : alkylation assistée par le palladium, α -méallation, cycloaddition [2+2], cycloaddition de Diels-Alder, époxydation.

1.1.1. Réaction d'alkylation pallado-catalysée



L'utilisation des *N*-vinyloxazolidin-2-ones chirales en synthèse asymétrique a été reportée pour la première fois en 1990 par le groupe de Hegedus (Schéma 1-1).¹ Les 4,5-diphényl-*N*-vinyloxazolidin-2-ones **A1** forment avec un sel de Pd(II) des complexes π -oléfine-Pd(II) **A2**. Le produit **A3**, précurseur d'un dérivé de (+)-thiénamicine **A4**, peut être obtenu par l'attaque nucléophile du carbanion de l'acétylacétate de benzyle suivie d'une insertion de CO et MeOH. Les complexes de type **A2** peuvent également subir une attaque nucléophile d'anions de type malonate pour conduire à un nouveau complexe σ -alkylpalladium **A5** avec une diastéréosélectivité très élevée. L'intermédiaire σ -alkylpalladium **A5** peut être piégé avec du monoxyde de carbone et du méthanol pour conduire au produit **A6**, ou participer à une insertion intramolécule d'oléfine (R = allyle) pour former un mélange des cyclohexènes **A8** et du cyclopentène **A9**. De plus, le complexe **A5** peut être engagé dans une réaction de couplage de Stille direct pour donner le malonate **A7** ou en présence de CO pour former l'énone **A10**. Le produit **A10** est un intermédiaire avéré pour synthétiser la (+)-négamicine et dérivés. L'utilisation de l'auxiliaire chiral (4*S*,5*R*)-4,5-diphényloxazolidin-2-one permet un relargage aisé *via* hydrogénolyse.

1.1.2. Réaction d' α -méallation – fonctionnalisation électrophile

Quatre ans plus tard, ce même groupe a décrit la transformation des *N*-vinyloxazolidin-2-ones en ène-carbamates stannylés **A11** par une séquence (i) d' α -méallation avec LiTMP (ii) de transméallation avec le chlorotriméthylstannane.²

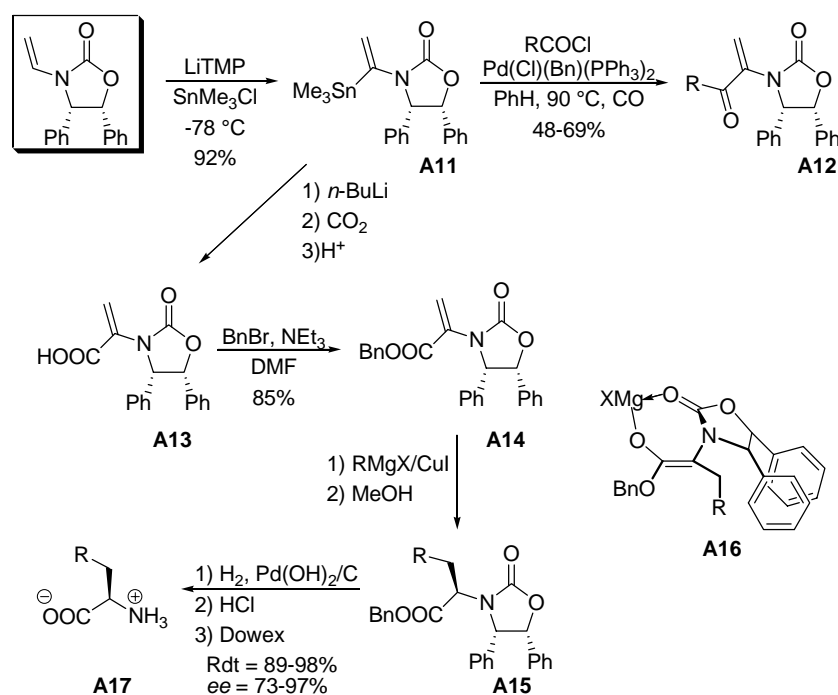


Schéma 1-2

Ce stannane isolé peut être utilisé soit pour le couplage de Stille avec un chlorure d'acyle pour conduire à l'énone **A12**, soit l' α -carboxylation *via* échange lithié pour former l'acide oxazolidinylacrylique **A13** (Schéma 1-2). L'oxazolidinylacrylate de benzyle **A14** peut subir une addition conjuguée des réactifs de Grignard de type aryle, alkyle ou vinyle catalysée par CuI. Les carboxylates **A15** sont obtenus avec d'excellents rendements et des diastéréosélectivités

¹ Montgomery, J. ; Wieber, G. M. ; Hegedus S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6255.

² Lander, P. ; Hegedus, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8126.

élevées. L'origine de la stéréodifférenciation faciale apportée par l'oxazolidinone chirale vient non pas de l'étape d'addition mais de l'étape de reprotonation de l'énolate. En réchauffant à température ambiante, l'isomérisation de l'énolate-*E* en *Z* est favorisée. En fait, la forme *Z* **A16** est stabilisée par la formation d'un cycle à 7 chaînons par chélation entre le magnésium et l'oxygène de l'énolate et l'oxygène de l'oxazolidinone. Après certains aménagements fonctionnels, des α -aminoacides **A17** ont été obtenus avec d'excellents rendements et des puretés énantiomériques élevées.

1.1.3. Réactions de photocycloaddition [2+2]

En 1991, le groupe de Hegedus a montré que la photolyse des complexes de type alcoxycarbène de chrome en présence de *N*-vinyloxazolidin-2-ones optiquement actives est une méthode hautement sélective pour préparer des 3-aza-cyclobutanones diastéréomériquement pures **A18** (Schéma 1-3).³

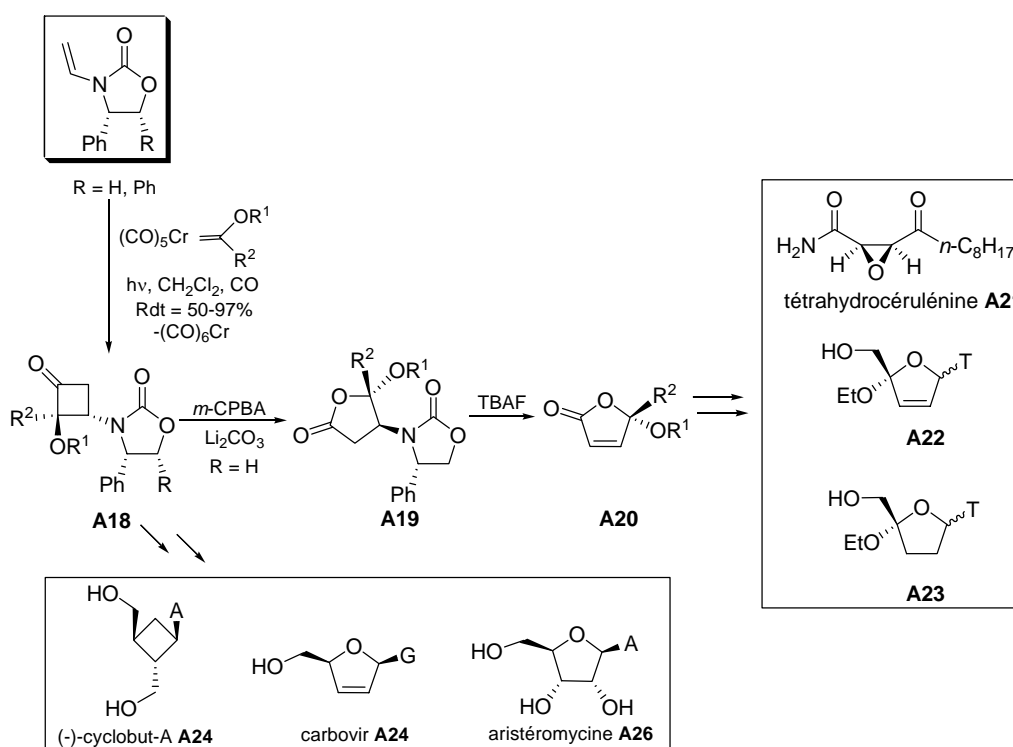


Schéma 1-3

A partir de ces cyclobutanones **A18**, des buténolides 4,4-disubstitués énantiomériquement enrichis **A20** peuvent être synthétisés par une séquence oxydation de Baeyer-Villiger/élimination d'oxazolidin-2-one **A19**. Cette classe de molécules est très recherchée non seulement pour leur réactivité intrinsèque, qui est utilisée en synthèse de molécules de structure plus complexe,⁴ mais également par leur omniprésence dans la nature.⁵ Cette méthodologie a été utilisée avec succès lors de la synthèse de certains produits comme la tétrahydrocéruléine⁶ **A21** et la céruléine⁷ **A22** ou encore certains analogues de 4'-éthoxy nucléosides **A23**.^{8,9,10}

³ (a) Hegedus, S. L. ; Bates, B. C. ; Söderberg, B. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 923. (b) Hegedus, S. L. ; *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4105.

⁴ (a) Feringa, B. L. ; de Lange, B. ; Jansen, J. F. G. A. ; de Jong, J. C. ; Lubben, M. ; Faber, W. ; Schudde, E. P. *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64*, 1865. Hannessian, S. *Aldrichimica Acta* **1989**, *22*, 3.

⁵ (a) Rao, I. S. *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 625. (b) Newaz, S. S. *Aldrichimica Acta* **1977**, *10*, 64.

⁶ Miller, M. ; Hegedus, S. L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6779.

Une autre application des cyclobutanones issues de la photolyse de Hegedus est la transformation en d'autres produits biologiquement actifs tout en conservant le cycle à 4 chaînons. Cette méthodologie a été réalisée par la synthèse d'analogues carbocycliques de nucléosides comme le (-)-cyclobut-A **A24** possédant une puissante activité antivirale.¹¹ L'expansion du cycle a ouvert une autre voie d'accès à des aminocyclopentitols¹² et des analogues carbocycliques de nucléosides comme le carbovir **A25** et l'aristéromicine **A26**.¹³

1.1.4. Réaction de cyclopropanation

Le DU-6859 **A27** - un dérivé de l'acide quinolonecarboxylique - possède une activité antibactérienne remarquable (avec peu d'effets secondaires) (Figure 1-1). Cette propriété est en relation étroite avec la structure du motif (1*R*,2*S*)-2-fluorocyclopropylamine **A28**.¹⁴

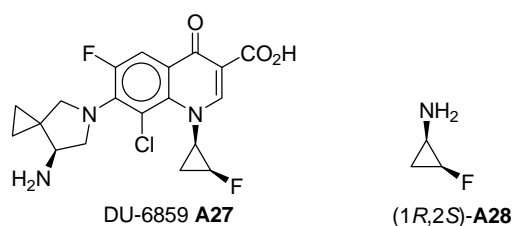


Figure 1-1

La synthèse asymétrique de **A27** utilisant la (4*R*,5*S*)-4,5-diphényl-3-vinyloxazolidin-2-one comme vecteur de chiralité a été mise au point par le groupe de Tamura (Schéma 1-4).¹⁵ La cyclopropanation de cet ène-carbamate est réalisée par action d'un monofluorocarbène (généralisé *in situ* à partir du diéthylzinc et du diiodofluorométhane) avec une sélectivité faciale moyenne (90/10) et une sélectivité *cis/trans* modeste (70/30).

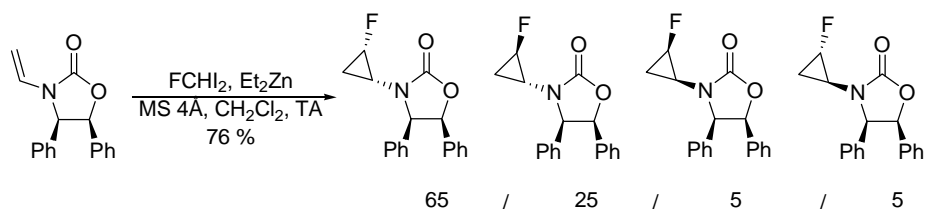


Schéma 1-4

L'hydrogénolyse de l'adduit majoritaire permet de relarguer l'oxazolidin-2-one et l'amine fluorée **A28** peut être isolé sous forme de son chlorhydrate.

En 2007, le groupe de Hsung a publié une cyclopropanation de Simmons-Smith diastéréosélective de *N*-alcényloxazolidin-2-ones chirales (Schéma 1-5).¹⁶

⁷ Kedar, T.E ; Miller, M. W. ; Hegedus, S. L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6121.

⁸ Reed, A. D. ; Hegedus, S. L. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3787.

⁹ Reed, A. D. ; Hegedus, S. L. *Organometallics*, **1997**, *16*, 2313.

¹⁰ Hegedus, S. L. ; Geisler, R. ; Riches, A. G. ; Salman, S. S. ; Umbricht, G. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7649.

¹¹ Brown, B. ; Hegedus, S. L. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6012.

¹² Wen, X. ; Norling, H. ; Hegedus, S. L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2096.

¹³ Brown, B. ; Hegedus, S. L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1865.

¹⁴ Hayakawa, I. ; Kimura, Y. *Japan Kokai Tokkyo Koho* **1991**, JP3-291285.

¹⁵ (a) Tamura, O. ; Masaru, H. ; Kobayashi, Y. ; Katoh, T. ; Nakatani, K. ; Kamada, M. ; Hayakawa, I. ; Akiba, T. ; Terashima, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3487. (b) Akiba, T. ; Tamura, O. ; Hashimoto, M. ; Kobayashi, Y. ; Katoh, T. ; Nakatani, K. ; Kamada, M. ; Hayakawa, I. Terashima, S. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3905.

¹⁶ Song, Z. ; Lu, T. ; Hsung, R. P. ; Al-Rashid, Z. F. ; Ko, C. ; Tang, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 4069.

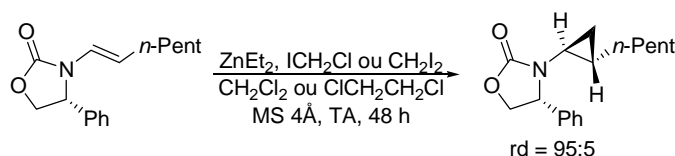


Schéma 1-5

L'origine d'une telle diastéréosélectivité est la différenciation faciale du conformère *s-trans* le plus stable. Le diastéréomère majoritaire provient de l'attaque du carbène sur la face la plus dégagée (Schéma 1-6).

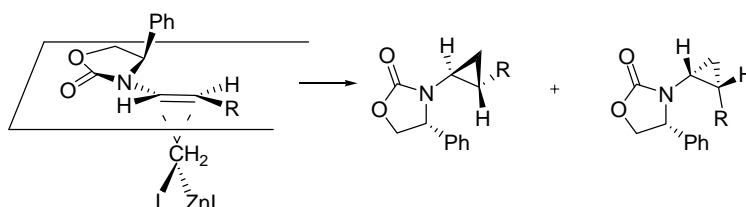


Schéma 1-6

La mise en jeu de l'énamide chiral **A29** permet l'obtention de l'amidocyclopropane **A30** avec un bon rendement (80%) et un rapport diastéréomérique 86/14. Les deux isomères *E* et *Z* peuvent subir la cyclopropanation. Par cette voie, l'aminocyclopropane chiral **A31** a été utilisé dans la synthèse du nouveau cyclopropyl nucléoside (-)-**A32** (Schéma 1-7).

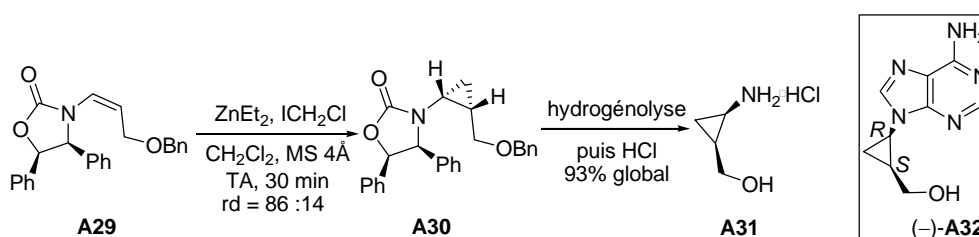


Schéma 1-7

L'application de cette méthodologie à la synthèse d'aminocyclopropanes biologiquement actifs illustre clairement le potentiel des *N*-alcényloxazolidin-2-ones chirales comme « donneurs d'alkylamine chirale » en synthèse organique stéréosélective.

Très récemment, le groupe de Hsung a décrit la cyclopropanation des (*R*)-4-phényl-3-alcényloxazolidin-2-ones de sélectivité faciale π mutuelle par un carbénoïde de rhodium avec des rapports diastéréomériques (basés sur la sélectivité faciale des énammides) supérieurs à 95 : 5 ; des sélectivités *trans* : *cis* allant jusqu'à 19 : 1. Dans cette transformation, les carbénoïdes sont générés par action du tétraacétate de dirhodium sur les α -diazooesters (Schéma 1-8).¹⁷ Le produit *trans* majoritaire est issu d'une attaque par la face moins encombrée des alcènes sur la face des carbénoïdes pour laquelle la répulsion stérique entre le groupement alcoxy et le groupement R^β est minimisée. Ceci peut être expliqué en utilisant le modèle de Doyle (Schéma 1-8).¹⁸

¹⁷ Lu, T. ; Song, Z. ; Hsung, R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 541.

¹⁸ (a) Doyle, M. P. ; Dorow, R. L. ; Buhro, W. E. ; Griffin, J. H. ; Tamblyn, W. H. ; Trudell, M. L. *Organometallics* **1984**, *3*, 44. (b) Doyle, M. P. ; Griffin, J. H. ; Bagheri, V. ; Dorow, R. L. *Organometallics* **1984**, *3*, 53.

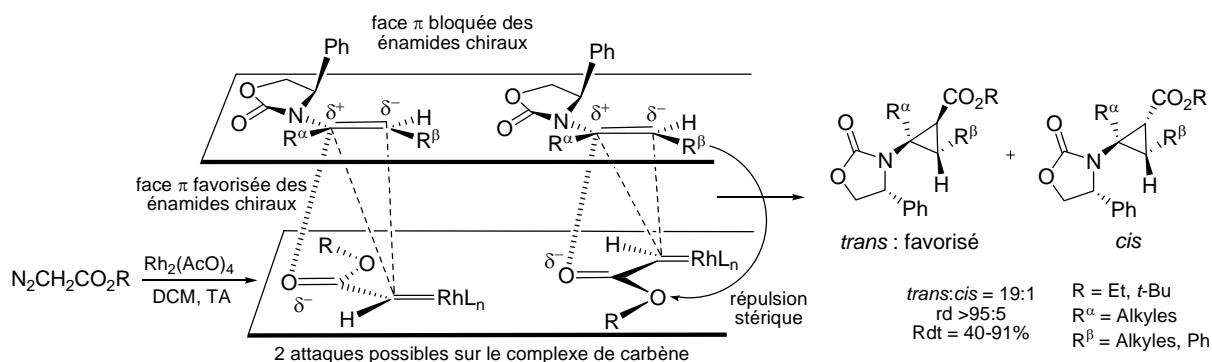


Schéma 1-8

1.1.5. Réaction d'époxydation

Le premier résultat concernant l'époxydation stéréosélective de *N*-vinyloxazolidin-2-ones chirales a été publié en 2002 par le groupe de Hsung (Schéma 1-9). L'époxydation des *N*-alcényl-4-phényl oxazolidin-2-ones **A33** chirales par le *m*-CPBA en présence de NaHCO₃ a conduit à un mélange de benzoates d'aminals **A35** via la formation de l'époxyde **A34** avec des rendements modérés mais un stéréocontrôle total de la configuration du centre en β . La méthanolyse acide de **A35** permet l'obtention des aminals **A36** : **A37** dans un rapport de 1,3 : 1.

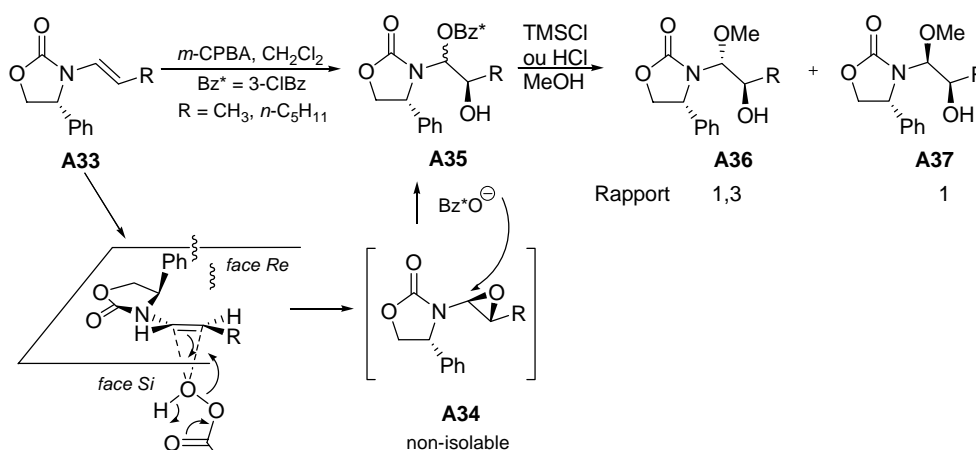


Schéma 1-9

1.1.6. Réaction d'hétéro Diels-Alder

L'étude systématique des *N*-vinyloxazolidin-2-ones en tant que diénophiles vis-à-vis de divers hétérodiènes a été réalisée dans notre laboratoire par le groupe de Dujardin (Schéma 1-10). Les premiers travaux dans ce domaine concernent l'hétérocycloaddition de la *N*-vinyloxazolidin-2-one et d'hétérodiènes de type arylidènepyruvate de méthyle **A38**. En présence d'une quantité catalytique d'Eu(fod)₃ au reflux du cyclohexane,¹⁹ des adduits dihydropyraniques originaux **A39** ont été obtenus avec des rendements élevés et une sélectivité *endo* quasi-totale. Lorsque les hétérodiènes de type alkoxy méthylène pyruvate de méthyle sont utilisés, la réactivité et la sélectivité *endo* diminuent.

¹⁹ Gaulon, C. ; Gizecki, P. ; Dhal, R. ; Dujardin, G. *Synlett* **2002**, 952.

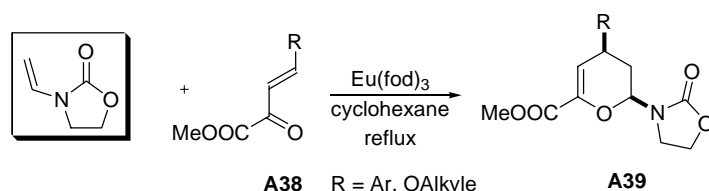


Schéma 1-10

Dans les mêmes conditions, l'hétérocycloaddition de Diels-Alder à demande inverse entre des *N*-vinyl-2-oxazolidinones chirales énantiopures et des α-cétoesters insaturés conduit aux adduits **A40** avec de bons rendements et une haute *endo*-diastéréosélectivité faciale (Schéma 1-11).²⁰ L'intérêt spécifique des adduits issus du (*E*)-4-*tert*-butoxyméthylène pyruvate de méthyle a été montré par une transformation stéréosélective en deux étapes en *N*-2-désoxyglycosyl-oxazolidinones **A41**. Celles-ci ont pu être isolées sous une forme diastéréomériquement pure.

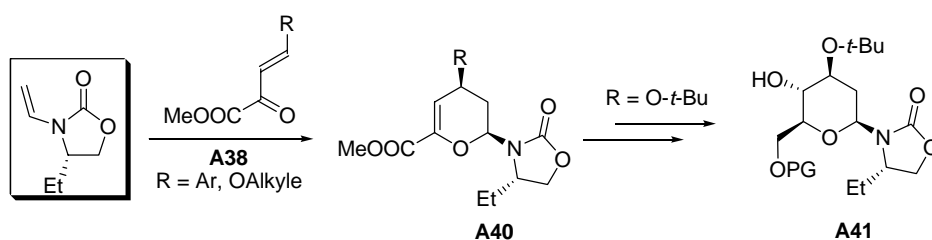


Schéma 1-11

Lorsque les β-cétoesters insaturés de type arylidène pyruvate de méthyle sont utilisés comme hétérodiènes vis-à-vis des (*R*)-4-éthyl-*N*-vinyl-2-oxazolidinones β-substitués **A42**, l'hétérocycloaddition [4+2] en présence de différents acides de Lewis conduit aux hétéroadduits correspondants avec des sélectivités *endo* et faciale élevées (Schéma 1-12). Alternativement à l'Eu(fod)₃, l'utilisation de SnCl₄ à basse température permet d'obtenir l'adduit de type *endo*-β résultant d'une sélectivité faciale opposée.²¹

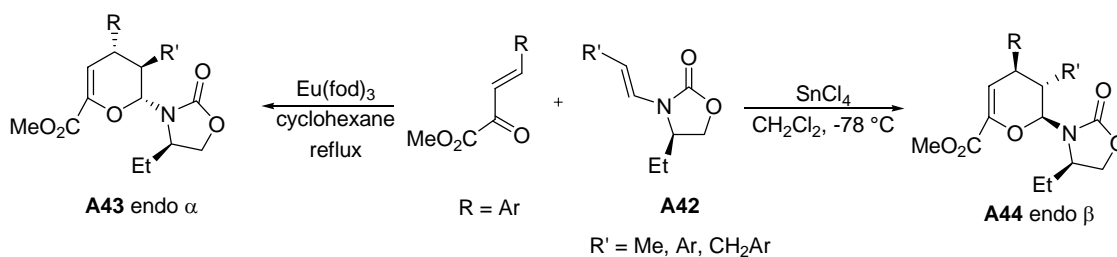


Schéma 1-12

La *N*-vinyloxazolidin-2-one a été également utilisée comme diénophile vis-à-vis de composés carbonyles α,β-insaturés activés en position 3 du système hétérodiénique par Palasz (Schéma 1-13).²² Sa cycloaddition avec des 3-aryl-2-benzoyl-2-propènenitriles et des 3-phénylsulfonyl-3-butén-2-ol **A45** permet d'obtenir très majoritairement les diastéréomères *cis* **A46** avec des rendements moyens. De même, avec des acides 5-arylidène-1,3-diméthylbarbituriques **A47**, la cycloaddition [4+2] de la *N*-vinyloxazolidin-2-one conduit à des mélanges de *trans*-2*H*-

²⁰ Gaulon, C. ; Dhal, R. ; Chapin, T. ; Maisonneuve, V. ; Dujardin, G. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4192.

²¹ Gohier, F. ; Bouhadjera, K. ; Faye, D. ; Gaulon, C. ; Maisonneuve, V. ; Dujardin, G. ; Dhal, R. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 211.

²² Palasz, A. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3207.

pyrano[2,3-*d*]pyrimidine-2,4(3*H*)-diones **A48** et des produits **A49** issus d'une élimination de la *N*-vinyloxazolidin-2-one. La version asymétrique de ces hétérocycloadditions n'a cependant pas été abordée.

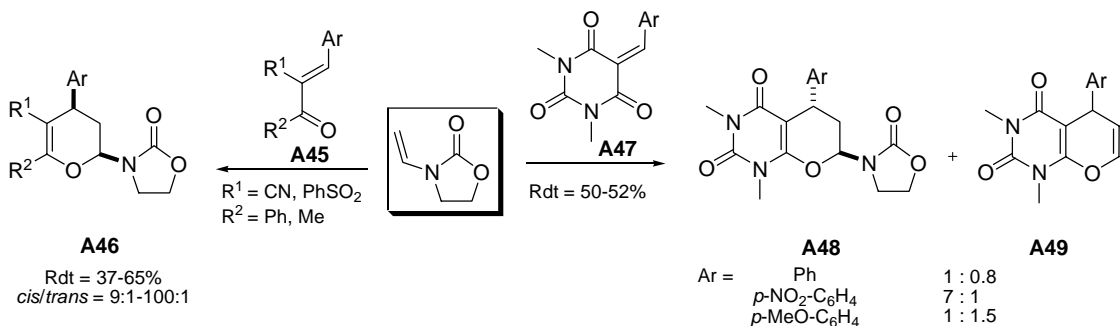


Schéma 1-13

1.1.7. Réaction d'haloétherification

Récemment, le groupe de Hsung a été développé une synthèse d'éthers cycliques halogénés *via* une haloétherification intramoléculaire diastéréosélective des énamides chiraux (Schéma 1-14).²³

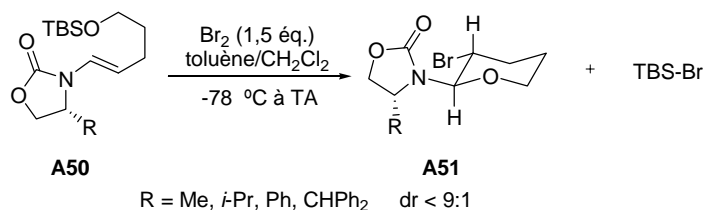
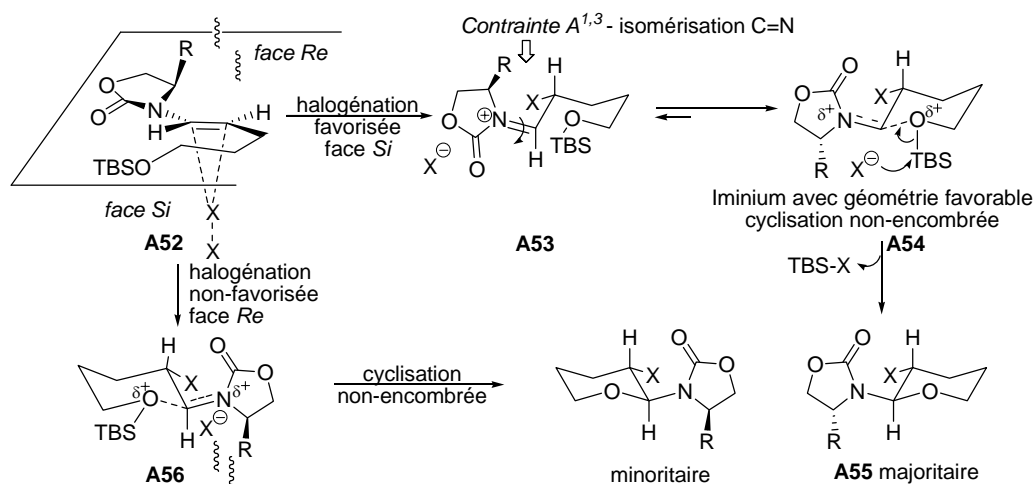


Schéma 1-14

Dans les conditions de bromation classique à basse température, les énamides **A50** sont transformés en 3-bromotétrahydropyranes **A51** avec un rendement isolé de 43%. Différentes oxazolidin-2-ones chirales ont été testées et la meilleure diastéréosélectivité ($rd = 9 : 1$) a été observée avec l'auxiliaire de Sibi (4-(diphénylméthyl)oxazolidin-2-one).²⁴ La variation de la longueur de la chaîne alkyle permet de construire les éthers cycliques à 5, 7, 8 et 10 chaînons malgré une baisse de rendement dans ce dernier cas (25-28% au lieu de 41% maximum). En changeant l'agent d'halogénéation, l'introduction d'un atome de chlore ou d'iode au lieu du brome est également possible.

²³ Ko, C. ; Hsung, R. P. ; Al-Rachid, Z. F. ; Feltenberger, J. B. ; Lu, T. ; Yang, J. H. ; Wei, Y. ; Zificsak, C. A. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4459.

²⁴ Sibi, M. P. ; Deshpande, P. K. ; La Loggia, A. J. ; Christensen, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8961.



Le cours stéréochimique peut s'expliquer par l'attaque préférentielle de l'agent d'halogénéation sur la face *Si* de la *N*-alcényloxazolidin-2-one pour former l'iminium **A53** (Schéma 1-15). L'isomérisation de **A53** pour donner **A54** évite la contrainte allylique et favorise la cyclisation désilylante conduisant au produit majoritaire **A55**.

1.1.8. Bilan

Au bilan, les *N*-alcényloxazolidin-2-ones chirales 4- et/ou 5-(di)substituées sont largement utilisées en synthèse organique, notamment pour leur haut pouvoir inducteur. La bonne réactivité et l'excellente différenciation faciale observée dans les réactions présentées ci-dessus font des alcényloxazolidin-2-ones d'excellents candidats en synthèse asymétrique. Ceci est dû principalement à leur rigidité conformationnelle. Leur utilisation dans les réactions péricycliques est toutefois limitée aux cycloadditions [2+2] et [4+2]. En particulier, les *N*-alcényloxazolidin-2-ones n'ont jamais été évaluées en tant que dipolarophiles dans des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire, notamment vis-à-vis de nitrones. Cette étude fera l'objet du chapitre 2.

1.2. Préparation des *N*-alcényloxazolidin-2-ones

1.2.1. Condensation des oxazolidinones avec des aldéhydes ou des cétones

La condensation entre un aldéhyde ou une cétone avec une amine secondaire pour former une énamine est connue depuis longtemps. En 1989, cette méthode a été pour la première fois adaptée à la préparation d'un énamide à partir d'un amide (Schéma 1-16).²⁵

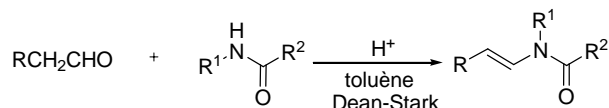


Schéma 1-16

En adaptant cette méthode par utilisation d'APTS ou PPTS, le groupe de Hsung a préparé une série d'alcényloxazolidin-2-ones originales pour les utiliser comme substrats de cyclopropanation (Tableau 1-1).¹⁶ Pourtant, les auteurs ne précisent pas les rendements des produits obtenus.

²⁵ Zezza, C. A. ; Smith, M. B. *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 729.

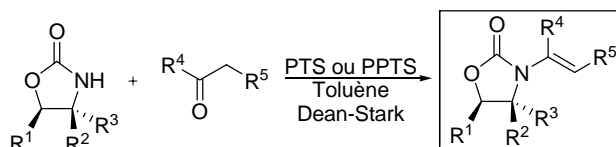


Tableau 1-1

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
H	H	Ph	H	<i>n</i> -Pent
H	H	Ph	H	(CH ₂) ₃ OTBS
H	H	Bn	H	(CH ₂) ₃ OTBS
Ph	Ph	H	H	<i>n</i> -Bu
H	H	Ph	Me	H
H	H	Ph	Et	Me
H	H	Ph		(CH ₂) ₄

1.2.2. Réaction de transvinylation

1.2.2.1. Réaction catalysée au mercure

Typiquement, cette réaction utilise les éthers vinyliques commerciaux comme l'éthyl vinyl éther ou le *n*-butyl vinyl éther comme source de vinyle. L'échange est réalisé en autoclave à 150-165 °C en présence d'acétate mercurique (10 mol%) et fournit diverses 5-alkyl-*N*-vinyloxazolidin-2-ones avec des rendements de 35 à 55% (Schéma 1-17).²⁶ L'utilisation de trifluoroacétate mercurique permet d'augmenter les rendements.²⁷ En dehors de la formation de produits secondaires comme le *N,O*-acétal qui rend l'isolement de *N*-vinyloxazolidin-2-ones difficile, le problème intrinsèque de cette méthode est l'utilisation de sels de mercure hautement toxiques.

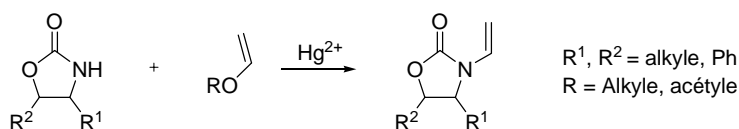


Schéma 1-17

1.2.2.2. Réaction catalysée au palladium

1.2.2.2.1. Ethers vinyliques comme donneurs de vinyle

La formation des énamides *via* transfert pallado-catalysé au palladium du groupement vinyle d'un éther vinylique à l'atome azote d'un amide a été décrite par le groupe de Stahl.²⁸ L'utilisation du ligand 4,7-diphényl-1,10-phénanthroline et du sel Pd(CF₃CO₂)₂ est très efficace pour accéder à une large variété de *N*-vinylamides, dont les *N*-vinyloxazolidinones. Cette méthodologie directe représente un nouvel exemple de formation de liaison C-N catalysée par le palladium(II) (Schéma 1-18).

²⁶ (a) Walles, W. E. ; Toussignant, W. F. ; Houtman, J. U.S. Pat. **1959**, US 2891059. (b) Bakke, W. W. U.S. Pat. **1962**, US 3033829.

²⁷ Tulshian, D. B. ; Tsang, R. ; Fraser-Reid, B. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1449.

²⁸ Brice, J. L. ; Merrdink, J. E. ; Stahl, S. S. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1845.

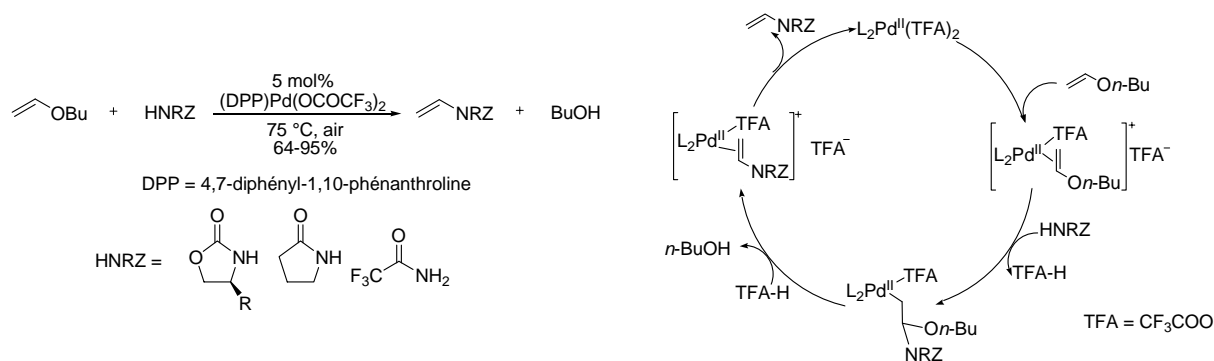


Schéma 1-18

Selon le mécanisme proposé, la formation de la liaison C-N résulte de l'aminopalladation du substrat éther vinylique. Il n'existe pas de preuve bien établie pour déterminer si cette étape peut avoir lieu par une attaque interne ou externe du nucléophile sur l'oléfine coordinée. La β -élimination ultérieure de l'alcool fournit le produit d'amination attendu.

1.2.2.2.2. Tosylates d'énol comme donneurs de vinylyle

Le groupe de Klapars a développé un couplage catalysé au palladium entre tosylates d'énol et amides/carbamates (Schéma 1-19).²⁹ Différents ligands de type phosphines ont été testés et le dipf a montré la meilleure activité catalytique. Bien qu'il n'existe aucun exemple de couplage avec des oxazolidin-2-ones, la méthode est générale et donne des énamides/ène-carbamates de géométrie identique à celle des tosylates d'énol correspondants avec de bons rendements. De plus, les tosylates d'énol sont des produits de départ facilement accessibles.

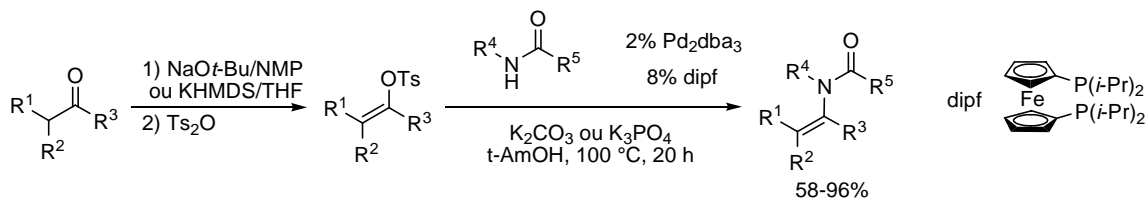


Schéma 1-19

1.2.2.2.3. Triflates d'énol comme donneurs de vinylyle

Ce couplage catalysé au palladium nécessite un ligand de type phosphine comme le xanphos (Schéma 1-20).³⁰

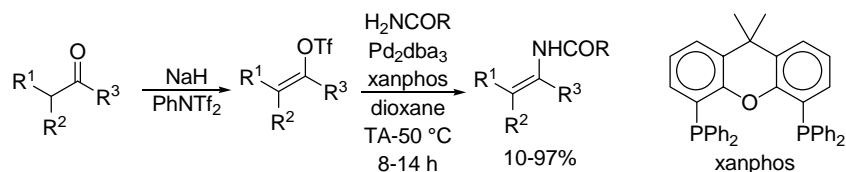


Schéma 1-20

Le couplage a permis l'obtention d'une série d'énamides cycliques et acycliques, dont les éne-carbamates. Les conditions douces de couplage utilisées sont compatibles avec un éventail de

²⁹ Klapars, A. ; Campos, K., R. ; Chen, C. ; Volante, R. P. *Org. Lett.*, **2005**, 7, 1185.

³⁰ Wallace, D. J. ; Klauber, D. J. ; Chen, C. ; Volante R. P. *Org. Lett.*, **2003**, 5, 4749.

fonctionnalités. Les triflates d'énol sont facilement accessibles avec un bon contrôle de la géométrie de la double liaison formée au départ des aldéhydes ou cétones correspondants. Dans le cas des cétones non-symétriques α,α' -énolisables, la formation régiosélective de triflates d'énol peut se baser simplement sur un contrôle cinétique ou thermodynamique en choisissant de façon judicieuse les combinaisons base/solvant.

1.2.2.3. Réaction catalysée au cuivre des bromures/iodures d'alcényle

Cette vinylation appliquée aux amides utilisant le cuivre(I) comme catalyseur ou promoteur est largement décrite dans la littérature.³¹ Par exemple, le groupe d'Ogawa a décrit la réaction de couplage croisé entre des amidures de potassium et des bromures de vinyle utilisant une quantité stœchiométrique de CuI.^{31a} Plus récemment, en utilisant le thiophène-2-carboxylate de cuivre comme catalyseur, le groupe de Porco a décrit une amidation d'iodures de vinyle pour fournir les énamides avec des rendements moyens. Les deux protocoles ne fonctionnent qu'avec des halogénures de vinyle terminaux dans des solvants comme le HMPT et la NMP.

En changeant de conditions réactionnelles, deux autres systèmes catalysés au cuivre(I) plus efficaces ont été proposés. Dans les conditions décrites par l'équipe de Buchwald en 2003, le ligand utilisé est la *N,N*-diméthyléthylènediamine (Schéma 1-21).^{32a}

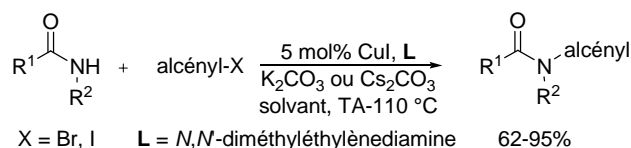


Schéma 1-21

Le couplage donne des rendements élevés (62-95%) et se révèle peu sensible à l'encombrement stérique des halogénures de vinyle. Ces derniers peuvent être mono-, di- ou trisubstitués. En général, les iodures sont plus réactifs que les bromures. Le couplage n'est pas limité aux amides mais les oxazolidin-2-ones donnent également des *N*-alcényloxazolidinin-2-ones avec de très bons rendements (>94%).

Un an plus tard, le groupe de Ma a proposé d'utiliser la *N,N*-diméthylglycine comme ligand (Schéma 1-22).^{32b} Dans ces conditions, le couplage peut s'effectuer à plus basse température (80 °C) et plusieurs groupements fonctionnels sont tolérés (cétone, ester, acrylamide).

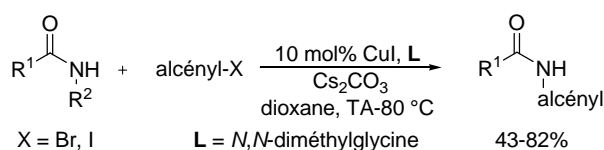


Schéma 1-22

Ces deux méthodes sont remarquables par leur généralité, leur facilité de mise en œuvre et de purification avec des rendements élevés et leur respect de la géométrie de la double liaison lors du couplage. Ces deux méthodes n'ont toutefois jamais été appliquées au bromure de vinyle.

³¹ Ogawa, T. ; Kiji, T. ; Hajami, K. ; Suzuki, H. *Chem. Lett.* **1991**, 1443. (b) Shen, R. ; Porco, J. A., Jr. *Org. Lett.*, **2000**, 2, 1333. (c) Shen, R. ; Lin, C. T. ; Porco, J. A., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5650. (d) Han, C. ; Shen, R. ; Su, S. ; Porco, J. A. *Org. Lett.* **2004**, 6, 27.

³² (a) Jiang, L. ; Job, G. E. ; Klapars, A. ; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3667. (b) Pan, X. ; Cai, Q. ; Ma, D. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1809.

1.2.3. Réaction d'amination oxydante

Le complexe de palladium $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ catalyse l'amidation oxydante des alcènes électro-déficients avec des amides/carbamates (Schéma 1-23).³³ En raison de leur plus grande capacité de complexation, les carbamates sont plus réactifs que les amides. La présence d'oxygène est nécessaire pour régénérer le catalyseur Pd(II).

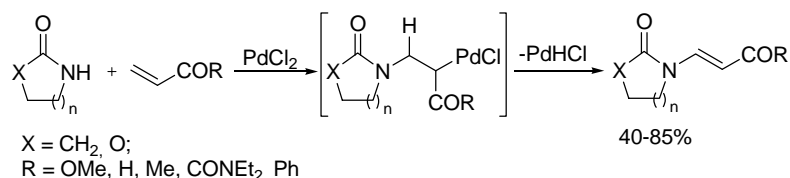


Schéma 1-23

Dans un autre exemple, un couplage oxydant au palladium(II) du styrène en présence de l'oxygène a été reporté.³⁴ Selon les systèmes catalytiques utilisés, cette réaction conduit à des *N*-vinyloxazolidin-2-ones α - ou β -phénylées (Schéma 1-24). En dehors des carbamates, ce couplage fonctionne également avec des amides, des lactames et des imides.

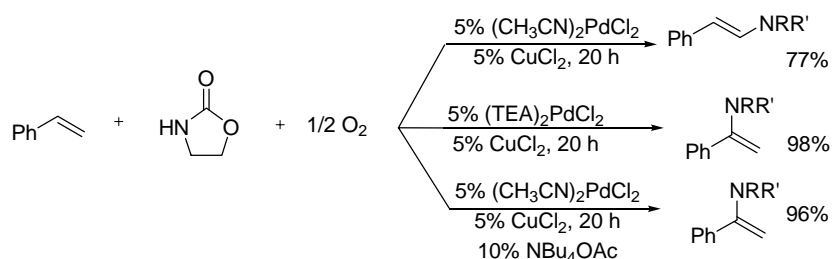


Schéma 1-24

1.2.4. Réaction d'hydroamidation d'alcyne catalysée par le rhénium

La réaction entre un amide cyclique et un alcyne terminal non-activé en présence d'une quantité catalytique de dirhénium-décacarbonyle permet l'obtention de l'énamide de géométrie *E* avec des régio- et stéréosélectivités très élevées ($E : Z > 99 : 1$) (Schéma 1-25).³⁵

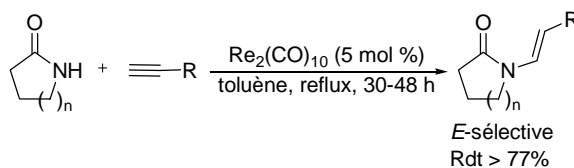


Schéma 1-25

1.2.5. Réaction d'isomérisation d'*N*-allyloxazolidin-2-ones

Une voie très prometteuse pour accéder à des énamides est l'isomérisation des allylamides correspondants car ces derniers sont facilement accessibles. Dans la littérature, il existe de nombreuses méthodes basées sur l'utilisation des complexes de métaux de transition, y compris

³³ Hosokawa, T. ; Tanako, M. ; Kuroki, Y. ; Murahashi, S. I. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6643.

³⁴ Timokhin, V. I. ; Anastasi, N, R. ; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12996.

³⁵ Yudha, S. S. ; Kuninobu, Y. ; Takai, K. *Org. Lett.* **2007**, 9, 5609.

de ruthénium(II),³⁶ de rhodium(II),³⁷ de fer(0),³⁸ de palladium(II),^{36a} ou encore de cobalt(I).³⁹ Bien que cette approche soit intéressante, il n'existe qu'un seul exemple où les *N*-allyloxazolidin-2-ones sont utilisées comme substrats.⁴⁰ Les allylamides de départ sont synthétisés *via* métallation des amides correspondants en utilisant KHMDS dans le DMF suivi du piégeage des anions résultants avec le bromure d'allyle. Les *N*-allylamides obtenus sont ensuite soumis au réarrangement de la double liaison promu par [Ir(COD)]Cl₂ en présence de PCy₃ et Cs₂CO₃ (Schéma 1-26). Le Schéma ci-dessous montre les deux exemples avec des *N*-allyloxazolidin-2-ones. Dans tous les cas, la formation des isomères *E* est favorisée.

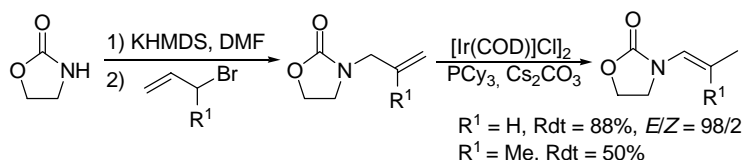


Schéma 1-26

1.2.6. Réaction d'hydrogénation d'*N*-ynamide

Cette méthode complémentaire pour préparer des énamides a été décrite par le groupe de Hsung (Schéma 1-27).⁴¹ La formation des énamides est effectuée par une séquence en deux étapes : amidation catalysée au cuivre (II) de bromures d'alcyne et hydrogénation partielle des ynamides formés soit par le catalyseur de type Lindlar pour donner les énamides *Z*, soit par le DIBAL si la triple liaison est électrodéficiente pour donner les énamides *E*.

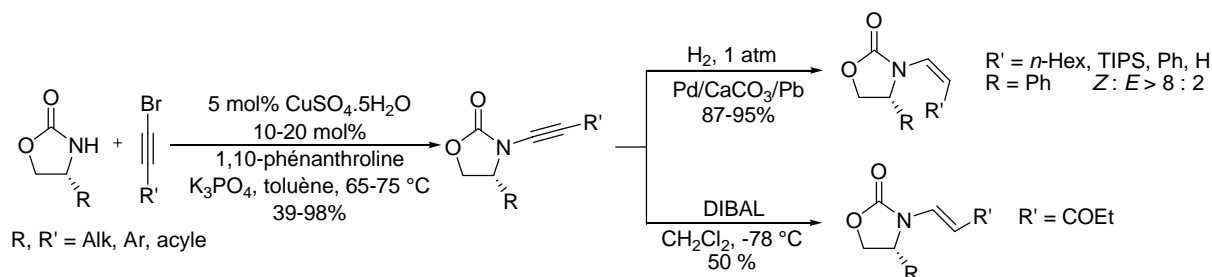


Schéma 1-27

Cette réaction d'amidation est très générale et conduit à une large gamme d'ynamides, y compris les ynamides macrocycliques. Le substrat azoté peut être un amide, un carbamate ou bien un tosylamide de structure variée. La semi-hydrogénation catalytique permet l'obtention des

³⁶ (a) Delogu, G. ; Faedda, G. ; Gladiali, S. *J. Organomet. Chem.* **1984**, 268, 167. (b) Krompiec, S. ; Pigulla, M. ; Bieg, T. ; Szczepankiewicz, W. ; Kuznik, N. ; Krompiec, M. ; Kubicki, M. *J. Mol. Catal. A* **2002**, 189, 169. (c) Krompiec, S. ; Suwinski, J. ; Grobelny, J. ; Wagner, P. *Pol. J. Chem.* **1997**, 71, 747. (d) Krompiec, S. ; Suwinski, J. ; Grobelny, J. *Pol. J. Chem.* **1996**, 70, 813. (e) Krompiec, S. ; Pigulla, M. ; Szczepankiewicz, W. ; Bieg, T. ; Kuznik, N. ; Leszczynska-Sejda, K. ; Kubicki, M. ; Borowiak, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7095.

³⁷ (a) Davies, S. G. *Organotransition metals chemistry. Application to organic synthesis* ; Pergamon: Oxford, **1982** ; Chapter 7. (b) Tatsumi, K. ; Hoffmann, R. ; Yamamoto, A. ; Stille, J. K. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1981**, 54, 1857.

³⁸ (a) Sergeyev, S. ; Hesse, M. *Synlett* **2002**, 8, 1313. (b) Hubert, A. J. ; Feron, A. ; Goebbels, G. ; Warin, R. ; Teyssie, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1977**, 11. (c) Murai, T. ; Kasai, Y. ; Isihara, H. ; Kato, S. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 5542. (d) Hubert, A. J. ; Moniotte, P. ; Goebbels, G. ; Warin, R. ; Teyssie, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1973**, 1954.

³⁹ Onishi, M. ; Oishi, S. ; Sakaguchi, M. ; Takaki, I. ; Kiraki, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1986**, 59, 3925.

⁴⁰ Neugnot, B. ; Cintrat, J. C. ; Rousseau, B. *Tetrahedron*, **2004**, 60, 3575.

⁴¹ Zhang, X. ; Zhang, Y. ; Huang, J. ; Hsung, R. P. ; Kurtz, K. C. M. ; Oppenheimer, J. ; Petersen, M. E. ; Sagamanova, I. K. ; Shen, L. ; Tracey, M. R. *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 4170.

énamides *Z* mais ces derniers peuvent subir l'isomérisation partielle dans certains cas pendant la réaction ou la purification, surtout quand R' est un groupement encombrant (Ph ou TIPS).

1.2.7. Réaction de β -élimination

1.2.7.1. Réaction de β -élimination d'un alcool à partir d'un *N,O*-acétal

1.2.7.1.1. Craquage thermique de *N,O*-acétal

Pour préparer le produit de départ de la réaction de cyclopropanation, le groupe d'Akiba a utilisé la réaction de craquage thermique des *N,O*-acétals correspondant sous pression réduite à des températures allant jusqu'à 170 °C avec des rendements allant de 54 à 84% (Schéma 1-28). La formation de *N,O*-acétal à partir de l'oxazolidin-2-one et du diméthoxyéthane est catalysée par l'acide camphorsulfonique.

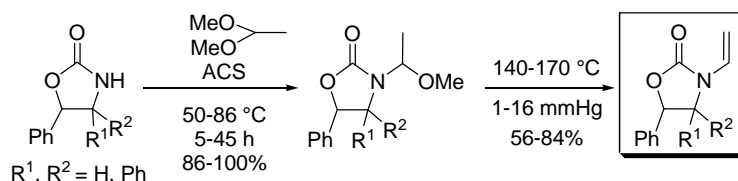


Schéma 1-28

Il existe également des procédés de craquage thermique catalysés par NaHSO_4 ⁴² ou d'autres sels complexes (titanate, zirconate, niobate, borate, aluminate, silicate de métaux alcalins) mais cette méthode n'est jamais considérée comme générale parce que la température opératoire reste toujours très élevée (260-270 °C).

1.2.7.1.2. β -Elimination assistée par TMSOTf/ NEt_3

Cette méthode inspirée des travaux de Gassman^{43,44} utilise un agent silylant très puissant et oxophile : le trifluorométhanesulfonate de triméthylsilyle (TMSOTf) et une amine tertiaire (TEA, DIPEA). Dans un premier temps, ce type de méthode a permis l'obtention des éthers vinyliques à partir d'acétals mixtes. L'extension en série azotée avec la combinaison TMSOTf/DIPEA a été appliquée à des 2-méthoxypyrrolidines pour synthétiser plusieurs *N*-vinylcarbamates de type pyrroline correspondants (Schéma 1-29).⁴⁵

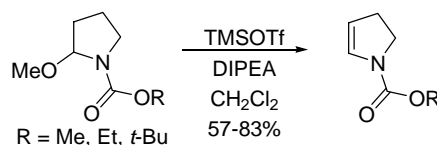


Schéma 1-29

En série oxazolidin-2-one, le système TMSOTf/TEA a été exploité au laboratoire pour préparer les *N*-vinyloxazolidin-2-ones à partir de *N,O*-acétals mixtes correspondants (Schéma 1-30).^{19, 46}

⁴² Phung, K. V. Pat. **1989**, US 4831153. Shimazaki, Y. ; Kanbe, H. *Jpn Kokai Tokkyo Koho* **1991**, JP3-291285.

⁴³ Gassman, P. G. ; Burns, S. J. ; Pfister, K. B. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5574.

⁴⁴ Dujardin, G. ; Rossignol, S. ; Brown, E. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1653.

⁴⁵ (a) Bach, T ; Brummerhop, H. *J. Prakt. Chem.* **1999**, *341*, 312. (b) Bach, T ; Brummerhop, H. *J. Prakt. Chem.* **1999**, 410.

⁴⁶ Gaulon, C. ; Dhal, R. ; Dujardin, G. ; *Synthesis* **2003**, *14*, 2269.

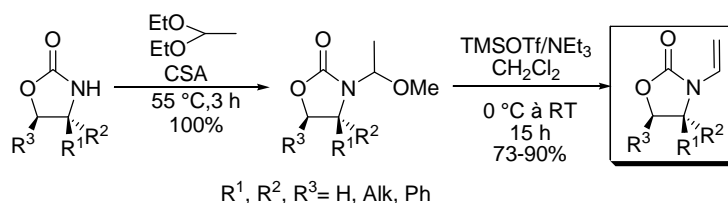


Schéma 1-30

Bien que cette méthode évite l'utilisation de hautes températures pour éliminer l'alcool et conduise à de hauts rendements, l'utilisation de TMSOTf, coûteux et corrosif, limite son application à grande échelle. De plus, son adaptation en série β -substituée requiert l'utilisation de produits de départ non-commerciaux et ne permet pas toujours un bon contrôle de la géométrie de la double liaison.

1.2.7.2. Autres β -éliminations

L'élimination d' HCl ⁴⁷ ou d'acide acétique⁴⁸ figure parmi les premières méthodes de préparation de la *N*-vinyloxazolidin-2-one (Schéma 1-31).

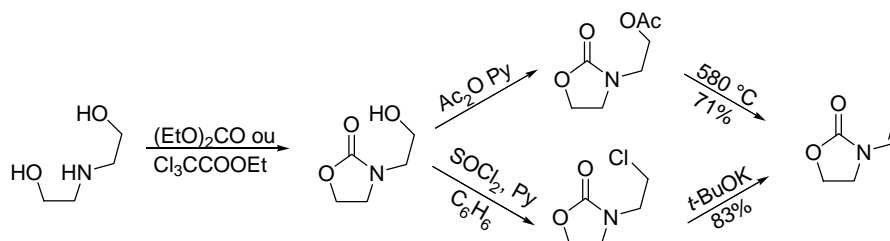


Schéma 1-31

Le mérite de ces méthodes est l'utilisation de matières premières à faible coût, ce qui permet l'application industrielle de la *N*-vinyloxazolidin-2-one. Cependant, par manque de généralité, l'adaptation de ces méthodes en chimie fine pour préparer d'autres homologues reste limitée.

1.2.8. Réaction utilisant un complexe carbénique de chrome

Les tentatives de préparation du complexe carbénique chiral de chrome contenant le groupement oxazolidinone ont amené le groupe d'Hegedus à une synthèse efficace et générale des *N*-vinylcarbamates énanti enrichis (Schéma 1-32).¹ Dans un premier temps, le bromure d'acétyle réagit avec le complexe carbénique **A56** pour former l'intermédiaire acétylé. Ce dernier subit une attaque nucléophile du (*S*)-phénylglycinol permettant d'obtenir l'aminocarbène **A57**. Ce complexe peut être transformé en énamide attendu **A59** soit par action de NaH suivie d'une réaction avec un agent carbonyle comme $(\text{PhO})_2\text{CO}$ ou encore le triphosgène, soit par une acylation pour conduire au complexe **A58** suivie d'une cyclisation.

⁴⁷ (a) Arend, W. ; Trieschmann, H. G. German Pat. B34032 IV b, 1956. (b) Drechsel, E. K. *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 849. (c) Drechsel, E. K. Pat. **1957**, US 2818362. (d) Vani, P. V. S. N. ; Chida, A. S. ; Srinivasan, R. ; Chandrasekharam, M ; Malapaka, S. ; Ashok, K. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2043.

⁴⁸ Kutner, A. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 3495.

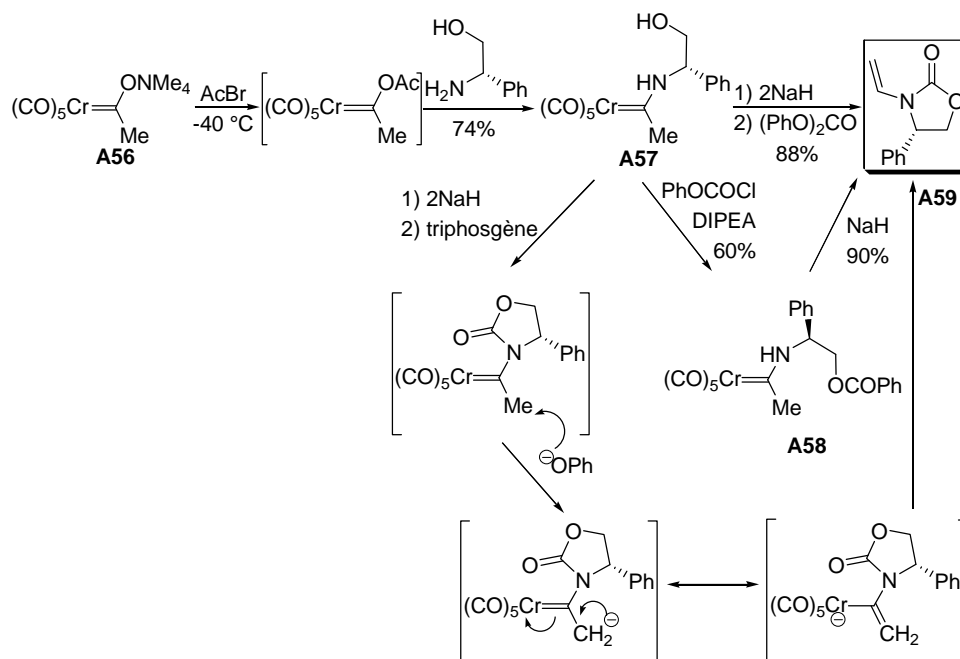


Schéma 1-32

La généralité de la méthode a été démontrée sur une large gamme d'*N*-alcényloxazolidin-2-ones mais la mise en œuvre est compliquée par l'utilisation d'un complexe carbénique du chrome. De plus, la géométrie de la double liaison des alcényloxazolidin-2-ones β -substituées est là encore difficile à contrôler.

1.2.9. Bilan

L'étude bibliographique ci-dessus montre qu'il existe dans la littérature plusieurs méthodes complémentaires pour accéder à une large gamme de *N*-alcényloxazolidin-2-ones. La question qui se pose est le choix des meilleurs procédés pouvant être appliqués pour une synthèse à la fois à haut rendement, simple, peu coûteuse, applicable à large échelle à partir de produits de départ facilement accessibles.

2. NOS TRAVAUX

Parmi les méthodes citées ci-dessus, on peut retenir en quatre types de transformation :

- condensation entre un amide et un aldéhyde/une cétone
- réaction catalysée avec des métaux de transition (transvinylation, amination oxydante, hydroamination d'un alcyne, isomérisation d'un *N*-allylamide...)
- β -élimination
- réaction utilisant le complexe carbénique de chrome

Les deux premières méthodes à hauts rendements semblent les plus intéressantes pour des raisons suivantes :

- Pour la méthode de condensation, le produit de départ est un aldéhyde ou une cétone, produit soit commercial et peu onéreux, soit facilement accessible. De plus, les conditions réactionnelles

sont simples (reflux au toluène en présence d'une quantité catalytique d'acide) et ne demandent pas de précautions particulières. Cependant, la formation des *N*-alcényloxazolidin-2-ones de configuration *Z* est impossible par ces méthodes.

Pour les méthodes utilisant les métaux de transition, celles catalysées au iodure de cuivre (I) de Buchwald et de Ma nous paraissent très intéressantes pour les préparations à grande échelle parce que CuI est beaucoup moins coûteux que les catalyseurs de palladium et que les bromures d'alcényle sont commerciaux ou facilement accessibles. Comme le couplage respecte la configuration de la double liaison et que les deux isomères *Z* et *E* des bromures d'alcényle β -substitués peuvent être obtenus à l'état pur, cette approche permettrait d'accéder aux énamides avec une configuration de la double liaison bien définie.

2.1. Synthèse des oxazolidin-2-ones.

La plupart des oxazolidin-2-ones utilisées pour notre étude sont commerciales. En raison de leur coût élevé, nous avons choisi de les synthétiser en adaptant la méthode d'Evans⁴⁹ à partir des aminoalcools **1a** correspondants et du carbonate de diéthyle. L'utilisation préconisée de K₂CO₃ en tant que base conduit avec ou sans distillation d'éthanol formé au fur et à mesure de la réaction à des conversions incomplètes. En remplaçant K₂CO₃ par une base plus forte comme NaOMe, nous avons atteint des conversions totales. En fait, nous avons observé que la distillation d'éthanol n'améliore pas la conversion et s'avère parfois nuisible car le carbonate de diéthyle peut être entraîné (Tableau 1-2).

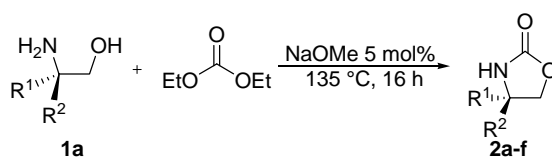


Schéma 1-33

Tableau 1-2

2	R ¹	R ²	Rdt (%) **
2a	H	H	70*
2b	Me	Me	99
S-2c	Et	H	99
R-2c	H	Et	99
2d	<i>i</i> -Pr	H	95
2e	<i>i</i> -Bu	H	99
R-2f	H	Ph	95

*purification par recristallisation (toluène/ hexane)

**rendements en produits purifiés

⁴⁹ Evans, D. A. ; Weber, E J. *Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6757.

2.2. Synthèse des β -bromures de styryle et (*Z*)-1-bromopropène

Certains β -bromures d'alcényle commerciaux, nécessaires pour notre étude, sont sous forme de mélange diastéréomérique (c'est le cas du β -bromure de styryle **3d** et du 1-bromopropène **3b**). Nous avons synthétisé de façon stéréocontrôlée ces produits selon les méthodes de littérature avec certaines modifications.

Le (*Z*)- β -bromure de styryle **Z-3d** a été synthétisé en deux étapes avec un rendement global de 95% par bromation d'acide *trans*-cinnamique **1b** suivie d'une *trans*-élimination de CO₂ et d'HBr de l'acide dibromé **1c** obtenu (Schéma 1-34).⁵⁰

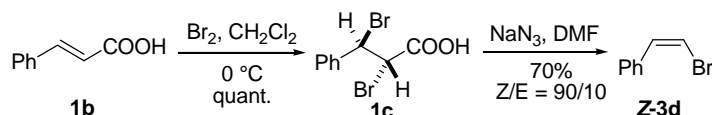


Schéma 1-34

Le (*E*)- β -bromure de 4-méthoxystyryle **E-3e** a été obtenu de façon inattendue en additionnant Br₂ sur l'acide *trans*-4-méthoxycinnamique (Schéma 1-35).⁵¹ Ceci peut s'expliquer par la formation du carbocation intermédiaire stabilisé par le groupement MeO en *para* du noyau aromatique suivie par élimination de CO₂ et H⁺. Cette transformation n'a cependant pas été rapportée dans la littérature.

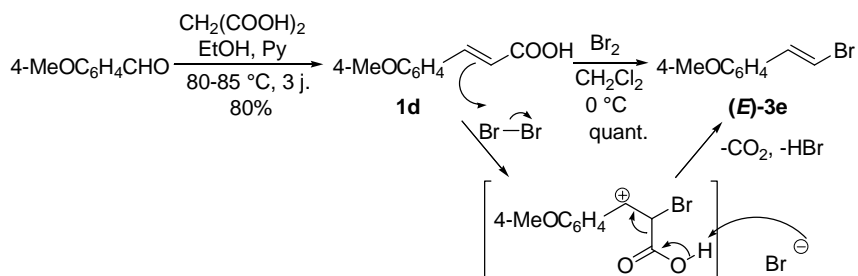


Schéma 1-35

Le (*Z*)- β -bromure de 4-nitrostyryle **Z-3f** a été préparé par intermédiaire de l'acide *trans*-4-nitrocinnamique **1e** (Schéma 1-35).⁵¹ Du fait de l'effet électroattracteur du groupement nitro, la bromation de **1e** demande des conditions plus poussées (AcOH, reflux 8h). L'*érythro*-dibromoacide **1f** ainsi obtenu subit une élimination de CO₂ et d'HBr par action de NaHCO₃ au reflux de l'acétone pour donner (**Z**)-**3f** attendu avec un rendement global de 91%.⁵²

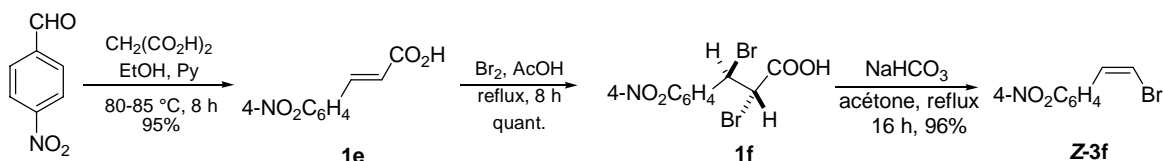


Schéma 1-36

Le (*Z*)-1-bromopropène **3b** est préparé en deux étapes selon la méthode de la littérature par bromation de l'acide *trans*-crotonique en l'*érythro*-dibromoacide **1g** suivi par élimination de CO₂ et d'HBr par Et₃N (Schéma 1-37).⁵³ Le faible rendement de la deuxième étape peut être expliqué par la volatilité du (*Z*)-1-bromopropène **3b**.

⁵⁰ Murahashi, S. I. ; Naota, T. ; Tanigawa, Y. *Org. Synth., Coll. Vol. VII* **1990**, 172.

⁵¹ Wiley, R. H. ; Smith, N. R. *Org. Synth., Coll. Vol. IV* **1963**, 731.

⁵² Cristol, S. J. ; Norris, W. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 2645.

⁵³ Fuller, C. E. ; Walker, D. G. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4066.

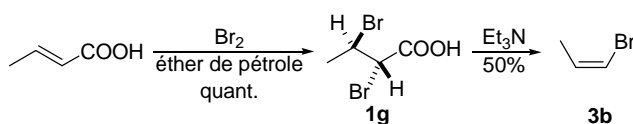


Schéma 1-37

2.3. Synthèse des *N*-alcényloxazolidin-2-ones par vinylation cupro-catalysée

Nous avons adapté la méthode de Buchwald³² pour préparer une série de *N*-alkényloxazolidin-2-ones (Tableau 1- 3). L'introduction du groupement vinyle non substitué pose cependant certains problèmes.

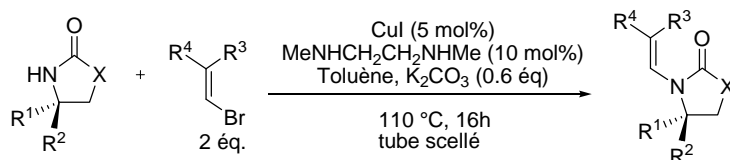


Tableau 1- 3

amide	X	R ¹	R ²	bromure	R ³	R ⁴	produit	Rdt (%)**
2a	O	H	H	3a	H	H	4a	92
2b	O	Me	Me	3a	H	H	4b	100
S-2c	O	Et	H	3a	H	H	S-4c	95
R-2c	O	H	Et	3a	H	H	R-4c	95
R-2f	O	H	Ph	3a	H	H	R-4d	95
2g	NMe	H	H	3a	H	H	4e	92
2a	O	H	H	Z-3b	Me	H	Z-4f	95
2a	O	H	H	3b	Me, H*		4g	95
2a	O	H	H	3c	Me	Me	4h	95
R-2c	O	H	Et	3c	Me	Me	R-4i	95

*mélange *Z*:*E* 2 :1. ** Rdt en produits purs.

Dans les travaux du groupe de Buchwald, les bromures de vinyle utilisés sont substitués par au moins un groupement méthyle (bromure de propényle **3b**, 58-63 °C ; 1-bromo-2-méthyl-1-propène **3c**, 92 °C) dont les points d'ébullition sont nettement supérieurs à celui de bromure de vinyle (16 °C/750 mmHg). Or la température du couplage est d'environ 110 °C. Pour effectuer cette réaction efficacement, nous avons utilisé un tube scellé comme réacteur et 2 éq. de bromure de vinyle. De plus, la quantité de K₂CO₃ solide dont le rôle est de piéger l'acide bromhydrique formé au fur et à mesure de la réaction peut être réduite jusqu'à 0,6 éq.. Ceci permet de réaliser le couplage avec une quantité plus importante dans le volume assez limité du tube scellé (25 mL). Par une simple filtration, les *N*-alcénylamides sont obtenues avec d'excellents rendements et puretés sans purification supplémentaire. Il est à noter que dans le protocole de Buchwald, les amides sont utilisés en excès et une purification par chromatographie est nécessaire.

Le même procédé appliqué à la synthèse du *N*-vinylphthalimide **4j** donne un faible rendement (20%) après 3 jours de contact (Schéma 1- 1-38). L'utilisation de phthalimide de potassium sans

K_2CO_3 ajouté n'a pas amélioré la conversion. En revanche, le remplacement du toluène par le dioxane a permis d'augmenter le rendement à 40%.

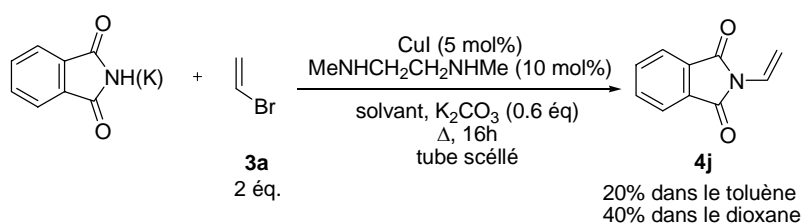


Schéma 1- 1-38

Pour le couplage de **2a** avec les β -bromures de styryle **3d-f**, le problème de volatilité n'existe plus. L'utilisation d'un équivalent de β -bromure de styryle conduit à une conversion totale après 16 h de contact (Tableau 1- 1-4). La configuration de la double liaison des β -bromures de styryle et des *N*-styryloxazolidin-2-ones correspondantes est conservée.

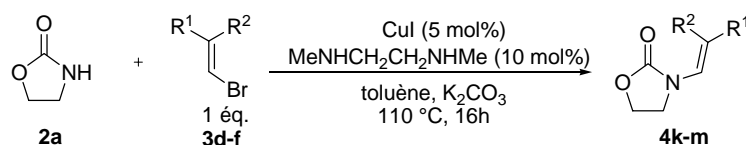


Tableau 1- 1-4

bromure	produit	R ¹	R ²	Rdt (%)
Z-3d	Z-4k	H	Ph	98
E-3e	E-4l	4-MeO-C ₆ H ₄	H	98
Z-3f	Z-4m	H	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	95

2.4. Synthèse des *N*-alcényloxazolidin-2-ones par réaction entre oxazolidin-2-ones et aldéhydes

Certaines *N*-alcényloxazolidin-2-ones ont été préparées avec des rendements variant de 42 à 95% par simple condensation des oxazolidin-2-ones sur les aldéhydes (Tableau 1- 1-5).

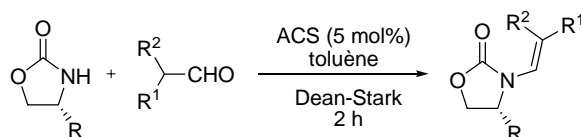


Tableau 1- 1-5

oxazolidin-2-one	R	produit	R ¹	R ²	Rdt (%)*
2a	H	4h	Me	Me	87
2a	H	E-4k	Ph	H	75
R-2c	Et	R-4n	CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂		42
R-2c	Et	R-4o	CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂		85
R-2c	Et	R-4i	Me	Me	85

*en produits purifiés.

La présence d'un catalyseur acide de Brønsted comme l'acide camphorsulfonique est nécessaire. L'eau formée est distillée au fur et à mesure de la réaction par distillation azéotropique en présence de toluène. Le phénylacétaldéhyde réagit avec l'oxazolidin-2-one pour donner exclusivement l'énamide *E*.

2.5. Synthèse de la (*Z*)-*N*-(4-nitrostyryl)oxazolidinone par isomérisation *E* → *Z*

Par chauffage dans le toluène en présence d'une trace d'acide *p*-toluènesulfonique, la (*Z*)-*N*-(4-nitrostyryl)oxazolidin-2-one **Z-4m** s'isomérisé totalement en son isomère **E-4m** plus stable. Après recristallisation, le produit **Z-4m** est obtenu avec un rendement de 95% (Schéma 1-39).

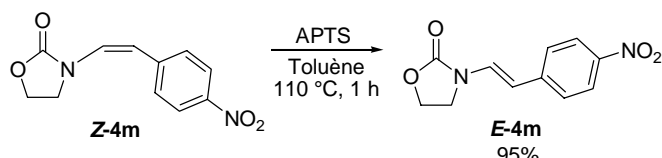


Schéma 1-39

2.6. Conclusions et perspectives

Les synthèses décrites ci-dessus nous ont permis d'obtenir, en une seule étape à partir des oxazolidinones correspondantes et des bromures d'alcényle ou des aldéhydes, diverses *N*-alcényloxazolidin-2-ones avec d'excellents rendements (pour les produits connus, nos rendements sont supérieurs à ceux de la littérature) (Schéma 1-40). Les méthodes décrites dans ce chapitre sont générales et permettent une purification aisée par simple filtration, par recristallisation ou par chromatographie. Les synthèses sont réalisables aussi bien sur quelques centaines de milligrammes que sur plusieurs dizaines de grammes.

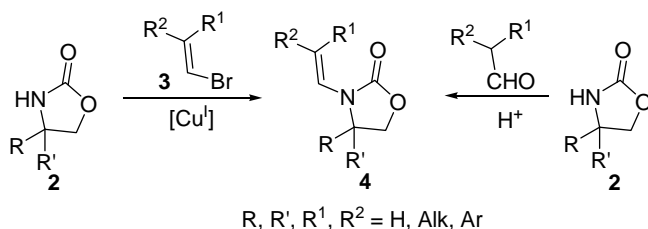


Schéma 1-40

Disposant d'une large gamme de *N*-alcényloxazolidin-2-ones, nous sommes en mesure de développer des méthodologies de la cycloaddition 1,3-dipolaire mettant en jeu ces dérivés comme dipolarophiles vis-à-vis de nitrones.

–CHAPITRE 2–

Cycloaddition entre *N*-alcényloxazolidin-2-ones et nitrones

1. ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE

1.1. Introduction

La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire est une des principales méthodes pour conduire à des hétérocycles à 5 chaînons en chimie organique.^{54,55} La cycloaddition 1,3-dipolaire d'alcènes avec des nitrones est l'une des plus recherchée dans ce domaine parce que les nitrones sont facilement accessibles et que l'hétérocycle formé peut comporter jusqu'à 3 centres stéréogènes. Parmi les méthodes de préparation de nitrones, on peut citer ici celles les plus utilisées : condensation d'un aldéhyde ou d'une cétone avec une hydroxylamine *N*-substituée⁵⁶, oxydation d'une amine⁵⁷/hydroxylamine⁵⁸/imine⁵⁹ *N,N*-disubstituée, cycloréversion thermique⁶⁰ ou ouverture oxydante⁶¹ d'une isoxazolidine, *N*-alkylation d'une *O*-triméthylsilyl oxime⁶² et fragmentation hétérolytique d'un γ -*N*-hydroxyaminosulfonate.⁶³ De plus, la plupart des nitrones acycliques sont des composés stables et peuvent être stockées à température ambiante. Les nitrones cycliques ont tendance à être moins stables. Elles sont pourtant des molécules à fort potentiel en synthèse asymétrique car leur structure rigide empêche l'isomérisation au niveau de la double liaison C=N si le carbone en α ne porte pas de groupement électro-attracteur.

Dans la partie suivante, nous nous intéresserons à la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire mettant en jeu une nitrone et un alcène hétérosubstitué (oxygéné, azoté). Avant d'aborder la littérature, quelques rappels sur les notions de base vont être présentés.

⁵⁴ Padwa, A. *1,3 Dipolar Cycloadditions*: Volume 1; John Wiley: New York, 1984.

⁵⁵ Torsell, K. B. G. *Nitrile Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis*; VCH, Weinheim, 1998.

⁵⁶ (a) Tufariello, J. J. In *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*; Padwa, A.; Ed.; John Wiley & Sons: New York, 1984; (b) Confalone, P. N.; Huie, E. M. *Org. React.* **1988**, *36*, 1. (c) Torsell, K. B. G. *Nitrile Oxides, Nitrones, and Nitronates in Organic Synthesis*; Feuer, H., VCH Publishers: New York, 1988.

⁵⁷ (a) Goti, A.; Cardona, F.; Soldaini, G. *Org. Synth.* **2005**, *81*, 204. (b) Murray, R. W.; Singh, M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2954. (c) Zajac, W. W., Jr.; Walters, T. R.; Darcy, M. G. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5856. (d) Murahashi, S.-I.; Shiota, T.; Imada, Y. *Org. Synth.*, **1998**, *70*, 265. (e) Murahashi, S.-I.; Shiota, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2383.

⁵⁸ Cicchi, S.; Corsi, M.; Goti, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7243; (b) Cicchi, S.; Marradi, M.; Goti, A.; Brandi, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6503. Cicchi, S.; Corsi, M.; Goti, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7243.

⁵⁹ Soldaini, G.; Cardona, F.; Goti, A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 473

⁶⁰ Tufariello, J. J.; Mullen, G. B.; Tegler, J. J.; Trybulski, E. J.; Wong, S. C.; Ali, S.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2435.

⁶¹ Tufariello, J. J.; Milowsky, A. S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 263.

⁶² LeBel, N. A.; Balasubramanian, N. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4331.

⁶³ LeBel, N. A.; Caprathe, B. W. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3938.

1.2. Généralité de la cycloaddition 1,3-dipolaire des nitrones

1.3.1. Interaction des Orbitales moléculaires frontières

L'état de transition d'une cycloaddition concertée sous l'effet d'une activation thermique est contrôlé principalement par les orbitales moléculaires frontières (OMF) des substrats. La $BV_{\text{dipôle}}$ interagit avec la $HO_{\text{dipolarophile}}$ et la $HO_{\text{dipôle}}$ interagit avec la $BV_{\text{dipolarophile}}$. Sustman a divisé la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire en trois types basés sur les énergies relatives des OMF entre dipôle et dipolarophile (Schéma 2-1).⁶⁴

Dans les réactions de type I ou en demande électronique normale, l'interaction OMF prédominante est celle entre $HO_{\text{dipôle}}$ et $BV_{\text{dipolarophile}}$. Pour les réactions de type II, la similarité entre l'écart d'énergie $HO_{\text{dipôle}}-BV_{\text{dipolarophile}}$ et $HO_{\text{dipolarophile}}-BV_{\text{dipôle}}$ implique que ces deux interactions HO-BV sont importantes. Les réactions de cycloaddition de type III sont déterminées par l'interaction entre $BV_{\text{dipôle}}$ et $HO_{\text{dipolarophile}}$. On attribue dans ce cas à la cycloaddition une demande électronique inverse. La présence des groupements électro-donneurs ou électro-attracteurs sur le dipôle ou le dipolarophile peut modifier les énergies des OMF relatives. Par exemple, la cycloaddition entre la *N*-méthyl-*C*-phénylnitronne et l'acrylate de méthyle est contrôlée par interaction $HO_{\text{dipôle}} - BV_{\text{dipolarophile}}$ et classée en demande électronique normale (type I), tandis que la réaction entre la même nitronne et l'éthyl vinyl éther, contrôlée par interaction $HO_{\text{dipolarophile}} - BV_{\text{dipôle}}$, est classée en demande électronique inverse (type III).

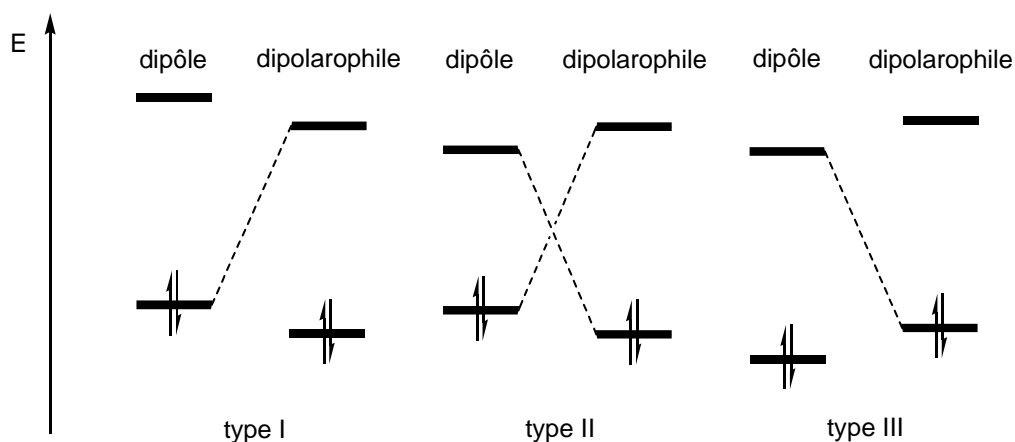


Schéma 2-1

1.2.2. Rôle d'un acide de Lewis

Lorsque la cycloaddition est sous contrôle orbitalaire, plus la différence énergétique entre les orbitales frontières est faible, plus la cycloaddition est facilitée. Les niveaux énergétiques des orbitales frontières dépendent non seulement des effets électroniques des substituants des substrats mais également de la présence éventuelle d'un acide de Lewis. L'intervention d'un catalyseur ou promoteur de type acide de Lewis est souvent efficace pour augmenter la réactivité du système et permettre à la cycloaddition d'avoir lieu à plus faible température. Le rôle de l'acide de Lewis est montré dans le Schéma 2-2.

⁶⁴ (a) Sustmann, R. *Pure Appl. Chem.* **1974**, *40*, 569. (b) Sustmann, R. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 2717.

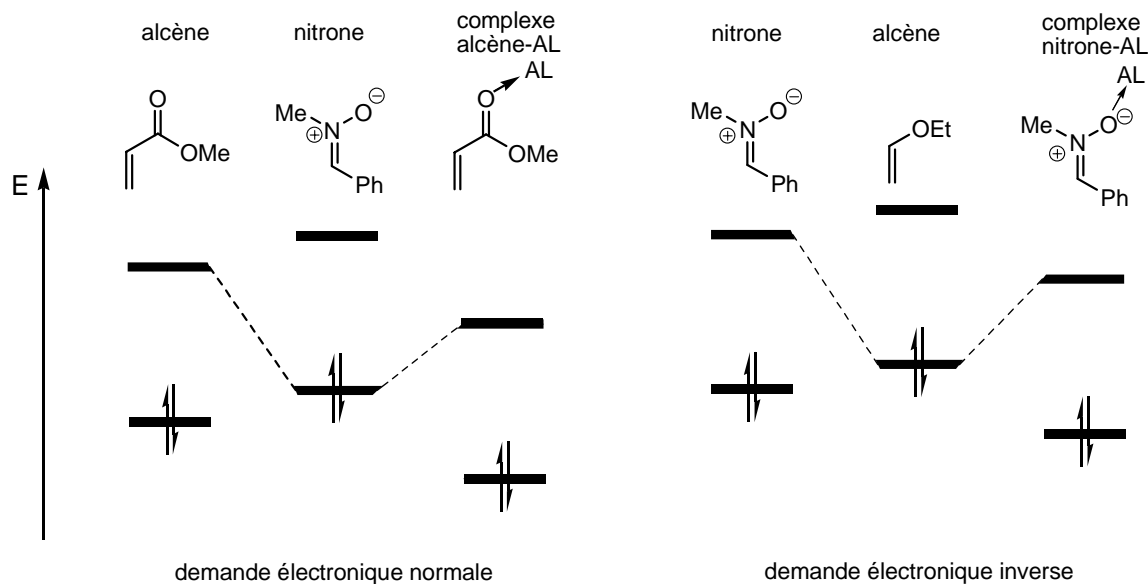


Schéma 2-2

Pour la cycloaddition en demande électronique normale, en se liant au carbonyle de l'acrylate de méthyle, l'acide de Lewis abaisse le niveau énergétique de la BV et modifie les valeurs des coefficients orbitaux de sa BV. Il en résulte une augmentation de la réactivité du système. Dans la cycloaddition en demande électronique inverse, l'acide de Lewis va complexer l'oxygène de la nitronne et causer le même effet que dans le cas précédent. De plus, un acide de Lewis peut avoir une influence sur le cours stéréochimique de la réaction selon plusieurs modes possibles résultant d'une simple complexation ou d'une chélation.

1.2.3. Régiosélectivité

Pour la cycloaddition des alcènes mono-substitués électro-enrichis (éthers/esters vinyliques) ou neutres (alcènes simples), la formation des adduits 5-substitués est favorisée à la fois par les effets stériques et électroniques. Pour la cycloaddition des alcènes mono-substitués électro-appauvris, la situation est plus compliquée car les effets stériques et électroniques sont contraires bien que l'effet stérique joue un rôle déterminant. Ainsi, lors de la cycloaddition entre l'acrylate de méthyle et la nitronne ester **5a**, les adduits 5-substitués **B1** dont la formation est électriquement défavorisée sont formés exclusivement.⁶⁵ Même si une nitronne à faible demande stérique comme le *N*-oxyde de 3,4-dihydro-2H-pyrrole **B2** est utilisée vis-à-vis du même dipolarophile,⁶⁶ la formation des adduits 4-substitués **B3** reste minoritaire bien que favorisée par effet électronique (Schéma 2-3).

⁶⁵ Inouye, Y. ; Hara, J. ; Kakisawa, H. *Chem. Lett.* **1980**, 1407.

⁶⁶ Ali, S. K. A., Khan, J. H. ; Wazeer, M. I. M. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5911.

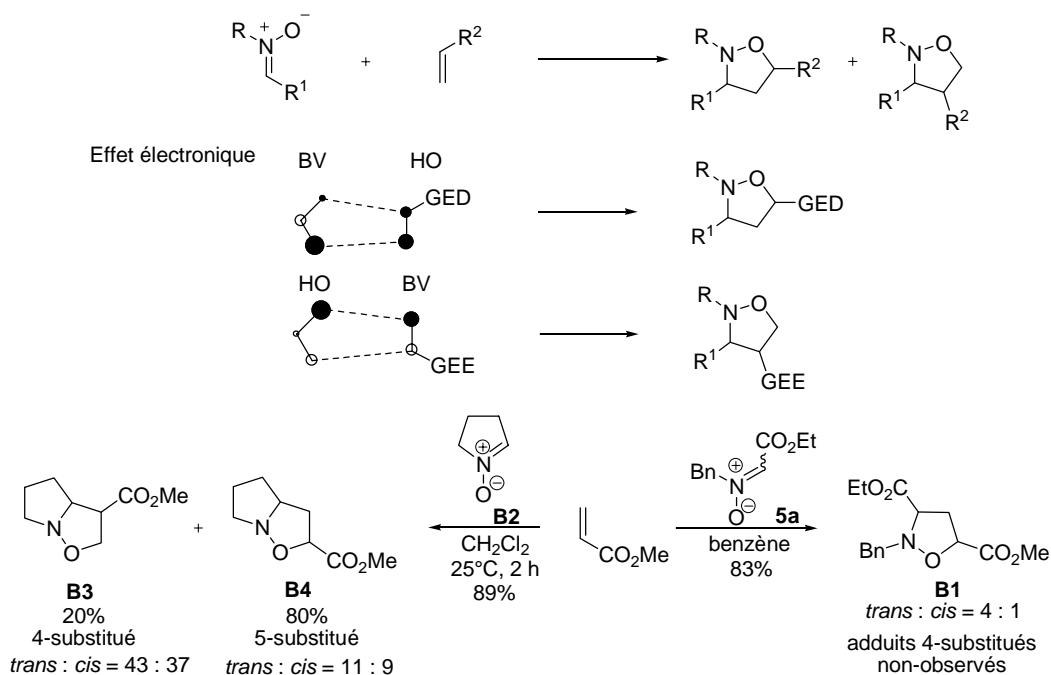


Schéma 2-3

1.2.4. Stéréosélectivité

D'une manière générale, la cycloaddition entre une nitronne et un alcène non-substitué en β peut conduire aux 4 stéréoisomères possibles par la création de deux centres stéréogènes (Schéma 2-4). Ces approches correspondent aux deux types de stéréosélectivité de la cycloaddition : la sélectivité *endo/exo* et la sélectivité faciale α/β .⁶⁷ Le nombre de situations stéréochimiques possibles est doublé si la nitronne existe dans un équilibre configurationnel entre deux isomères *Z* et *E*. Comme le montre le Schéma 2-4, l'adduit *trans*-B peut par exemple être issu d'une approche *endo* par la face α de la nitronne *Z* ou d'une approche *exo* par la face β de la nitronne *E*.

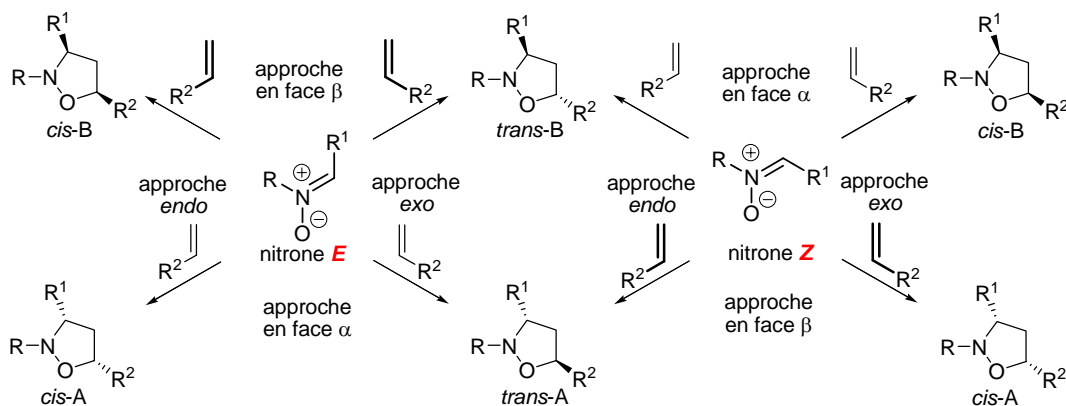


Schéma 2-4

⁶⁷ Convention adoptée pour tout ce document : la face α est celle au dessous de la nitronne représentée avec le substituant de l'azote à gauche comme l'indique le Schéma 2-4.

Stéréosélectivité *cis/trans*

En cycloaddition de Diels-Alder, l'approche *endo* est généralement privilégiée par des interactions orbitales secondaires favorables. De manière sensiblement différente, ces interactions sont moins importantes en cycloaddition 1,3-dipolaire et la stabilisation de l'approche *endo* est faible.⁶⁸ La sélectivité *endo/exo* est donc contrôlée essentiellement par les substrats ou par un éventuel catalyseur. Dans les cycloadditions dipolaires où la nitrone peut subir une interconversion *Z/E*, la sélectivité *endo/exo* n'est qu'un des deux paramètres stéréochimiques déterminant la sélectivité *cis/trans*.

Stéréosélectivité faciale

Le contrôle de l'approche du dipolarophile par le dessus (approche β) ou le dessous (approche α) du plan de la nitrone concerne le domaine de la synthèse asymétrique. Deux stratégies peuvent être envisagées :

-L'utilisation d'une nitrone ou/et d'un alcène portant un copule chirale qui encombre une face créant les conditions d'une diastéréosélectivité faciale.

-L'utilisation d'un catalyseur acide de Lewis chirale qui peut se chélater ou se complexer la nitrone pour masquer sélectivement l'une de deux faces créant les conditions d'une énantiosélectivité faciale.

1.3. Cycloaddition dipolaire d'alcènes enrichis vis-à-vis de nitrones

Dans la littérature, la cycloaddition dipolaire d'alcènes simples vis-à-vis de nitrones a été très étudiée. Celle d'alcènes hétérosubstitués vis-à-vis de nitrones est en revanche limitée principalement aux éthers/esters vinyliques et aux acétals de cétène. Nous présenterons dans cette partie en particulier les travaux concernant l'utilisation de ces dipolarophiles enrichis 1-hétérosubstitués (oxygénés et azotés).

1.3.1. Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire d'alcènes oxa-substitués

1.3.1.1. Nitrones activées par un groupement électroattracteur α

1.3.1.1.2. Considérations générales – Conditions thermiques

Ces nitrones⁶⁵ sont très intéressantes car elles représentent une forme masquée de la glycine (s'il s'agit un groupement CO_2R) dont la position α peut être alkylée *via* cycloaddition (Schéma 2-5). A température ambiante, ces nitrones existent sous la forme *Z* à l'état solide mais sont en équilibre rapide, même à TA, entre deux isomères *Z* et *E* en solution. Effectivement, la forme *E*, malgré une répulsion stérique entre les deux groupements R^1 et CO_2R^2 , n'est pas sujette à l'interaction électrostatique entre les deux atomes d'oxygène négativement chargés que subit la forme *Z*. Le rapport isomérique dépend du solvant (constante diélectrique), de la température, de l'encombrement des groupements alkyle (R et R^1) et de la présence d'un agent chélatant. L'équilibre tend vers la forme *Z* en présence d'un acide de Lewis chélatant.

⁶⁸ Gothelf K.V. ; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 863.

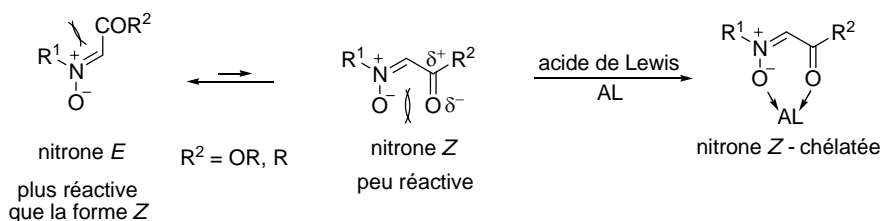


Schéma 2-5

La cycloaddition 1,3-dipolaire de ces nitrones dans des conditions thermiques sans catalyseur aboutit à une stéréosélectivité *trans*, résultant majoritairement d'une approche *exo* de la forme *E*⁶⁹ la plus réactive de la nitronne (Schéma 2-6, Tableau 2-1). Cette stéréosélectivité est malgré tout modérée (en général inférieure à 4/1).

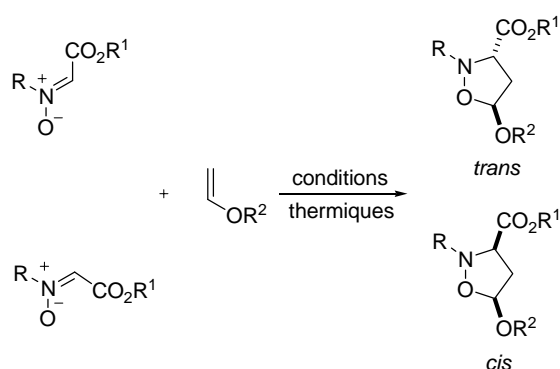


Schéma 2-6

Tableau 2-1

entrée	R	R ¹	R ²	conditions	<i>trans</i> : <i>cis</i>	ref
1	Bn	Et	Et	CH ₂ Cl ₂ , 50 °C (tube scellé), 66 h	78 : 22	70
2	Bn	Et	Et	CH ₃ CN, 50 °C, 23 h	65 : 35	70
3	Bn	Et	Et	toluène, 50 °C, 23 h	88 : 12	70
4	Bn	Et	Ac	AcOCH=CH ₂ (10 éq.), 70 °C, (24 h)	75 : 25	71
5	Ph ₂ CH	Me	Et	EtOCH=CH ₂ (20 éq.), TA, 36 h	72 : 28	74
6	Ph ₂ CH	Me	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -BuOCH=CH ₂ (20 éq.), TA, 36 h	75 : 25	74

Si la nitronne est chirale (par introduction d'un groupement menthyle, par exemple), sa cycloaddition avec l'acétate de vinyle s'opère dans les mêmes conditions avec une stéréosélectivité *trans* plus marquée (9/1) et un contrôle diastéréofacial notable (5/1 sur la forme *trans*) (Schéma 2-7).⁷²

⁶⁹ Le rapport *E/Z* de la *N*-benzyl- α -carbonyloxyéthyl nitronne à 21 °C est plus faible lorsque les solvants plus polaires sont utilisés (3,4 dans C₆D₆ ; 1,6 dans CDCl₃ ; 0,23 dans CD₃CN et CD₃SOCD₃)^{65,70}

⁷⁰ Jensen, K. B. ; Hazell, R. G. ; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2353.

⁷¹ Chiacchio, U. ; Gumina, G. ; Rescifina, A. ; Romeo, R. ; Uccella, N. ; Casuscelli, F. ; Piperno, A. ; Romeo, G. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8889.

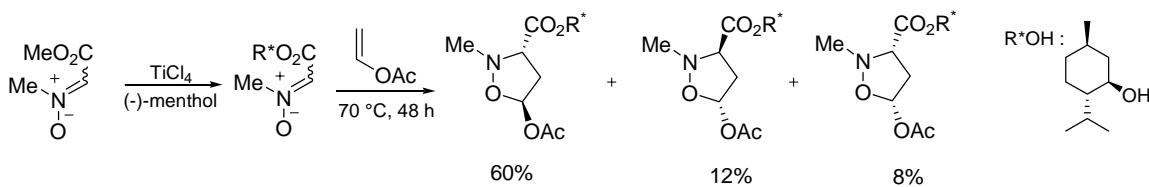


Schéma 2-7

Fixer la géométrie de la nitrone devait permettre de mieux contrôler la sélectivité *cis/trans*. L'un des premiers efforts dans ce sens a été tenté par le groupe de Fukumoto par utilisation de la nitrone α -carboxylique **Z-B5** (Schéma 2-8).⁷³ Sans base, la nitrone **Z-B5** existe exclusivement sous la forme *Z* stabilisée par la formation de la liaison hydrogène intramoléculaire. La cycloaddition de cette nitrone avec l'éthyl vinyl éther ou l'acétate de vinyle conduit à la formation majoritaire des adduits *cis* (Tableau 2-2, entrées 1 et 2). En présence de triéthylamine, la formation du sel a lieu, et la nitrone *Z* est alors fortement déstabilisée par la présence des deux atomes d'oxygène négativement chargés. La nitrone **E-B5** existe majoritairement sous la forme *E* (*E* : *Z* = 1,6 : 1) et la cycloaddition a donc lieu avec une sélectivité *trans* (entrées 3 et 4). Cette méthode est cependant limitée car la nitrone acide **Z-B5** et son sel carboxylate sont thermiquement instables, ce qui explique les faibles rendements obtenus.

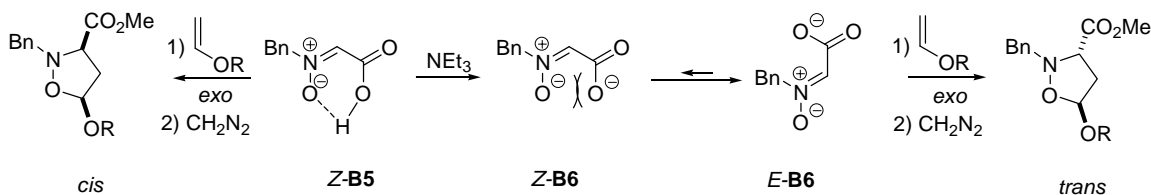


Schéma 2-8

Tableau 2-2

entrée	R	additif	Rdt (%)	<i>trans</i> : <i>cis</i>
1	Et	sans	20	26 : 74
2	OAc	sans	54	7 : 93
3	Et	NEt ₃	68	86 : 14
4	OAc	NEt ₃	16	68 : 32

Dans la littérature, le contrôle *cis/trans* de la cycloaddition des nitrones ester a été envisagé de deux autres façons :

- Pour fixer la géométrie *Z*, l'utilisation d'un acide de Lewis chélatant qui active sélectivement la nitrone sous forme *Z*. La forme *E* non-chélatée va s'isomériser en forme *Z* activable avant la cycloaddition.
- Pour fixer la géométrie *E*, l'utilisation d'une nitrone cyclique (Schéma 2-9).

⁷² Chiacchio, U. ; Corsaro, A. ; Gumina, G. ; Rescifina, A. ; Iannazzo, D. ; Piperno, A. ; Romeo, G. ; Romeo, R. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9321.

⁷³ Tokunaga, Y. ; Ihara, M. Fukumoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *34*, 6157.

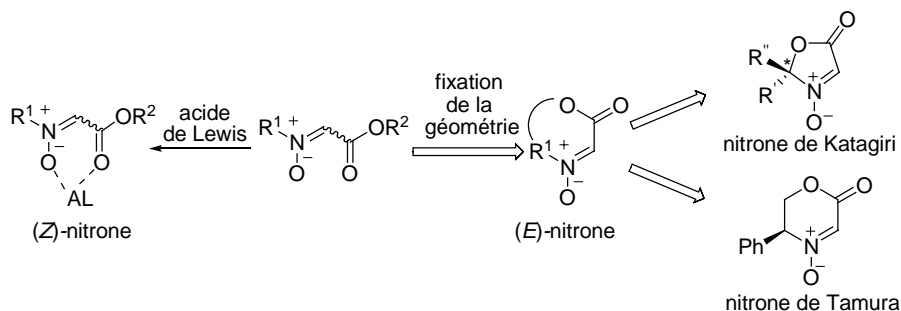


Schéma 2-9

Sel de lanthanide trivalent : Eu(fod)₃

Ce catalyseur a été utilisé pour améliorer la sélectivité *trans/cis* de la cycloaddition entre des *N*-alkyl- α -carbonyloxyalkylnitrones et des éthers vinyliques (Schéma 2-10).⁷⁴

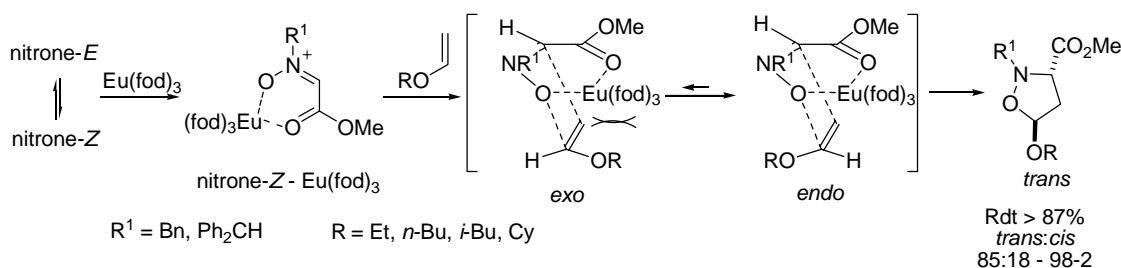


Schéma 2-10

L'Eu(fod)₃ peut activer sélectivement la nitronne ester *Z* par chélation. En son absence, la cycloaddition est modérément *trans*-sélective ($\sim 7/3$, $R^1 = \text{Bn}$) par approche *exo E* majoritaire. En utilisant l'Eu(fod)₃ en quantité stoechiométrique, une stéréosélectivité *trans* plus marquée est observée ($\sim 6/1$, $R^1 = \text{Bn}$), résultant probablement d'une approche *endo* plus favorable sur la nitronne *Z* chélatée. Cette sélectivité *trans* devient totale quand l'encombrement sur l'azote est important ($R^1 = \text{Ph}_2\text{CH}$). L'utilisation de l'Eu(fod)₃ en quantité sous-stoechiométrique n'altère pas la sélectivité *trans* mais nécessite un temps de contact prolongé.

Sels de Cuivre(II)

Le groupe de Jørgensen a utilisé différents catalyseur à base de cuivre(II) pour la cycloaddition entre la nitronne **5a** et l'éthyl vinyl éther (Schéma 2-11).⁷⁵ En l'absence de catalyseur, la réaction peut être effectuée à TA dans CH₂Cl₂ avec une faible conversion (40% après 66 h) et un rapport *trans* : *cis* = 76 : 24. En présence de Cu(OTf)₂ (25 mol%), la réaction atteint une meilleure conversion (69% après 8 h) mais aucune différence apparente de sélectivité *trans* (70 : 30) n'est observée, bien que l'approche majoritaire ne soit plus *exo E* mais probablement *endo Z*. Le complexe Cu(OTf)₂-BOX dérivé de la *t*-leucine s'est avéré le plus efficace pour l'extension énantiosélective de cette réaction. En présence de 25% de ce catalyseur dans CH₂Cl₂, la conversion atteint 98% après seulement 8,5 h

⁷⁴ Tamura, O. ; Mita, N. ; Imai, Y. ; Nishimura, T. ; Kiyotani, T. ; Yamasaki, M. ; Shiro, M. ; Morita, N. ; Okamoto, I. ; Takeya, T. ; Ishibashi, H. ; Sakamoto, M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 12227.

⁷⁵ Jensen, K. B. ; Hazell, R. G. ; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2353.

avec une stéréosélectivité *cis* moyenne de 84 : 16 mais un bon *ee* de 89% pour l'isomère *cis*. En utilisant le toluène comme solvant, la diastéréosélectivité *cis* diminue mais l'*ee* de l'adduit majoritaire *cis* atteint 93%.

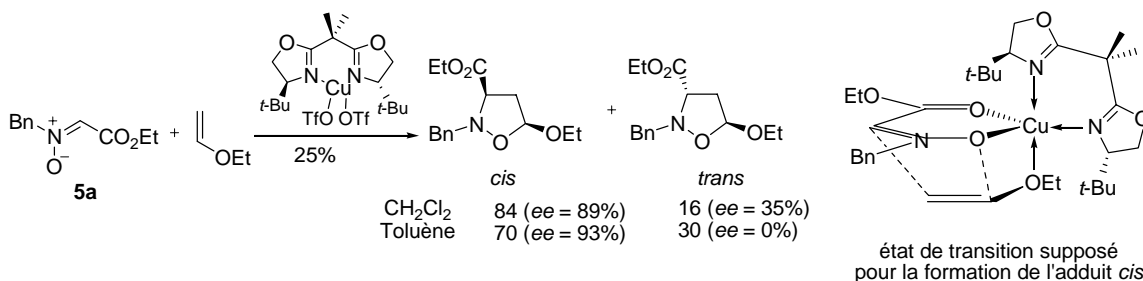


Schéma 2-11

Pour expliquer le renversement de diastéréosélectivité *trans/cis* et le sens de l'énantio-sélection, un modèle du complexe intermédiaire a été proposé. Dans ce modèle, le cuivre(II) complexe à la fois le ligand BOX, la nitronne et l'éther vinylique dans une position optimale pour éviter les répulsions entre le groupement *t*-Bu et la nitronne ou l'éther vinylique (approche *exo Z α*). L'adduit *trans* pourrait être issu de l'approche *exo* de l'éther vinylique sur la nitronne *E* complexée ou non.

1.3.1.1.2. Utilisation des nitrones cycliques

Dans ce cas, la géométrie de la nitronne est fixée sous la forme *E* par liaison covalente. Il existe une corrélation directe et unique entre la stéréochimie des adduits et l'approche : l'adduit *trans* est issu d'une approche *exo* et l'adduit *cis* est issu d'une approche *endo*. Deux types de nitrones cycliques ont été principalement développées : les nitrones cycliques à 5 chaînons de Katagiri et la nitronne cyclique à 6 chaînons de Tamura.

Nitrones cycliques de Katagiri

La première synthèse de nitrones de ce type a été publiée en 1994 par le groupe de Katagiri.⁷⁶ En chauffant le dérivé nitroso de l'acide de Meldrum avec une cétone au reflux du toluène, la nitronne correspondante est formée avec un rendement moyen (Schéma 2-12).

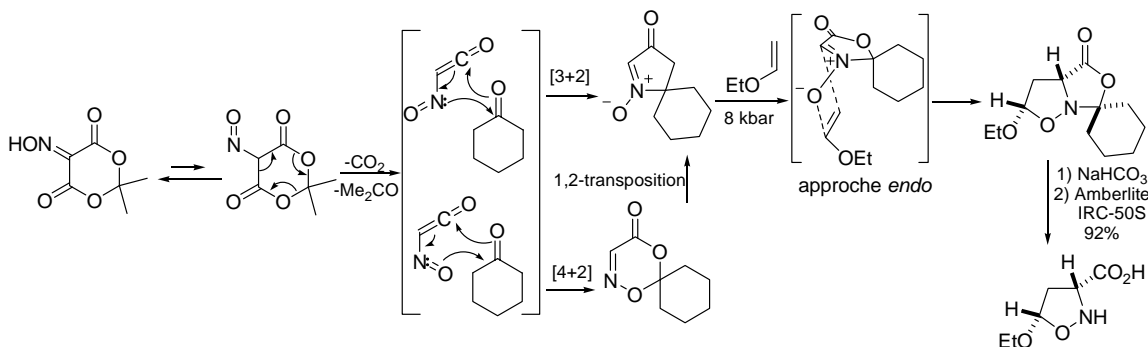


Schéma 2-12

⁷⁶ Katagiri, N. ; Kurimoto, A. ; Yamada, A. ; Sato, H. ; Katsuhara, T. ; Takagi, K. ; Kaneko, C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 281.

La cycloaddition de la nitronne dérivée de la cyclohexanone et de l'éthyl vinyl éther⁷⁷ nécessite des conditions sans solvant et sous haute pression (8 kbar), conduisant à l'adduit *cis* provenant de l'approche *endo*. Ces adduits sont facilement transformés en acides par hydrolyse basique suivie d'un traitement par l'amberlite IRC-50S (Rdt global : 92% sur 3 étapes).

Nitrones chirales cycliques de Tamura

En 1996, la cycloaddition de la nitronne **5h** vis-à-vis de différents types d'alcènes (Schéma 2-13) a été publiée par l'équipe de Tamura.⁷⁸ Les cycloadduits *trans* issus des éthers vinyliques provenant de l'approche *exo* β sont formés avec de très bonnes stéréosélectivités et d'excellents rendements.

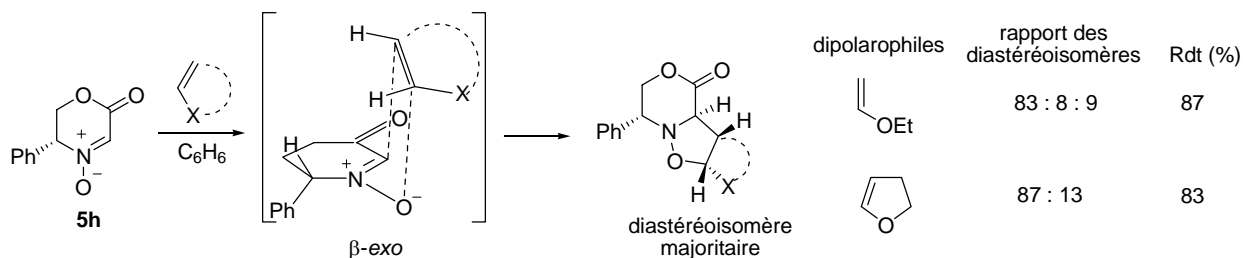


Schéma 2-13

Contrairement à la cycloaddition des nitrones cycliques de Katagiri qui nécessite des conditions hyperbar, la cycloaddition de la nitronne de Tamura peut s'effectuer à pression atmosphérique. Cette différence de réactivité est attribuée à la distance entre les deux extrémités C et O des nitrones.⁷⁹ Dans la nitronne cyclique à 6 chaînons, cette distance **b** est moins grande que la distance **a** correspondante dans la nitronne cyclique à 5 chaînons, ce qui rend le recouvrement orbitalaire entre la BV de la nitronne de Tamura et la HO de l'éther vinylique plus efficace (Figure 2-1).



Figure 2-1

1.3.1.2. Nitrones non-activées

1.3.1.2.1. Conditions thermiques

Nitrones acycliques

Contrairement aux nitrones activées acycliques, les nitrones acycliques non-activées α -substituées sont des composés configurationnellement stables sous la forme *Z* car cette forme peut éviter la répulsion stérique que subit la forme *E* (Figure 2-2).

⁷⁷ Katagiri, N. ; Sato, H. ; Kurimoto, A. ; Okada, M. ; Yamada, A. ; Kaneko, C. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 8101.

⁷⁸ Tamura, O. ; Gotanda, K. ; Terashima, R. ; Kikuchi, M. ; Miyawaki, T. ; Sakamoto, M. *Chem. Commun.* **1996**, 1861.

⁷⁹ Tamura, O. ; Gotanda, K. ; Yoshino, J. ; Morita, Y. ; Terashima, R. ; Kikuchi, M. ; Miyawaki, T. ; Mita, N. ; Yamashita, M. ; Ishibashi, H. ; Sakamoto, M. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8544.

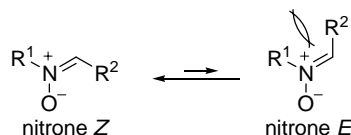


Figure 2-2

Dans le Tableau 2-3, sont cités certains résultats représentatifs de la littérature concernant la cycloaddition thermique entre des nitrones non-activées et des éthers/esters vinyliques. La nitrone Z réagissant avec un dipolarophile selon une approche *exo* favorisée conduit à l'adduit *cis*, ce qui explique une sélectivité *cis* dans la plupart des cas (entrées 1-4 et 6).

L'adduit *trans* peut être issu de deux voies différentes :

- Approche *exo* du dipolarophile sur la nitrone *E*. Cette voie est possible si la barrière de rotation de la liaison C=N est faible. Cette valeur dépend fortement de l'encombrement stérique engendré par les groupements R¹ et R² (entrées 1, 3 et 5 ; 2 et 4).
- Approche *endo* du dipolarophile sur la nitrone *Z*. Cette voie explique la formation de l'adduit *trans* même si la barrière de rotation de la liaison C=N est élevée (le cas des *N*-phénylnitrones)

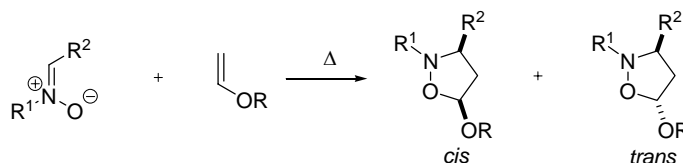


Tableau 2-3

entrée	R ¹	R ²	oléfine (éq.)	conditions/Rdt	<i>cis</i> : <i>trans</i>	ref
1	Ph	Ph	R = Et (comme solvant)	50 °C, 50 h/72%	86 : 14	80
2	Ph	Ph	R = <i>t</i> -Bu (2)	50 °C, 14 j/70%	97 : 3	80
3	Bn	Ph	R = Et (comme solvant)	50 °C, 53 h/78%	67 : 33	80
4	Bn	Ph	R = <i>t</i> -Bu (comme solvant)	50 °C, 5 j/74%	80 : 20	80
5	Me	Ph	R = Et (10)	80 °C, 72 h/61%	50 : 50	81
6	Me	Ph	R = OAc (10)	80 °C, 72 h/61%	70 : 30	81

Dans le Tableau 2-4, nous présentons certains exemples représentatifs de la cycloaddition thermique asymétrique entre des nitrones acycliques non-activées et des alcènes. Le rapport des diastéréoisomères dépend fortement de la structure de la nitrone et du dipolarophile mis en jeu. En effet, la structure influence non seulement la sélectivité faciale mais également la sélectivité *endo/exo*.

⁸⁰ Bayon, P. ; de March, P. ; Figueredo, M. ; Font, J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15691.

⁸¹ Chiacchio, U. ; Liguori, A. ; Romeo, G. ; Sindona, G. ; Uccella, N. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9473.

Tableau 2-4

entrée	nitronne	alcène (éq.)	conditions	adduits (Rdt, sélectivités) et explication (si possible)	ref
1			R = Et, 35 °C, 72 h R = OAc, 72 °C, 36 h		82
2			benzène, 45-50 °C, 48 h		8 2
3			70 °C, 12 h		83
4			Et ₂ O, TA, 24 h		84
5			toluène, reflux		85

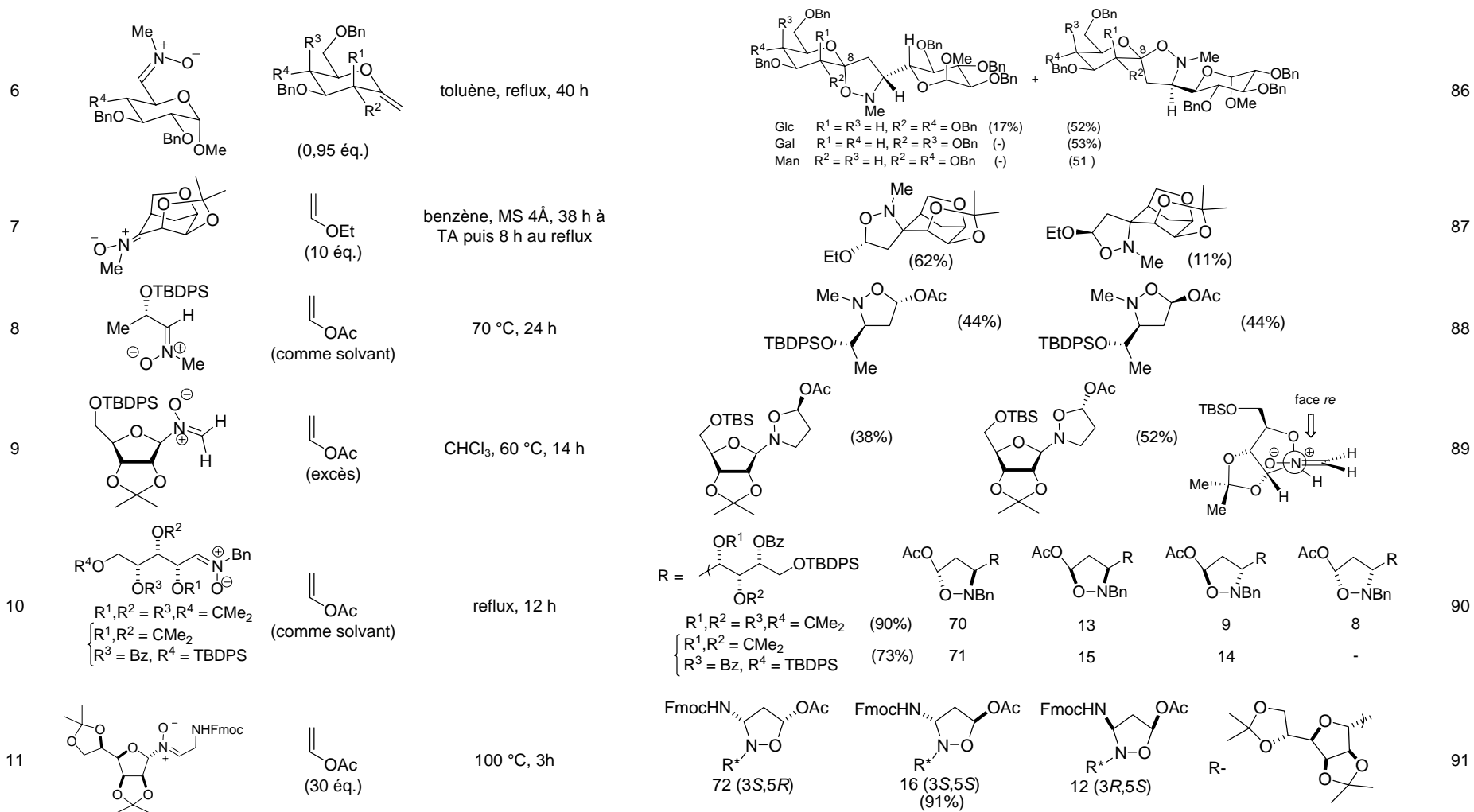
⁸² DeShong, P. ; Dicken, C. M. ; Leginus, J. M. ; Whittle, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5598.

⁸³ Merino, P. ; del Alamo, E. M. ; Franco, S. ; Merchan, F. L. ; Simon, A. *Tetrahedron : Asymmetry* **2000**, *11*, 1543.

⁸⁴ (a) Saita, M. G. ; Chiacchio, U. ; Iannazzo, D. ; Corsaro, A. ; Merino, P. ; Piperno, A. ; Previtera, T. ; Rescifina, A. ; Romeo, G. ; Romeo, R. *Nucleosides Nucleotides* **2003**, *22*, 739. (b) Chiacchio, U. ; Borrello, L. ; Iannazzo, D. ; Merino, P. ; Piperno, A. ; Rescifina, A. ; Richichi, B. ; Romeo, G. *Tetrahedron : Asymmetry* **2003**, *14*, 2419.

⁸⁵ Merino, P. ; Franco, S. ; Merchan, F. L. ; Jejero, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5575.

Chapitre 2 : Cycloaddition entre *N*-alcényloxazolidin-2-ones et nitrones



⁸⁶ Li, X. ; Takahashi, H. ; Ohtake, H. ; Ikegami, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4123.

⁸⁷ Torrente, S. ; Noya, B. ; Paredes, M. D. ; Alonso, R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6710.

⁸⁸ Chiacchio, U. ; Corsaro, A. ; Gumina, G. ; Rescifina, A. ; Iannazzo, D. ; Piperno, A. ; Romeo, G. ; Romeo, R. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9321.

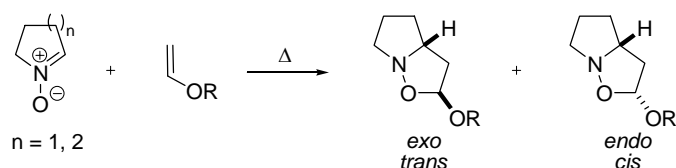
⁸⁹ Chiacchio, U. ; Corsaro, A. ; Iannazzo, D. ; Piperno, A. ; Pistarà, V. ; Rescifina, A. ; Romeo, R. ; Sindona, G. ; Romeo, G. *Tetrahedron : Asymmetry* **2003**, *14*, 2717.

⁹⁰ (a) Hyrosova, E. ; Medvecky, M. ; Fisera, L. ; Hametner, C. ; Frohlich, J. ; Marchetti, M. ; Allmaier, G. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3111. (b) Fischer, R. ; Druckova, A. ; Lubor, Fisera, Hametner, C. *Arkivoc*, **2002**, *viii*, 80.

⁹¹ Merino, P. ; Tejero, T. ; Matés, J. ; Chiacchio, U. ; Corsaro, A. ; Romeo, G. *Tetrahedron : Asymmetry* **2007**, *18*, 1517.

Nitrones cycliques non activées

Pour ces nitrones pipéridiniques et pyrrolidiniques, comme dans le cas de la nitrone cyclique de Tamura, l'approche *exo* prédomine sur l'approche *endo*, et l'adduit *trans* est donc formé majoritairement.

**Tableau 2-5**

entrée	n	R	conditions	Rdt (%)	<i>trans</i> : <i>cis</i>	ref
1	1	OEt	benzène, 50 °C, 7 j	57	91 : 9	80
2	1	OEt	CH ₂ Cl ₂ , 60 °C, 8 h	70	92 : 8	66
3	1	OPh	Cl ₂ CH-CHCl ₂ , 50 °C, 16 h	45	90 : 10	92
4	2	OEt	EtOH, 40 °C, 12 h	67	93 : 7	66

Dans le Tableau 2-6, sont rassemblés certains exemples représentatifs de la cycloaddition thermique asymétrique entre des nitrones cycliques non-activées et des alcènes. Dans tous les cas, les adduits majoritairement formés sont issus d'une approche *exo*. La sélectivité faciale dépend fortement de la copule chirale utilisée.

⁹² Chevrier, C. ; Defoin, A. *Synthesis* **2003**, 8, 1221.

Tableau 2-6

entrée	nitronne	alcène (nombre d'éq.)	conditions	adduits (Rdt)	Ref
1			CHCl ₃ , reflux		93
				(89%), <i>ed</i> = 95%	
2			CHCl ₃ , reflux, 4 h		94
		(1,1 éq.)		(89%) isomère unique	
3			Cl ₂ CH-CHCl ₂ 50 °C, 16 h		92
		(2 éq.)		rapport des diastéréoisomères 80 : 13 : 7 adduit majoritaire (60%)	
4			Cl ₂ C=CCl ₂ 50 °C, 16 h		95
		(2 éq.)		(85%) 85 : 15	
5			toluène, 100 °C <11 j		96
		glucal : R' = OR, R'' = H A R = Ac B R = Bn galactal : R' = H, R'' = OR C R = Ac D R = Bn		diastéréoisomère unique 27-68%	
		(3 éq.)		matched mismatched	


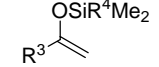
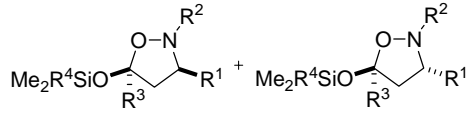
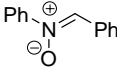
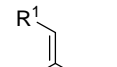
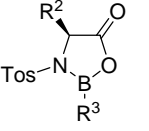
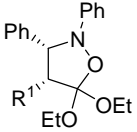
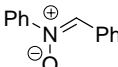

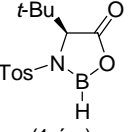
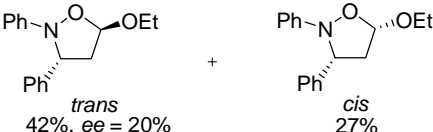
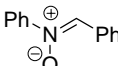

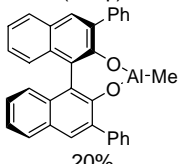
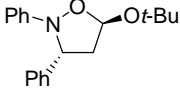
⁹³ Carruthers, W. ; Coggins, P. ; Weston, J. B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 117.

⁹⁴ Alibes, R. ; Blanco, P. ; de March, P ; Figueredo, M. ; Font, J. ; Alvarez-Larena, A. ; Piniella, J. F. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 523.

⁹⁵ Chevrier, C. ; LeNouen, D. ; Neuburger, M. ; Defoin, A. Tarnus, C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5363.

⁹⁶ (a) Cardona, F. ; Valenza, S. ; Goti, A. ; Brandi, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *46*, 8097. (b) Cardona, F. ; Valenza, S. ; Goti, A. ; Brandi, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7311.

Tableau 2-7

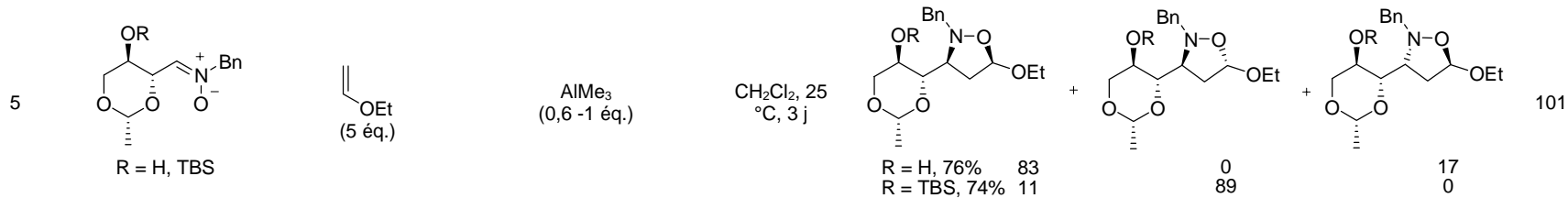
entrée	nitronne	alcène	catalyseur (%)	conditions	adduits (Rdt)	ref
Nitrones acyliques						
1	 R ¹ , R ² = Alkyle, Ph, Bn	 R ⁴ = Alkyle, Ph, Bn R ³ = H, Me, Ph (1,3 éq.)	TMSOTf (1 éq.)	CHCl ₃ , 0 °C, 24-72 h	 Rdt = 74-92% cis:trans = 4:6-7:3	97
2		 (2-3 éq.)	 R ² = Ph, ArCH ₂ , BnCH ₂ R ³ = H, Bu, 3,5(CF ₃) ₃ Ph 20mol%	CH ₂ Cl ₂ , -78 °C, 5-24 h	 Rdt = 80-99% ee < 62%	98
3			 (1 éq.)	-22 °C à TA	 trans 42%, ee = 20% cis 27%	99
4		 (5 éq.)	 20%	CH ₂ Cl ₂ , TA, 1h	 trans ee = 89%	100

⁹⁷ Dhavale, D. D. ; Trombini, C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 17, 1268. (b) Camiletti, C. ; Dhavale, D. D. ; Gentilucci, L. ; Trombini, C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 24, 3157.

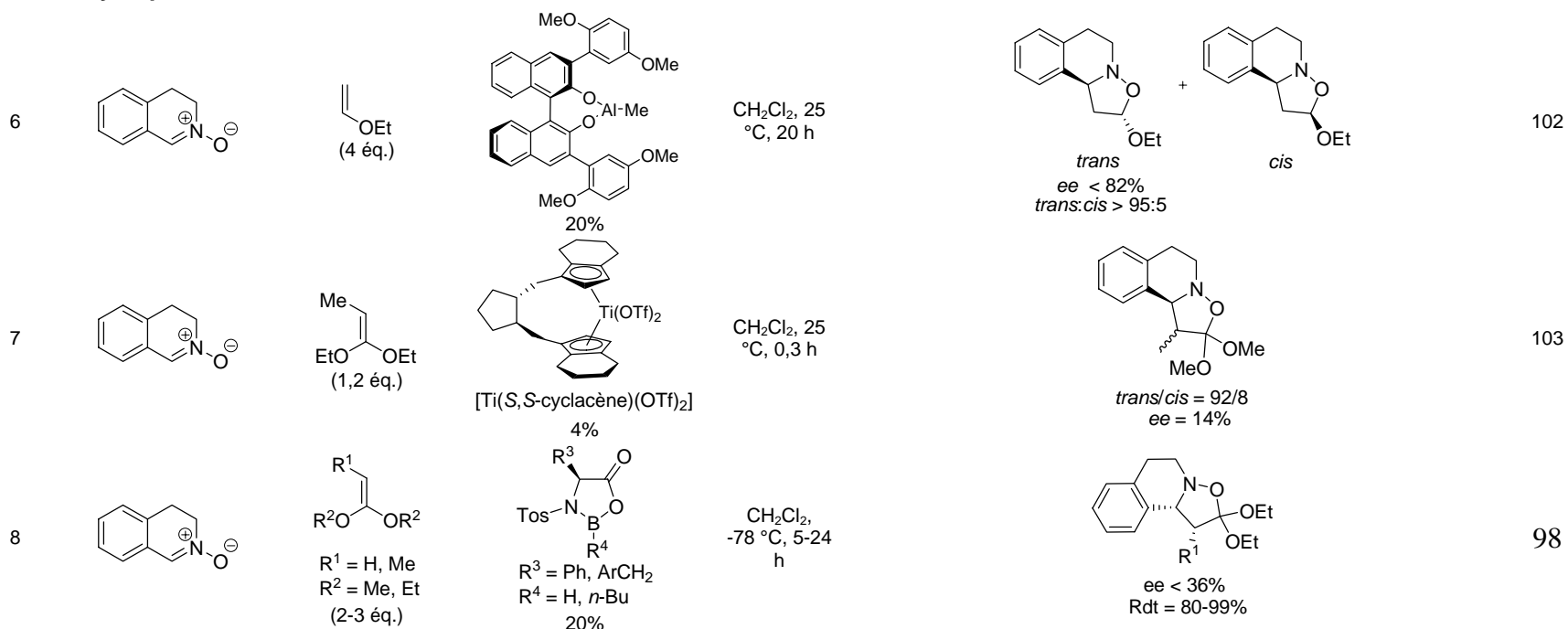
⁹⁸ Seerden, J. P. G. ; Scholte op Reimer, A. W. A. ; Schreeren, H. W. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4419.

⁹⁹ Meske, M. *J. Prakt. Chem.* **1997**, 339, 426.

¹⁰⁰ Simonsen, K. B. ; Bayon, P. ; Hazell, R. G. ; Gothelf, K. V. ; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 3845.



Nitrones cycliques



¹⁰¹ Dugovic, B. ; Wiesenganger, T. ; Fisera, L. ; Hametner, C. ; Pronayova, N. *Heterocycles* **2005**, 65, 591.

¹⁰² Jensen, K. B. ; Roberson, M. ; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 9080.

¹⁰³ Ellis, W. W. ; GavriloVA, A. ; Liable-Sands, L. ; Rheingold, A. L. ; Bosnich, B. *Organometallics* **1999**, 18, 332.

1.3.1.2.2. Utilisation d'un acide de Lewis

Dans le Tableau 2-7, sont rassemblés quelques exemples représentatifs de la cycloaddition catalytique entre des nitrones non-activées et des alcènes. En dehors des complexes Al-BINAP (entrées 4 et 6), la sélectivité faciale reste faible probablement parce que la structure des complexes entre la nitronne et le catalyseur est relativement flexible (complexe monodentate).

1.3.2. Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire des alcènes 1-azotés

Bien que les produits **B9** puissent être obtenus par la réaction de Vörbruggen entre l'adduit **B10** (issu de la nitronne **B7** et l'acétate de vinyle) et la thymine silylée, la cycloaddition entre la même nitronne et la *N*-vinylthymine constitue une réaction très prometteuse pour la synthèse directe des nucléosides isoxazolidinyle (Schéma 2-14). La réaction entre **B7** et **B8** au reflux du toluène donne un mélange 8 : 2 : 1 des trois adduits **A**, **B** et **C**.

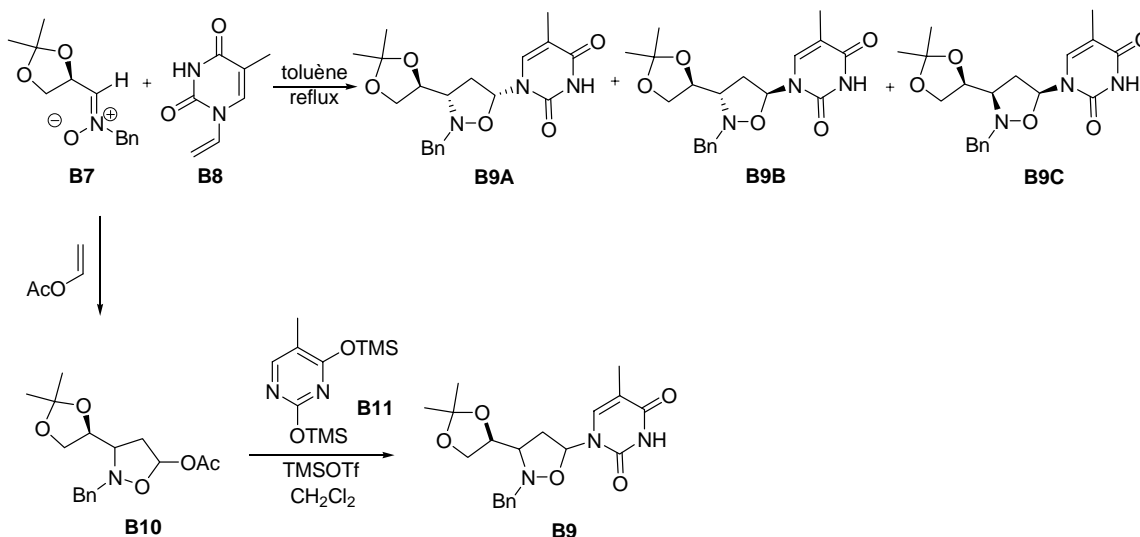


Schéma 2-14

La cycloaddition 1,3-dipolaire de la nitronne activée et la *N*-9-vinyladénine est une méthode efficace pour accéder à des analogues 4'-aza de la 2',3'-didésoxyadénosine pouvant posséder des activités antivirales (Schéma 2-15).¹⁰⁴ La cycloaddition a lieu avec formation exclusive de l'isomère *cis*. Le dédoublement cinétique de cet adduit est effectuée par hydrolyse enzymatique de la fonction ester en présence de l'estérase du foie porcine (PLE).

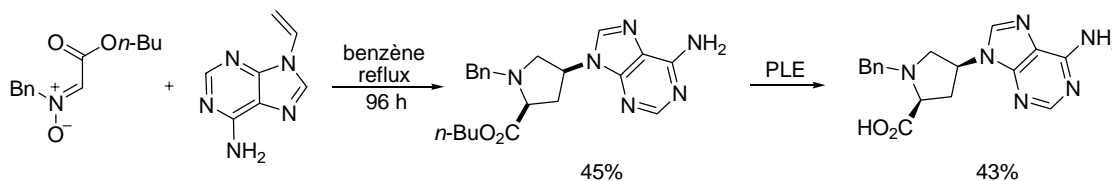
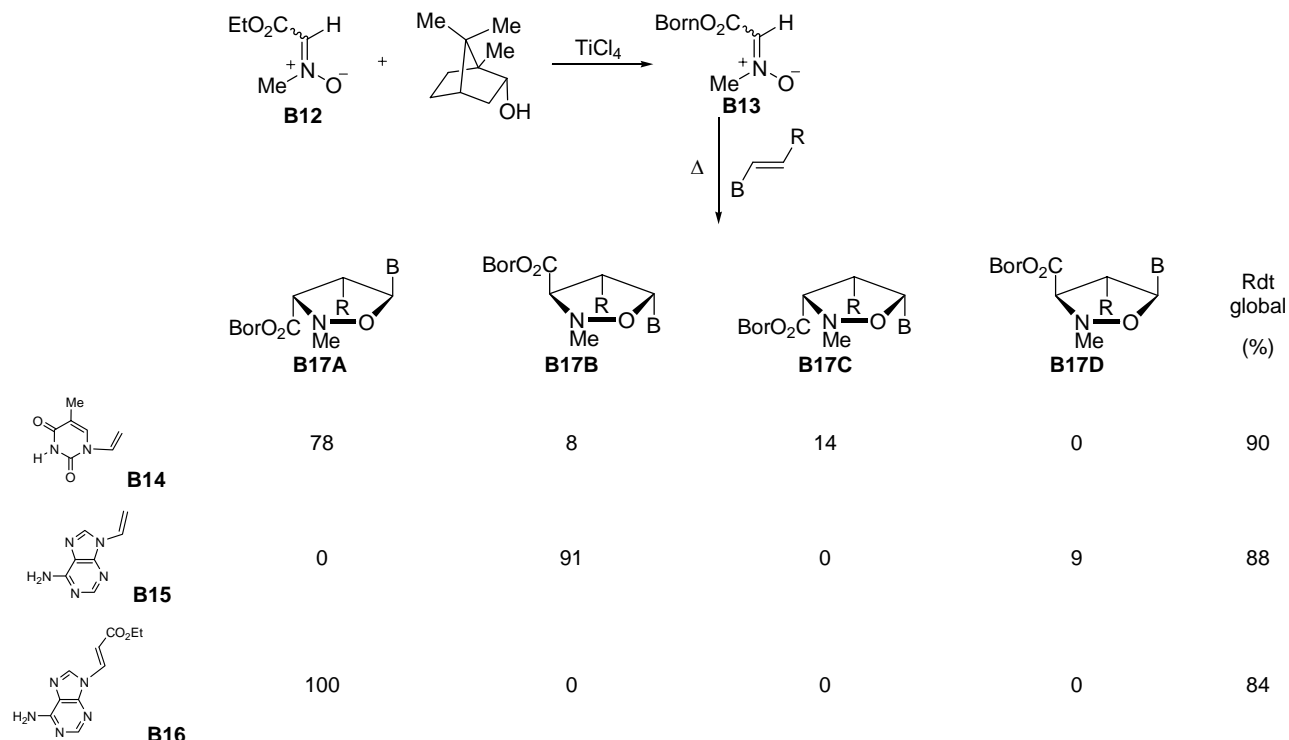


Schéma 2-15

¹⁰⁴ Leggio, A. ; Liguori, A. ; Maiuolo, L. ; Napoli, A. ; Procopio, A. ; Siciliano, C. ; Sindona, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 3097.

L'introduction d'une copule chirale sur la fonction ester de la nitrone ester *N*-méthylée **B12** (via transestérification catalysée par TiCl_4) permet une bonne induction asymétrique lors de la cycloaddition avec les vinylnucléobases.¹⁰⁵ La nitrone **B13** sous forme d'un mélange *E-Z* dont la forme *E* est prédominante (3 : 1) réagit avec les *N*-vinylnucléobases puriques et pyrimidiques **B14-16** pour fournir les adduits avec de bonnes sélectivités *trans* (> 86%) et faciale (>91%). De façon très intéressante, dans le cas de l'acrylate **B16**, un seul diastéréomère est obtenu avec de bon rendement (84%).



1.4. Bilan

L'étude bibliographique ci-dessus montre qu'il existe dans la littérature plusieurs méthodes permettant d'accéder à des isoxazolidines 5-oxygénées par cycloaddition 1,3-dipolaire asymétrique à demande inverse entre une nitrone et un éther ou ester vinylique. Cette approche peut être facialement contrôlée par la présence d'un acide de Lewis chiral ou l'utilisation de partenaires dipôles et/ou dipolarophiles chiraux non racémiques. La cycloaddition entre les alcènes 1-azasubstitués et les nitrones se limite à l'utilisation des *N*-vinylnucléobases. Aucun exemple de cycloaddition de nitrone mettant en jeu un dipolarophile 1-azasubstitué chiral n'est décrit à notre connaissance. Ce bilan bibliographique nous a incité :

- (i) à étudier l'utilisation de *N*-alcényloxazolidinones pour la cycloaddition 1,3-dipolaire à demande inverse de nitrones.
- (ii) à envisager ensuite l'accès asymétrique à ces isoxazolidines 5-azasubstituées originales

¹⁰⁵ Chiacchio, U. ; Corsaro, A. ; Iannazzo, D. ; Piperno, A. ; Procopio, A. ; Rescifina, A. ; Romeo, G. ; Romeo, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1893.

2. NOS TRAVAUX

2.1. Réaction de cycloaddition en conditions thermiques entre *N*-vinyloxazolidin-2-ones et nitrones.

2.1.1. Etude de réactivité dans les conditions classiques

2.1.1.1. Préparation des *N*-benzylnitrones 5

La nitrone **5a** a été préparée par réaction entre le glyoxylate d'éthyle **1i** et la *N*-benzylhydroxylamine **1h** selon un protocole modifié de la méthode décrite par Inouye¹⁰⁶ avec un rendement de 95% (Schéma 2-16). Conformément aux descriptions de la littérature, cette nitrone cristallisée sous la forme *Z* ($P_f = 84-85\text{ }^\circ\text{C}$) existe dans CDCl_3 sous forme de deux isomères *E* et *Z* dans un rapport de *E* : *Z* = 2 : 1 et la vitesse d'interconversion est relativement rapide.

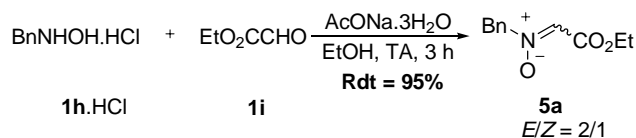


Schéma 2-16

Le glyoxylate d'éthyle **1i** employé existe sous forme de polymère. Sa condensation avec *N*-benzylhydroxylamine **1h** n'a lieu qu'en milieu légèrement acide (en présence de CaCl_2 dans la réaction de Inouye et AcOH dans notre cas). En fait, l'acide joue le rôle de catalyseur pour dépolymériser le glyoxylate d'éthyle **1i** en monomère (hémiacétal avec éthanol).

Commercialisé par Aldrich, le chlorhydrate de *N*-benzylhydroxylamine **1h** est assez coûteux (environ 5€mmol). Dans notre étude, une très grande majorité de nitrones, d'adduits et de produits dérivés possède le groupe *N*-benzyle provenant de la *N*-benzylhydroxylamine **1h**. Partant de ces données, il était raisonnable de préparer ce « building block » en grande quantité à partir de produits commerciaux moins coûteux suivant un protocole facile à mettre en œuvre. Le prix élevé de ce composé est expliqué par le fait que sa préparation pose un certain nombre de problèmes. La benzylation directe de l'hydroxylamine ne conduit qu'à des mélanges de produits polybenzylés dont le produit majoritaire est la *N,N*-dibenzylhydroxylamine.¹⁰⁷ Sa préparation commerciale par réduction de la benzaldoxime par NaBH_3CN à pH contrôlé a donné au laboratoire des rendements moyens et difficilement reproductibles (Schéma 2-17).¹⁰⁸ Cette méthode est de plus déconseillée en raison de la toxicité de NaBH_3CN .

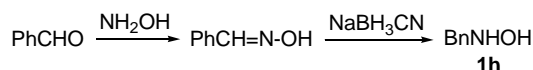


Schéma 2-17

Nous avons mis au point une méthode de préparation efficace partant de la dibenzylamine en deux étapes via la nitrone **5b**, qui peut être préparée par oxydation de la dibenzylamine :

¹⁰⁶ Inouye, Y. ; Watanabe, S. ; Kakisawa, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 3763.

¹⁰⁷ Jones, L. W. ; Sneed, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1917**, 39, 677.

¹⁰⁸ Feuer, H. ; Vincent, B. F. ; Bartlett, R. S. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 2877.

(i) par H₂O₂ en présence d'un catalyseur à base de tungstène (Na₂WO₄)¹⁰⁹, de sélénium (SeO₂)¹¹⁰ ou de rhénium (MeReO₃)¹¹¹

(ii) par le diméthylidioxirane¹¹²

(iii) par la *N*-phénylsulfonyl-*C*-phényloxaziridine.¹¹³

Parmi ces méthodes, celle de Murahashi utilisant une catalyse au tungstène (2% molaire) semble la plus pratique et économique, utilisant des réactifs peu coûteux et conduisant au produit attendu avec un rendement quasi-quantitatif. La nitrone **5b** obtenue est engagée à l'état brut dans une étape d'hydrolyse acide¹¹⁴ pour fournir le sel BnNHOH.HCl **1h**.HCl sous forme de cristaux blanc. Le rendement global pour les deux étapes successives est de 96% à l'échelle d'une mole (Schéma 2-18).

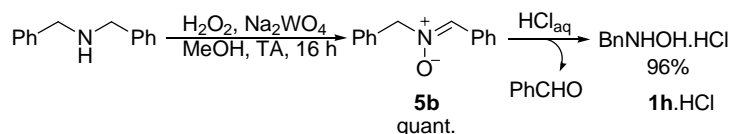


Schéma 2-18

A l'exception de la nitrone ester **5a** dont le précurseur, le glyoxylate d'éthyle **1i**, existe sous forme polymérique, les autres *N*-benzylnitrones sont issues des aldéhydes monomériques. La condensation entre ces aldéhydes et BnNHOH.HCl **1h** en présence de NaHCO₃ (pour tamponner le milieu) conduit aux nitrones attendues avec des rendements quantitatifs (Tableau 2-8). L'addition d'un agent deshydratant comme le tamis moléculaire 3Å semble inutile et facilite le réarrangement de Behrend.¹¹⁵

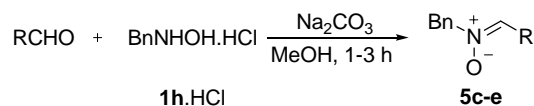


Tableau 2-8

entrée	R	nitrone	Rdt (%)
1	4-F-C ₆ H ₄	5c	95
2	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	5d	95
3	PhCO	5e	95

¹⁰⁹ (a) Murahashi, S. I. ; Mitsui, H. ; Shiota, T. ; Tsuda, T. ; Watanabe, S. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1736. (b) Murahashi, S.-I. ; Shiota, T. ; Imada, Y. *Org. Synth., Coll. Vol. IX* **1998**, 632.

¹¹⁰ Murahashi, S.-I. ; Shiota, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2383.

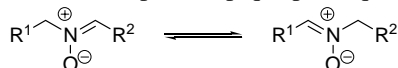
¹¹¹ Goti, A. ; Cardona, A. ; Soldaini, G. *Org. Synth.* **2005**, 81, 204.

¹¹² Murray, R. W. ; Singh, M. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2954.

¹¹³ Zajac, W. W., Jr. ; Walters, T. R. ; Darcy, M. G. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5856.

¹¹⁴ Nakajima, M. ; Anselme, J. P. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 1444.

¹¹⁵ Le réarrangement de Behrend est un processus 1,3-prototropique provoquant la migration de la double liaison C=N :



(a) König, E. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1891**, 263, 355. (b) Behrend, R. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1891**, 265, 238. (c) Smith, P. A. S. Gloyer, S. E. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 2504.

2.1.1.2. Cycloaddition en solution : étude de réactivité

Dans un premier temps, nous avons choisi la réaction entre la *N*-vinyloxazolidin-2-one **4a** et la nitrone ester **5a** comme partenaires modèles pour étudier la réactivité.¹¹⁶ Il existe plusieurs raisons pour ce choix :

- Le dipolarophile **4a** est le plus simple dans la série des *N*-alcényloxazolidinones.
- La nitrone **5a** est électroniquement appauvrie. Elle doit donc posséder une bonne réactivité vis-à-vis de dipolarophiles électroniquement enrichis comme les éthers ou esters vinyliques.
- Les signaux des protons H⁵ caractéristiques des deux adduits correspondants **cis-6a** (5.92, dd) et **trans-6a** (5.84, dd) sont facilement observables. Ceci permet une détermination facile et sans ambiguïté de la stéréosélectivité à partir du spectre RMN du brut réactionnel.
- Les deux adduits **cis-6a** et **trans-6a** sont facilement séparables par chromatographie sur colonne de silice (éluant diéthyléther).

Dans un premier temps, la réaction de cycloaddition a été effectuée dans différentes conditions thermiques avec solvant. Cinq solvants de points d'ébullition et polarités différents ont été tentés (CHCl₃, Me₂CO, THF, CH₃CN, PhMe ; 0,1 M du dipôle **5a** et du dipolarophile **4a**) au reflux (Tableau 2-9).

La conversion est incomplète dans le cas de l'acétone, du THF et du chloroforme. Dans le toluène au reflux, une conversion totale a été obtenue après seulement 24 h de contact avec une sélectivité *trans* de 4/1. Cette sélectivité *trans* s'est avérée dépendante du solvant, faible dans le THF, l'acétonitrile et a culminé dans l'acétone, le chloroforme et le toluène. Dans ce dernier cas, le rendement en adduit isolé est de 91%. L'influence du solvant sur la stéréosélectivité peut être expliquée par le fait que l'équilibre *Z/E* existant pour la nitrone ester en solution serait dépendant du solvant.¹¹⁷

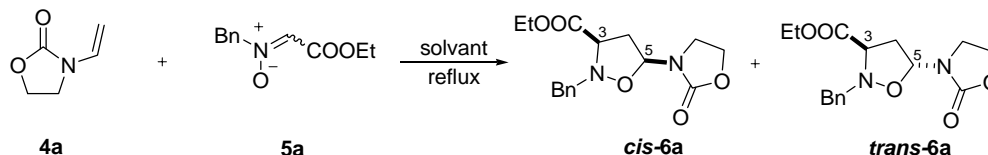


Tableau 2-9

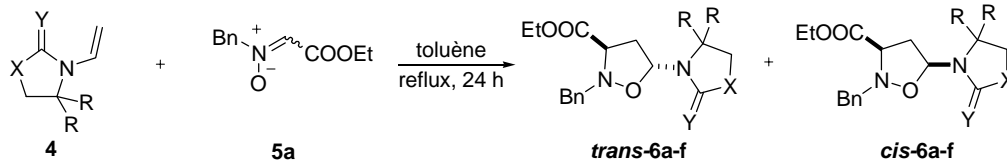
solvant	temps (h)	conversion (%)	<i>trans-6a</i> : <i>cis-6a</i>
CH ₃ COCH ₃	72	40	4 : 1
THF	72	40	2,3 : 1
CHCl ₃	72	70	4 : 1
CH ₃ CN	72	100	1,6 : 1
PhMe	24	100*	4 : 1

*Rdt en adduit isolé = 91%.

¹¹⁶ (a) Gaulon, C. Thèse 2003 Université du Maine. (b) Chapin, T. Stage DEA 2004 Université du Maine.

¹¹⁷ (a) Inouye, Y. ; Watanabe, Y. ; Takahashi, S. ; Kakisawa, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1979**, *53*, 3763. (b) Inouye, Y. ; Takaya, K. ; Kakisawa, H. *Mag. Reson. Chem.* **1985**, *23*, 101. (c) Inouye, Y. ; Hara, J. ; Kakisawa, H. *Chem. Lett.* **1980**, *11*, 1407. (d) Inouye, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 244.

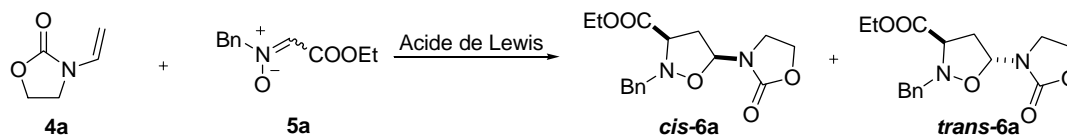
Dans les conditions thermiques optimales (reflux du toluène), la cycloaddition de la nitronne ester **5a** avec différentes *N*-vinyloxazolidin-2-ones **4a-b**, *N*-vinyloxazolidine-2-thiones **4q-s**, *N*-vinyl-*N'*-méthylimidazolidin-2-one **4e** et *N*-vinylpyrrolidone **4r** conduit à des conversions totales après 24 h de contact et d'excellents rendements isolés. Une sélectivité *trans* est observée dans tous les cas, variant entre 1,4 : 1 pour l'adduit **6c** (entrée 3) et >50 : 1 pour les termes 4,4-disubstitués **6e,f** (entrées 5 et 6).


Tableau 2-10

entrée	énamide	adduit	X	Y	R	rendements			rapport <i>trans/cis</i>
						<i>trans-6a-f</i>	<i>cis-6a-f</i>	global	
1	4a	6a	O	O	H	72	19	91	4 : 1
2	4q	6b	S	O	H	73	20	93	4 : 1
3	4e	6c	O	NMe	H	52	38	91	1.4 : 1
4	4r	6d	O	CH ₂	H	73	19	92	4 : 1
5	4b	6e	O	O	Me	-*	-*	89	> 10 : 1
6	4s	6f	S	O	Me	-*	-*	99	> 10 : 1

* Mélange non séparable

Pour résoudre le problème d'isomérisation *Z/E*, des conditions utilisant un catalyseur chélatant ont été testées (Tableau 2-11).


Tableau 2-11

entrée	conditions	conversion (%) ^{a,b}	rapport ^a <i>trans</i> : <i>cis</i>	Rdt isolé (%)	
				<i>trans-6a</i>	<i>cis-6a</i>
1	CHCl ₃ ou CH ₂ Cl ₂ , TA, 72 h	0	-	0	0
2	Eu(fod) ₃ 0,1 éq., CHCl ₃ , TA, 72 h	0	-	0	0
3	CHCl ₃ , reflux, 72 h	70	4 : 1	53	13
4	Eu(fod) ₃ 0,1 éq., CHCl ₃ , reflux, 72 h	70	4 : 1	54	13
5	Eu(fod) ₃ 0,1 éq., ClCH ₂ CH ₂ Cl, reflux, 72 h	70	3 : 2	np ^c	np ^c
6	SnCl ₄ 1 éq., CHCl ₃ , 0 °C, 20 h	< 40	4 : 1	np ^c	np ^c
7	Cu(OTf) ₂ 0,2-1,0 éq., CHCl ₃ , TA, 72 h	0 ^e	-	0	0
8	Yb(OTf) ₃ 0,1 éq., CHCl ₃ , reflux, 72 h	0 ^e	-	0	0
9	ZnBr ₂ 1 éq., acétone, rt, 1 h, puis 56 °C, 16 h	> 60 ^f	1 : 4	12	40

^a Déterminé(e) par analyse de RMN ¹H du mélange brut ; ^b Basée sur la nitronne résiduelle ; ^c Non purifié ;

^d Non déterminé ; ^e Dégradation de deux produits de départ ; ^f Dégradation partielle de la nitronne.

Contrairement aux résultats obtenus par le groupe de Tamura en cycloaddition catalysée par l'Eu(fod)₃ entre des éthers vinyliques et la nitrone **5a**,⁷⁴ ce catalyseur s'est montré totalement inefficace dans ce type de cycloaddition (entrées 2 vs 1 ; 4 & 5 vs 3). Ceci pourrait être expliqué par une interaction non coopérative entre l'euprium et le carbonyle du dipolarophile. L'utilisation d'autres acides de Lewis chélatants (SnCl₄, Cu(OTf)₂, Yb(OTf)₃) dans le chloroforme a conduit à des résultats décevants. En raison de l'instabilité de *N*-vinyloxazolidin-2-one **4a** en milieu acide, sa dégradation accompagne la cycloaddition (entrées 6-8). Par contre, le complexe chélaté entre la nitrone **5a** et ZnBr₂ réagit avec **4a** pour donner les adduits attendus avec une sélectivité *cis* et un rendement modérés.

Encouragés par ces résultats, nous avons employé ces mêmes conditions pour la cycloaddition entre la *N*-vinyloxazolidin-2-one **4a** et d'autres nitrones (Tableau 2-12). A l'exception de la nitrone *N*, α -diphénylnitronne **6f** qui montre une réactivité moyenne (entrée 1), les nitrones sont dans ces conditions soit peu réactives (*N*-benzyl- α -arylnitrones) (entrées 2-5), soit thermiquement instables (*N*-benzyl- α -benzoylnitronne) (entrée 6).

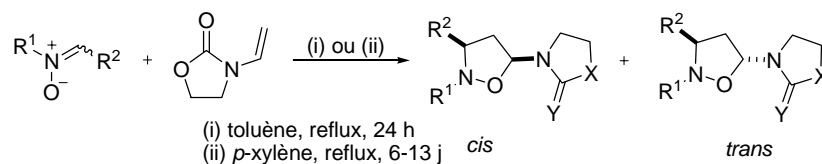


Tableau 2-12

entrée	nitronne	adduit	R ¹	R ²	conditions	rendements			rapport <i>trans/cis</i>
						<i>trans</i>	<i>cis</i>	global	
1	5f	6g	Ph	Ph	toluène, 110 °C, 8 h	0	80	80	1 : 8
2	5b	6h	Bn	Ph	toluène, 110 °C, 72 h	-	-	< 10 ^c	-
3	5b	6h	Bn	Ph	<i>p</i> -xylène, 150 °C, 300 h	16	37	53	1 : 2.3
4	5c	6i	Bn	<i>p</i> -F-C ₆ H ₄	<i>p</i> -xylène, 150 °C, 72 h	-	-	20	1,15 : 1
5	5d	6j	Bn	<i>p</i> -CF ₃ -C ₆ H ₄	<i>p</i> -xylène, 150 °C, 72 h	-	-	0	-
6	5e	6k	Bn	Bz	toluène, 110 °C, 1 h	0	0	0	-

Devant ces résultats très limités, nous avons recherché d'autres conditions pour résoudre le problème de réactivité de la *N*-vinyloxazolidin-2-one **4a** vis-à-vis des *N*-benzyl- α -aryl nitrones. Un temps de réaction prolongé ne conduit qu'à la dégradation des produits de départ, voire des adduits. Des conditions thermiques en absence de solvant ont alors été envisagées

2.1.2. Cycloaddition thermique sans solvant.

Dans la littérature, la cycloaddition entre éthers vinyliques et nitrones est en général décrite en utilisant le dipolarophile en large excès (comme solvant). Il n'est cependant pas aisé d'utiliser des *N*-vinyl-oxazolidin-2-ones comme solvant car ces produits sont difficiles à éliminer pendant la purification des adduits. De plus, l'utilisation de ces réactifs en large excès augmenterait le coût de

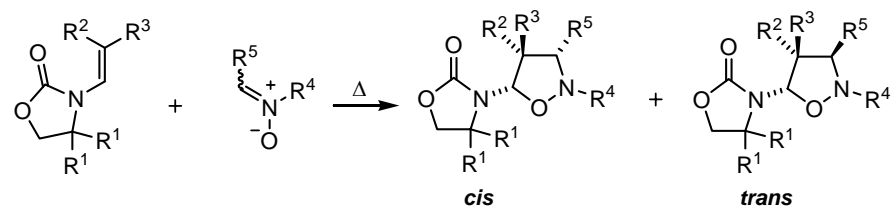


Schéma 2-19

Tableau 2-13

entrée	énamide	R ¹	R ²	R ³	nitronne	R ⁴	R ⁵	adduit	cycloaddition en solution au reflux			cycloaddition sans solvant				
									solvant	temps	Rdt (%)	rapport <i>trans</i> : <i>cis</i> ^d	temps	T (°C)	Rdt (%) ^c	rapport <i>trans</i> : <i>cis</i> ^d
1	4a	H	H	H	5a	Bn	CO ₂ Et	6a	toluène	24 h	91	80 : 20	10 min	110	99	79 : 21
2	4a	H	H	H	5b	Bn	Ph	6h	<i>p</i> -xylène	13 j	53	30 : 70	3 j	110	96	32 : 68
3	4a	H	H	H	5c	Bn	4-F-Ph	6i	<i>p</i> -xylène	6 j	20	54 : 46	10 h	140	80	52 : 48
4	4a	H	H	H	5d	Bn	4-CF ₃ Ph	6j	<i>p</i> -xylène	3 j	0	20 : 80	2 h	160	82	21 : 79
5	4a	H	H	H	5f	Ph	Ph	6g	toluène	6 j	80	11 : 89	30 min	110	89	12 : 88
6	4b	Me	H	H	5a	Bn	CO ₂ Et	6e	toluène	24 h	89	91 : 9	10 min	110	95	90 : 10
7	4b	Me	H	H	5d	Bn	4-CF ₃ Ph	6l	<i>p</i> -xylène	6 j	20	77 : 23	2 h	160	75	75 : 25
8	Z-4f	H	Me	H	5a	Bn	CO ₂ Et	6m	toluène	3 j	50	89 : 11	10 h	110	70	88 : 12
9	4h	H	Me	Me	5a	Bn	CO ₂ Et	6n	toluène	3 j	0	-	3 j	110	0 ^e	-

^a Le mélange d'une mmol d'énamide et d'une mmol de nitronne est chauffé au reflux dans 5 mL de solvant. ^b Le mélange d'une mmol d'énamide et d'une mmol de nitronne est chauffé à température indiquée. ^c rendements isolés des diastéréoisomères isolés ou mélange des deux diastéréoisomères. ^d basé sur RMN ¹H du mélange brut. ^e Pas de réaction, l'énamide reste inchangé.

la réaction. Dans l'optique d'élargir le champ d'application de la cycloaddition, les réactions sans solvant semblent très intéressantes. Les résultats des essais de cycloaddition sans solvant sont reportés dans le Tableau 2-13 en comparaison avec les conditions en solution. Sans solvant à 110 °C, la cycloaddition entre la *N*-vinyloxazolidin-2-one **4a** et la nitronne ester **5a** en quantité stoechiométrique est totale après seulement 10 min de contact sans aucune formation de produits de dégradation (entrée 1). A cette température, la nitronne fond et forme avec le dipolarophile un mélange huileux homogène qui permet à la fois un bon contact et une bonne agitation. Les faibles rendements de réactions en solution entre les *N*-benzyl- α -arylnitrones vis-à-vis des dipolarophile **4a** (entrée 2-4) et **4b** (entrée 7) sont largement augmentés. En effet, un temps de réaction limité réduit notablement la dégradation des composés de départ (entrées 2-4 et 7). Pour d'autres réactions conduisant aux adduits attendus avec de bons rendements en solution, la réaction sans solvant permet d'abaisser considérablement les temps de réaction (entrées 5, 6) et d'optimiser les rendements.

Lorsque **Z-4f** ayant un groupement méthyle en position *Z*- β est utilisé comme dipolarophile, sa cycloaddition avec la nitronne **5a** au reflux du toluène est beaucoup plus lente et la conversion est incomplète même après 3 jours de contact (entrée 8). En absence de solvant, la conversion est totale après seulement 10 h de réaction à 110 °C, accompagnée d'une dégradation partielle de la nitronne **5a**. Une sélectivité *trans* intéressante de 8 : 1 est observée pour l'adduit **6m**. Dans le cas du dipolarophile β,β -diméthylé **4h**, aucune trace d'adduit **6n** n'est observée même après trois jours de contact avec ou sans solvant. (entrée 9).

Partant du dipolarophile non-substitué **4a**, les isoxazolidines esters *trans*-**6a,e,m** sont obtenues majoritairement à partir de la nitronne ester **5a** (entrées 1, 6 et 8) tandis que la *N*-aryl-isoxazolidine **6g** est obtenue avec une bonne sélectivité *cis* (entrée 5). Les *N*-benzyl-isoxazolidines sont obtenues avec un degré de stéréosélectivité *cis* : *trans* très variable suivant la nature des nitrones employées (entrées 2-4). Cette stéréosélectivité est sensiblement la même que la réaction soit menée avec ou sans solvant.

La configuration relative de tous les adduits est déterminée sans ambiguïté à l'aide d'expériences de NOESY comme le montre la Figure 2-3 pour les composés *cis*-**6a**, *trans*-**6a**, *cis*-**6g** et *trans*-**6e**.

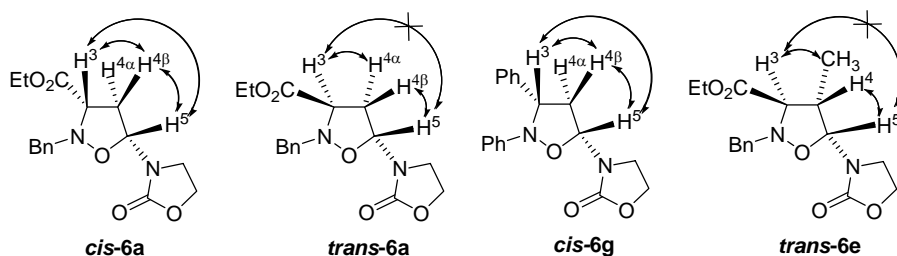


Figure 2-3

Trois taches de corrélation (entre H-3 et H-4 β , entre H-4 β et H-5, entre H-5 et H-3) permettent d'affirmer la relation *cis* entre deux substituants en C-3 et en C-5 dans les adduits *cis*-**6a** et *cis*-**6g**. En dehors de la présence de deux taches de corrélation de NOESY (entre H-5 et H-4 β , entre H-4 α et H-3 dans *trans*-**6a**, entre H-3 et Me en C-4, entre H-4 et H-5 dans *trans*-**6e**), l'absence de taches de corrélation de NOESY entre H-3 et H-5 confirme la relation *trans* entre les groupements 2-oxo-oxazolidinyle et carbonyloxyéthyle des isomères *trans*-**6a** et *trans*-**6e**. Il est à noter que la géométrie

Z du dipolarophile **Z-4f** est conservée dans l'adduit majoritaire **trans-6e** (absence totale de taches de corrélation de NOESY entre H-5 et Me en C-4), ce qui est en accord avec le caractère concerté de la cycloaddition thermique.

Dans les conditions thermiques sans solvant les plus poussées (110 °C, 3 j), les réactions de cycloaddition entre la nitronne ester **5a** et les β-aryl-*N*-vinyloxazolidin-2-ones **4k-m** (Schéma 2-20) ne donnent aucune trace d'adduits quelle que soit la géométrie de la double liaison des énamides (Z en **Z-4k** et **Z-4m**, *E* en (*E*)-**4l** et (*E*)-**4k**) ou la nature des substituants en *para* du noyau benzénique (groupement électro-attracteur comme NO₂ en **Z-4m** ou électro-donneur comme OMe en (*E*)-**4l**). Il est évident que cette cycloaddition est fortement dépendante de l'encombrement stérique en position β de la double liaison des dipolarophiles.

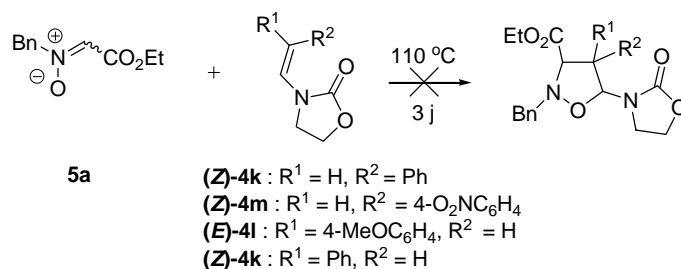


Schéma 2-20

Pour expliquer la réactivité et le cours stéréochimique de ces cycloadditions, il y a trois facteurs à considérer (Schéma 2-21) :

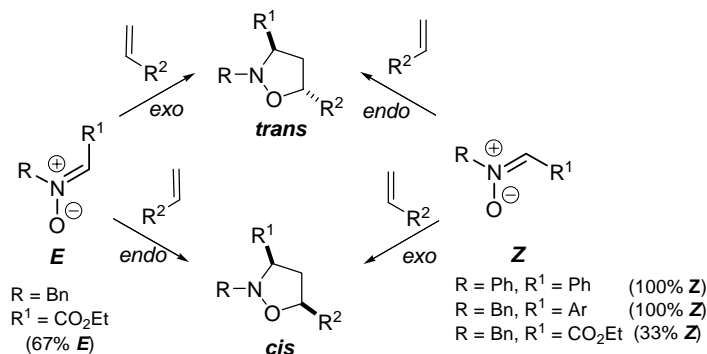


Schéma 2-21

- La configuration de la double liaison de la nitronne qui dépend la nature du groupement R¹ : purement *Z* si R¹ est un groupement alkyle ou aryle (nitrones **5b-d** et **5f**). majoritairement *E* si R¹ est un groupement ester (nitronne **5a**).
- L'approche du dipolarophile vis-à-vis de la nitronne : *exo* sélective pour des raisons stériques.
- La vitesse relative de cycloaddition de la nitronne sous forme *Z* et *E*. Normalement, la forme *E* est plus réactive que la forme *Z* car le site de réaction est plus dégagé.

Dans le cas de la nitronne ester **5a** dont la forme *E* est majoritaire et plus réactive, la formation (majoritaire) des adduits *trans* résulte d'une approche *exo* (Schéma 2-21). L'adduit *cis* minoritaire est très probablement issu d'une approche *exo* sur la nitronne *Z*.

Lorsque la *N*-vinyloxazolidin-2-one est substituée en 4 (**4b**) ou en β (**Z-4f**), on constate une amélioration de la sélectivité *trans*, ce qui peut traduire une différenciation plus importante de la vitesse de cycloaddition entre les nitrones *E* et *Z*.

En effet, lors de la cycloaddition entre **5a** et **4b**, la gêne stérique rencontrée dans l'approche *E-exo* reste négligeable car la fonction ester de **5a** et le groupement *gem*-diméthyle ou l'oxygène de carbamate de **4b** sont distants. En revanche, cette gêne stérique devient plus importante dans l'approche *Z-exo* quelque soit la conformation de **4b** (Schéma 2-22).

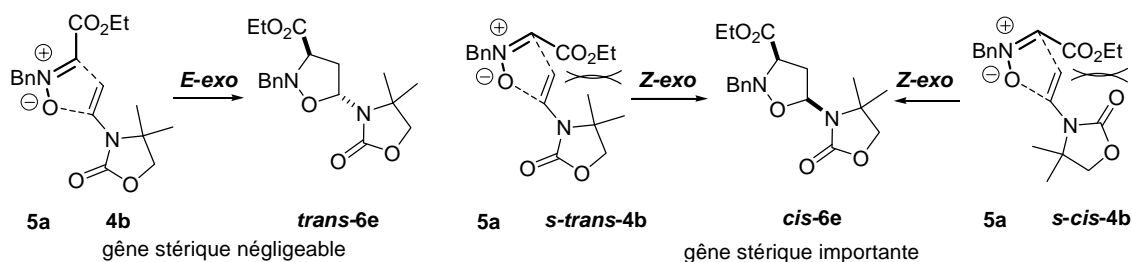


Schéma 2-22

En ce qui concerne la cycloaddition entre **5a** et **Z-4f**, (Schéma 2-23), la gêne stérique plus importante pour l'approche *Z-exo* que pour l'approche *E-exo* est à l'origine de la sélectivité *trans* plus élevée.

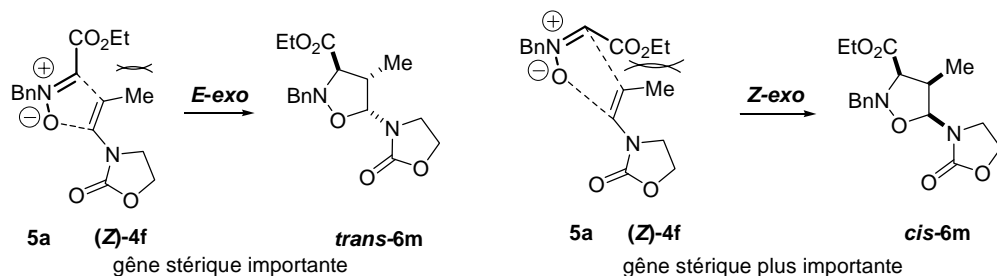


Schéma 2-23

Dans ce dernier cas, les deux approches *exo* sont moins favorisées du fait de la présence du groupement méthyle en β de **Z-4f** ce qui explique la baisse de réactivité par rapport au dipolarophile **4a**. Cette gêne stérique devient encore plus importante dans le cas du dipolarophile β,β-diméthylé **4h**. La présence des deux groupements méthyle empêche toutes les approches comme le montre le Schéma 2-24. On retrouve la même situation dans les cas des dipolarophiles β-arylé **4k-l**.

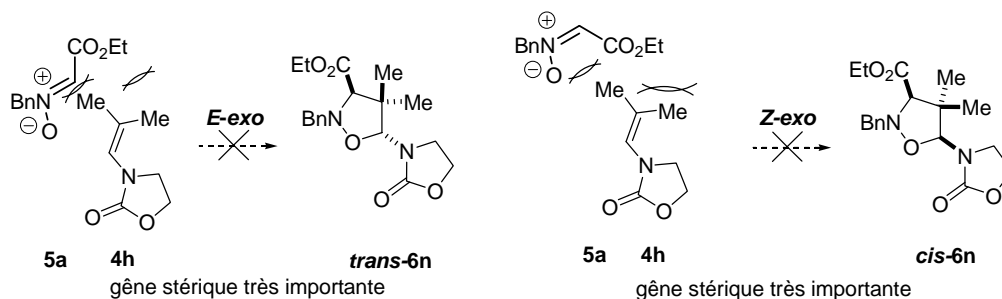


Schéma 2-24

L'adduit *N*-phényle **6g** issu de **5f** a été obtenu efficacement avec une bonne sélectivité *cis* (entrée 5) résultant d'une approche *Z-exo* (Schéma 2-25).

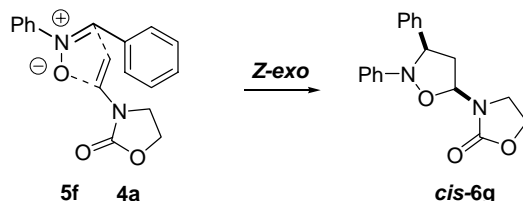


Schéma 2-25

Pour les adduits issus de la cycloaddition entre **4a** et les *N*-benzyl- α -arylnitrones **5b-d** le cours stéréochimique est compliqué par l'isomérisation possible à haute température de la nitronne (*Z* à *TA*). L'isomérisation pourrait être dépendante de la nature du substituant en position *para* de l'aryle. De plus, la barrière de rotation au niveau de la liaison C=N dans le cas des *N*-benzyl- α -arylnitrones est probablement plus faible que celle des *N*-phényl- α -arylnitrones (Schéma 2-26).

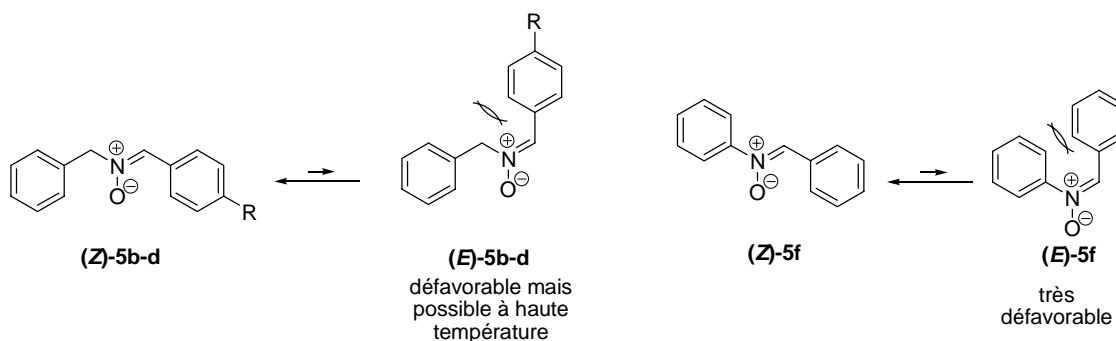


Schéma 2-26

Cette isomérisation pourrait être à l'origine de la formation de l'adduit *trans*-**6l** à partir de la nitronne **5d** et du dipolarophile **4b**. Bien que pour la nitronne **5d** la forme *E* soit moins stable que la forme *Z*, l'approche *E-exo* ne rencontre aucune gêne stérique. Au contraire, l'approche *Z-exo* rencontre une interaction stérique défavorable entre le groupement *gem*-diméthyle ou l'oxygène de carbamate et le noyau aromatique trifluorométhylé (Schéma 2-27).

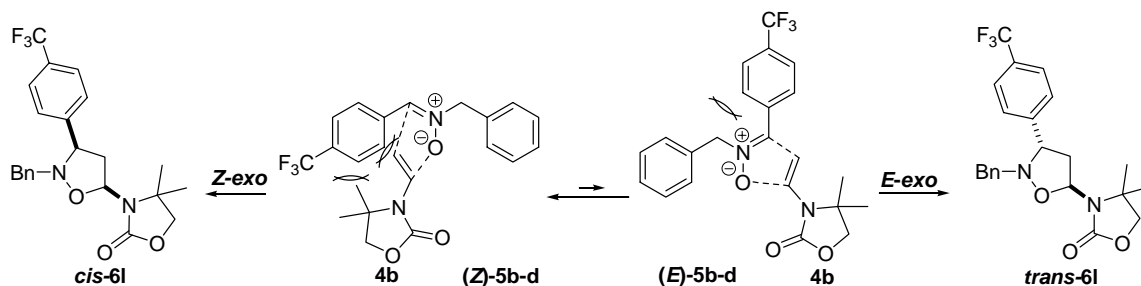


Schéma 2-27

2.1.3. Extension asymétrique mettant en jeu des dipolarophiles chiraux

La cycloaddition 1,3-dipolaire a ensuite été étudiée avec les 4-alkyl-*N*-vinyloxazolidin-2-ones chirales (**S**)-**4c**, (**R**)-**4d** et la nitrone **5a** (Tableau 2-14). Dans des conditions thermiques sans solvant, la cycloaddition est totale après 10 min de contact à 110 °C et conduit après purification aux cycloadduits avec des rendements élevés. Cependant, dans les deux cas, les adduits **6o** et **6p** sont obtenus sous forme d'un mélange de 4 diastéréomères possibles résultant de faibles sélectivité *trans* ($\approx 7 : 3$) et faciale ($\leq 4 : 1$ sur la forme *trans*). Comme pour les adduits précédemment obtenus, le rapport *cis* : *trans* est établi sur la base de RMN ¹H du signal du proton H-5 dont le déplacement chimique des deux isomères *cis* est nettement supérieur à celui des deux isomères *trans*. La sélectivité *trans* est plus faible que dans le cas des dipolarophiles achiraux **4a** et **4b**.

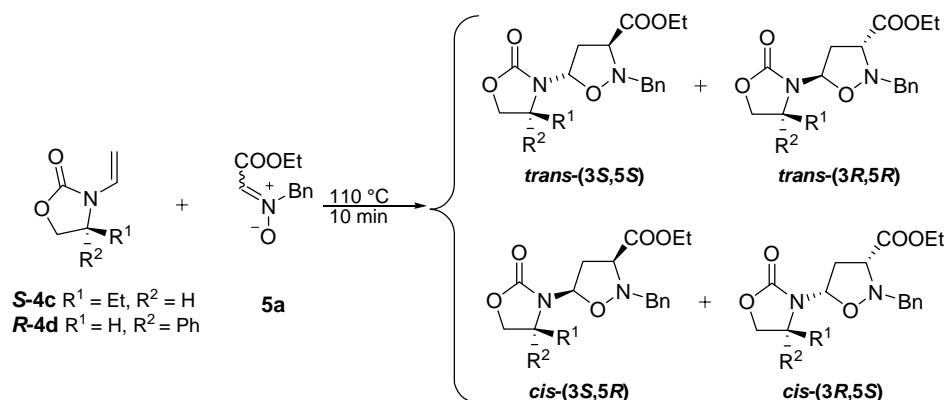


Tableau 2-14

R ¹	R ²	adduit	Rdt (%) ^b	rapport diastéréomérique ^c <i>trans</i> I : <i>trans</i> II : <i>cis</i> I : <i>cis</i> II ^d	rapport <i>trans</i> / <i>cis</i> ^e
Et	H	6o	93	42 (3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>) : 28 (3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>) : 17 (3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>) ^e : 13 (3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)	70 : 30
H	Ph	6p	93	49 (3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>) : 20 (3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>) : 20 (3 <i>S</i> ,5 <i>R</i>) : 11(3 <i>R</i> ,5 <i>S</i>) ^e	69 : 31

^a(*S*)-**4c**, (*R*)-**4d**(1.05 eq). ^b Rendement global des produits purifiés après la chromatographie sur SiO₂. ^c Déterminé par analyse RMN-1H du produit brut. ^d configurations absolues de tous les diastéromères sont déduites par corrélation avec acide (*S*)-aspartique (Chapitre 3) ^e Cet isomère *cis* est séparé des trois autres par chromatographie sur SiO₂.

Devant ce double manque de stéréosélectivité, nous avons souhaité définir en premier lieu de nouvelles conditions pour améliorer le stéréocontrôle *cis-trans*. Dans ce but, nous avons recherché un dérivé achiral de nitronium ester présentant une géométrie fixée tel que **5g**. Tous nos efforts pour préparer cette nitrone, présentés dans le Schéma 2-28, ont échoué. La réduction partielle du 2-nitrophénol en hydroxylamine correspondant conduit soit à la récupération du composé de départ inchangé (Zn/NH₄Cl), soit au 2-aminophénol (NH₂NH₂/Pd). La condensation promue par une base forte encombrée (*t*-BuOK) de l'acétate de 2-nitrophényle n'aboutit qu'à des produits de dégradation non-identifiés. La tentative d'oxyder la morpholinone correspondante en nitronium **5g** a été abandonnée de façon précoce car cet aminoester se révèle très instable et sujet à la trans-acylation.

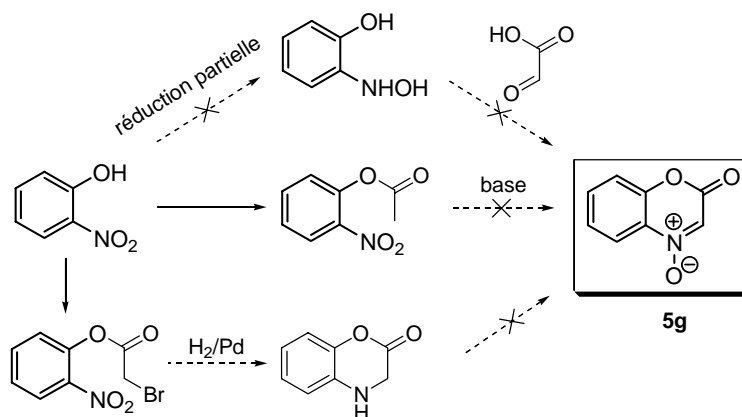


Schéma 2-28

Devant ces résultats décevants, nos efforts se sont concentrés sur des essais de réactivité avec des nitrones cycliques décrites dans la littérature vis-à-vis des *N*-vinyloxazolidin-2-ones. Ce sont les nitrones cycliques à 5 chaînons de Katagiri et à 6 chaînons de Tamura (Figure 2-4). Il faut noter que nous ne sommes pas parvenus à préparer de façon satisfaisante les nitrones de Katagiri.

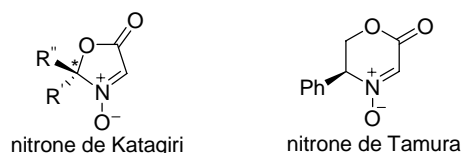


Figure 2-4

2.1.4. Extension asymétrique mettant en jeu la nitrone de Tamura

Nous avons considéré que cette nitrone (Schéma 2-29) lactonique pourrait être un dipôle idéal pour résoudre le problème d'isomérisation *Z-E* des nitrones activées en raison de sa stabilité configurationnelle qui est assurée par le cycle.

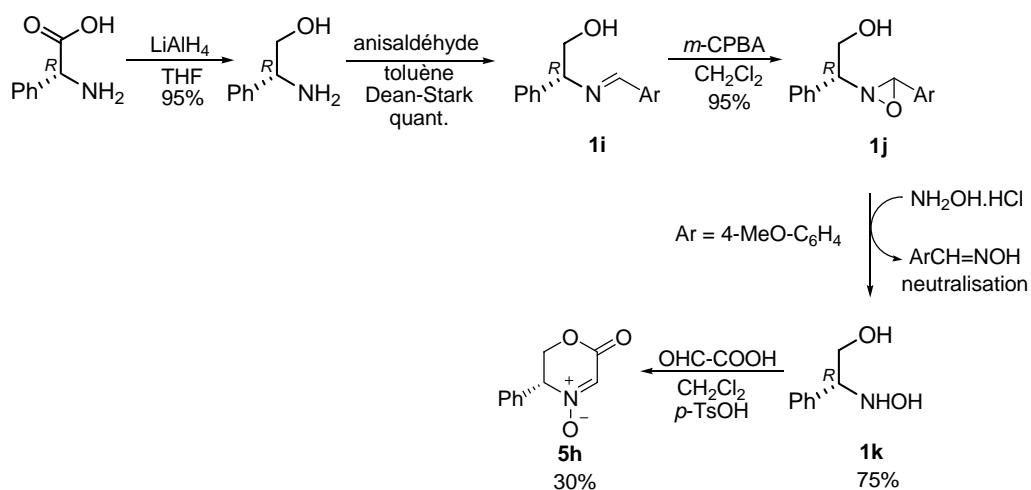


Schéma 2-29

Nous avons utilisé le protocole décrit par le groupe de Tamura⁷⁹ pour préparer cette nitrone **5h** (Schéma 2-29). Le (*R*)-phénylglycinol est préparé par réduction de la (*R*)-phénylglycine commerciale avec LiAlH₄ avec un rendement de 95%. La fonction amine est ensuite oxydée en hydroxylamine de façon indirecte par l'intermédiaire de l'imine **1i**. L'imine **1i** est obtenue avec un rendement quantitatif par condensation du (*R*)-phénylglycinol avec 1 éq. d'anisaldéhyde. L'oxydation de l'imine **1i** en oxaziridine **1j** s'effectue par traitement avec le *m*-CPBA dans le CH₂Cl₂ avec un rendement de 95%. L'ouverture du cycle oxaziridinique de **1j** a lieu dans des conditions très douces par action du chlorhydrate d'hydroxylamine. Le sous-produit *p*-anisaldoxime est éliminé par extraction pour fournir l'hydroxylamine attendue **1k** après neutralisation avec un rendement de 75%. La condensation entre l'acide glyoxylique et **1k** est réalisée en présence d'un catalyseur acide comme *p*-TsOH pour conduire à la nitrone **5h** avec un rendement de 30%, nettement inférieur à celui décrit dans la littérature.

Disposant de la nitrone **5h**, nous avons pu réaliser différents essais de cycloaddition thermique avec les énamides **4a,b,r,j** (Tableau 2-15).

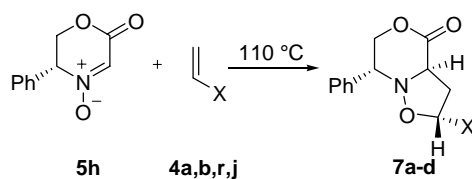


Tableau 2-15

entrée	X ^a	adduit	temps (min)	rapport isomérique	Rdt (%)
1		7a	10	86 : 14 : 0 : 0	97 ^b
2		7b	10	95 : 5 : 0 : 0	94 ^c
3		7c	10	88 : 12 : 0 : 0	93 ^b
4		7d	< 1	100 : 0 : 0 : 0	87

^a Enamides (1 eq). ^b Produit purifié est obtenu comme mélange de deux isomères non-séparables. ^c Produit purifié est obtenu comme isomère unique. ^d Le rapport isomérique est déterminé par analyse de RMN-¹H sur le mélange brut.

En l'absence de solvant à 110 °C, la cycloaddition entre la nitrone **5h** et les énamides nécessite un temps de réaction très court qui varie entre 10 min pour les énamides **4a,b,r** et 1 min pour l'énimide **4j**. Les rendements sont excellents. Dans tous les cas, la diastéréosélectivité observée est très élevée, la proportion de l'isomère majoritaire est de 86% avec **4a** et atteint 100% pour le dérivé phthalimide **4j**.

Comme le système bicyclique est rigide, la configuration absolue commune (*2R,3aR,7R*) peut être déterminée sans ambiguïté pour les quatre adduits par des expériences de COSY 2D et NOESY, comme le montre la Figure 2-5 pour les composé **7b** et **7d**. Quatre taches de corrélation par NOESY (entre H-1 et H-4b, H-4b et H-5, H-5 et H-1, H-3 et H-4a) permettent de confirmer cette structure.

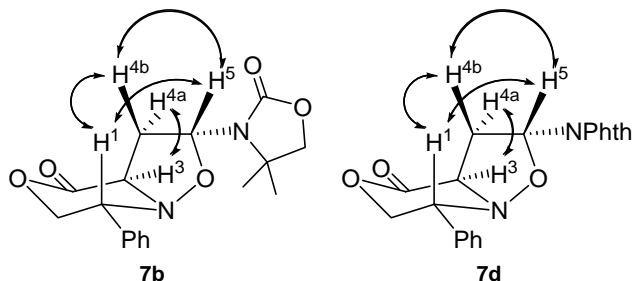


Figure 2-5

A partir de ces données expérimentales, la formation de l'isomère majoritaire peut être expliquée par l'approche *exo* du dipolarophile sur la face β la plus dégagée de la nitrone (Figure 2-6). Conformément aux observations de la littérature, l'approche *endo* est moins favorable en raison de l'encombrement stérique. Si l'on encombre le reste de l'énamide (en utilisant **4b** et **4j** comme dipolarophiles), l'approche par la face α est encore plus défavorisée, la sélectivité en face β est donc améliorée.

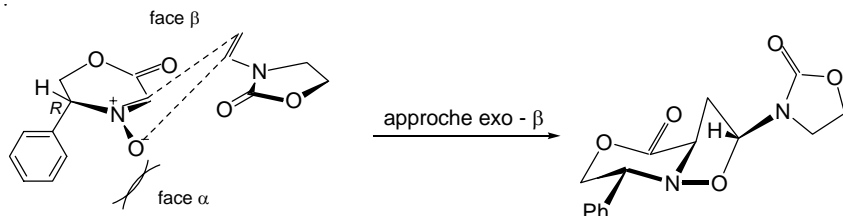


Figure 2-6

2.2. Cas des dipolarophiles substitués en β : utilisation de TMSOTf

2.2.1. Étude préliminaire sur la cycloaddition catalysée par un acide de Lewis monocomplexant

La cycloaddition thermique des *N*-vinyloxazolidin-2-ones avec les nitrones activées par une fonction ester a donné de bons résultats en terme de réactivité sauf si le dipolarophile est β -substitué. Contrairement à ce qui est observé dans le cas des éthers vinyliques en tant que dipolarophiles, nos résultats préliminaires (Tableau 2-11) montrent que les acides de Lewis chélatants sont (sauf exception) incapables d'améliorer la conversion ou incompatibles dans le cas des *N*-vinyloxazolidin-2-ones. En vue d'étendre le champ d'application de la réaction [3+2] impliquant les *N*-vinyloxazolidin-2-ones, nous avons testé certains acides de Lewis monocomplexants (Tableau 2-16). Deux réactifs de ce type ont été testés. L'utilisation d'un éq. de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, conduit à une conversion modérée due à la dégradation de la nitrone **5a** et du dipolarophile **4a** (entrée 1). En revanche, le TMSOTf peut promouvoir significativement la cycloaddition dans le chloroforme, même à 0 °C (entrée 2) sans altérer la nitrone **5a**. Toutefois, une dégradation partielle du dipolarophile limite le rendement.

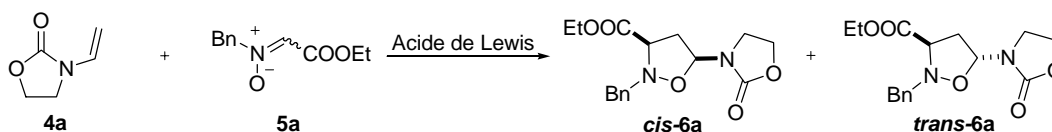


Tableau 2-16

entrée	conditions	conversion (%) ^{a,b}	rapport ^a <i>trans</i> : <i>cis</i>	Rdt isolé (%) <i>trans-6a</i>	Rdt isolé (%) <i>cis-6a</i>
1	BF ₃ .Et ₂ O (1 éq.), CHCl ₃ , 0 °C, 16 h	50	6 : 4	np ^c	np ^c
2	TMSOTf (1 éq.), CHCl ₃ , 0 °C, 24 h	> 60	nd ^d	55	3

^a Déterminé(e) par analyse de RMN ¹H du mélange brut ; ^b Basée sur la nitronne résiduelle ; ^c Non purifié ; ^d Non déterminé.

2.2.2. Cycloaddition promue par TMSOTf

En escomptant qu'une *N*-vinyloxazolidin-2-one β-substituée serait plus stable en milieu acide que son homologue non-substitué, nous avons poursuivi l'étude avec TMSOTf avec le dipolarophile **E-4k** comme substrat modèle vis-à-vis la nitronne **5a** (Tableau 2-17).

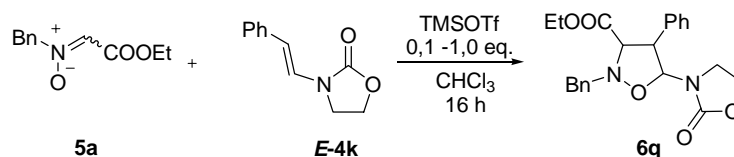


Tableau 2-17

entrée	TMSOTf (nombre d'éq.)	concentration (mol E-4k /L CHCl ₃)	conversion (%)
1	0,1	0,1	20
2	0,1	1,0	30
3	1,0	0,1	53
4	1,0	1,0	95 ^a
5	1,0	10	100 ^b

^a 5% de **E-4k** se dégrade. ^b Sans dégradation de **E-4k**.

L'optimisation a été réalisée en faisant varier la quantité de TMSOTf et la concentration. La réaction effectuée avec une quantité catalytique de TMSOTf (0.1 éq.) (entrées 1, 2) donne de faibles conversions comme l'avait observé précédemment le groupe de Trombini pour d'autres types de dipolarophiles vis-à-vis de nitrones non-activées.¹¹⁸ La réaction est accélérée dès que le rapport de TMSOTf : **E-4k** est augmenté, même à faible concentration de **5a** et **E-4k** (entrée 3). Au bilan, une quantité stoechiométrique de TMSOTf à concentration élevée est nécessaire pour diminuer le temps de réaction et assurer une formation efficace des adduits (entrées 4 et 5). Une fois formés, les adduits sous la forme de leur sel iminum restent stables dans le milieu réactionnel jusqu'à hydrolyse en milieu basique.

¹¹⁸ Camiletti, C. ; Poletti, L. ; Trombini, C. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6843.

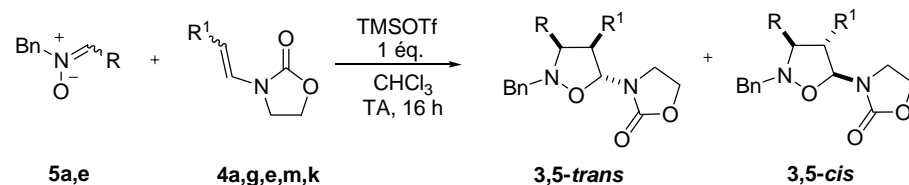


Tableau 2-18

entrée	nitronne	R	énamide	R ¹	adduits	rapport ^a		rendement (%) ^c	
						3,5- <i>trans</i> : 3,5- <i>cis</i>	3,5- <i>trans</i>	3,5- <i>cis</i>	global
1	5a	CO ₂ Et	4g	Me ^b	6r	1.4 : 1	53	37	90
2	5a	CO ₂ Et	Z-4k	Ph	6q	1 : 2.3	24	69	93
3	5a	CO ₂ Et	E-4k	Ph	6q	2.8 : 1	50	25	75
4	5a	CO ₂ Et	Z-4m	4-O ₂ N-C ₆ H ₄	6s	1 : 1.5	26	66	92
5	5a	CO ₂ Et	E-4m	4-O ₂ N-C ₆ H ₄	6s	2.4 : 1	57	38	95
6	5a	CO ₂ Et	E-1e	4-MeO-C ₆ H ₄	6t	1.8 : 1	54	35	89
7	5e	COPh	4a	H	6k	2.5 : 1	63	25	88
8	5e	COPh	E-4k	Ph	6u	<1 : 4	0 ^d	80	80
9	5e	COPh	Z-4k	Ph	6u	<1 : 4	0 ^d	76	76

^a Déterminé(e) par analyse de RMN ¹H du mélange brut ; ^b Mélange 2 : 1 des isomères *Z* : *E* ; ^c Rendement isolé, ^d Non isolé.

Les conditions optimisées pour **E-4k** ont ensuite été appliquées à une large gamme de *N*-vinyloxazolidin-2-ones β -substituées (Tableau 2-18). Fait remarquable, les isoxazolidines **6-k,q-u** sont obtenues à haut rendement dans les 8 cas étudiés à partir des *N*-vinyloxazolidin-2-ones substituées en β . L'encombrement stérique en position β de la vinyloxazolidinone créé par un groupement aryle ne réduit pas la réactivité (entrées 2-6). Dans les 8 cas, seuls deux isomères sont formés sur les quatre possibles. Ces deux adduits présentent la même configuration relative *trans* entre R¹ et l'oxazolidin-2-one, et ceci indépendamment de la configuration initiale de la double liaison des dipolarophiles utilisés (*Z* en **Z-4k,m** ; *E* en **E-4k,m,e**) et du caractère électronique des substituants en position *para* du noyau benzénique (groupements électro-attracteur NO₂, **E,Z-4m** ou électro-donneur OCH₃, **E-4e**).

La configuration relative de tous les adduits a été déterminée sans ambiguïté par les expériences de NOESY comme indiquée dans la Figure 2-7 pour les adduits **3,5-trans-6r**, **3,5-cis-6r** ; **3,5-trans-6s** et **3,5-cis-6s**.

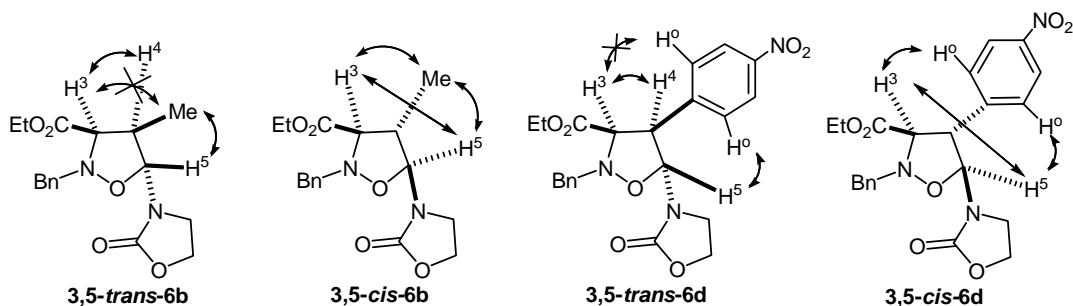


Figure 2-7

Dans tous les cas, la présence de taches de corrélation H-Me/ H-*o* et H-5, et l'absence de taches de corrélation entre H-5 et H-4 prouve la relation *trans* entre le groupement méthyle/aryle et l'oxazolidinone. Dans les cas des adduits **3,5-trans-6r** et **3,5-trans-6s**, la présence de taches de corrélation entre H-3 et H-4, et l'absence de taches de corrélation entre H-3 et H-5 permettent de déduire la relation *trans* entre le groupement ester et l'oxazolidinone, ainsi que la relation *cis* entre les groupements ester et méthyle/aryle. Au contraire, la relation *trans* entre méthyle/aryle et ester, oxazolidinone en **3,5-cis-6r**, **3,5-cis-6s** est attestée par la présence de deux taches intenses de corrélation entre H-3 et H-5, H-3 et H-Me/H-*o*.

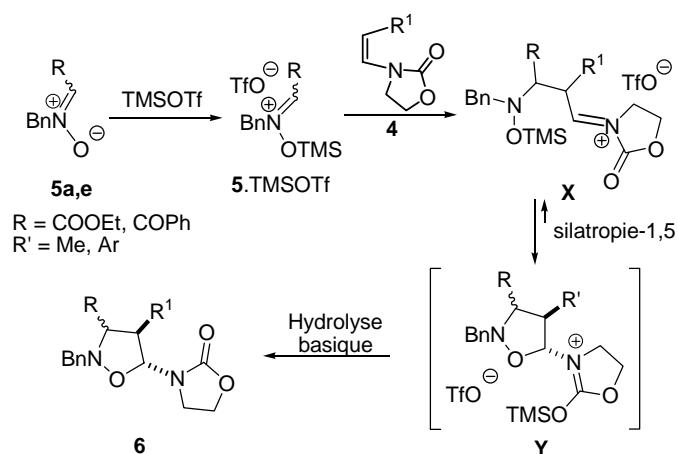
Le rapport *3,5-cis* : *3,5-trans* des adduits **6q,s,t** dépend fortement de la géométrie de la double liaison des dipolarophiles. En général, partant d'un *Z*-dipolarophile, une sélectivité *cis* est observée et inversement.

La cycloaddition de la nitrone α -benzoylée **5e** thermiquement instable avec les dipolarophiles **4a,k** s'effectue sans difficulté dans ces conditions à température ambiante pour fournir les adduits **6k,u** correspondants avec d'excellents rendements.

Les adduits **3,5-cis-u** sont isolés sous forme d'un diastéréomère unique dont deux groupements vicinaux sont en relation *trans*, indépendamment de la géométrie *Z/E* initiale de **4k** (entrées 8, 9).

Nos résultats expérimentaux sont en accord avec le mécanisme proposé par le groupe de Trombini pour la réaction promue par TMSOTf de nitrones non activées avec différents types de

dipolarophiles : éthers d'énols silylés (Tableau 2-7, entrée 1),¹¹⁹ allyltributylstannane,¹¹⁹ allyltriméthylsilane,¹²⁰ and 2-[triméthylsilyl]oxy]furane.¹²¹ La première étape consisterait en la formation de l'ion *O*-silyloxyiminium **5**·TMSOTf, hautement électrophile. Ceci est confirmé par le fait que le signal RMN ¹H des protons *N*-benzyliques est déplacé en présence de TMSOTf (1 éq. en CDCl₃). L'attaque nucléophile de l'alcényloxazolidinone **4** sur le complexe **5**·TMSOTf fournirait l'intermédiaire **X**. Cet iminium **X** extrêmement réactif subirait une cyclisation *via* silatropie-[1,5] pour donner l'isoxazolidine sous forme de sel d'iminium **Y**. L'hydrolyse basique du complexe **Y** permettrait de libérer l'adduit **6** sous forme d'un mélange des isomères 3,5-*cis* et 3,5-*trans*. L'étape de cyclisation serait réversible comme observée dans des cas similaires.¹¹⁸ De plus, l'obtention dans notre cas des adduits présentant une relation 4,5-*trans* exclusive pourrait consolider notre hypothèse. En fait, une étape de cyclisation réversible est nécessaire afin de générer les adduits 4,5-*trans* pour lesquels les répulsions stériques entre l'oxazolidinone et le méthyle/aryle sont minimisées.



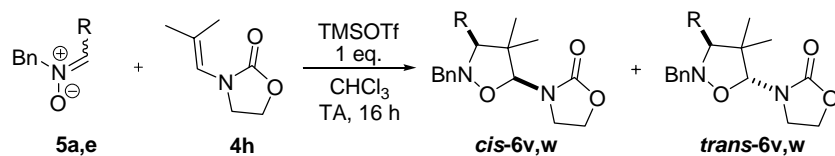
En série ester, la corrélation entre la configuration 3,4 dans les adduits **6q,s,t** et la géométrie de leurs précurseurs **4-k,l,m** (*cis* majoritaire à partir d'un précurseur *E*, *trans* majoritaire à partir d'un précurseur *Z*) suggère un positionnement univoque de l'énamide, quelque soit sa géométrie, par rapport à l'iminium dans l'état de transition de l'étape d'addition. Ce positionnement serait l'élément déterminant pour le cours stéréochimique de la réaction. De façon plus surprenante, cette dépendance n'est pas observée dans le cas où la nitronne benzoylé **5e** est utilisée comme dipôle.

Le même protocole a été appliqué avec succès à la réaction entre le dipolarophile **4h** β,β-disubstitué et les nitrones **5a,e** pour conduire aux isoxazolidines 4,4-disubstituées **6v,w** avec des rendements élevés et une sélectivité *trans* moyenne (Tableau 2-19). Cette bonne réactivité renforce l'hypothèse d'un mécanisme non-concerté, compatible avec la participation d'un dipolarophile (nucléophile) de fort encombrement en β.

¹¹⁹ Gianotti, M. ; Lombardo, M. ; Trombini, C. *Tetrahedron Letters* **1998**, 39, 1643.

¹²⁰ Dhavale, D. D. ; Trombini, C. *Heterocycles* **1992**, 34, 2253.

¹²¹ Camiletti, C. ; Poletti, L. ; Trombini, C. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6843.


Tableau 2-19

nitrone	adduits	rapport ^a <i>trans</i> : <i>cis</i>	Rendement isolé (%)		
			<i>trans</i>	<i>cis</i>	Global
5a	6v	3.2 : 1	60	29	89
5e	6w	7 : 1	75	10	85

^a Déterminé(e) par analyse de RMN ¹H du mélange brut

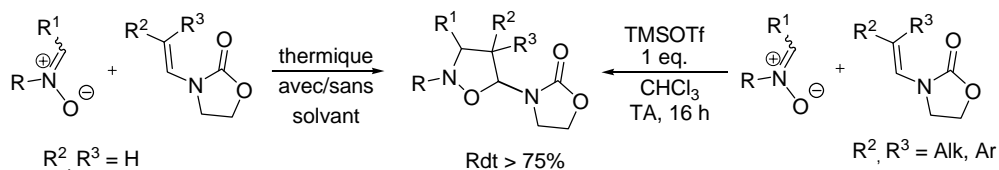
3. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Lors de cette étude méthodologique visant l'accès aux 5-aza-isoxazolidines diversement substituées par cycloaddition 1,3-dipolaire des *N*-alcényloxazolidin-2-ones, nous avons pu développer trois voies :

- (i) thermique en solution.
- (ii) thermique sans solvant.
- (iii) avec TMSOTf comme promoteur à température ambiante (Schéma 2-32).

Les adduits, y compris ceux présentant un degré de substitution élevé, sont obtenus avec de très bons rendements, et des sélectivités variées.

Les deux méthodes (i) par voie thermique (ii) utilisant TMSOTf sont très complémentaires en permettant l'accès à une gamme étendue de *N*-isoxazolidinyl-oxazolidin-2-ones diversement substituées.


Schéma 2-32

Pour l'extension asymétrique, de faibles stéréosélectivités lors de la cycloaddition thermique sont observées entre la nitronium ester **5a** et les *N*-vinyloxazolidin-2-ones chirales **S-4c** et **R-4d**, probablement dues à l'instabilité configurationnelle des nitrones activées et de l'instabilité conformationnelle des *N*-vinyloxazolidin-2-ones (Schéma 2-33). De plus, une approche *exo* naturellement peu discriminante nuit à l'efficacité de l'induction asymétrique.

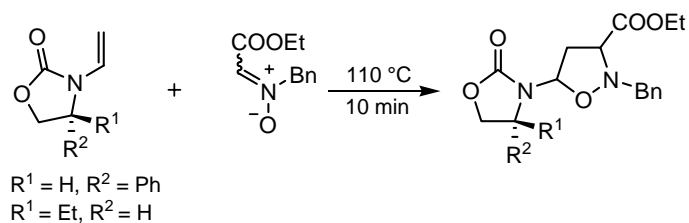


Schéma 2-33

Ce problème peut être résolu en mettant en jeu de la nitrone chirale **5h** à géométrie fixée par un cycle **5h** (Schéma 2-34). Les adduits correspondants **7a-d** sont obtenus avec d'excellents rendements (87-97%) et stéréosélectivités (la proportion du diastéromère majoritaire *exo-B* allant de 86 à 100%).

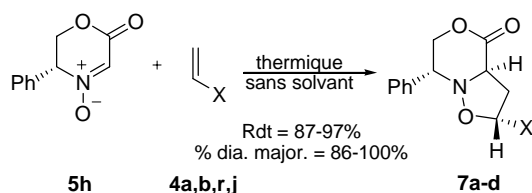


Schéma 2-34

Les adduits obtenus seront valorisés pour la synthèse de dérivés aspartiques. Ce travail fera l'objet du troisième chapitre.

–CHAPITRE 3–

Accès à des aspartates carboxy-différenciés *via* les adduits issus des *N*-vinyloxazolidin-2-ones

Les isoxazolidines sont considérées comme des précurseurs précieux pour la synthèse des produits naturels ou des biomolécules *via* la rupture de la liaison N-O.¹²² Bien que ces types de transformation soient très étudiés sur les dérivés 5-carba et 5-oxa, aucun exemple n'est donné sur leurs analogues 5-aza-substitués. Ce type d'adduits a été obtenu par différents groupes¹²³ mais l'utilisation comme intermédiaire synthétique n'a pas encore été étudiée. Partant de ces données, nous avons souhaité accéder à des dérivés dipeptidiques en partant des adduits issus de la nitronne ester **5a** *via* les deux ouvertures successives de l'isoxazolidine et de l'oxazolidine (Schéma 3-1).

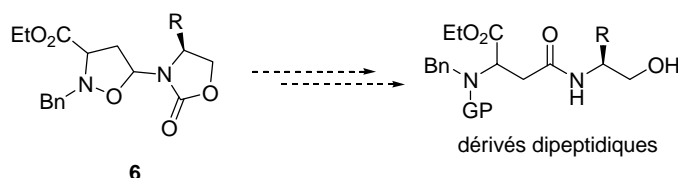


Schéma 3-1

1. OUVERTURE DES ISOXAZOLIDINES *N*-SUBSTITUÉES

1.1. Étude bibliographique

1.1.1. Par voie réductrice

Cette méthode est basée sur la rupture de la liaison N-O à l'aide d'un réducteur. Le produit formé est un 1,3-aminoalcool. Plusieurs réducteurs peuvent être engagés dans cette transformation : Zn/H⁺,¹²⁴ Zn/Cu(OAc)₂/HOAc,¹²⁵ TMSCl/KI/H₂O,¹²⁶ Mo(CO)₆,¹²⁷ Mo(CO)₆/NaBH₄,¹²⁸ CrCl₂,¹²⁹ SmI₂,¹³⁰ H₂/Pd/C¹³¹ ou Pd(OH)₂,¹³² H₂/Pt,¹³³ H₂/Rh,¹³⁴ H₂/Ni(Raney),¹³⁵ LiAlH₄, In,

¹²² (a) Torssell, K. B. G. *Nitrile Oxides, Nitrones and Nitrile Oxides in Organic Synthesis*, VCH, New York, 1988, p. 14. (b) Padwa, A. ; Pearson, W. H. *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2002, 1 and 361.

¹²³ (a) Chiacchio, U. ; Corsaro, A. ; Iannazzo, D. ; Piperno, A. ; Procopio, A. ; Rescifina, A. ; Romeo, G. ; Romeo, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1893. (b) Leggio, A. ; Liguori, A. ; Maiuolo, L. ; Napoli, A. ; Procopio, A. ; Siciliano, C. ; Sindona, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 3097.

¹²⁴ Huisgen, R. ; Grashey, R. ; Hauck, H. ; Seidl, H. *Chem. Ber.* **1968**, *101*, 2548.

¹²⁵ (a) Dondoni, A. ; Perrone, D. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4261. (a) Liautard, V. ; Christina, A. E. ; Desvergnès, V. ; Martin, O. R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7337.

¹²⁶ Boruah, M. ; Konwar, D. *J. Chem. Res.* **2002**, 601.

¹²⁷ Cicchi, S. ; Goti, A. ; Brandi, A. ; Guarna, A. ; De Sarlo, F. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3351.

¹²⁸ Bigeault, J. ; Giordano, L. ; de Riggi, I. ; Gimbert, Y. ; Buono, G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3567.

¹²⁹ Karatholuvhu, M. S. ; Sinclair, A. ; Newton, A. F. ; Alcaraz, M. L. ; Stockman, R. A. ; Fuchs, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12656.

¹³⁰ (a) Pearson, C. P. ; Rinehart, K. L. ; Sugano, M. ; Costerison, J. R. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2901. (b) Westermann, B. ; Walter, A. ; Florke, U. ; Altenbach, H. *J. Org. Lett.* **2001**, *3*, 1375. (c) Revuelta, J. ; Cicchi, S. ; Brandi, A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *31*, 3351.

¹³¹ (a) Tice, C. M. ; Ganem, B. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5048. (b) Grashey, R. ; Huisgen, R. ; Leitermann, H. *Tetrahedron Lett.* **1960**, *12*, 9.

¹³² DeShong, P. ; Leginus, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1686.

$\text{LiAlH}_4/\text{NiCl}_2$,^{136,137} $\text{NaBH}_4/\text{NiCl}_2$ ¹³⁸... Dans cette partie, nous allons présenter quelques exemples dont le mécanisme est bien défini.

1.1.1.1. $\text{Mo}(\text{CO})_6$ comme réducteur

La liaison N-O des isoxazolidines peut être coupée par traitement avec $\text{Mo}(\text{CO})_6$ en présence d'eau (Schéma 3-2). Les conditions réactionnelles sont simples, douces et sélectives, et donnent avec de bons rendements des produits hautement fonctionnalisés tout en respectant la configuration des stéréocentres de la molécule. Cependant, la réaction échoue lorsque le carbone porteur de l'azote est encombré. Un mécanisme a été proposé : l'intermédiaire **C2** est formé rapidement *via* le complexe **C1**, pour lequel l'extension de coordination du Mo par différents hétéroatomes peut fortement dépendre des facteurs stériques. L'eau qui est responsable de la décomposition du complexe **C2** facilite le déplacement de l'équilibre entre **C1** et **C2**.

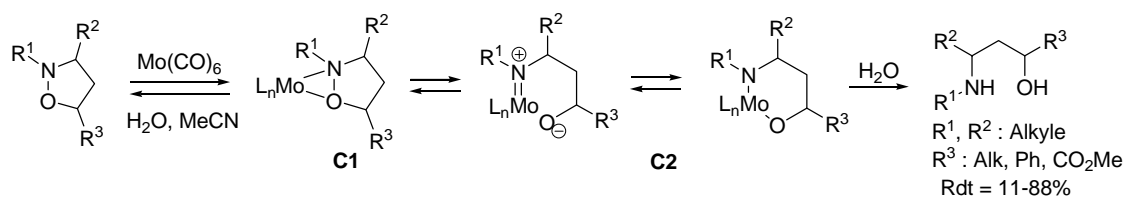


Schéma 3-2

1.1.1.2. TMSI comme réducteur

En présence d'eau et d'iodotriméthylsilane généré *in situ*, la rupture réductrice de la liaison N-O de l'isoxazolidine **C3** pour former le 1,3-aminoalcool **C7** peut être effectuée à TA (Schéma 3-3). L'étude mécanistique montre que l'iodotriméthylsilane réagit tout d'abord avec l'atome d'oxygène de l'isoxazolidine **C3** pour former l'oxonium **C4** qui se transforme rapidement en **C5**. L'intermédiaire **C5** en présence de HI (généré *in situ* par réaction entre TMSI et H_2O) libère une molécule I_2 et **C6**. Après traitement de **C6** avec de l'eau, le 1,3-aminoalcool **C7** est obtenu par élimination d'une molécule de TMSOH.

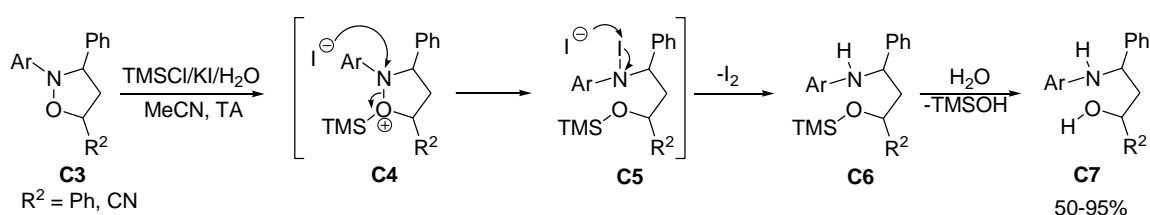


Schéma 3-3

¹³³ (a) Ito, S. ; Narita, S. ; Endo, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, 46, 3717. (b) Vasella, A. *Helv. Chim. Acta.* **1977**, 60, 1273. (c) Vasella, A. ; Voeffray, A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 97.

¹³⁴ (b) Vasella, A. *Helv. Chim. Acta.* **1977**, 60, 1273. (c) Vasella, A. ; Voeffray, A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 97.

¹³⁵ Lebel, N. A. ; Post, M. E. ; Whang, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 3759.

¹³⁶ Tufariello, J. J. ; Meckler, H. ; Pushpananda, K. ; Senaratne, A. *Tetrahedron* **1985**, 41, 3447.

¹³⁷ Cicchi, S. ; Bonanni, M. ; Cardona, F. ; Revuelta, J. Goti, A. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1773.

¹³⁸ (a) Armstrong, A. K. ; Collington, E. W. ; Knight, J. G. ; Taylor, A. Warren, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 1433. (b) Jones, A. D. ; Knight, D. W. ; Thornton, S. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 3337. (c) Baillie, L. C. ; Bearder, J. R. ; Whiting, D. A. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1994**, 2487.

1.1.1.3. SmI_2 comme réducteur

Le groupe de Brandi a démontré que l'utilisation de SmI_2 pour réduire la liaison N-O de l'isoxazolidine **C8** est une méthode générale et particulièrement utile dans le cas des 5-spirocyclopropane-isoxazolidines.^{130c} L'iodure de samarium(II), reconnu comme un donneur monoélectronique puissant, réagit avec une isoxazolidine pour former l'alcoxysamarium **C9**. Le deuxième équivalent de SmI_2 va réduire le radical sur l'azote pour former le complexe chélaté **C10**. L'utilisation d'ammoniaque lors du traitement est nécessaire pour libérer le 1,3-aminoalcool **C11**.

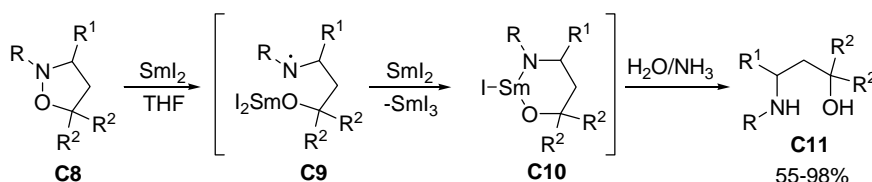


Schéma 3-4

1.1.2. Par voie oxydante

Tufariello a décrit cette méthode pour la synthèse de nitrones partant de l'isoxazolidine **C13** issue de la nitronne **C12**.¹³⁹ La rupture de la liaison N-O s'effectue par l'aide d'un oxydant de type peracide tel que le MCPBA (Schéma 3-5). L'attaque du MCPBA est favorisée du côté le moins encombré. La nitronne **C14** formée subit une seconde cycloaddition 1,3-dipolaire pour conduire à une nouvelle isoxazolidine **C15** qui peut être transformée en diène-1,5 **C16** de géométrie (*E,E*).

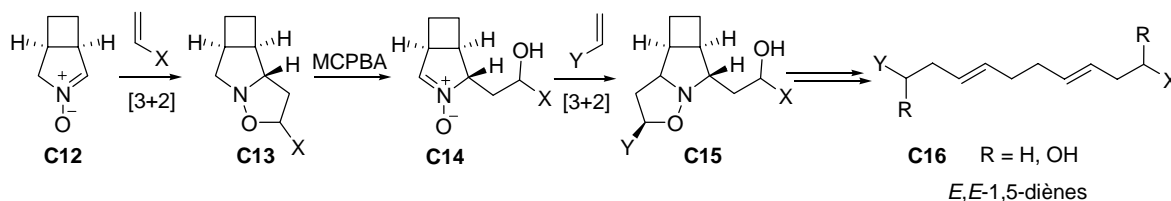


Schéma 3-5

Selon l'étude mécanistique menée par le groupe d'Ali (Schéma 3-6),¹⁴⁰ la réaction a lieu *via* un intermédiaire non-isolable de type *N*-oxyde **C18**. Cet intermédiaire se transforme en nitroxonium

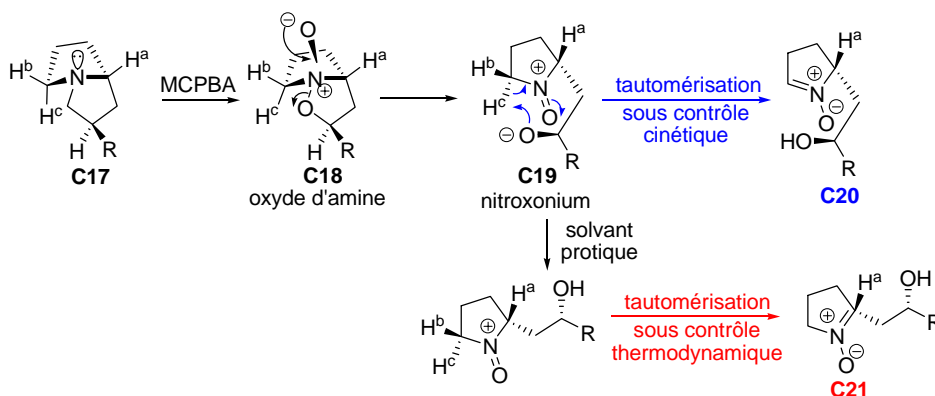


Schéma 3-6

¹³⁹ Tufariello, J. J. ; Milowsky, A. S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 263.

¹⁴⁰ (a) Ali, S. A. ; Wazeer, M. I. M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3219. (b) Ali, S. A. ; Wazeer, M. I. M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 137.

C19 qui subit une tautomérisation pour conduire aux nitrones **C20** ou **C21** en fonction du caractère du solvant. Dans un solvant aprotique comme CH₂Cl₂, le proton H^c est arraché par l'alcoolate à proximité pour former la nitrone **C20** très majoritairement. En solvant protique comme le méthanol, une partie de l'alcoolate de nitroxonium est protonée pour conduire au nitroxonium **C19**. Ce dernier se tautomérise pour former la nitrone **C21** sous contrôle thermodynamique en mélange avec la nitrone **C20**.

Les nitrones de type **C22** existent en équilibre avec les 1,3-oxazines **C23** dont la position et la vitesse d'interconversion sont déterminées par le solvant, l'éventuelle présence d'un acide et la nature des substituants R¹ et R².¹⁴¹

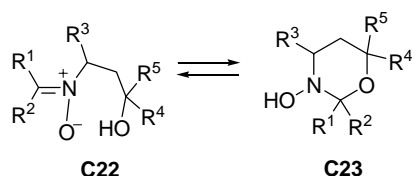


Schéma 3-7

Cette séquence de cycloaddition [3+2]/oxydation/cycloaddition [3+2] a été employée avec succès pour synthétiser des alcaloïdes¹⁴² comme la pseudotropine, la *dl*-cocaïne,¹⁴³ l'anatoxine-a,¹⁴⁴ la batzelladine F,¹⁴⁵ la crambescidine 359,¹⁴⁶ et des dérivés de l'acide pinnaïque.¹⁴⁷

1.1.3. Par voie dismutative *via* N-quaternarisation

Cette méthode est basée sur la rupture de la liaison N-O à l'aide d'un agent alkylant. Les premiers exemples ont été reportés par l'équipe de Murahashi sur les 5-carba et 5-oxa-isoxazolidines **C24**.¹⁴⁸ En utilisant des agents alkylants comme l'iodure de méthyle, les bromures de benzyle, d'allyle ou de cinnamyle, les produits d'ouverture **C25** sont obtenus avec de bons rendements. Le mécanisme de cette réaction consiste en une quaternarisation de l'azote par alkylation qui rend la liaison N-O plus fragile. L'étape suivante est la β-élimination de **C25** induite thermiquement avec ou sans l'aide d'une base.

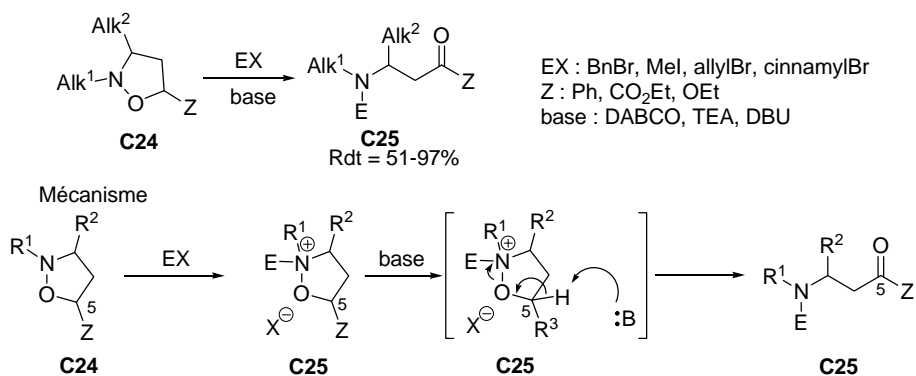


Schéma 3-8

¹⁴¹ Hashmi, S. M. A. ; Ali, S. A. ; Wazeer, M. I. M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12959.

¹⁴² La synthèse d'une série d'alcaloïdes appartenant aux familles de la pyrrolizidine, de la quinolizidine, de l'indolizidine, du lycopodium et du tropane a été rapporté dans Tufariello, J. J. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 396.

¹⁴³ Tufariello, J. J. ; Mullen, G. B. ; Tegeler, J. J. ; Trybulski, E. J. ; Wong, S. C. ; Ali, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2435.

¹⁴⁴ Tufariello, J. J. ; Meckler, H. ; Senaratne, K. P. A. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3447.

¹⁴⁵ Nagasawa, K. ; Koshino, H. ; Nakata, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4155.

¹⁴⁶ Nagasawa, K. ; Georgieva, A. ; Koshino, H. ; Nakata, T. ; Kita, T. ; Hashimoto, Y. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 177.

¹⁴⁷ Yang, S. H. ; Caprio, V. *Syn. Lett.* **2007**, *8*, 1219.

¹⁴⁸ Murahashi, S. I. ; Kodera, Y. ; Hosomi, T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5949.

Cette méthode a été également appliquée de façon intramoléculaire comme dans la synthèse de dérivés de l'acide 4-oxopipécolique **C30** (Schéma 3-9).¹⁴⁹ Par traitement par le chlorure de mésyle, l'isoxazolidine **C27** issue de la cycloaddition entre la nitrone chirale **C26** et l'alcool homoallylique, est transformée en dérivé pipécolique **C29** avec un rendement de 44%.

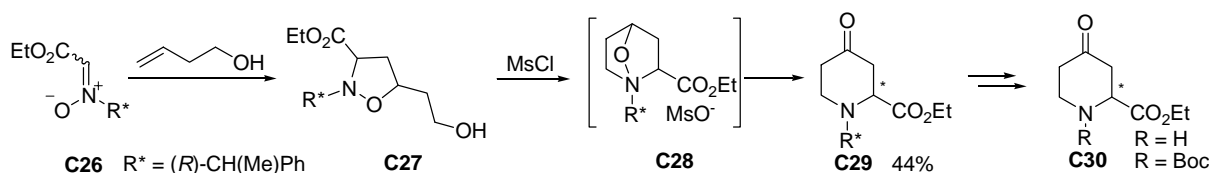


Schéma 3-9

1.1.4. Bilan

Au bilan, parmi les trois voies décrites, seule la troisième semble appropriée à nos adduits 5-aza substitués. En effet, la voie réductrice engendrerait dans notre cas simultanément une fonction amine et une fonction *N,O*-hémiacétal. Ces deux fonctions pourraient réagir pour former des espèces iminiques de façon intra- ou intermoléculaire, lesquelles pourraient être réduites en amines correspondantes de façon non contrôlée pour conduire à un mélange complexe (Schéma 3-10).

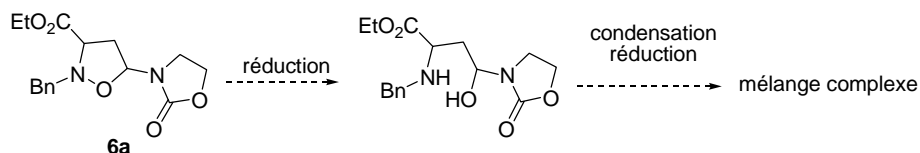


Schéma 3-10

La voie oxydante rencontrerait un problème de régiosélectivité en raison de la présence de deux atomes de carbone oxydables dans nos substrats. Bien que les nitrones formées soient potentiellement intéressantes pour d'autres transformations, le régiocontrôle de l'oxydation reste un défi qui s'avère difficile à relever. De plus, la formation d'une fonction *N,O*-hémiacétal sensible à l'hydrolyse rend la méthode incertaine.

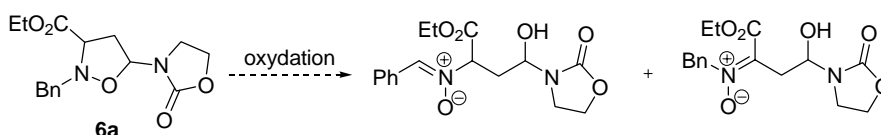


Schéma 3-11

La dernière voie semble donc la plus appropriée, en utilisant notamment un agent alkylant pouvant aussi jouer le rôle de protection sur l'azote. Dans ce cas, on obtiendrait un aspartate possédant deux fonctions carboxyles différenciées très utiles pour des transformations chimiosélectives ultérieures soit du carbamate, soit de l'amide.

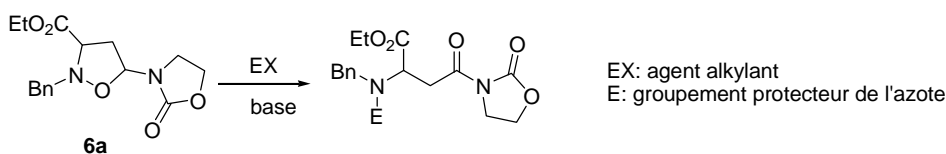


Schéma 3-12

¹⁴⁹ Machetti, F. ; Cordero, F. M. ; De Sarlo, F. ; Brandi, A. *Tetrahedron* **2001**, 57, 4995.

1.2. NOS TRAVAUX : Ouverture du cycle isoxazolidinique via *N*-benzylation

La méthode la plus éprouvée pour ouvrir les 5-oxa isoxazolidines est la dismutation via *N*-alkylation.¹⁵⁰

1.2.1. Optimisation des conditions

Nous avons choisi l'isoxazolidine *trans*-**6a** comme substrat modèle qui donnerait des α -amino- α -ester- β -imides **8a,b** inédits (Tableau 3-1). En utilisant les procédures décrites dans la littérature, nous avons observé de faibles conversions et la formation de produits secondaires issus de l'élimination d'amine (entrées 1 et 2).^{150b} Cette élimination est accentuée lorsqu'une base (Et_3N , DABCO) est utilisée (entrées 1 et 2) et lorsque la température de réaction est élevée (entrées 5 et 6).

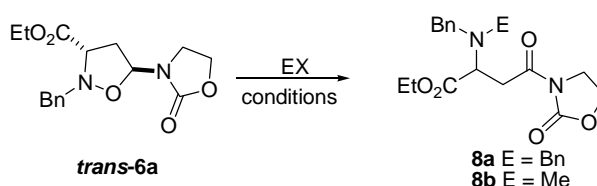


Tableau 3-1

entrée	EX	conditions	remarque
1	BnBr	MeCN, BnBr (1,25 éq.), TA, 1 h puis DABCO (1,25 éq.) reflux, 1 h	dégradation partielle, conversion faible, mélange complexe
2	MeI	MeCN, MeI (1,25 éq.), TA, 1 h puis DABCO (1,25 éq.) reflux, 1 h	dégradation, mélange complexe
3	Me_2SO_4	Et_2O , 35 °C, 24 h	dégradation partielle, conversion faible, mélange complexe
4	BnBr	BnBr (3 éq.), CHCl_3 , 65 °C	dégradation, conversion faible, mélange complexe
5	BnBr	BnBr (3 éq.), MeCN, reflux	dégradation, mélange complexe
6	BnBr	1) BnBr (10 éq.), 50 °C, 3 j 2) Na_2CO_3	Conversion totale, Rdt = 95%

La présence des produits secondaires (dont le fumarate **8c**) dans le mélange brut rend la purification difficile. Le mécanisme réactionnel proposé est présenté dans le Schéma 3-13. La première étape de la réaction serait l'alkylation de l'azote isoxazolidinique de *trans*-**6a** pour former l'isoxazolidinium. La charge positive sur l'azote affaiblit la liaison N–O ou N–C-3. Contrairement aux données de la littérature, la formation de cet isoxazolidinium n'a jamais été observée, en raison d'une β -élimination spontanée et rapide. Cette β -élimination a lieu avec le proton en C-5 pour conduire au produit attendu. La base engagée dans cette réaction peut être soit une base externe comme Et_3N ou le DABCO, soit une autre molécule d'isoxazolidine de départ. Si une seconde *N*-alkylation se produit sur l'aspartimide **8a,b**, une β -élimination sur cet ammonium conduit au fumarate **8c**. La formation du fumarate **8c** est en accord avec la littérature^{150c} et confirmée par la présence de signaux caractéristiques des doublets des protons oléfiniques (δ 8.15 et 6.95 ppm, $^3J = 15.0$ Hz). Pour démontrer la formation de **8c** à partir de l'aspartimide **8a**, nous avons chauffé le *N,N*-dibenzylaspartimide **8a** avec le bromure de benzyle

¹⁵⁰ (a) DeShong, Ph. ; Dicken, C. M. ; Staib, R. R. ; Freyer, A. J. ; Weinreb, St. M. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4397. (b) Murahashi, S-I. ; Koder, Y. ; Hosomi, T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5949. (c) Casascelli, F. ; Chiacchio, U. ; Rescifina, A. ; Romeo, G. ; Romeo, R. ; Tomassini, S. ; Uccella, N. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2979. (d) Meske, M. *J. Prakt. Chem.* **1997**, *339*, 426. (e) Bayon, P. ; de March, P. ; Figueredo, M. ; Font, J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15691. (f) Defoin, A. ; Chevrier, C. *Synthesis* **2003**, *8*, 1221.

à 100 °C pendant 24 h, et nous avons observé une conversion de 60% du produit de départ en fumarate attendu en RMN ^1H .

L'élimination en fumarate est probablement favorisée par les hautes températures et la présence d'une base. Pour résoudre ce problème tout en préservant une bonne conversion pour la première alkylation, des conditions d'alkylation à faible température ont été mises au point. Une concentration élevée en réactif alkylant a permis de réduire le temps de contact. Ainsi, sans solvant ni base externe une conversion totale en bromhydrate d'aspartimide **8a.HBr** a été observée après 3 jours de contact à 50 °C (entrée 6). Après traitement du sel d'ammonium brut par Na_2CO_3 , l'imide **8a** est obtenu avec un excellent rendement (95%).

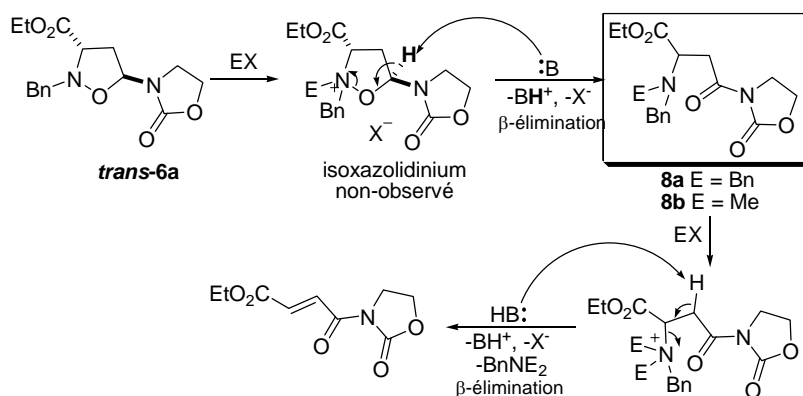


Schéma 3-13

Cette transformation de l'adduit **6a** présente un certain potentiel : le *N,N*-dibenzylaspartimide **8a** formé possède en effet deux fonctions carboxyle différenciés et une double protection sur l'atome d'azote.

Certaines précautions sont nécessaires lors de la purification du produit **8a** par chromatographie sur colonne. Du fait de son acidité, la silice provoque sa dégradation dès que le temps de contact est prolongé. Cette dégradation peut être limitée par simple addition de triéthylamine (0,5%) dans l'éluant.

1.2.2. Application aux adduits dérivés des *N*-vinyloxazolidines achirales

En utilisant ce protocole optimisé (Tableau 3-2) avec d'autres adduits sous la forme *cis* pure (entrée 1) ou sous la forme de mélange des diastéréomères (entrées 2 et 3), nous avons obtenu les aspartimides **8a,d** correspondants avec des conversions totales et d'excellents rendements. La configuration relative des isoxazolidines **6a,e** de départ et la présence de substituants en position 4 de l'oxazolidinone (**6e**) n'a aucun effet perceptible sur la réactivité.

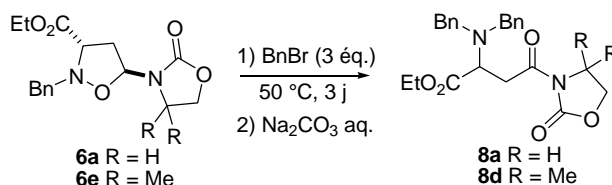


Tableau 3-2

entrée	isoxazolidine	<i>cis</i> - 6a,e : <i>trans</i> - 6a,e	R	Rdt (%)
1	cis-6a	100 : 0	H	95
2	6a	20 : 80	H	92
3	6e	10 : 90	Me	90

1.2.3. Détermination de la configuration absolue des adduits **6o** et **6p**

La réaction d'ouverture via *N*-benzylation nous a permis de déterminer la configuration absolue des adduits issus de la cycloaddition thermique entre la nitroène **5a** et les *N*-vinyloxazolidin-2-ones chirales **S-4c** et **R-4d** (Tableau 3-14, Chapitre 2). La séquence est représentée dans le Schéma 3-14.

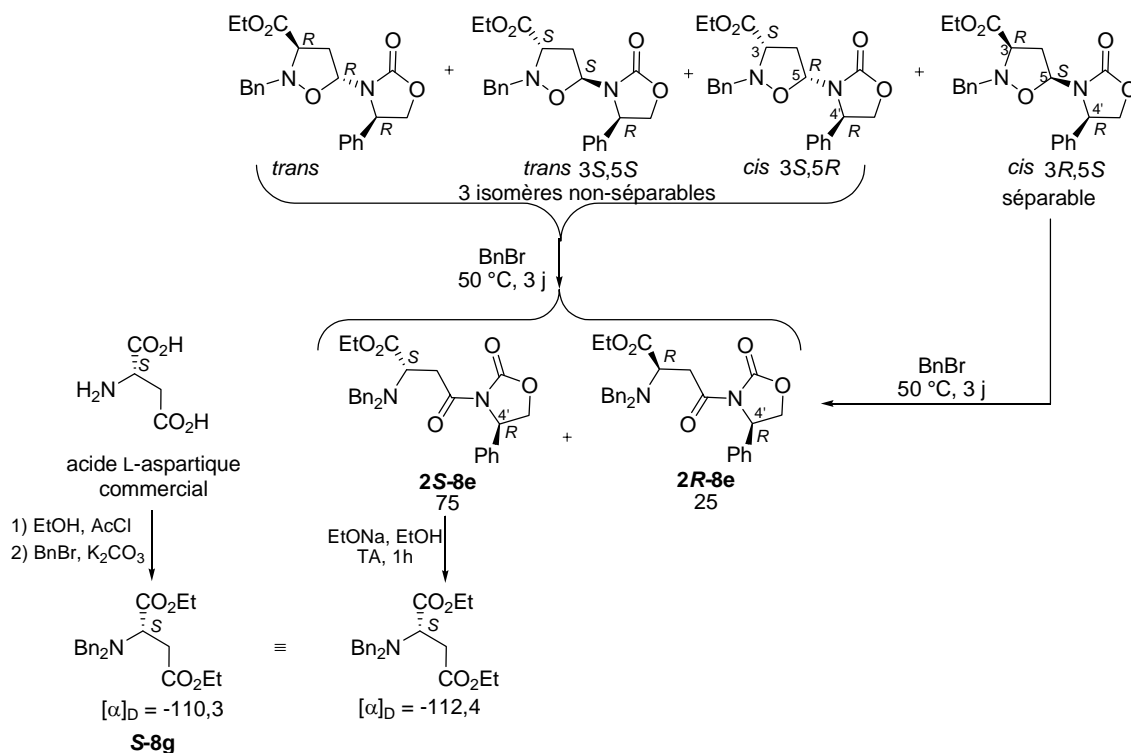


Schéma 3-14

Le mélange des diastéréomères **6o** 49(**3S,5S**) : 20(**3R,5R**) : 20(**3S,5R**) : 11(**3R,5S**) se sépare en deux fractions par chromatographie sur silice (DCM : cyclohexane) : (i) la fraction la moins polaire contient l'isomère le plus minoritaire **3R,5S-6o** dont la géométrie *cis* est établie par expérience NOESY (entre H-5 et H-3) ; (ii) la fraction la plus polaire contient trois isomères dans un rapport de 58(**3S,5S**) : 21(**3R,5R**) : 21(**3S,5R**). La géométrie *cis* de l'adduit dont le déplacement chimique du proton H-5 est de 5.87 (supérieur à celle des deux adduits *trans*) est affirmé par corrélation NOESY (entre H-3 et H-5). Les conditions optimales d'ouverture par *N*-benzylation sont appliquées indépendamment sur (i) l'isomère **3R,5S-6o** séparé pour conduire à l'aspartimide **2R-8e** ; (ii) le mélange 58(**3S,5S**) : 21(**3R,5R**) : 21(**3S,5R**) pour conduire à un mélange de deux aspartimides **8e** 75(**2S**) : 25(**2R**) qui sont séparés par chromatographie sur silice. L'aspartimide majoritaire **2S-8e** séparé est transformé en ester de diéthyle **S-8g** (EtONa, EtOH, TA) dont la configuration absolue est déterminée par comparaison de son pouvoir rotatoire ([α]_D -112,4) avec celui d'un échantillon authentique ([α]_D -110,3), obtenu à partir de l'acide L-aspartique commercial.

La même séquence a été également appliquée avec succès pour le mélange des adduits issus de la cycloaddition entre **5a** et **S-4c** :

(i) le rapport des 4 diastéréomères **6p** est de 42(**3R,5R**) : 28(**3S,5S**) : 17(**3S,5R**) : 13(**3R,5S**) dont l'isomère **3S,5R-8f** à géométrie *cis* (NOESY) est séparé du mélange.

(ii) le mélange de trois diastéréomères non séparables dans un rapport de 48(**3R,5R**) : 43(**3S,5S**) : 9(**3R,5S**) est engagé dans l'ouverture par benzylation pour donner un mélange des deux

aspartimides **2S-8f** et **2R-8f** dans un rapport 56(**2R**) : 44(**2S**). L'aspartimide majoritaire **2R-8f** est transformé en ester de diéthyle **R-8g** (EtONa, EtOH, TA) dont l' $[\alpha]_D$ est égal à +113,7, ce qui affirme sa configuration *R*.

(iii) l'isomère **3S,5R-6p** séparé subit également l'ouverture pour conduire à l'aspartimide **2S-8f**.

1.2.4. Tentative d'ouverture des adduits issus de la nitroène de Tamura

Les conditions optimales ont été ensuite appliquées à l'adduit **7a** issu de la nitroène de Tamura (Schéma 3-15). Contrairement à son homologue **5a**, cet adduit ne réagit pas avec BnBr probablement en raison d'une contrainte stérique créée par le système bicyclique fusionné.

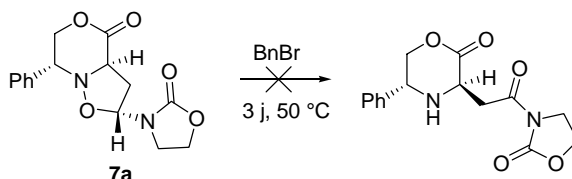


Schéma 3-15

1.2.5. Bilan

Au bilan, nous avons mis au point une méthode d'ouverture de l'isoxazolidine 5-aza-substituée par voie dismutative permettant un accès facile à des *N*-(β -aspartyl)oxazolidin-2-ones. Ces dernières sont des précurseurs intéressants de β -aspartates. Lorsque la partie oxazolidinique est chirale, la séparation réussie des produits d'ouverture ouvre la voie à un accès asymétrique aux β -aspartates.

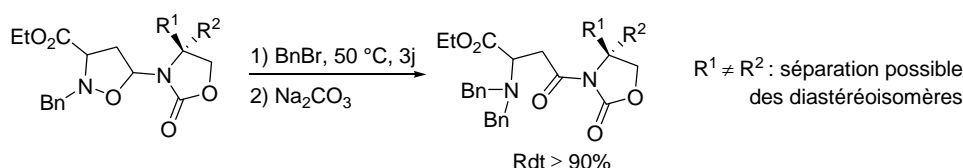


Schéma 3-16

2. TENTATIVES D'ACCÈS À DES β,α -DIPEPTIDES

La transformation d'*N*-acyloxazolidinones en *N*-acyléthanolamines a été décrite par Sauvé et al. par attaque nucléophile totalement chimiosélective utilisant NaN_3 en milieu méthanolique (Schéma 3-17).¹⁵¹

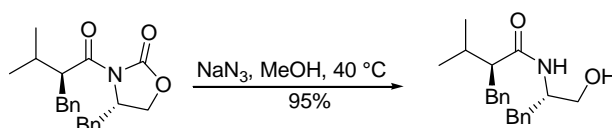


Schéma 3-17

Cette transformation nous semblait très intéressante car en une seule étape, des dérivés de dipeptides aspartiques seraient obtenus directement avec respect du principe d'économie d'atome.

En appliquant ce protocole aux deux substrats **8a** et **8d**, nous n'avons observé dans aucun des deux cas la chimiosélectivité attendue. En effet, la méthanolyse de l'aspartimide non-substituée

¹⁵¹ Bouzide, A. ; Sauvé, G., *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1961.

8a conduit exclusivement au diester **8h**. Dans le cas de l'aspartimide 4',4'-diméthylé **8d**, l'amide **8j** attendu est formé avec un faible rendement de 15%.

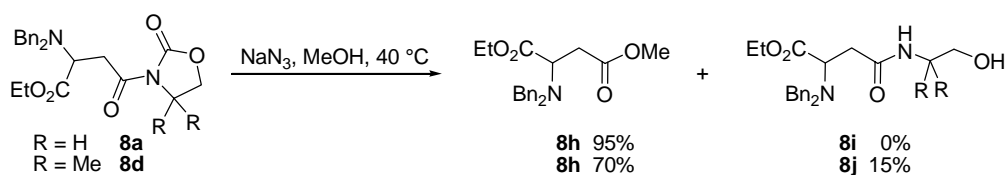


Schéma 3-18

Si le relargage de la copule oxazolidinone par solvolysé basique est bien connu dans la chimie « d'Evans », son application en série aspartique n'est à notre connaissance pas décrite. Compte tenu de l'intérêt des aspartates carboxy-différenciés tels que **8h**, il nous a paru intéressant de mener une étude systématique et approfondie sur le remplacement chimiosélectif de l'oxazolidinone par des hétéronucléophiles. La mise en jeu de dérivés aspartiques capables d'être transformés sélectivement en position β sans altération de leur énantio pureté peut s'avérer en effet très utile.

3. ACCÈS AUX ASPARTATES CARBOXY-DIFFÉRENCIÉS

3.1. Étude bibliographique

Les dérivés aspartiques sont des “building blocks” utiles pour la synthèse de produits naturels et d'agents pharmaceutiques,¹⁵² y compris les glycoaminoacides et les glycopeptides.¹⁵³ Il existe 3 voies d'accès principales à ces dérivés.

3.1.1. Protection sélective des fonctions α -amino et acide α -carboxylique

La protection sélective des fonctions α -amino et acides α -carboxylique a été décrite *via* la formation d'une 5-oxazolidinone. La fonction acide ω -carboxylique reste non-protégée et sa dérivatisation peut être effectuée régiosélectivement après activation. Pour cette voie, il existe deux versions, utilisant soit l'hexafluoroacétone (sur l'acide aspartique lui-même), soit le formaldéhyde (sur les acides aspartiques N-protégés).

3.1.1.1. Hexafluoroacétone comme agent protecteur¹⁵⁴

Cette méthode a été proposée par le groupe de Burger, faisant appel à la réaction entre l'hexafluoroacétone et l'acide aspartique. Le carbonyle ω du *N,O*-cétal **C31** formé est ensuite activé par SOCl_2 ou par DAST pour conduire aux ω -halogénures d'acyle **C32** correspondants. L'utilité de ces espèces très réactives a été démontrée en réaction de couplage de Stille (voie

¹⁵² (a) Katritzky, A. R. ; Shobana, N. ; Harris, P. A. *Org. Prep. Proced. Int.*, **1992**, *24*, 121. (b) Bai, R. L. ; Verdier-Pinard, P. ; Gangwar, S. ; Stessman, C. C. ; McClure, K. J. ; Sausville, E. A. ; Pettit, G. R. ; Bates, R. B. ; Hamel, E. *Mol. Pharmacol.* **2001**, *59*, 462. (c) Jefferson, E. A. ; Swayze, E. E. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7757. (d) Iijima, K. ; Katada, J. ; Hayashi, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 413.

¹⁵³ (a) Cohen-Anisfield, S. T. ; Lansbury, P. T. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10531. (b) Arsequell, G. ; Valencia, G. *Tetrahedron : Asymmetry* **1999**, *10*, 3045. (c) Katritzky, A. R. ; Narindoshvili, T. ; Draghici, B. ; Anggish, R. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 511. (d) Kunz, H. *Pure Appl. Chem.* **1993**, *65*, 1223. (e) Kumar, V. ; Ramesh, N. G. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3847.

¹⁵⁴ (a) Burger, K. ; Rudolph, M. *Chem.-Ztg.* **1990**, *114*, 249. (b) Burger, K. ; Rudolph, M. *Chem.-Ztg.* **1991**, *115*, 77. (c) Golubev, A. ; Sewald, N. ; Burger, K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5879. (d) Golubev, A. ; Sewald, N. ; Burger, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2037. (e) Burger, K. ; Lange, T. ; Rudolph, M. *Heterocycles* **2003**, *59*, 189. (f) Boettcher, C. ; Spengler, J. ; Essawy, S. A. ; Burger, K. *Monatsh. Chem.* **2004**, *135*, 853. (g) Pumpor, K. ; Windeisen, E. ; Spengler, J. ; Albericio, F. ; Burger, K. *Monatsh. Chem.* **2004**, *135*, 1427. (h) Ruehl, T. ; Boettcher, C. ; Pumpor, K. ; Hennig, L. ; Sieler, J. ; Burger, K. *Synthesis.* **2004**, *18*, 3065.

A),^{154c} en réaction de couplage peptidique (voie B)^{154h} ou en homologation avec le diazométhane (voie C).^{154d} L'hydrolyse du *N,O*-acétal **C33** s'effectue par simple traitement avec un mélange *i*-PrOH-H₂O pour conduire à **C34**.

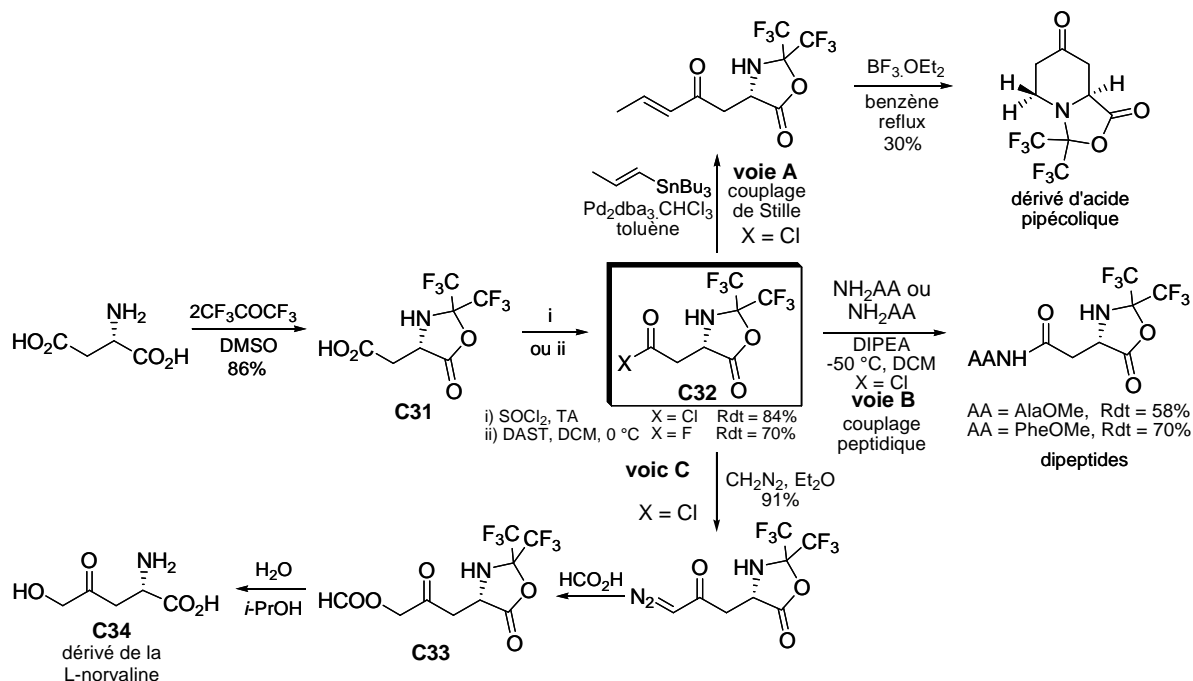


Schéma 3-19

3.1.1.2. Formaldéhyde comme agent protecteur

Le paraformaldéhyde peut réagir en présence d'ACS avec l'acide aspartique *N*-protégé **C35** pour former l'oxazolidin-5-one **C36** de la fonction α -acide en laissant la fonction ω -acide libre (Schéma 3-20). Une fois réalisé le couplage avec la glycosamine, la déprotection de la fonction α -acide est effectuée par action de la lithine. Le couplage peptidique peut alors s'effectuer pour conduire au produit **C39**.¹⁵⁵

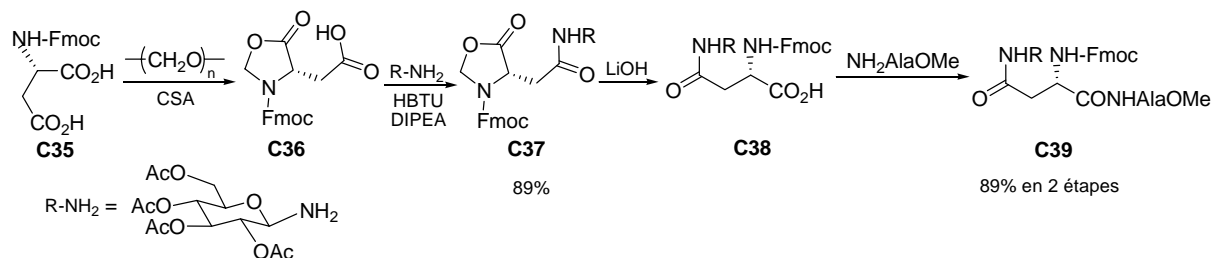


Schéma 3-20

3.1.2. Utilisation de l'anhydride aspartique

La préparation de l'anhydride aspartique *N*-benzyloxycarbonylé a été décrite il y a plus de 70 ans.¹⁵⁶ Bien que la racémisation partielle de ces composés soit observée dans certains cas, ceux-ci sont largement utilisés comme précurseurs en raison de leurs deux sites différenciables, permettant ainsi d'éviter de lourdes séquences de protection et d'activation. La présence du groupement amino permet l'activation du groupement carbonyle vicinal et favorise l'attaque

¹⁵⁵ Venkataramnarao, R. ; Sureshbabu, V. V. *Synlett* **2007**, 2492.

¹⁵⁶ Bergmann, M. ; Zervas, L. *Berichte* **1932**, 1192.

nucléophile régiosélective d'un alcool,¹⁵⁷ d'une amine¹⁵⁸ ou d'un carbanion¹⁵⁹ sur ce carbonyle en α .

3.1.2.1. Alcools comme nucléophile

Le groupe de Jouin a montré que l'alcoolyse de l'anhydride aspartique *N*-carbobenzyloxy est réalisée avec une faible régiosélectivité et conduit aux mélanges des monoesters dans des proportions entre 70 :30 et 85 :15 avec des rendements moyens.

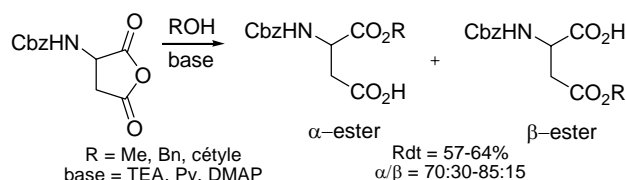


Schéma 3-21

En absence de base et de solvant, le traitement de cet anhydride avec l'alcool benzylique permet d'obtenir l' α -ester comme produit unique avec d'excellents rendements après recristallisation (Schéma 3-22).¹⁶⁰

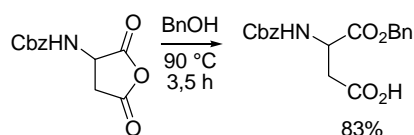


Schéma 3-22

3.1.2.2. Amines comme nucléophile

La formation des anilides partant des anhydrides aspartiques peut être régiocontrôlée par un simple changement de solvant (Schéma 3-23). Dans un solvant apolaire comme le benzène, l'attaque nucléophile sur la fonction carbonyle en α est favorisée du fait de l'activation de celle-ci par liaison hydrogène intramoléculaire. En revanche, dans un solvant polaire comme le DMSO, cette liaison est remplacée par une liaison intermoléculaire entre N-H et O du DMSO. En absence d'activation intramoléculaire, l'attaque sur la fonction carbonyle en β moins encombrée est favorisée.

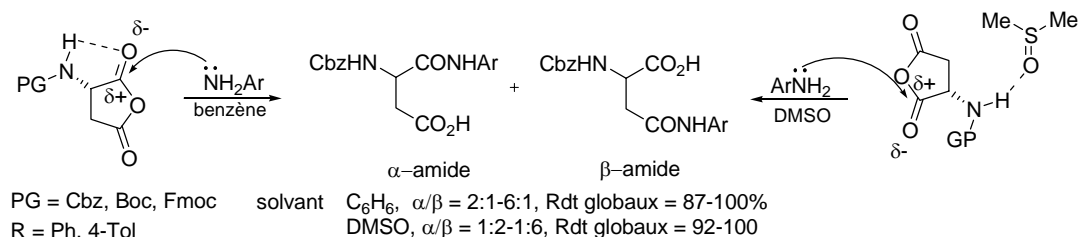


Schéma 3-23

¹⁵⁷ Jouin, P. ; Castro, B. Zeggaf, C. Pabtaloni, A. Senet, J. P. ; Lecolier, S. Sennyey, G. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1665.

¹⁵⁸ Huang, X. ; Luo, X. ; Roupioz, Y. ; Keillor, J. J. *Org. Chem.* **1997**, 62, 8821.

¹⁵⁹ (a) Brinkmann, T. ; Gilg, A. ; Hamm, A. Luscht, H. ; Morbach, G. ; Uzar, H. C. *Tetrahedron : Asymmetry* **2000**, 11, 3827.

¹⁶⁰ Furuta, T. ; Katayama, M. ; Shibasaki, H. ; Kasuya, Y. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 1643.

3.1.3. Méthodes enzymatiques

Les diesters d'acides L- α -amino dicarboxyliques sont hydrolysés spécifiquement par la pronase sur la fonction acide en α tandis que leurs énantiomères D restent inchangé (Schéma 3-24). Ceci permet une obtention aisée des esters de benzyle sur la chaîne latérale des acides L-aminés dicarboxyliques partant des dérivés diesters benzyliques sous forme racémique ou énantiomériquement enrichie.¹⁶¹

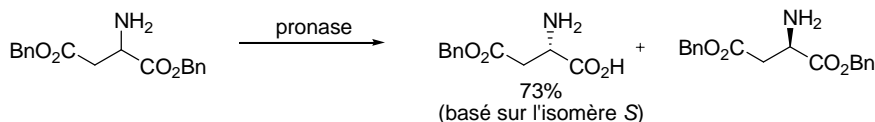


Schéma 3-24

Toogood a décrit une application de l'enzyme PLE (estérase du foie porcine) pour l'hydrolyse régiosélective des diesters aspartiques¹⁶² pour fournir des acides aspartiques β -estérifiés, précurseurs d'aspartates différemment protégés en série L ou D (Schéma 3-25).

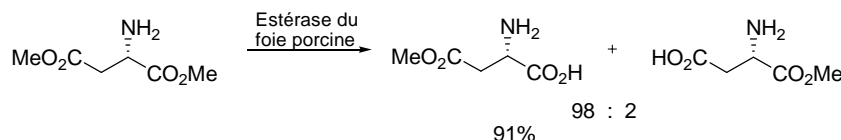


Schéma 3-25

L'amidation enzymatique d'aspartates de diéthyle *N*-protégés peut être effectuée en présence de l'estérase B de *Candida antarctica*.¹⁶³ L'efficacité de la réaction dépend fortement de la *N*-protection : l'ester diéthylique L-*N*-Cbz donne très majoritairement l' α -amide tandis que le diéthylester D-*N*-phénylacétyl donne exclusivement l'amide β (Schéma 3-26).

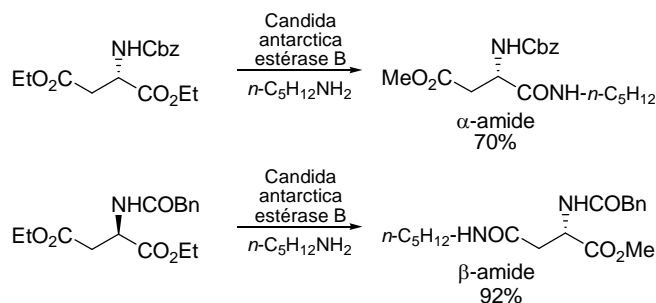


Schéma 3-26

3.1.4. Synthèse asymétrique des aspartates

Cette voie permet d'accéder stéréosélectivement aux aspartates et à leurs analogues 3,3-disubstitués.

3.1.4.1. Réaction de Mannich

Une synthèse énantiosélective a été reportée par le groupe de Kobayashi,¹⁶⁴ mettant en jeu un catalyseur à base de cuivre(II) et un ligand 1,2-diamine. Dans ces conditions, un *N*-acylimino

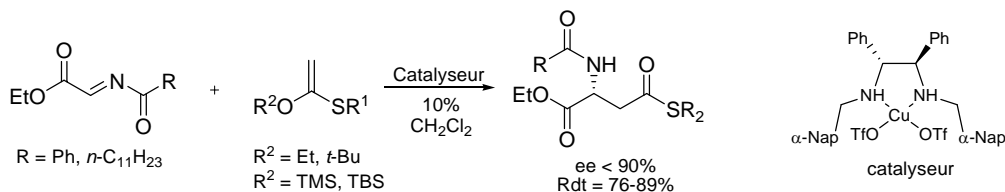
¹⁶¹ Pugnère, M. ; Castro, B. ; Domergue, N. ; Previero, A. *Tetrahedron : Asymmetry* **1992**, 3, 1015.

¹⁶² Stein, K. A. ; Toogood, P. L. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 8110.

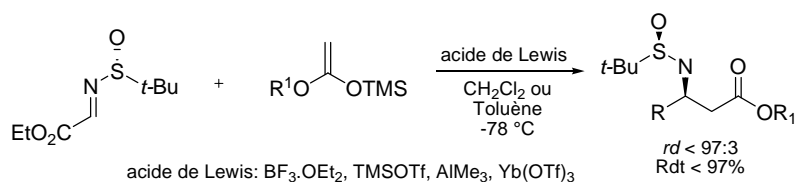
¹⁶³ Conde, S. ; Lopez-Serrano, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 922.

¹⁶⁴ (a) Kobayashi, S. ; Matsubara, R. ; Kitagawa, H. *Org. Lett.* **2002**, 4, 143. (b) Kobayashi, S. ; Matsubara, R. ; Nakamura, Y. ; Kitagawa, H., Sugiura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2507.

ester réagit avec un éther d'énol silylé dérivé d'ester ou de thioester pour donner des produits de type Mannich avec de bons rendements (76-89%) et excès énantiomériques (allant jusqu'à 90%).

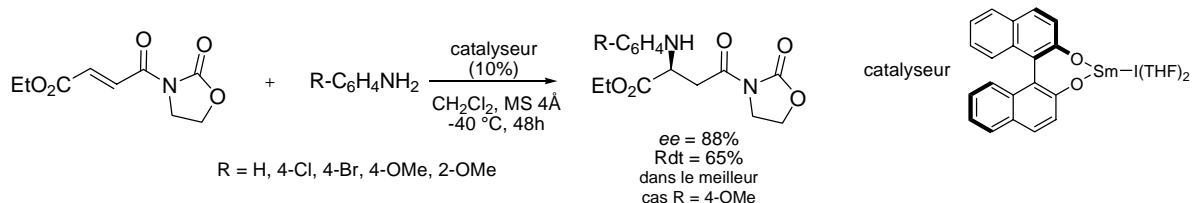


Une synthèse diastéréosélective a été reportée par le groupe de Skrydstrup,¹⁶⁵ par addition d'acétals de cétène sur des *N*-tert-butylsulfinylimino esters en utilisant différents acides de Lewis. Ce protocole fournit les dérivés aspartiques dans des rapports diastéréomériques allant jusqu'à 97 : 3. Après facile relargage du groupement *N*-tert-butylsulfinyle, les β-aminoesters énantioenrichis sont obtenus.



3.1.4.2. Réaction d'aza-Michael

Le groupe de Collin a décrit une voie d'accès énantiosélective aux aspartates carboxy-différenciés.¹⁶⁶ Dans cette approche, l'iodobinaphtolate de samarium a été utilisé comme catalyseur pour l'addition de Michael d'anilines aux fumaryloxazolidinones pour donner les dérivés aspartiques avec de bons rendements (Schéma 3-29). Le contrôle de la température est primordial, l'*ee* atteignant 88% à -40 °C après un temps de réaction de 48 h.



3.1.5. Bilan

Au bilan, il existe 3 principales méthodes pour accéder à ces dérivés aspartiques carboxy-différenciés optiquement actifs, qui sont des "building blocks" importants pour la synthèse de molécules biologiquement actives :

(i) La première se base sur l'attaque nucléophile sélective sur l'une des deux fonctions carbonyle,

¹⁶⁵ Jacobsen, M. F. ; Skrydstrup, T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7112.

¹⁶⁶ Reboule, I. ; Gil, R. ; Collin, J. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16*, 3881.

- soit sur des acides aspartiques (*N*-protégés ou non). Cette voie se limite à certains exemples et dépend fortement des nucléophiles,
- soit sur des dérivés aspartiques dont l'une des deux fonctions carbonyle est plus réactive que l'autre. L'utilisation de l'hexafluoroacétone comme agent protecteur à la fois de l' α -acide et de l'amine semble intéressante non seulement par sa simplicité d'introduction mais également par sa déprotection aisée. L'utilisation de formaldéhyde requiert une déprotection dans des conditions racémisantes. Les anhydrides aspartiques *N*-protégés sont également des candidats à fort potentiel mais sujets à la racémisation.¹⁶⁷

(ii) la deuxième fait appel à l'utilisation d'enzymes. Cependant, les résultats obtenus dépendent fortement des substrats dont le nombre est assez limité.

(iii) la troisième voie, par construction, met en œuvre une réaction de Mannich ou une addition de Michael. Les *ee* des produits de ces réactions sont bons ou excellents mais les groupements protecteurs (acyle, PMP, sulfinyle) sur l'azote sont difficiles à enlever sans risque de racémisation.

De nouvelles méthodes à haut rendement dont les conditions opératoires seraient douces et non racémisantes peuvent donc être intéressantes.

3.2. Nos travaux : Accès à des aspartates carboxy-différenciés

3.2.1. Accès à des aspartates carboxy-différenciés et racémiques

Dans la littérature, les méthodes de relargage non destructives d'une oxazolidin-2-one sont très bien décrites, basées sur l'attaque chimiosélective sur la fonction amide d'une *N*-acyloxazolidin-2-one pour former l'acide,¹⁶⁸ l'ester,¹⁶⁹ l'amide de Weinreb,¹⁷⁰ l'amide¹⁷¹ ou l'aldéhyde¹⁷² correspondant mais leur potentiel en série aspartique n'a pas été démontré à notre connaissance.

En adaptant ces conditions aux substrats hautement fonctionnalisés **10a** et **10b**, nous avons obtenu une large gamme de produits avec une chimiosélectivité totale. Pour introduire un groupement ω -alcoxy à **8a**, nous avons fait appel à des alcoolates alcalins et obtenu de bons rendements pour **8h** et **8i** (entrées 1 et 2). La saponification en β de **8a** et **8d** a lieu dans des conditions douces en présence de lithine (entrées 3 et 4). La réaction entre **8a** et la *n*-butylamine conduisant à l'amide **8k** est effectuée avec un temps de réaction très court (10 min) (entrée 5).

¹⁶⁷ Deguest, G. ; Bischoff, L. ; Fruit, C. ; Marsais, F. *Tetrahedron : Asymmetry* **2006**, *17*, 2120.

¹⁶⁸ (a) Evans, D. A. ; Bartroli, J. ; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127. (b) Kleschick, W. A. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5429.

¹⁶⁹ (a) Evans, D. A. ; Chapman, K. T. ; Bisaha, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4261. (b) Evans, D. A. ; Ennis, M. D. ; Mathre, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737. (c) Evans, D. A. ; Bartroli, J. ; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127.

¹⁷⁰ (a) Braddock, D. C. ; Brown, J. M. *Tetrahedron : Asymmetry* **2000**, *11*, 3591. (b) Xu, Z. ; Chen, Z. ; Ye, T. *Tetrahedron : Asymmetry* **2004**, *15*, 355.

¹⁷¹ (a) Evans, D. A. ; Rajapakse, H. A. ; Stenkamp, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 4569. (b) Evans, D. A. ; Barnes, D. M. ; Johnson, J. S. ; Lectka, T. ; von Matt, P. ; Miller, S. J. ; Murry, J. A. ; Norcross, R. D. ; Shaughnessy, E. A. ; Campos, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7582. (c) Tsutomu, Y. ; Akio, A. ; Shiroshi, S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3506. (d) Miyata, O. ; Shinada, T. ; Ninomiya, I. ; Naito, T. ; *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3519. (e) Burlingame, M. A. ; Mendoza, E. ; Ashley, G. W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2961.

¹⁷² (a) Nakata, T. ; Nagao, S. ; Oishi, T. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6465. (b) Mills, S. ; Desmond, R. ; Reamer, R. A. ; Volante, R. P. ; Shinkai, I. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 281. (c) White, J. M. ; Tunoori, A. R. ; Georg, G. I. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11995.

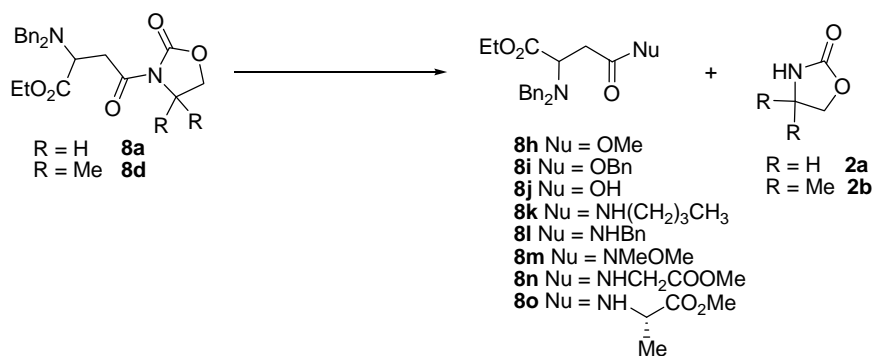


Schéma 3-30

Tableau 3-3

entrée	R	conditions	Nu	produit (Rdt%)
1	H	NaOMe, MeOH, TA, 30 min, puis Amberlyst 15	OMe	8h (90)
2	H	BnOLi, THF, TA, 30 min	OBn	8i (76)
3	H	LiOH, THF/H ₂ O (1 : 1), TA, 30 min	OH	8j (80)
4	Me	LiOH, THF/H ₂ O (1 : 1), TA, 30 min	OH	8j (85)
5	H	<i>n</i> -BuNH ₂ (10 éq.), TA, 10 min	NH- <i>n</i> -Bu	8k (90)
6	H	BnNH ₂ (10 éq.), TA, 16 h	NHBn	8l (95)
7	H	MeONHMe·HCl/AlMe ₃ (10 éq.), DCM, 0°C, 30 min	NHMeOMe	8m (83)
8	H	GlyOMe·HCl/AlMe ₃ (10 éq.), DCM, 0 °C, 2 h	GlyOMe	8n (79)
9	H	AlaOMe·HCl/AlMe ₃ (10 éq.), DCM, 40 °C, 18 h	AlaOMe	8o (45)

Si le contact est prolongé, la formation partielle du 2-dibenzylamino-*N*-butylsuccinimide est observé, suite à une deuxième attaque de l'azote du butylamide **8k** sur la fonction ester. Pour éviter cette réaction secondaire qui rend la purification difficile, la *n*-butylamine doit être éliminée après dix minutes de contact sous pression réduite et à TA. En revanche, la réaction entre **8a** et la benzylamine nécessite un contact prolongé (16 h) pour former **8l** (entrée 6). Dans ce cas, le produit secondaire correspondant (succinimide) n'a pas été observé. La formation de l'amide **8m-o** peut être réalisée avec les chlorhydrates comme source d'amine en présence de triméthylaluminium (entrées 6-8). Cet alane joue ici un double rôle : (i) former l'amine libre à partir de son chlorhydrate (ii) chélater les deux fonctions carbonyle de l'imide et augmenter l'électrophilie de celui-ci. (Schéma 3-31)

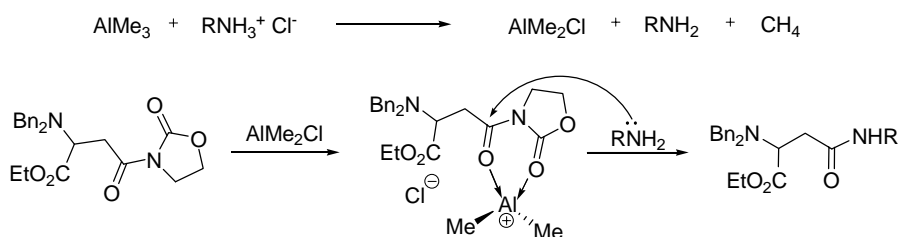


Schéma 3-31

La réaction avec l'amine de Weinreb très nucléophile atteint une conversion totale en **8m** après moins de 30 min (entrée 7). La réaction avec d'autres chlorhydrates comme les esters méthyliques de la glycine et de la L-alanine exige des conditions plus poussées (augmentation du temps de réaction et de la température) (entrées 8 et 9). Il est probable que la présence d'une fonction ester engendre un effet négatif sur la nucléophilie de l'azote, soit par formation d'une liaison hydrogène intramoléculaire entre la fonction NH₂ et la fonction CO₂Me, soit par chélation avec l'aluminium, soit par l'effet inductif du carbonyl d'ester (Figure 3-1).

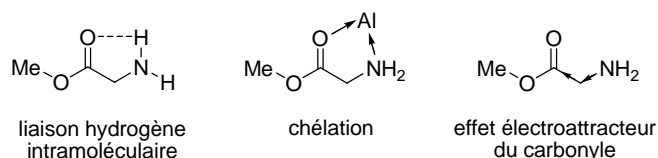


Figure 3-1

De plus, cette réaction est très sensible à l'encombrement stérique du carbone en position α de l'aminoester : un seul groupement méthyle (dans l'ester méthylique de la L-alanine) réduit grandement la réactivité. Le dipeptide **8o** est obtenu sous la forme d'un mélange équimolaire de deux diastéréoisomères (entrée 9, 45%).

Enfin, la réaction de l'aspartimide **8a** avec l'éthanolamine a été étudiée (Schéma 3-32). En suivant le cours de la réaction, nous n'avons pas observé la formation de l'amide **8i** mais celle du succinimide **8p**, consécutive à la double attaque du groupement amino sur les deux fonctions carbonyle, la seconde attaque étant plus rapide que la première. Dans cette transformation, le groupement OH peut jouer le rôle d'activation du carbonyl de l'ester par formation d'une liaison hydrogène intramoléculaire.

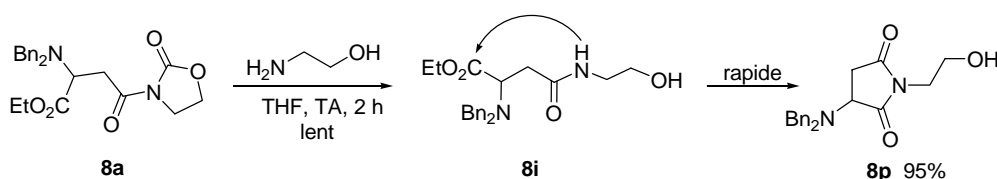


Schéma 3-32

La formation des succinimides a déjà été observée dans la littérature lors de la synthèse de peptides aspartiques¹⁷³ ou de la fonctionnalisation de succinates de dialkyle.¹⁷⁴

3.2.2. Accès à des aspartates carboxy-différenciés énanti enrichis¹⁷⁵

Partant des résultats encourageants pour la transformation des aspartimides **8a,d** en dérivés aspartates carboxy-différenciés, nous avons tenté d'étendre cette stratégie en utilisant un aspartimide énantiopur comme produit de départ pour obtenir les dérivés aspartiques carboxy-différenciés et énantiopurs à une échelle préparative. Nous avons repris la séquence, partant du (*R*)-2-aminobutan-1-ol (ce produit est disponible au laboratoire en grande quantité) (Schéma 3-33). La séparation des deux aspartimides **S-8q** et **R-8q** diastéréoisomères donne trois fractions dont la composition est résumée dans le Tableau 3-4. Les rendements à grande échelle est plus

¹⁷³ Schon, I. ; Szirtes, T. ; Rill, A. ; Balogh, G. ; Vadasz, Z. ; Seprodi, J. ; Teplan, I. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 3213.

¹⁷⁴ Puertas, S. ; Rebolledo, F. ; Gotor, V. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 1495.

¹⁷⁵ Vuong T. M. H. *Stage Master 2* **2008**, Le Mans.

faible qu'à petite échelle mais les deux fractions obtenues présentent une bonne pureté énantiomérique ($ee \geq 99\%$; $ed > 99\%$).¹⁷⁶

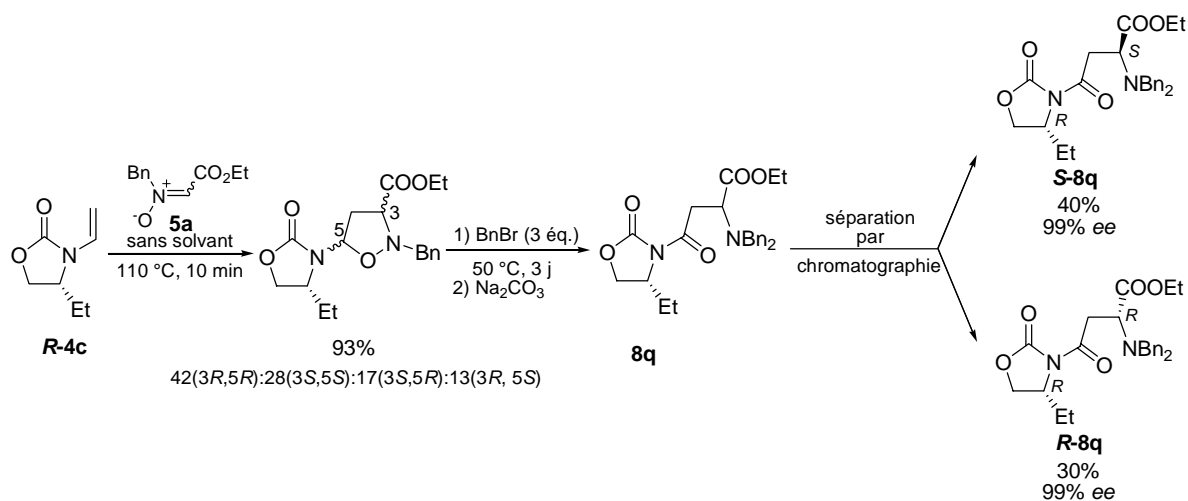


Tableau 3-4

fraction	composé correspondant	Rdt (%)
1	S-8q	40
2	Mélange de S-8q et R-8q	20
3	R-8q	30

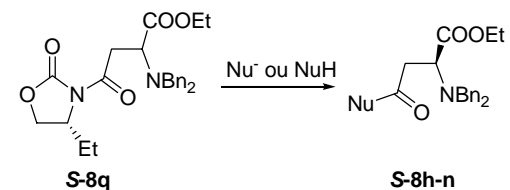
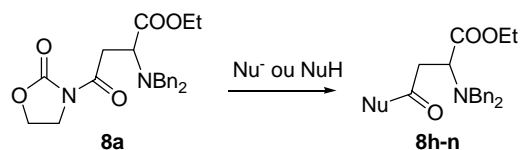
Nous avons choisi l'aspartimide **S-8q** comme produit de départ pour une série de transformations en (*S*)-aspartates carboxy-différenciés énantiomériquement enrichis.

De manière générale, **S-8q** est moins réactif que son homologue non substitué **8a** : la différence de réactivité est fonction du nucléophile mis en jeu. La comparaison des réactivités dans les deux séries **S-8q** et **8a** est récapitulée dans le Tableau 3-5. Les ee de la plupart des produits sont déterminés par HPLC chirale utilisant les mélanges racémiques comme référence.

Concernant l'alcoolyse de **S-8q**, les conditions racémisantes utilisant des alcoolates alcalins ont été écartées. Partant de **S-8q**, les conditions précédemment utilisées pour la méthanolyse de **8a** (Schéma 3-17) en présence d'azoture de sodium (10 mol%) comme catalyseur n'ont pas conduit à l'ester de méthyle **S-8h** attendu. L'aspartimide de départ est récupéré après 40 h de chauffage à 40 °C. Il a été nécessaire de forcer les conditions (100 °C, tube scellé, 16 h) pour assurer une bonne conversion et un bon rendement (entrée 1). Ces conditions ont été appliquées avec succès pour fournir l'ester benzylique **S-8i** en utilisant l'alcool benzylique (entrée 2). Cependant, malgré toutes nos précautions, une racémisation partielle a été observée dans les deux cas (< 3%), due probablement au chauffage prolongé.

La saponification du **S-8q** est plus difficile que celle du **8a** et nécessite 4 h de contact à température ambiante (entrée 3). La détermination de l' ee de l'hémiester **S-8j** n'a pas pu être effectuée directement par HPLC chirale mais facilement réalisée après une estérification en ester 4-méthyle **S-8h** (96% ee).

¹⁷⁶ L' ee de ces deux aspartimides **8q** ne peut être déterminé directement par HPLC chirale mais facilement déduit après transformation en ω -benzylamides **8l** par la réaction avec la benzylamine ($ee \geq 99\%$).


Tableau 3-5

entrée	produit	Nu	conditions pour R = H	Rdt%	conditions pour R = Et	Rdt%	ee %
1	8h	OMe	MeOH, NaN ₃ , 40 °C, 16 h	90	MeOH, NaN ₃ , 100 °C, 16 h	79	94
2	8i	OBn	BnOLi, THF, TA, 30 min	76	BnOH, NaN ₃ , 100 °C, 16 h	72	96
3	8j	OH	LiOH, THF/H ₂ O (1:1), TA, 30 min	80	LiOH, THF/H ₂ O (1:1), TA, 4 h	73	96 ^a
4	8k	NH- <i>n</i> -Bu	<i>n</i> -BuNH ₂ (10 éq.), 10 min	90	<i>n</i> -BuNH ₂ (10 éq.), 10 min	78	95
5	8l	NHBn	BnNH ₂ (10 éq.), TA, 16 h	95	BnNH ₂ (10 éq.), TA 16 h	81	99
6	8m	NMeOMe	MeONHMe·HCl, AlMe ₃ , DCM, 0°C, 30 min	83	MeONHMe·HCl, AlMe ₃ , DCM, TA, 3 h	81	98
7	8n	NHGlyOMe	H ₂ NCH ₂ CO ₂ Me·HCl, AlMe ₃ , CH ₂ Cl ₂	79	H ₂ NCH ₂ CO ₂ Me·HCl, AlMe ₃ , CH ₂ Cl ₂	0	-

Avant la détermination de l'*ee* de l'hémiester **8j**, ce produit est transformé en **8h** par estérification avec MeOH et HCl

L'aminolyse du **S-8q** utilisant la *n*-butylamine est achevée à température ambiante après seulement 10 min mais nécessite 16 h lorsque la benzylamine stériquement plus encombrée est utilisée. L'énantiopureté est excellente dans le second cas.

Pour obtenir l'amide de Weinreb **S-8m**, dans les mêmes conditions en présence de triméthylalane, un temps de contact prolongé est requis (3 h vs 30 min). L'absence de conditions basiques évite la racémisation du centre stéréogène (*ee* = 98%, entrée 6).

Les conditions promues par AlMe₃ n'ont pas pu être appliquées au couplage peptidique avec l'ester méthylique de la glycine, pour fournir **S-8n** à partir de **S-8q** comme décrit avec le dérivé non-substitué **8a** (entrée 7). Forcer les conditions réactionnelles (augmentation du temps de réaction et/ou de la température) a abouti soit à la dégradation, soit à la récupération du produit de départ inchangé.

4. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Dans ce chapitre, nous avons montré un exemple d'application des adduits issus de *N*-vinyloxazolidin-2-ones et de la nitrone **5a**. Dans un premier temps, ces adduits sont ouverts par voie dismutative *via* quaternarisation par benzylation de l'azote. D'excellents résultats ont été obtenus après optimisation. L'intérêt synthétique de ces aspartimides a été démontré par le remplacement de l'oxazolidinone par différents hétéronucléophiles (alcools, amines ou même un aminoacide) pour conduire à une série d'aspartates carboxy-différenciés.

L'extension asymétrique de cette voie d'accès aux aspartates carboxy-différenciés a échoué avec les adduits obtenus stéréosélectivement à partir de la nitrone de Tamura. En revanche, bien que formés de façon non diastéréosélective, les aspartimides **8q** ont pu être obtenus sous une forme énantio et diastéréomériquement pure après séparation chromatographique. Ces derniers ont conduit aux aspartates carboxy-différenciés **S-8h-m** avec des énantiopuretés comprises entre 94 et 99%.

Les conditions optimales pour coupler un dérivé d'acide aminé avec les aspartimides diastéréomériquement purs restent à mettre au point (utilisation d'un aminoalcool *O*-protégé). De plus, la transformation de ces aspartimides en ω-aldéhydes serait très intéressante comme voie d'accès à différents précurseurs de produits biologiquement actifs.

–CHAPITRE 4–

N*-(β,β -difluorovinyl)oxazolidin-2-ones : conception et utilisation en cycloadditions [3+2] et [4+2]*1. ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE****1.1. Objectif**

La préparation de composés *gem*-difluorés polyfonctionnels est un enjeu synthétique important, notamment dans le domaine des biomolécules. De façon alternative à la *gem*-difluoruration de composés carbonylés, une voie intéressante mais encore peu développée consiste en l'addition ou la cycloaddition mettant en jeu un 1,1-difluoroalcène-2-hétérosubstitué.

Partant des premiers résultats très encourageants en synthèse de dérivés aspartates, nous avons envisagé d'appliquer cette méthodologie pour accéder à des dérivés β,β -difluoroaspartates *via* cycloaddition 1,3-dipolaire en utilisant une *N*-(β,β -difluorovinyl)oxazolidin-2-one en tant que dipolarophile.

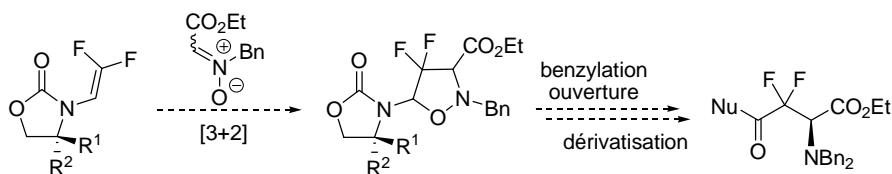


Schéma 4-1

Avant d'aborder la synthèse et la chimie des 1,1-difluoroalcènes-2-hétérosubstitués, nous voulons évoquer brièvement l'importance biologique de composés porteurs du groupement *gem*-difluorométhylène.

1.2. Importance biologique de composés porteurs du groupement *gem*-difluorométhylène

A l'heure actuelle, on peut trouver dans la littérature un grand nombre de travaux dédiés à l'introduction sélective d'un ou plusieurs atomes de fluor dans des composés organiques pour en moduler les propriétés biologiques par rapport à celles des dérivés non-fluorés.¹⁷⁷ L'introduction

¹⁷⁷ (a) Banks, R. E. ; Smart, B. E. ; Tatlow, J. C. *Organofluorine Chemistry : Principles and Commercial Applications* Eds. Plenum Press : New York, 1994. (b) Filler, R. ; Kobayashi, Y. ; Yagupolskii, L. M. *Organofluorine Compounds in Medicinal Chemistry and Biomedical Applications* Eds. Elsevier Science Publishers : Amsterdam, 1993. (c) Percy, J. M. *Contemporary Organic Synthesis* 1995, 251. (d) Resnati, G. *Tetrahedron*, **1993**, 49, 9385. (e) Bey, P. ; McCarthy, J. R. ; McDonald, I. A. *ACS Symposium Series*, 1991, 456, 105. (f) Begut, J. P. ; Bonnet-Delpon, D. *Tetrahedron*, **1991**, 47, 3207. (g) Welch, J. T. *Tetrahedron*, **1987**, 43, 3123. (h) Welch, J. T. *Selective Fluorination in Organic and Bioorganic Chemistry* Ed. ACS Symposium Series 456, American Chemical Society : Washington DC, 1991. (i) Welch, J. T. ; Eswarakrishnan, S. *Fluorine in Bioorganic Chemistry* Wiley : New York 1991. (j) Olah, G. A. ; Chambers, R. D. ; Prakash, G. K. S. *Synthetic Fluorine Chemistry* ; Eds. John Wiley & Sons : New York, **1992**. (k) Wilkinson, J. A. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 505. (l) Ueyama, K. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1993**, 51, 232. (m) Kukhar, V. P. ; Soloshonok, V. A. *Fluorine-containing Amino Acids* ; Eds. John Wiley & Sons : Chichester, **1995**. (n) Tozer, M. J. ; Herpin, T. F. *Tetrahedron*, **1996**, 52, 8619. (o) Welch, J. T. *Tetrahedron*, **1987**, 43, 3123.

de deux atomes de fluor – d'électronégativité élevée – en α d'une fonction carbonyle ou carboxyle augmente le caractère électrophile de celle-ci et lui permet de former des hydrates et des hémicétals stables.^{177f} De telles structures ont été étudiées pour mimer les états de transition tétraédriques impliqués dans l'action hydrolytique des protéases et estérases. L'inhibition enzymatique peut se produire lorsque l'hydroxyle nucléophile fait partie d'un site actif comme le montre une étude cristallographique du complexe covalent entre l'élastase pancréatique porcine et le peptidyle d' α,α -difluoro- β -cétamide porteur du fragment **D1**, dans lequel l'inhibiteur est lié au site actif sous forme d'hémicétal par le fragment sérine Ser-195 (Figure 4-1).¹⁷⁸ Le motif peptidique joue le rôle clé d'inhibiteur sélectif et puissant de la rénine.¹⁷⁹

De la même façon, la proximité d'un groupement difluorométhylène peut augmenter la stabilité d'une liaison glycosidique ou acétalique. Ceci est exploité par le groupe de Fried dans la conception d'antagonistes chimiquement stables (**D2**) du thromboxane A_2 .¹⁸⁰ La rupture acido-induite du groupement acétal s'avère défavorisée par une forte déstabilisation du cation **D3**.

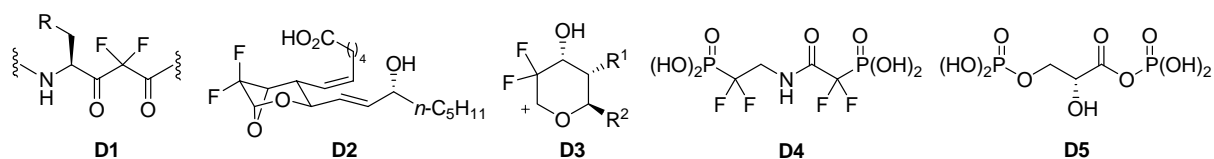


Figure 4-1

Le groupement difluorométhylène se comporte comme un substituant isoélectrique et isostère de l'oxygène dans les analogues **D4** de phosphates **D5** et en améliore les paramètres physicochimiques.¹⁸¹

Certaines propriétés organoleptiques communes aux composés fluorés et à leurs parents hydrogénés ont été reportées.¹⁸² Le fluor remplace l'hydrogène en respectant l'encombrement stérique mais change les propriétés électroniques de la molécule, et augmente la lipophilie et la stabilité à l'oxydation. Par ailleurs, le remplacement d'un groupement méthylène par un difluorométhylène inhibe l'oxydation métabolique. Cette approche a fourni des composés stables et puissants tel que l'analogue **D6** de vitamine D_3 (Figure 4-2). La présence du groupement CF_2 dans **D6** bloque l'hydroxylation métabolique de la position C-24.¹⁸³

Le remplacement d'un groupement $CHOH$ par un *gem*-difluorométhylène a été mis à profit dans le domaine des nucléosides. Cette modification en position 2' permet une augmentation importante de la stabilité de la fonction N,O-acétalique. Un analogue difluoré de la 2'-désoxycytidine comme la gemcitabine **D7** présente des activités anticancéreuses très importantes.¹⁸⁴

¹⁷⁸ Takahashi, L. H. ; Radhakrishnan, R. ; Rosenfield Jr. R. E. ; Meyer Jr. E. F. ; Trainor, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3368.

¹⁷⁹ Sham, H. L. *Renin Inhibitors with Fluorine-containing Amino Acids*, In : *Fluorine-containing Amino Acids* ; Kukahr, V. P. ; Soloshonok, V. A. ; Eds. John Wiley & Sons : Chichester, **1995** ; pp. 333.

¹⁸⁰ Witkowski, S. ; Rao, Y. K. ; Premchandran, R. H. ; Halushka, P. V. ; Fried, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8464.

¹⁸¹ Blackburn, G. M. ; Jakeman, D. L. ; Ivory, A. J. ; Williamson M. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 2573.

¹⁸² Schlosser, M. ; Michel, D. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 99.

¹⁸³ Ando, K. ; Koike, F. ; Kondo, F. ; Takayama, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 189.

¹⁸⁴ (a) Hertel, L. W. ; Ternansky, R. J. *Fluorine Containing Antiviral and Anticancer Compounds*, In : *Organofluorine Compounds in Medicinal Chemistry and Biomedical Applications* ; Filler, R. ; Kobayashi, Y. ; Yagupolskii, L. M. ; Eds. Elsevier : Amsterdam, **1993** ; pp. 23. (b) Hertel, L. W. ; Kroin, J. S. ; Misner, J. W. ; Tustin, J. M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2406. (c) Chou, T. S. ; Heath, P. C. ; Patterson, L. E. ; Poteet, L. M. ; Lakin, R. E. ; Hunt, A. H. *Synthesis*, **1992**, 565.

L'amine allylique **D8** - un inhibiteur de l'oxidase de monoamine - peut être oxydée en un accepteur de Michael. Le produit ainsi obtenu peut alkyler les fonctions nucléophiles du site actif de l'enzyme.¹⁸⁵

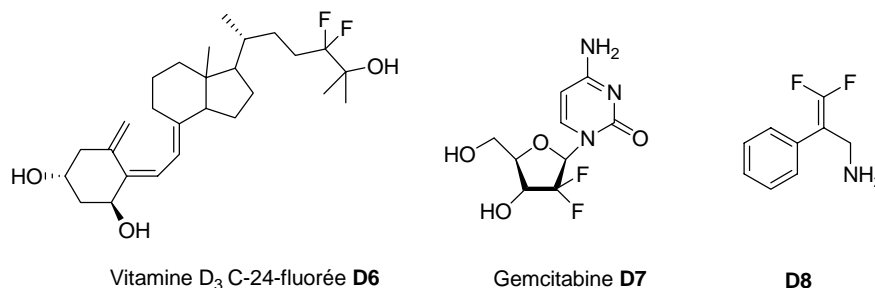


Figure 4-2

Il existe deux principales approches pour accéder à des dérivés porteurs du groupement *gem*-difluorométhylène. La première se base sur la *gem*-difluoruration directe d'un dérivé carbonylé. Il est nécessaire dans la plupart des cas que l'intermédiaire subissant cette transformation soit robuste pour supporter des conditions réactionnelles dures (SF₄, DAST, SeF₄, MoF₆, XeF₂).^{177m} La deuxième approche consiste en l'utilisation de building-blocks porteurs de l'unité CF₂ : halodifluoroacétates, halodifluorocétone, éthers de silylénol (par réaction de Reformatsky) ; difluoroalcènes (par addition nucléophile) ; anions difluoroallyle, difluorométhylène phosphonates ; halodifluorométhanes ; radicaux de difluorométhylène ; difluorocarbènes. Une difficulté générale associée à cette méthode est le changement parfois inattendu de comportement chimique lors de la présence des atomes de fluor dans la molécule.

Du fait des progrès remarquables dans le développement de ces building-blocks fluorés, de nouveaux protocoles ont été élaborés pour élaborer les composés fluorés par voie "sans fluoruration". La chimie très riche du groupement vinyle rend intéressante l'approche employant des analogues α -alcoxy- β,β -difluorés.

1.3. Les 1,1-difluoroalcènes-2-hétérosubstitués

La génération de carbanions de composés 2-alcoxyfluorovinyles simples et leur réaction avec des électrophiles ont été reportées dans la littérature, principalement par le groupe de Sauvetre.¹⁸⁶ Ces carbanions ont généralement une faible stabilité thermique et leur génération doit être réalisée à très basse température ($T \leq -100$ °C). Toutefois, lorsque l'atome d'oxygène attaché à la double liaison fait partie d'un groupement stabilisant R*, les carbanions intermédiaires peuvent être utilisés à -78 °C à haut rendement. Cependant, le relargage de ces substituants n'est pas toujours facile.¹⁸⁷

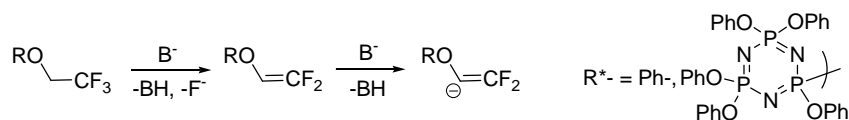


Schéma 4-2

¹⁸⁵ Rando, R. R. ; Eigner, A. *Mol. Pharmacol.* **1977**, *13*, 1005.

¹⁸⁶ Gillet J. P. ; Sauvetre, R. ; Normant, J. F. *Synthesis* 1986, 538.

¹⁸⁷ (a) Nakai, T. ; Tanaka, T. ; Ishihawa, N. *Chem. Lett.* **1976**, 1263. (b) Allcock H. R. ; Suszko, P. R. ; Evans, T. L. *Organometallics* **1982**, *1*, 1433.

Le groupe de Percy a reporté la formation de l'anion de difluorovinyle **D10** porteur un groupement OMEM, à partir de **D9**. Ce groupement joue un double rôle : (i) de ligand stabilisant de l'anion intermédiaire **D10** en chélatant le cation lithium et (ii) de groupement protecteur.¹⁸⁸ Une fois formé, l'anion **D10** est piégé par TMSCl ou par l'ansaldéhyde pour former respectivement le silane **D11** ou l'alcool allylique **D12**. Bien qu'intéressante, la chimie de l'anion difluorovinyle **D10** n'a pas été très étudiée : un seul exemple de cycloaddition thermique (Diels-Alder) avec le cyclopentadiène a été reporté.¹⁸⁹

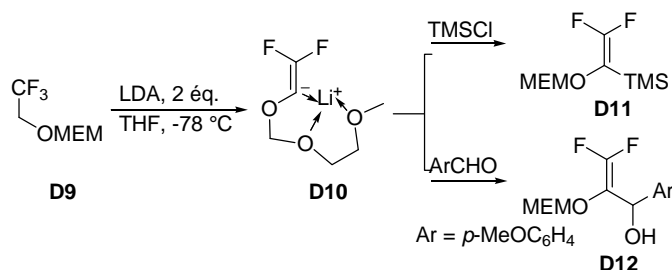


Schéma 4-3

Dans la littérature, il existe seulement deux exemples de dérivés de β,β -difluorovinyle ayant fait l'objet d'une étude : le 1,1-difluoro-2-(*N,N*-diéthylcarbamato)éthène et le tosylate de β,β -difluorovinyle. Dans cette partie, nous allons présenter la bibliographie de leurs préparations et l'étude de leur réactivité.

1.3.2. Le 1,1-difluoro-2-(*N,N*-diéthylcarbamato)éthène

La première synthèse du 1,1-difluoro-2-(*N,N*-diéthylcarbamato)éthène **D15** a été reportée en 1992 par le groupe de Percy (Schéma 4-4).^{190,191} A partir du 2,2,2-trifluoroéthanol, le carbamate trifluoré est préparé par action du chlorure de diéthylcarbamoyle. Une fois obtenu, le carbamate **D13**, sous l'action du LDA, est transformé en anion **D14** stabilisé par chélation. Ce carbanion peut être piégé par un électrophile pour conduire aux produits finaux.¹⁹⁰ Comme H- α sp^2 de **D15** est plus acide que H- α sp^3 de **D13**, l'élimination de HF demande deux équivalents de base lithiée : le premier élimine HF de **D13** en **D15**, le deuxième déprotonne en α de **D15** pour former **D14**.¹⁹²

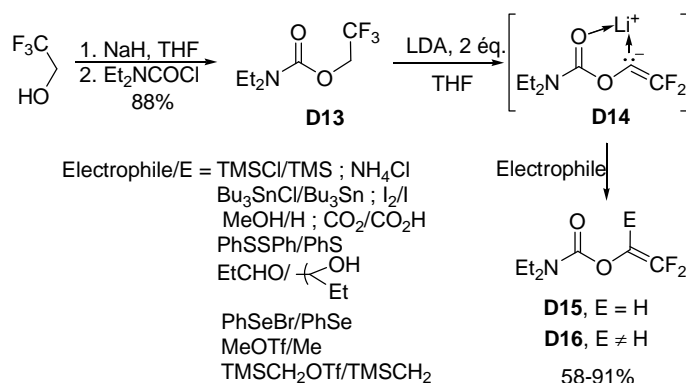


Schéma 4-4

¹⁸⁸ Percy, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3931.

¹⁸⁹ Percy, J. M. ; Rock, M. H. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6177.

¹⁹⁰ Bennette A. J. ; Percy, J. M. *Synlett* **1992**, 483.

¹⁹¹ Howarth, J. A. ; Owton, W. M. ; Percy, J. M. *Tetrahedron* **1995**, 51, 10289.

¹⁹² Purrington, S. Z. ; Thomas, H. N. *J. Fluorine. Chem.* **1998**, 90, 47.

Lorsqu'un aldéhyde ou une cétone est utilisé comme électrophile vis-à-vis du carbanion fluoré **D14**, les produits **D17** décrits dans le Schéma 4-4 ne peuvent être isolés qu'en limitant le temps de contact à 10 s. Lorsque le temps de contact est plus long, la formation majoritaire du produit **D19** est observée à la suite d'une trans-acylation de **D17** en **D18** et d'une tautomérisation lors de l'hydrolyse finale (Schéma 4-5).

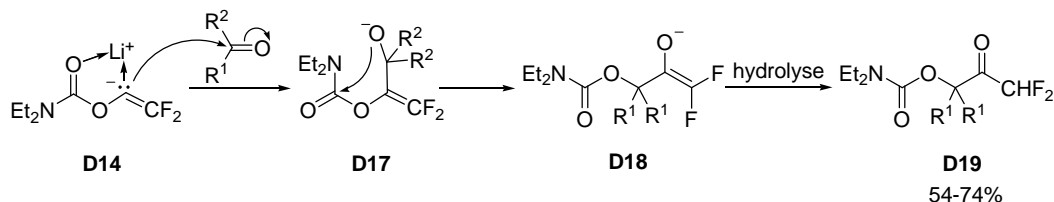


Schéma 4-5

Cette étude a été complétée en décrivant la transformation du dérivé silylé **D20** en dérivés alcényles monofluorés **D22** par une séquence d'addition/élimination. Les *N*- β -fluoroalcényl-carbamates intermédiairement formés **D21** peuvent être désilylés dans des conditions classiques utilisant le TBAF dans le THF (Schéma 4-6).

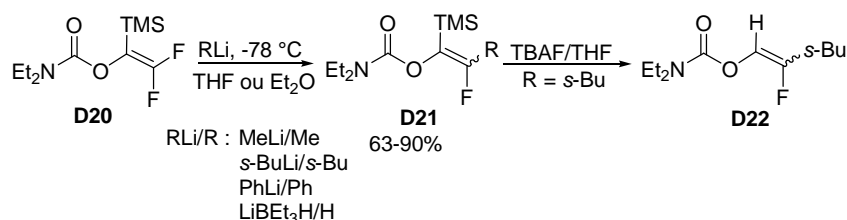


Schéma 4-6

A partir du β,β -difluoroénole **D15**, le premier exemple de cycloaddition [4+2] de Diels-Alder avec le cyclopentadiène dans des conditions thermiques a été décrit (Schéma 4-7).

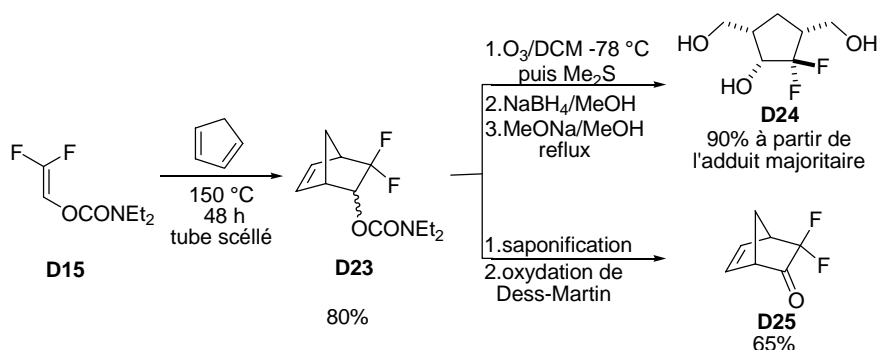


Schéma 4-7

Différentes transformations ont été réalisées sur les adduits obtenus **D23** : une séquence d'ozonolyse/réduction/déprotection fournit le diol **D24** hautement fonctionnalisé, tandis que l'élimination du carbamate suivie d'une oxydation de Dess-Martin permet d'isoler la cétone bicyclique **D25**, un intermédiaire potentiel pour la synthèse de biomolécules.

Un autre exemple de cycloaddition [4+2] de Diels-Alder a été décrit récemment par le même groupe sur le dérivé α -carbonyloxyéthyle **D28** (Schéma 4-8).¹⁹³ Ce diénophile peut être préparé

¹⁹³ Arany, A. ; Crowley, P. J. ; Fawcett, J. ; Hursthouse, M. B. ; Kariuki, B. M. ; Light, M. E. ; Moralee, A. C. ; Percy, J. M. ; Salafia, V. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 455.

soit par couplage de Stille avec le dérivé stannique **D27**, soit par couplage de Negishi avec le dérivé zincique **D26**.

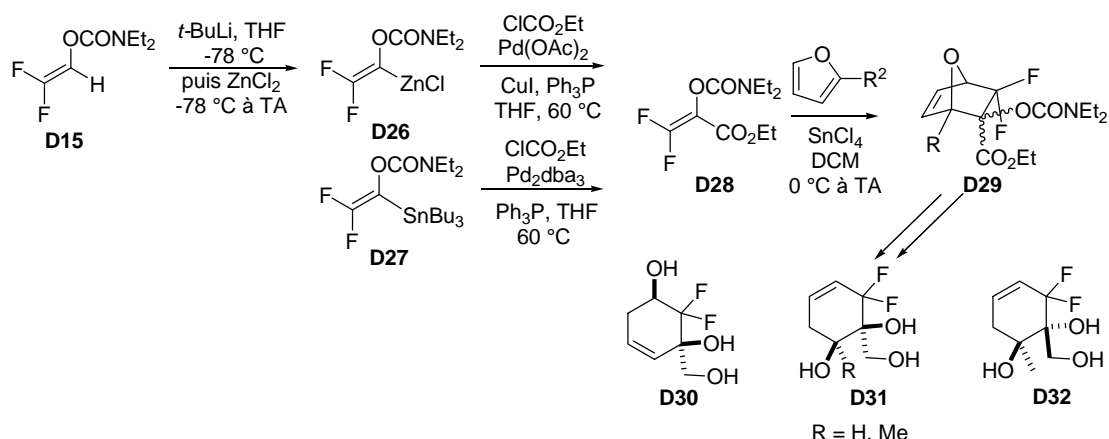


Schéma 4-8

La cycloaddition [4+2] est effectuée en présence de SnCl_4 à 0 °C ou TA avec des rendements allant de 28 à 53% et des sélectivités *endo/exo* variables. L'aménagement fonctionnel des adduits **D29** permet l'obtention d'analogues difluorés hautement fonctionnalisés **D30-32** de l'(hydroxyméthyl)conduritol.

Sous irradiation UV ou en présence d'un initiateur de radicaux comme le peroxyde de dibenzoyle, une réaction photochimique entre **D15** et un radical formé au pied du carbone oxygéné se produit (Schéma 4-9).¹⁹⁴ Les radicaux dérivés des alcools primaires/secondaires ou du 1,3-dioxolane conduisent respectivement aux 2,2-difluoro-1,3-diols **D33** ou aux 2,2-difluoro-1,3,4-butanetriols masqués **D-34,35**.

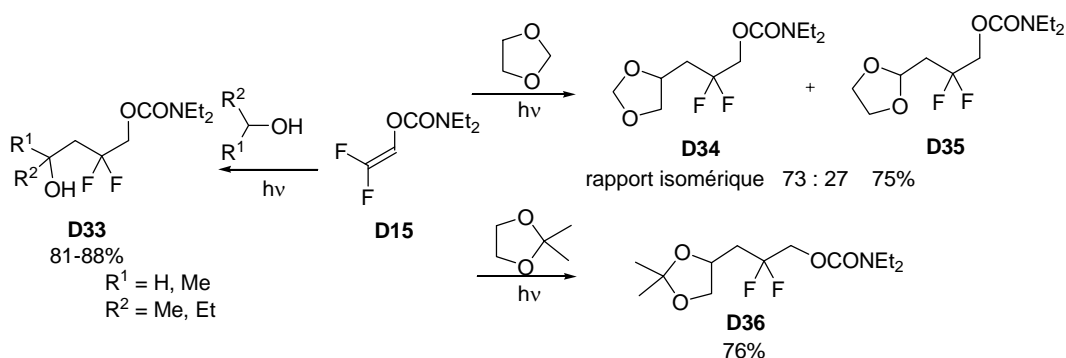


Schéma 4-9

Dans le deuxième cas, deux régioisomères **D34** et **D35** sont obtenus avec un rendement global de 75%. Ce problème a été résolu en utilisant le dérivé 2,2-diméthylé pour former **D36**.

1.3.2. Le 2,2-difluorovinyl tosylate

C'est le groupe de N. Ishikawa qui a synthétisé pour la première fois cette petite molécule mais c'est le groupe de J. Ichikawa qui a montré son intérêt dans une grande variété de réactions.

¹⁹⁴ Okano, T. ; Nakajima, A. ; Eguchi, S. *Synlett*, **2001**, 9, 1449.

Le produit est préparé facilement par élimination de fluorure d'hydrogène à partir du tosylate de trifluoroéthyle **D37** (Schéma 4-10) utilisant une base lithiée comme le LDA¹⁹⁵ ou le *n*-BuLi.¹⁹⁶ Dans ce cas, l'anion intermédiaire **D38** est fortement stabilisé par effet électroattracteur du groupement tosylate. Le traitement avec une solution aqueuse saturée de NH₄Cl permet de libérer le tosylate de 2,2-difluorovinyle **D39** attendu.

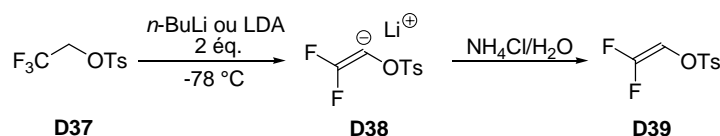


Schéma 4-10

Si l'anion **D38** est piégé par un aldéhyde ou une cétone, on peut obtenir quantitativement le carbinol **D40** (Schéma 4-11). Les produits bruts **D40** sont ensuite traités avec l'acide sulfurique 95% pour conduire aux acides α,β-insaturés **D41**. Par réaction avec NaOH suivie d'une acidification, ces acides sont transformés en α-céto acides **D42** correspondants.

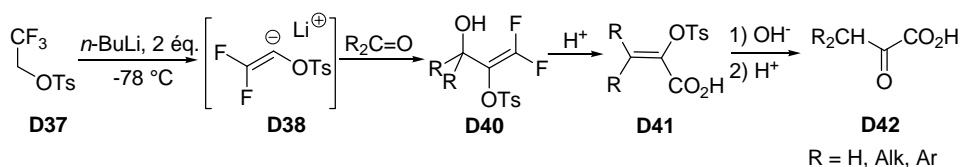


Schéma 4-11

Le traitement de l'anion **D38** avec un trialkylborane (généralisé *in situ* par hydroboration), induit une migration 1,2 d'un groupement alkyle du bore au carbone vinylique vicinal et fournit les gem-difluoroalcénylboranes **D44** dont la chimie très riche est présentée dans le Schéma 4-12.¹⁹⁷

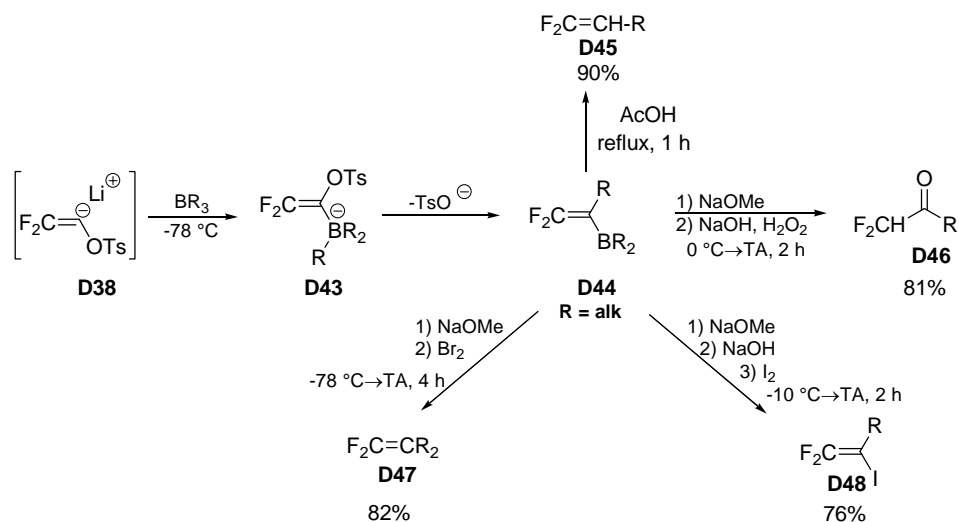


Schéma 4-12

La protonolyse de **D44** effectuée en milieu acide acétique donne le 1,1-difluoroalcène **D45**. En oxydant **D44** avec de l'eau oxygénée en milieu basique, les difluorométhylcétones **D46** sont

¹⁹⁵ Tanaka, K. ; Nakai, T. ; Ishikawa, N. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 4809.

¹⁹⁶ (a) Ichikawa, J. ; Fujiwara, M. ; Nawata, H. ; Okouchi, T. ; Manami, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8799. (b) Ichikawa, J. ; Wada, Y. ; Fujiwara, M. ; Sakoda, K. *Synthesis*, **2002**, *13*, 1917.

¹⁹⁷ Ichikawa, J. ; Sonoda, T. ; Kobayashi, H. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1641.

obtenues avec de bons rendements allant jusqu'à 81%.¹⁹⁸ Le comportement de **D44** vis-à-vis du brome et de l'iode est totalement différent.¹⁹⁹ En traitant **D44** avec du brome, on n'obtient pas les bromures de 1,1-difluoroalcényle attendus comme en série non fluorée. En effet, le brome induit la migration 1,2 d'un groupement alkyle sur le bore pour former des 1,1-difluoroalcènes **D47** symétriquement disubstitués. En revanche, la réaction des boranes **D44** avec de l'iode en présence d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium a lieu par une iodolyse de la liaison C-B pour donner les 1,1-difluoro-2-iodoalcènes **D48** attendus.

En présence d'une quantité catalytique de dichlorobis(triphénylphosphine)palladium(II) et méthylate de sodium au reflux de THF, la réaction entre les boranes **D44** et l'iodobenzène conduit au couplage de l'alcène ou de l'alkyle sur le bore avec le phényle pour former à la fois le β,β -difluorostyrène **D50** et le butylbenzène dans un rapport de 2 : 1 (Schéma 4-13).²⁰⁰ Pour empêcher le couplage alkyle-aryle, l'une des solutions est d'oxyder les boranes **D44** en difluoroalcénylboronates **D49** avec Me_3NO . Dans ce cas, les produits β,β -difluorostyréniques **D50** sont obtenus comme produits uniques avec de bons rendements (63-86%).

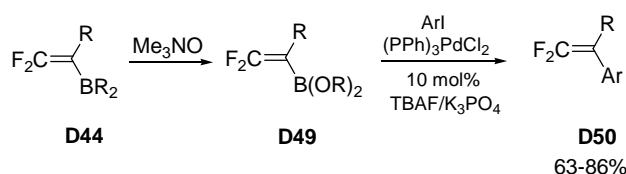


Schéma 4-13

Une autre solution est d'utiliser un sel de cuivre (I) pour trans-métaller exclusivement le groupement alcényle du bore au cuivre avant le couplage avec les iodoarènes (Schéma 4-14). Les halogénures d'alcényle²⁰¹ ou les chlorures d'acide²⁰² sont aussi de bons partenaires pour le couplage *via* le complexe de cuivre **D51** pour conduire aux 1,1-difluorobutadiènes **D52** et β,β -difluorovinylcétones **D53** de structures diverses avec d'excellents rendements.

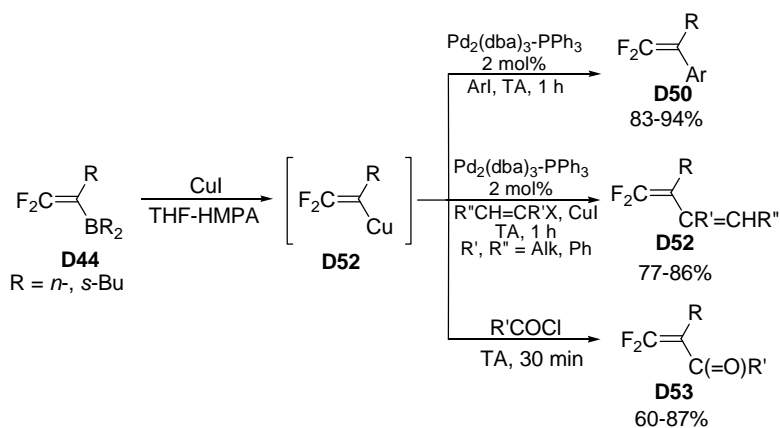


Schéma 4-14

Une large gamme d'électrophiles peut être engagée dans le couplage (Schéma 4-15).²⁰³

¹⁹⁸ Ichikawa, J. ; Sonoda, T. ; Kobayashi, H. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5437.

¹⁹⁹ Ichikawa, J. ; Sonoda, T. ; Kobayashi, H. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6379.

²⁰⁰ Ichikawa, J. ; Moriya, T. ; Sonoda, T. ; Kobayashi, H. *Chem. Lett.* **1991**, 961.

²⁰¹ Ichikawa, J. ; Ikeura, C. ; Minami, T. *Synlett.* **1992**, 739.

²⁰² Ichikawa, J. ; Hamada, S. ; Sonoda, T. ; Kobayashi, H. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 337.

²⁰³ Ichikawa, J. *J. Fluorine. Chem.* **2000**, 105, 257.

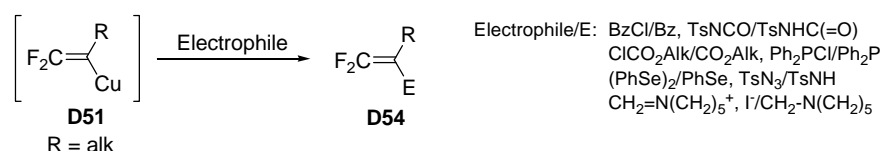


Schéma 4-15

La réaction de trans-métallation des boranes ne se limite pas au cuivre mais peut être effectuée avec le zinc comme une méthode alternative pour préparer les 1,1-difluoroalcènes (Schéma 4-16).

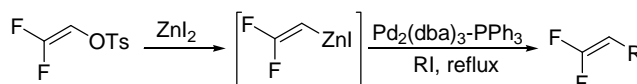


Schéma 4-16

Le produit issu de la trans-métallation du zirconium²⁰³ a également été étudié. En traitant **D39** avec Cp₂Zr généré *in situ*, les mêmes auteurs ont observé la formation du zirconien **D56** via le zirconacyclopropane **D55** (Schéma 4-17). Comme dans le cas de zinc, **D56** peut se coupler avec divers halogénures en présence d'un catalyseur à base de palladium. **D56** peut également être transmétallé en présence de ZnI₂ pour former le zincique correspondant.

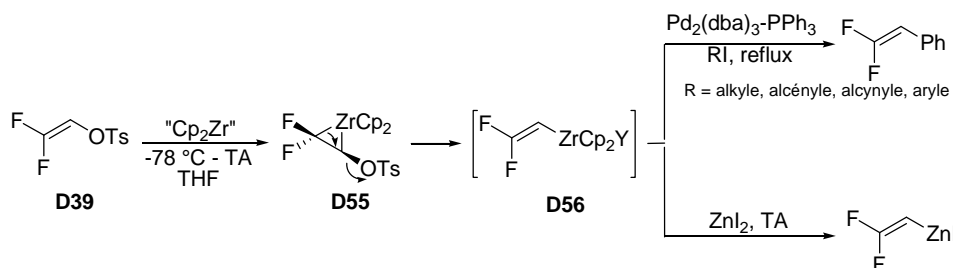


Schéma 4-17

Très récemment, le groupe de Skrydstруп a montré que **D39** peut être employé comme source de β,β-difluorovinyle dans un couplage croisé direct de Suzuki-Miyaura.²⁰⁴ Le choix du ligand pour le palladium est primordial : en présence d'une quantité catalytique de Pd₂dba₃, PCy₃ et SK-CC02-A, la réaction de **D39** avec les acides boroniques **D57** conduit à des styrènes β,β-difluorés **D58** avec de bons rendements (Schéma 4-18).

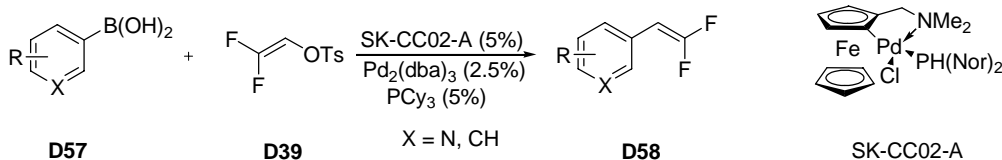


Schéma 4-18

D39 peut réagir avec un *N*-ylure de pyridinium **D60** dérivé de **D59** selon un mécanisme de cycloaddition 1,3-dipolaire (Schéma 4-19).²⁰⁵ Une fois formés, les adduits **D61** et **D63** subissent l'élimination d'HF et de TsOH pour conduire aux indolizines **D62** et **D64** avec des rendements moyens. L'addition n'est pas très régiosélective, les deux régioisomères étant obtenus dans des rapports variables suivant la nature des substituants.

²⁰⁴ Gøgsig, T. M. ; Søbjerg, L. S. ; Lindhardt, A. T. ; Jensen, K. L. ; Skrydstруп, T. J. *Org. Chem.* **2008**, *73*, 3404.

²⁰⁵ Fang, X. ; W. Y. M. ; Deng, J. ; Wang, S. W. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 5487.

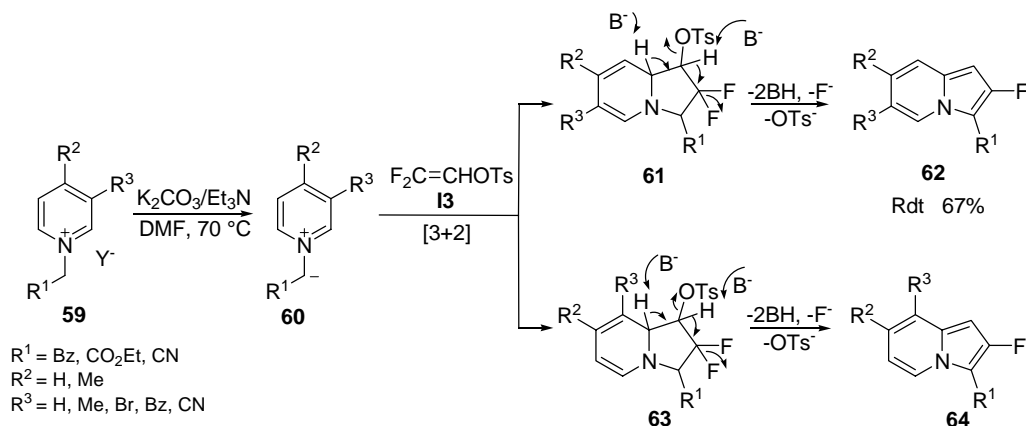


Schéma 4-19

1.4. Bilan

L'étude bibliographique ci-dessus montre qu'il n'existe pas dans la littérature de préparation de dérivés de type *N*-(β,β-difluorovinyl)amides ou *N*-(β,β-difluorovinyl)oxazolidinone **10**. Aucune application de leurs homologues oxygénés en cycloaddition [3+2] avec des nitrones ou [4+2] avec des hétérodiènes n'est par ailleurs rapportée.

L'utilisation des *N*-(β,β-difluorovinyl)oxazolidin-2-ones chirales en cycloaddition semble une voie très prometteuse pour une approche stéréosélective aux adduits porteurs du groupement CF₂. Structuellement, ce type de molécules est très proche des *O*-carbamates de β,β-difluorovinyle de Percy dont les anions sont fortement stabilisés par le groupement carbonyle voisin (Schéma 4-20). De ce point de vue, on peut anticiper une chimie de la *N*-(β,β-difluorovinyl)oxazolidin-2-one **10** très proche de celle de l'*O*-carbamate de β,β-difluorovinyle de Percy.

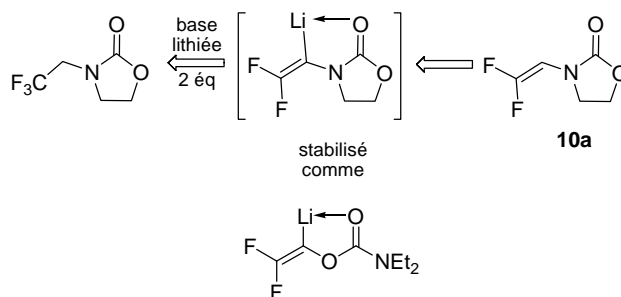


Schéma 4-20

Cette approche inédite comprenant des études sur (i) la préparation de β,β-difluoro-*N*-vinyloxazolidin-2-ones et (ii) la mise en valeur des produits issus des réactions de cycloaddition avec des nitrones ou des hétérodiènes sera l'objectif de notre étude dans le chapitre 4.

2. NOS TRAVAUX

2.1. Synthèse des *N*-(β,β -difluorovinyl)oxazolidin-2-ones

2.1.1. Tentative par *N*-vinylation directe

Notre étude commence par la difluorovinylation directe de l'oxazolidin-2-one **2a** selon la méthode de Buchwald modifiée en utilisant le bromure de difluorovinyle. Dans les mêmes conditions opératoires que celles décrites en série non fluorée, le produit attendu **10a** est obtenu seulement à l'état de traces. Le produit majoritairement formé est le composé difluorobromé **1m** (50% en rendement isolé) (Schéma 4-21).

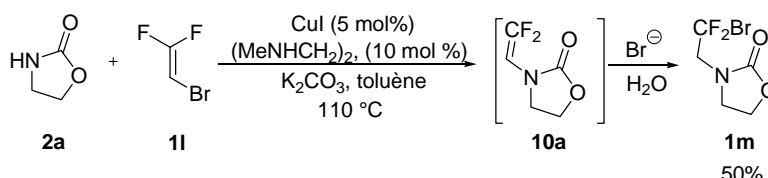


Schéma 4-21

La formation de ce produit pourrait être expliquée par attaque nucléophile du bromure sur la double liaison du produit attendu. Cette liaison est hautement polarisée par la présence de deux atomes de fluor. Pour vérifier cette hypothèse, après l'obtention ultérieure du produit β,β -difluorovinylé **10a** attendu par la méthode décrite ci-dessous, nous avons mimé les mêmes conditions réactionnelles du couplage (K_2CO_3 , KBr toluène humide, 110 °C, 16 h) (Schéma 4-22). En effet, la formation exclusive du produit bromé **1m** dans le brut réactionnel (observée en RMN 1H) permet d'affirmer sans ambiguïté le mécanisme de cette transformation.

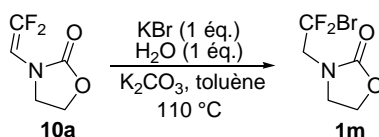


Schéma 4-22

Ce comportement a été également observé pour les difluorovinyles comme le trifluoroéthylène, le chlorotrifluoroéthylène²⁰⁶ et le tosylate de difluorovinyle **D39**²⁰⁷ vis-à-vis de nucléophiles oxygénés ou soufrés.

Bien que le produit bromé puisse subir une élimination d'halogénure de brome pour reconduire au produit attendu **10a** en présence du *n*-BuLi, le prix élevé du produit de départ **11** limite l'intérêt pratique de cette méthode.

2.1.2. Voie en 2 étapes via élimination d'HF

Une voie de synthèse alternative de **10a** en deux étapes a donc été tentée dans un second temps : la trifluoroéthylation de la *N*-vinyloxazolin-2-one **2a** suivie de l'élimination d'HF.

Dans nos premiers essais de trifluoroéthylation de la *N*-vinyloxazolin-2-one, la réaction est réalisée avec l'hydrure de sodium comme base et le tosylate **D37** comme agent alkylant (Tableau 4-1). Au reflux du THF, la conversion est quasiment nulle même après trois jours de contact

²⁰⁶ (a) Feiring, A. E. ; Wonchoba, E. R. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7014. (b) Dlouba, I. ; Kvicala, J. Paleta, O. *J. Fluorine Chem.* **2002**, *117*, 149.

²⁰⁷ Fang, X. ; Wu, Y. M. ; Deng, J. ; Wang, S. W. *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 1481.

(entrées 1 et 2). Un meilleur solvant pour l'alkylation comme le DMF est nécessaire pour accélérer la réaction. Dans ce solvant, une bonne conversion peut être obtenue après 3 jours de contact à 150 °C (entrées 3, 4 et 5) mais la purification est alors difficile (Rdt = 40%) due à la présence des produits de dégradation du DMF, de l'oxazolidin-2-one et du tosylate **D37** à la suite d'un chauffage prolongé avec NaH.

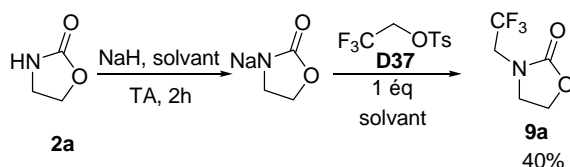


Tableau 4-1

entrée	solvant ^a	T (°C)	temps (h)	conversion (%) ^b
1	THF	25	24	0
2	THF	65	24	0
3	DMF	60	24	5
4	DMF	150	24	60
5	DMF	150	72	90 (40) ^c

^a concentration = 1 M. ^b basée sur les signaux RMN du brut de proton CH₂-N du cycle d'oxazolidin-2-one du produit de départ et produit formé ^c rendement en produit isolé

Devant ces résultats limités, l'utilisation d'un meilleur groupe partant comme le triflate a été envisagée (Tableau 4-2). Effectivement, la trifluoroéthylation mise en jeu avec le triflate **1n** est améliorée de façon très sensible : la réaction est complète après seulement 30 min à température ambiante (entrée 1) et donne un bon rendement après la chromatographie. Ces conditions optimisées ont été ensuite appliquées avec succès aux deux oxazolin-2-ones chirales **S-9b** et **R-9c** (entrées 2 et 3).

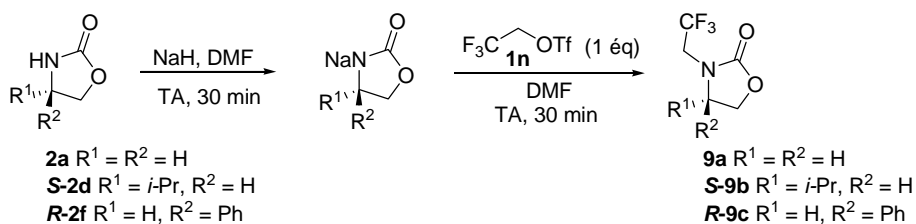


Tableau 4-2

entrée	R ¹	R ²	produit	Rdt (%)
1	H	H	9a	75
2	<i>i</i> -Pr	H	S-9b	80
3	H	Ph	R-9c	90

La préparation du triflate de trifluoroéthyle **1n** a été réalisée par réaction du trifluoroéthanol avec l'anhydride triflique en présence d'une base comme la triéthylamine pour piéger l'acide triflique formé. La mise en œuvre de ce protocole s'est avérée très délicate : l'anhydride triflique et le triflate **1n** sont volatils (P_e < 90 °C), corrosifs et instables en présence d'eau. Nous avons mis au

point un protocole efficace pour accéder à ce produit. L'anhydride triflique Tf₂O étant extrêmement réactif, sa réaction en absence de solvant avec 1 éq de trifluoroéthanol conduit à un mélange équimolaire de triflate **1n** et d'acide triflique TfOH. Cet acide peut être piégé à basse température avec exactement 1 éq de triéthylamine pour former le sel non volatil. Le triflate est alors distillé sous pression réduite pour donner le produit avec un excellent rendement (Schéma 4-23).

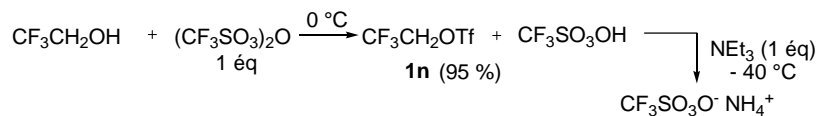


Schéma 4-23

Disposant des dérivés 2,2,2-trifluoroéthyle, nous avons étudié l'élimination d'HF promue par une base lithiée. Dans les mêmes conditions opératoires que celles décrites par Ichikawa pour préparer le tosylate de β,β-difluorovinyle **D39**,²⁰⁸ les amides β,β-difluorovinylés sont obtenus par traitement au *n*-BuLi avec de bons rendements.

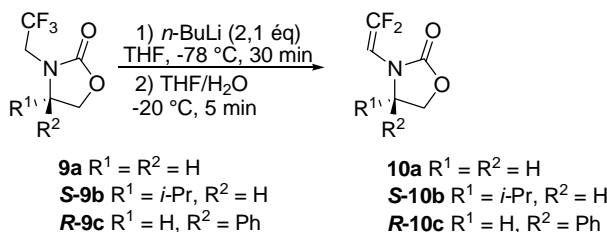


Tableau 4-3

entrée	R ¹	R ²	produit	Rdt (%)
1	H	H	10a	81
2	<i>i</i> -Pr	H	S-10b	81
3	H	Ph	R-10c	83

2.2.Cycloaddition 1,3-dipolaire entre les *N*-(β,β-difluorovinyl)oxazolidin-2-ones et la *N*-benzyl-α-carboxyéthyl-nitron

Dans un premier temps, la cycloaddition 1,3-dipolaire de la nitron ester **5a** a été expérimentée avec le dipolarophile achiral **10a** dans des conditions thermiques sans solvant. Après trois jours de contact à 110 °C, nous n'avons obtenu aucune trace de l'adduit attendu **11c** (Schéma 4-24). La nitron **5a** est fortement dégradée mais le dipolarophile **10a** reste intact. Ce résultat suppose que la présence de deux atomes de fluor diminue fortement la densité électronique de la double liaison et la molécule perd une partie de sa capacité dipolarophile en réaction à demande inverse.

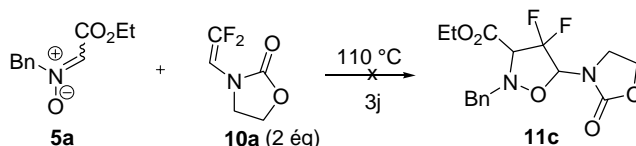
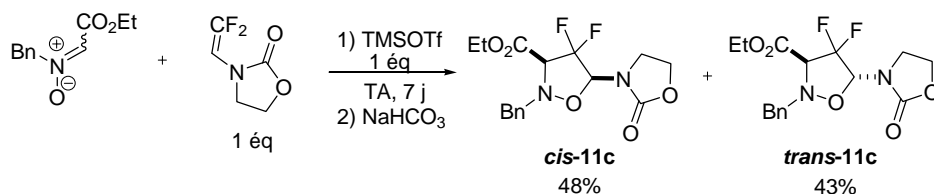


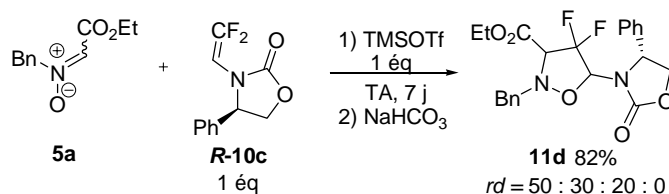
Schéma 4-24

²⁰⁸ Ichikawa, J. ; Wada, Y. ; Fujiwara, M. ; Sakoda, K. *Synthesis*, **2002**, *13*, 1917.

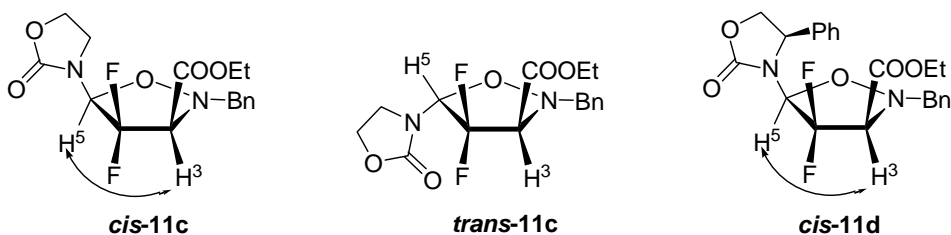
Dans un second temps, nos efforts pour faire réagir ce dipolarophile se sont orientés vers l'activation de la nitrone **5a** par TMSOTf. Dans les mêmes conditions de réaction que celles décrites au chapitre 2 pour les *N*-vinyloxazolidin-2-ones β -substituées, la réaction ne conduit à une conversion totale qu'après 7 jours de contact à température ambiante (Schéma 4-25). La diastéréosélectivité de la réaction est quasiment nulle (rapport *cis*-**11c** : *trans*-**11c** = 52 : 48 d'après RMN ^1H du produit brut). Un traitement basique suivi d'une chromatographie permet de séparer les deux adduits avec un rendement global de 91%.



Ce premier résultat nous a encouragé à appliquer ces conditions vis-à-vis d'un dipolarophile chiral comme **R-10c**. Cette fois, la réaction conduit à un mélange de 3 diastéréomères dans une proportion de 50 : 30 : 20 : 0 (Schéma 4-26).



Nous avons réussi à séparer le diastéréomère minoritaire *cis*-**11d** par chromatographie (15%). Les deux diastéréomères majoritaires non-séparables sont obtenus avec un rendement de 67%. La configuration relative de tous les adduits isoxazolidiniques séparés a été déterminée sans ambiguïté par expérience NOESY comme le montre dans la Figure 4-3. Dans le cas des adduits *cis*-**11c** et *cis*-**11d**, une tache de corrélation entre H-3 et H-5 permet de déduire la relation *cis* entre le groupement phényle et l'oxazolidinone. Au contraire, aucune tache de corrélation entre ces deux protons n'est observée pour l'adduit *trans*-**11c**.



2.3. Tentative d'ouverture des adduits **11c** via N-quaternarisation

En appliquant les conditions d'ouverture via N-benylation utilisées précédemment en série non fluorée sur les isoxazolidines **11c** (mélange équimolaire), nous ne sommes pas parvenus à réaliser cette transformation (entrée 1, Tableau 4-4). En augmentant la température jusqu'à 150 °C (entrées 2 et 3) ou sous activation micro-onde à 200 °C pendant 10 min (entrée 4), le produit de départ reste inchangé. La présence d'une base encombrée comme la DIPEA n'apporte aucune amélioration (entrée 4). L'utilisation d'un agent de benzylation plus puissant comme BnOTf n'a

aucun effet sur cette transformation. Dans tous les cas, l'adduit **11c** est récupéré intact après la réaction. Thermiquement, la séquence quaternarisation de l'azote/β-élimination n'a pas eu lieu. Cette inertie chimique vis-à-vis de l'ouverture pourrait être expliquée par une approche défavorable de la base pour arracher le proton en position C-5 du fait de la présence de deux atomes de fluor vicinaux. Cette hypothèse pourrait également être avancée pour expliquer la faible réactivité du tosylate de trifluoroéthyle dans la réaction d'alkylation de l'oxazolidin-2-one présentée ci-dessus. Par conséquent, un autre mode d'ouverture de cette molécule reste à envisager.

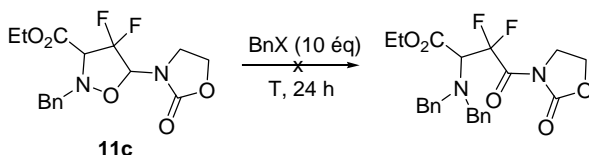


Tableau 4-4

entrée	X	conditions	conversion (%)
1	Br	50 °C	0
2	Br	100 °C	0
3	Br	150 °C	0
4	Br	200 °C, 10 min, MW	0
5	Br	100 °C, DIPEA (10 éq.)	0
6	OTf	50 °C, CH ₂ Cl ₂	0

2.4. Extension synthétique : hétérocycloaddition [4+2] entre les *N*-(β,β-difluorovinyl)oxazolidin-2-ones et le benzylidènepyruvate de méthyle

Pour tenter de valoriser le nouveau composé **10a**, l'étude de son hétérocycloaddition [4+2] avec le benzylidènepyruvate de méthyle **10** a été tentée dans différentes conditions (Tableau 4-5).

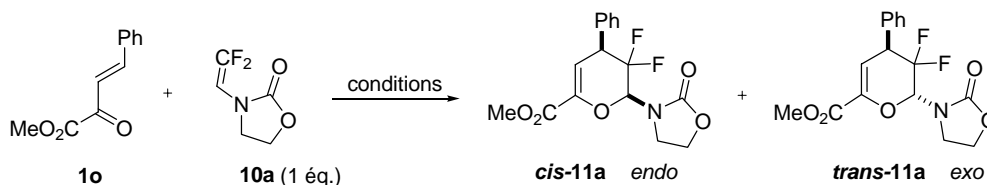


Tableau 4-5

entrée	conditions	<i>cis</i> -11a : <i>trans</i> -11a	Rdt (%)
1	130 °C, 16 h	67 : 33	74
2	Eu(fod) ₃ , cyclohexane, 80 °C, 72 h	-	0
3	SnCl ₄ (1 éq.), CH ₂ Cl ₂ , TA, 24 h, c = 0,2 M	83 : 17	< 20
4	TMSOTf (1 éq.), CHCl ₃ , TA, 72 h, c = 0,2 M	84 : 16	89
5	TMSOTf (1 éq.), CHCl ₃ , -20 °C, 72 h, c = 2 M	88 : 12	96

Dans des conditions purement thermiques et sans solvant, une conversion acceptable est observée à 130 °C après 16 h de contact (entrée 1). Les conditions catalytiques classiques donnant de bons résultats avec les diénophiles non-fluorés²⁰⁹ ne conduisent qu'à des

²⁰⁹ (a) Gaulon, C. ; Gizecki, P. ; Dhal, R. ; Dujardin, G. *Synlett* **2002**, 952. (b) Gaulon, C. ; Dhal, R. ; Chapin, T. ; Maisonneuve, V. ; Dujardin, G. *J.Org. Chem.* **2004**, 69, 4192. (c) Gohier, F. ; Bouhadjera, K. ; Faye, D. ; Gaulon, C. ; Maisonneuve, V. ; Dujardin, G. ; Dhal, R. *Org. Lett.* **2007**, 9, 211.

conversions nulles ($\text{Eu}(\text{fod})_3$, entrée 2) ou faibles (SnCl_4 , entrée 3) avec le diénophile difluoré **10a**. Cette faible réactivité du diénophile **10a** vis-à-vis de **1o** est expliquée par l'effet électro-attracteur de deux atomes de fluor qui appauvrit fortement la densité électronique de la double liaison.

Un promoteur plus puissant comme TMSOTf a été alors utilisé pour améliorer la conversion. A température ambiante, la conversion est totale après 72 h de contact avec des concentrations de 0,2 mol/L de CHCl_3 pour les trois réactifs. Les produits sont obtenus après purification par chromatographie avec un rendement (89%) et une sélectivité *cis* (84 : 16) supérieurs à ceux de la réaction en condition thermique (entrée 4). Le même promoteur dans des conditions plus concentrées (2,0 mol/L CHCl_3) à plus basse température ($-20\text{ }^\circ\text{C}$) conduit à une sélectivité légèrement améliorée (88 : 12) tout en respectant un temps de contact acceptable (3 j) (entrée 5). Nous avons augmenté dix fois la concentration du milieu réactionnel pour compenser la baisse de réactivité liée à la baisse de température.

Un mécanisme non concerté pour cette réaction peut être proposé (Schéma 4-27). La première étape consiste en la formation du *O*-silyloxyiminium **X** hautement électrophile par action de TMSOTf sur la cétone α,β -insaturée **1o**. Ceci est confirmé par le fait que le signal RMN ^1H des protons oléfiniques est déplacé en présence de TMSOTf (1 éq. en CDCl_3). L'attaque nucléophile de *N*-(β,β -difluoro)oxazolidinone **X** fournirait l'intermédiaire **Y**. Cet iminium extrêmement réactif subirait une cyclisation sous contrôle thermodynamique *via* silatropie-1,5 pour donner le dihydropyrane sous forme de sel d'iminium **Z** : la forme 4,6-*cis* est majoritairement formée car elle évite les interactions défavorables entre l'oxazolidinyle et le phényle. L'hydrolyse basique de **Z** permettrait de libérer l'adduit **11a** sous forme de mélange des isomères 4,6-*cis* et 4,6-*trans*.

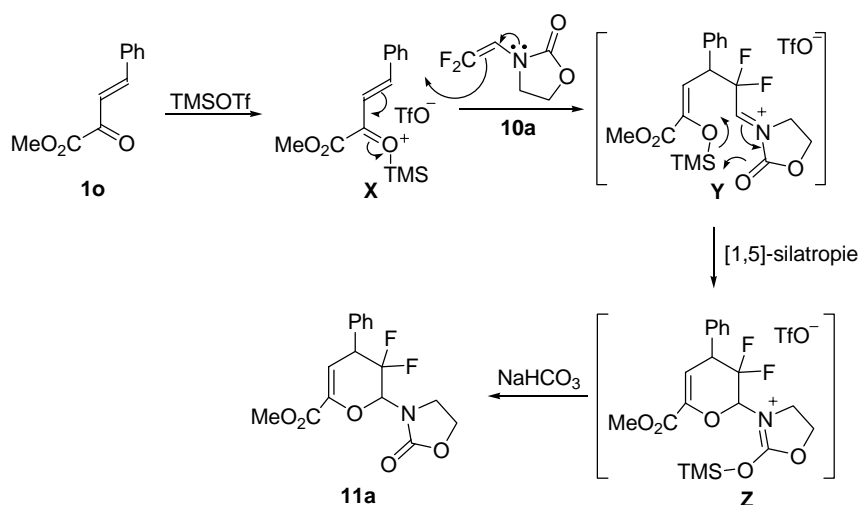


Schéma 4-27

La géométrie des deux diastéréoisomères de **11a**, en mélange non séparable *cis/trans* : 88 /12, a pu être déterminée sans ambiguïté par expérience de NOESY comme le montre la Figure 4-4. Dans le cas de l'adduit *cis*-**11a**, une tache de corrélation très intense entre H-4 et H-6 permet de déduire la relation *cis* entre le groupement phényle et l'oxazolidinone. Au contraire, aucune tache de corrélation entre ces deux protons n'est observée pour l'adduit *trans*-**11a**.

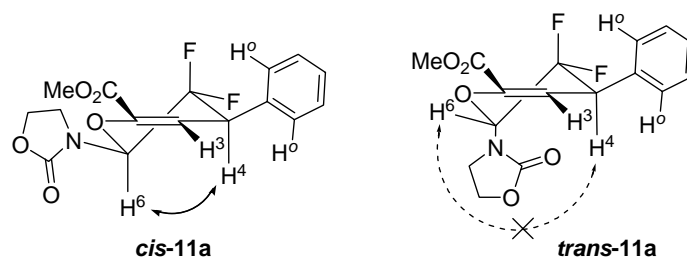


Figure 4-4

Une extension asymétrique mettant en jeu le diénophile chiral **R-10c** dans les mêmes conditions opératoires optimales a alors été tentée. Les quatre diastéréomères possibles **11b** sont obtenus avec un excellent rendement global dans un rapport de 52 : 22 : 18 : 8 et sont partiellement séparables (Schéma 4-28). Un temps de réaction plus long (7 j) pour assurer une conversion totale est nécessaire. La faible sélectivité faciale est probablement due à la flexibilité conformationnelle du diénophile.

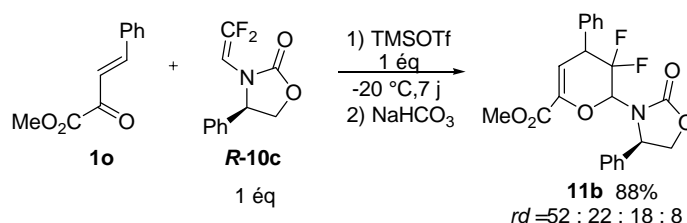


Schéma 4-28

En raison de la superposition des signaux des protons caractéristiques H-4 et H-6, la détermination de la configuration relative de nouveaux centres stéréogènes n'a pas été possible.

2.5. Conclusions et perspectives

Cette étude visait l'accès aux dérivés aspartates β,β -difluorés *via* les 5-aza-4,4-difluoroisoxazolidines **11c,d**. Ces adduits sont issus de la cycloaddition 1,3-dipolaire des *N*-alcényloxazolidin-2-ones **10** inédites et la nitrone **5a** (Schéma 4-29). Nous avons pu développer une synthèse efficace de **10** en deux étapes à partir des oxazolidin-2-ones parentes **2**. Bien que non-réactifs vis-à-vis de **5a** dans des conditions thermiques sans-solvant, ces nouveaux dipolarophiles **10** peuvent former les adduits correspondants **10c,d** (82-91%) en présence de TMSOTf à TA avec de faibles stéréosélectivités. Les efforts pour ouvrir le cycle isoxazolidinique *via* N-quaternarisation s'est avérée totalement inefficace, ce qui nous amènera à évaluer d'autres méthodes d'ouverture.

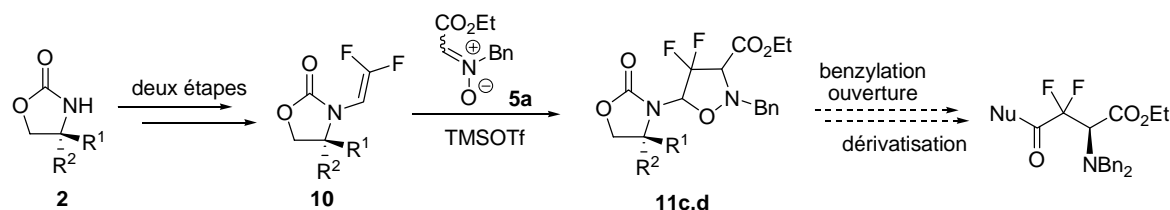


Schéma 4-29

L'utilisation de **10** en tant que diénophile vis-à-vis du benzylidènepyruvate de méthyle **1o** a conduit à de bons résultats en réactivité (74-96%) tant en conditions thermiques et que promues

par TMSOTf ; toutefois, la stéréosélectivité reste modérée (*cis* pour R = H) (Schéma 4-30). La valorisation de ces adduits reste à étudier.

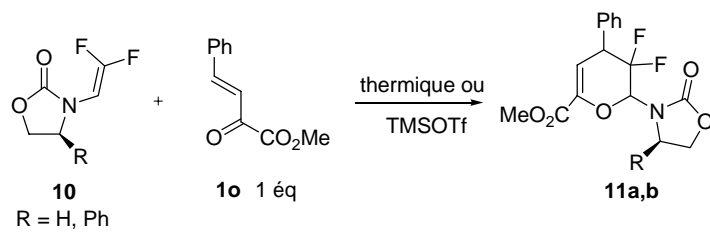


Schéma 4-30

–CHAPITRE 5–

Développement d'une nouvelle famille de nitrones α,α -disubstituées-précurseurs pour la synthèse des α -aminoacides α,α -disubstitués *via* cycloaddition 1,3-dipolaire

1. ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE

Partant des expériences acquises en cycloaddition 1,3-dipolaire (chapitres précédents), nous nous sommes intéressés dans une dernière partie de ce travail à la conception de nouvelles familles de nitrones α,α -disubstituées permettant la création de nouveaux centres quaternaires stéréogènes porteurs d'un atome d'azote *via* cycloaddition (Schéma 5-1). Les adduits pourraient être transformés en dérivés α -aminoacides α,α -disubstitués (AAD) chiraux hautement fonctionnalisés.

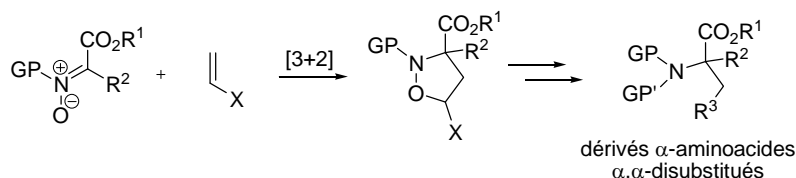


Schéma 5-1

Avant d'aborder ce problème, nous souhaitons présenter ci-dessous les études bibliographiques portant sur :

- (i) les méthodes de synthèse asymétrique des dérivés d'AAD
- (ii) la formation de nitrones par addition de Michael sur les alcynes électro-appauvris.

1.1. Importance des α -aminoacides α,α -disubstitués

Les peptides linéaires sont hautement flexibles. En solution, ils peuvent adopter une multitude de conformations mais parmi celles-ci, très peu sont responsables des activités biologiques des peptides. La construction de nouvelles séquences peptidiques de propriétés améliorées par rapport aux peptides et protéines actifs naturels est une tâche souhaitable mais également un défi important de la recherche biomimétique. Dans ce contexte, l'incorporation d'un aminoacide rigide ou conformationnellement contraint dans la chaîne d'un peptide biologiquement actif est une technique éprouvée qui peut fournir des informations utiles sur la conformation bioactive.

Parmi ces restrictions conformationnelles, l'utilisation des AAD est considérée comme l'une des stratégies les plus intéressantes et prometteuses. En fait, plusieurs méthodes efficaces de synthèse stéréosélective de ces molécules sont en cours de développement. Dans la littérature, il existe un bon nombre de revues résumant les méthodes d'accès aux AAD. La première revue de Díaz-de-Villegas concerne la synthèse asymétrique des AAD acycliques.²¹⁰ En 2000, une deuxième revue du même auteur a donné une vue générale sur la synthèse des AAD cycliques.²¹¹

²¹⁰ Cativiela, C. ; Díaz-de-Villegas, M. D. *Tetrahedron : Asymmetry* **1998**, *9*, 3517.

²¹¹ Cativiela, C. ; Díaz-de-Villegas, M. D. *Tetrahedron* **2000**, *11*, 645.

Deux ans plus tard, dans sa revue sur les aminoacides cycliques, Kurth consacre une grande place aux méthodes d'accès aux dérivés AAD.²¹² Plus récemment, une revue récapitulant la construction énantio- et diastéreo-sélective de certains analogues α -substitués de la sérine utilisés en synthèse de composés biologiquement actifs a été publiée.²¹³ Un peu plus tard, Bräse a présenté une vue générale sur les approches aux AAD entre 1998 et 2006.²¹⁴ Très récemment, deux revues importantes sont parues. La première du groupe de Cozzi porte sur la formation énantiosélective et catalytique de centres stéréogènes quaternaires dont une grande partie se consacre à décrire des dérivés des AAD.²¹⁵ La deuxième répertorie de façon exhaustive toutes les méthodes permettant d'accéder à ce type de composés.²¹⁶

1.2. Méthodes de synthèse asymétrique des dérivés d'AAD

Etant donné le très grand nombre d'exemples de synthèses d'AAD parus dans la littérature,²¹⁰⁻²¹⁶ nous nous intéresserons dans cette partie bibliographique tout uniquement à la synthèse asymétrique des dérivés AAD par deux chaînes fonctionnalisées distinctes.

1.2.1. Auto-régénération de centres stéréogènes (self-regeneration of stereocenters-SRS)

Le principe d'auto-régénération de centre stéréogène (SRS)²¹⁷ se base sur la génération, à partir d'un centre stéréogène déjà existant, d'un autre centre de chiralité qui, à son tour, induit l'incorporation diastérosélective d'un nouveau substituant au centre stéréogène original. Cette méthodologie a été employée pour synthétiser les AAD. Les α -aminoacides sont souvent transformés en intermédiaires hétérocycliques chiraux. A partir de ces dérivés, les énolates hétérocycliques chiraux avec deux faces diastérotopiques sont générés puis diastérosélectivement alkylés. Différents squelettes hétérocycliques sont utilisés avec succès en raison de leur préparation aisée et de leur excellente différenciation faciale.

Oxazolidine

Le groupe de Corey a appliqué les oxazolidines à la première synthèse de la lactacystine.²¹⁸ L'ester méthylique de la *N*-benzylsérine est transformé en *cis*-oxazolidine **E1** (*rd* = 9 : 1) (Schéma 5-2). En présence de LiBr, l'attaque de l'énolate sur l'isobutyraldéhyde conduit à l'adduit **E2** correspondant avec un rendement de 77% et une pureté diastéréomérique supérieure à 98%.

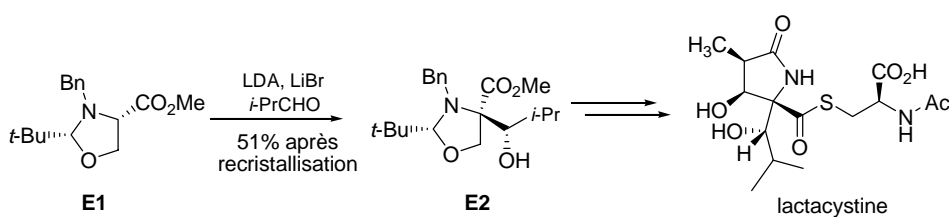


Schéma 5-2

Cette méthode a été également appliquée à la synthèse rapide de l'acide α -(hydroxyméthyl) glutamique et ses dérivés γ -alkylées (Schéma 5-3).²¹⁹ Dans ce cas, l'utilisation du groupement

²¹² Park, K. H. ; Kurth, M. J. *Tetrahedron* **2002**, 58, 8629.

²¹³ Ohfuné, Y. ; Shinada, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5127.

²¹⁴ Vogt, H. ; Bräse, S. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 406.

²¹⁵ Cozzi, P. G. ; Hilgraf, R. ; Zimmermann, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5969.

²¹⁶ Cativiela, C. ; Díaz-de-Villegas, M. D. *Tetrahedron : Asymmetry* **2007**, 18, 569.

²¹⁷ Seebach, D. ; Swing, A. R. ; Hoffmann, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, 35, 2708.

²¹⁸ Corey, E. J. ; Reichard, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 114, 10677.

²¹⁹ Zhang, J. ; Flippen-Anderson, J. L. ; Kozikowski, A. P. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7555.

protecteur Moc est très importante pour le cours de la transformation. La réaction de l'énolate de lithium généré à partir de l'oxazolidine **E3** avec les acrylates conduit à la formation du lactame bicyclique **E4** sous la forme d'un diastéréomère unique. L'hydrolyse acide de ce dernier libère l'acide α -(hydroxyméthyl) glutamique.

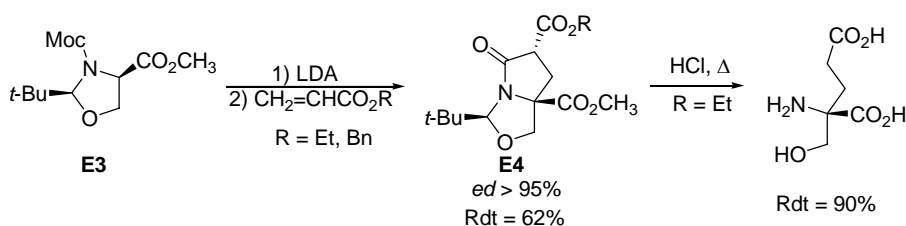


Schéma 5-3

Ce type d'énolate réagit également avec d'autres aldéhydes aliphatiques et aromatiques pour conduire à un mélange d'aldols **E5** avec de faibles sélectivités *syn/anti* (Schéma 5-4).²²⁰ L'oxazolidine **E1** réagit avec l'aldéhyde chiral **E6** dans un processus de double stéréodifférentiation pour former **E7** sous la forme d'un seul diastéréoisomère, malgré un faible rendement.

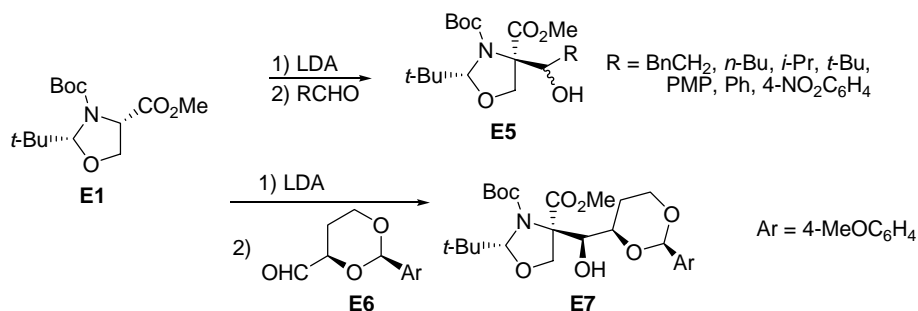


Schéma 5-4

Le groupe de Langlois a décrit une synthèse de l'acide (2*S*)-2-hydroxyméthylglutamique partant du (*S*)-pyroglutaminol (Schéma 5-5).²²¹ Le silyloxypyrrole **E9** est facilement préparé en traitant le lactame bicyclique **E8** par TBSOTf et la triéthylamine dans le dichlorométhane. En milieu acide, ce dérivé **E9** peu stable forme un iminium de la pyrrolidinone qui peut être piégé par un nucléophile. La substitution en C-5 de **E9** est obtenue avec l'anion hydroxyde comme nucléophile pour conduire à l'alcool **E10** (74%). Ce composé est considéré comme un intermédiaire-clé pour l'introduction diastéréosélective d'autres hétéro- et C-nucléophiles dans la même position.²²² L'addition de cyanure (provenant du TMSCN) a lieu avec rétention de configuration. Le groupement cyano de **E11** peut être converti en groupement acide en même temps que la déprotection de l'oxazolidine par traitement acide pour conduire quantitativement à l'AAD attendu sous la forme de son chlorhydrate.

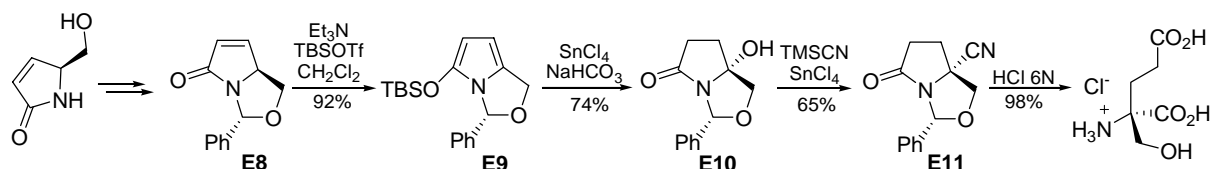


Schéma 5-5

²²⁰ Brunner, M. ; Koskinen, A. M. P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3063.

²²¹ Choudhury, P. K., Le Nguyen B. K., Langlois, N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 463.

²²² Langlois, N. ; Choudhury, P. K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2525.

Les oxazolidinones **E12** obtenues à partir de la (*R*)-méthionine et du pivalaldéhyde, sont le point de départ pour la synthèse des méthionines α -substituées.²²³ Le piégage de l'énolate généré à partir de **E12** avec l'acétaldéhyde conduit à **E13**, précurseur de **E14**, un AAD non naturel (Schéma 5-6).

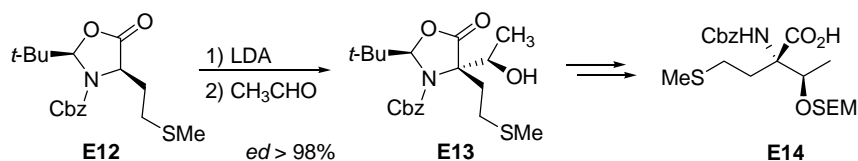


Schéma 5-6

Tétrahydropyrimidinones

La *cis*-tétrahydropyrimidinone **E15** (obtenue à partir de la L-asparagine, l'isobutyraldéhyde et BzCl), transformée en iminoester **E16**, est un intermédiaire intéressant pour la synthèse des α -alkylaspartates **E17** via une alkylation totalement diastéréosélective (Schéma 5-7).²²⁴

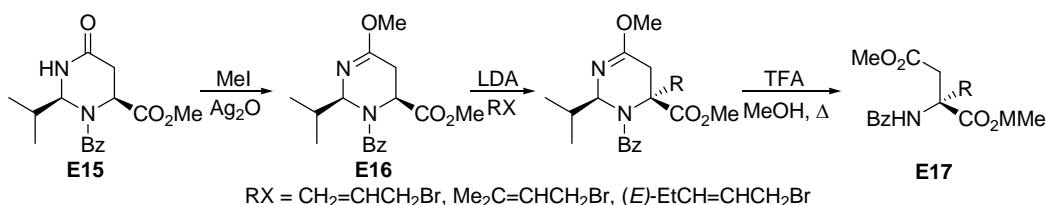


Schéma 5-7

Oxazoline

L'alkylation de l'oxazoline **E18** issue de l'ester méthylique de la *N*-benzoyl-L-vinylglycine **E19** permet d'introduire une chaîne insaturée en position *trans* par rapport au groupe phénylesénométhyle avec une diastéréosélectivité totale (Schéma 5-8).²²⁵

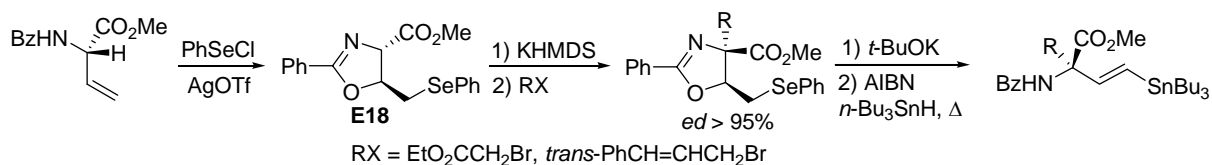


Schéma 5-8

Tétrahydropyrroloindoles

Le tryptophane peut être α -alkylé diastéréosélectivement via son dérivé tétrahydro-pyrroloindole **E19**.²²⁶ L'alkylation en α donne **E20** avec une diastéréosélectivité totale, et cela même à TA en utilisant LiHMDS comme base et DMPU comme co-solvant. Les produits **E20** sont transformés facilement en tryptophanes *N*-benzyloxycarbonylés **E21** par traitement acide (TFA ou H₂SO₄) suivi d'une désallylation pallado-catalysée (Schéma 5-9).

²²³ Procopiou, P. ; Ahmed, M. ; Jeulin, S. ; Perciaccante, R. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2853.

²²⁴ (a) Hopkins, S. A. ; Ritsema, T. A. ; Konopelski, J. P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7885. (b) Juaristi, E. ; Lopez-Ruiz, H. ; Madrigal, D. ; Ramirez-Quiros, Y. ; Escalante, J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4706.

²²⁵ Berkowitz, D. B. ; McFadden, J. M. ; Chisova, E. ; Semerad, C. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11031. (b) Berkowitz, D. B. ; Chisova, E. ; McFadden, J. M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6329.

²²⁶ Ashwood, V. A. ; Field, M. J. ; Horwell, D. C. ; Julien-Larose, C. ; Lewthwaite, R. A. ; McCleary, S. ; Pritchard, M. C. ; Raphy, J. ; Singh, L. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2276.

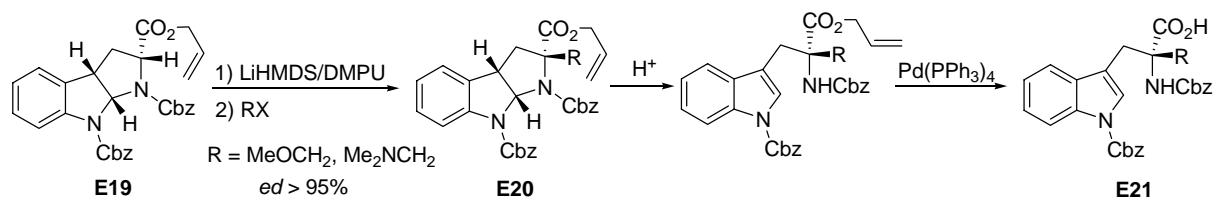


Schéma 5-9

De la même manière, le tétrahydropyrroloindole **E23** – obtenu sous la forme d'un diastéréomère unique à partir de **E22** – peut être alkylé avec une diastéréosélectivité totale pour conduire à **E24** (Schéma 5-10).²²⁷ Le traitement acide du **E24**, suivi d'un relargage oxydant du fragment indolyle, permet d'accéder à l'aspartique **E25** avec un bon rendement global (27,5% en 5 étapes à partir de **E22**). Ce produit est ensuite transformé en **E26** par une séquence en 2 étapes.

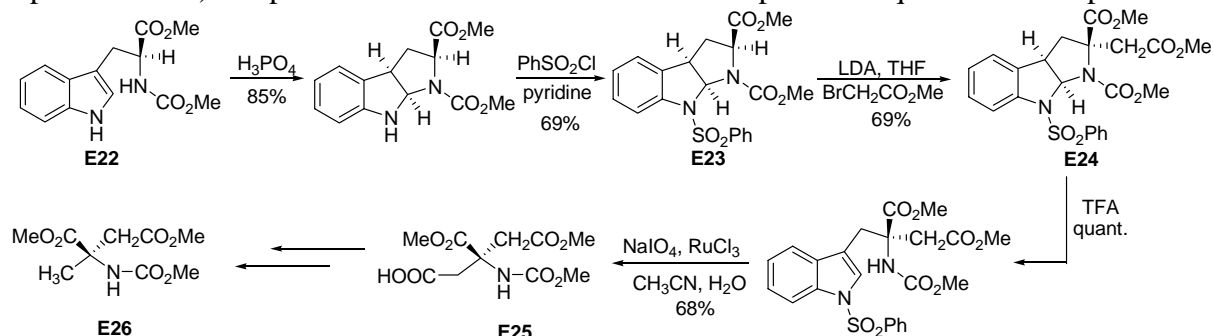


Schéma 5-10

1.2.2. Quaternarisation stéréospécifique de centres stéréogènes par insertion carbénique

Cette méthode permet, à partir d'un dérivé monosubstitué, d'obtenir un centre quaternaire avec rétention de configuration via une insertion d'un carbène à la liaison C-H (Schéma 5-11).

Cette approche a été appliquée par Hayes et coll pour la synthèse asymétrique d'AAD comme le montre le même Schéma.²²⁸

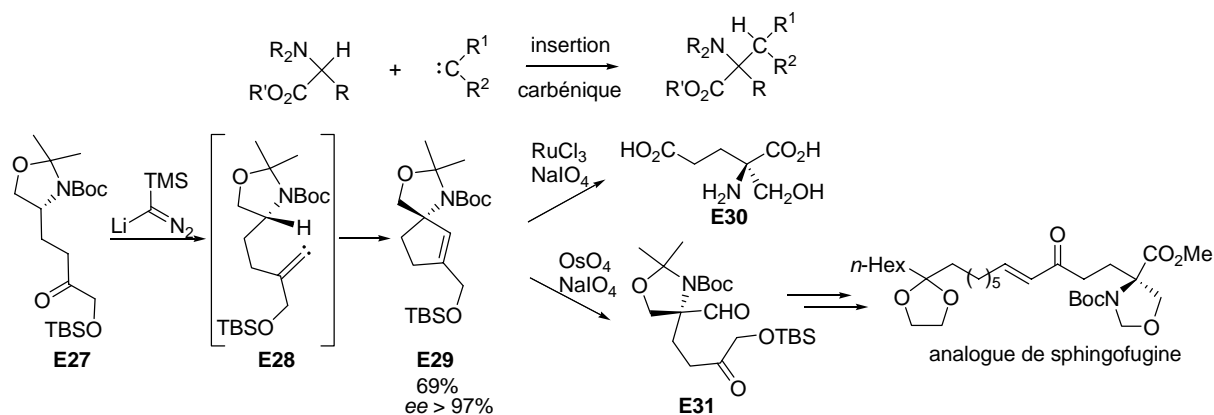


Schéma 5-11

En exposant **E27** au triméthylsilyldiazométhane lithié à basse température ($-78\text{ }^\circ\text{C}$), puis à $0\text{ }^\circ\text{C}$, ces auteurs ont obtenu le cyclopentène **E29** via l'intermédiaire **E28** avec d'excellents *ee*. Le produit **E29** est facilement transformé en diacide **E30** α,α -disubstitué par oxydation avec NaIO_4 et RuCl_3 . Si on remplace RuCl_3 par OsO_4 , l'oxydation est partielle et s'arrête à l'étape de formation de l'aldéhyde **E31** qui est un analogue de sphingofugine.

²²⁷ Chan, C. O. ; Crich, D. ; Natarajan, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3405.

²²⁸ (a) Bradley, D. M. ; Mapitse, R. ; Thomson, N. M. ; Hayes, C. J. ; *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7613. (b) Hayes, C. J. ; Bradley, D. M. ; Thomson, N. M. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2661.

1.2.3. Alkylation diastéréosélective d'équivalents d'énolates d' α -aminoacides chiraux

La synthèse diastéréosélective consiste en l'utilisation d'équivalents synthétiques appropriés porteurs d'un auxiliaire chiral *via* une liaison covalente. Par ce principe, la dialkylation des équivalents chiraux de la glycine est une des méthodologies les plus efficaces pour la synthèse asymétrique d'AAD. Dans ce but, les dérivés chiraux cycliques ou acycliques sont largement utilisés car leurs structures rigides peuvent assurer une bonne induction asymétrique. Une large gamme d'équivalents chiraux hétérocycliques ou acycliques de la glycine a été décrite dans la littérature comme étant d'excellents précurseurs d'AAD énantiomériquement purs.

1.2.3.1. Utilisation des dérivés cycliques d' α -aminoacides

1.2.3.1.1. Bis-lactimes de Schöllkopf

Le groupe d'Undheim a reporté une voie d'accès à des dérivés d'AAD cycliques via alkylation stéréocontrôlée en deux étapes en partant de **E32** (Schéma 5-12).²²⁹ La première alkylation se fait avec les halogénures d'(homo)allyle avec une diastéréosélectivité totale. La deuxième alkylation peut être effectuée avec un époxyde ou un aldéhyde pour conduire respectivement aux bis-lactimes **E33** ou **E34**, précurseurs des AAD cycliques.

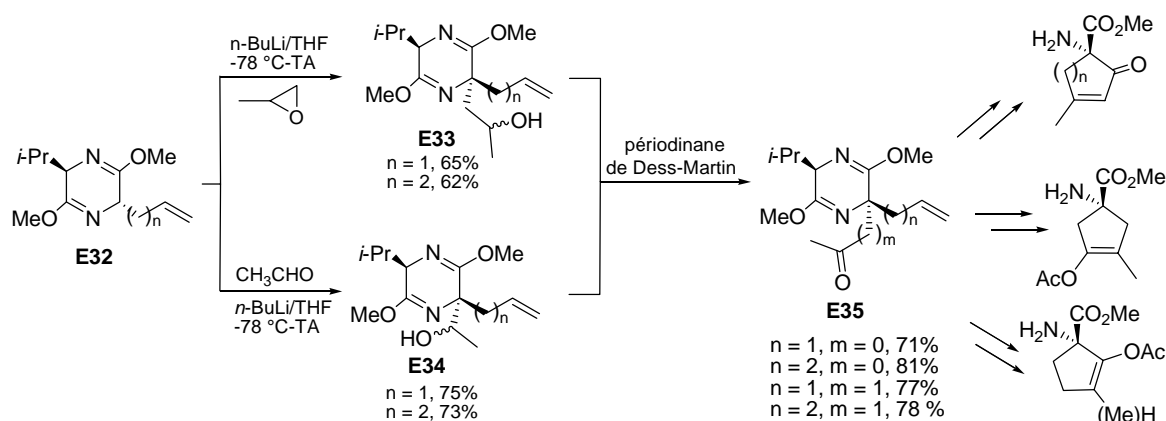


Schéma 5-12

La synthèse d'analogues de l'acide (*S*)-glutamique conformationnellement contraints comme l'acide (2*S*)- α -(hydroxyméthyl)glutamique *via* la (*R*)-bislactime de Schöllkopf a été rapportée.²³⁰ La formation du centre stéréogène quaternaire se fait par introduction successive des groupements 2-benzyléthyle, benzyloxyméthyle de façon diastéréosélective sur la (*R*)-bislactime **E36** (Schéma 5-13). L'aménagement fonctionnel sur le produit dialkylé **E37** en 6 étapes conduit au produit attendu.

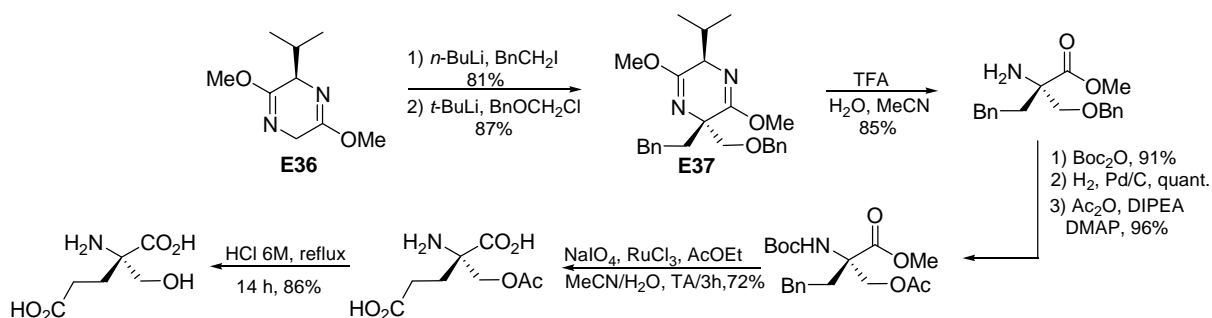


Schéma 5-13

²²⁹ Andrei, M. ; Undheim, K. *Tetrahedron : Asymmetry* **2004**, *15*, 53.

²³⁰ Yiotakis, A. ; Magriotis, P. A. ; Vassiliou, S. *Tetrahedron : Asymmetry* **2007**, *18*, 873.

1.2.3.1.2. 2,3,4,6-tétrahydro-1,4-oxazin-2-ones

La synthèse asymétrique de l'acide (2*R*,6*S*)-2,6-diamino-2-(hydroxyméthyl)pimélique et de son diastéréomère (2*S*,6*S*) est réalisée de la même façon par utilisation des 5,6-diphényl-2,3,4,6-tétrahydro-1,4-oxazin-2-ones **E38** (Schéma 5-14).²³¹ L'alkylation permet d'introduire successivement les groupements homoallyle et méthoxyméthyle avec une diastéréosélectivité totale. L'ozonolyse de la lactone α,α -disubstituée **E40** conduit à l'aldéhyde quaternaire **E41**, précurseur des AAD attendus, avec de bons rendements globaux.

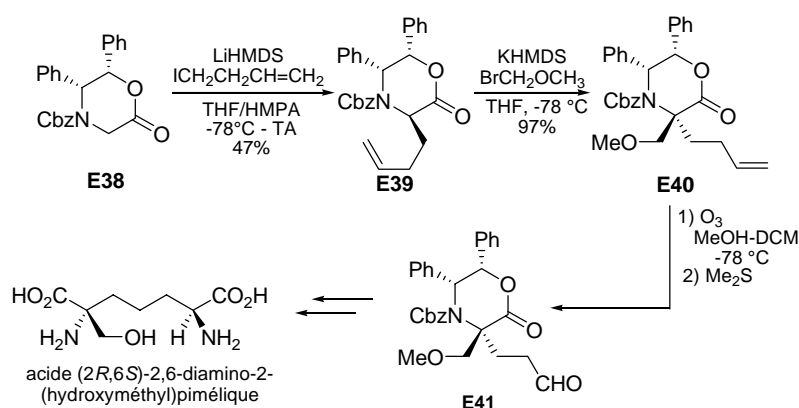


Schéma 5-14

1.2.3.1.3. Oxazolines

Le groupe d'Omura a utilisé l'alkylation d'un énolate dérivé de la *trans*-oxazoline **E43** par le formaldéhyde. Ce produit de départ est préparé par traitement de l'ester méthylique de la (2*R*,3*S*)-8-hydroxyleucine **E42** avec le benzimidate de méthyle. La réaction d'aldolisation de ce produit avec le formaldéhyde donne l'adduit α -hydroxyméthylé **E44** avec un excès diastéréomérique de 98% (Schéma 5-15).²³²

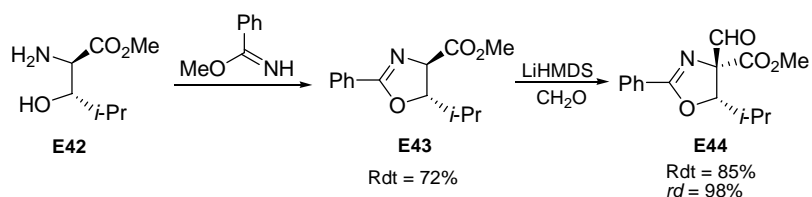


Schéma 5-15

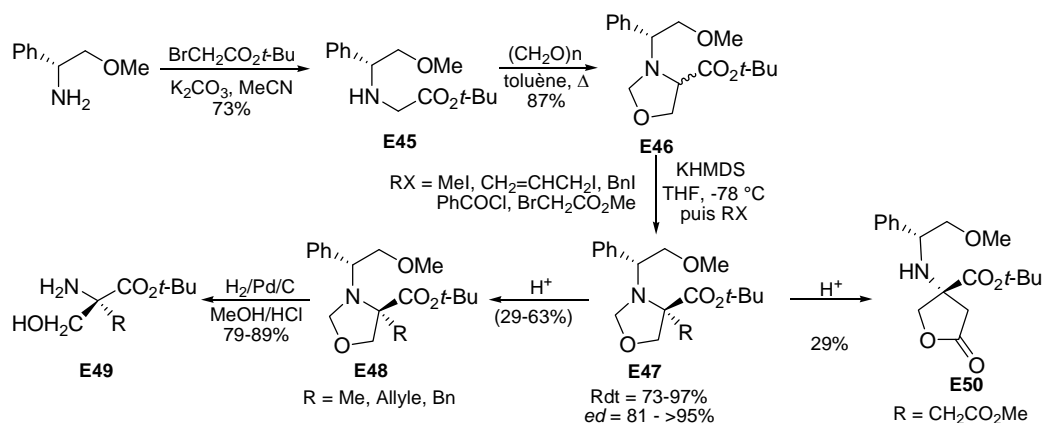
1.2.3.2. Utilisation des dérivés acycliques de la glycine

Les dérivés de la sérine α -substituée **E49** et **E50** peuvent être synthétisés partant du dérivé du phénylglycinol avec de bons rendements et diastéréosélectivités suivant le protocole décrit par le groupe de Husson (Schéma 5-16).²³³

²³¹ Williams, R. M. ; Im, M. N. ; Cao, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6976.

²³² Sunazuka, T. ; Nagamitsu, T. ; Matsuzaki, K. ; Tanaka, H. ; Omura, S. Smith, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5302.

²³³ Alezra, V. ; Bonin, M. ; Chiaroni, A. ; Micouin, L. ; Riche, C. Husson, H. P. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1737.



Ma et Ding ont démontré que les oxazinones **E52** dérivées des produits de réaction de Strecker du phénylglycinol avec un aldéhyde en présence de NaCN, peuvent être utilisés comme substrats par l'alkylation diastéréosélective pour accéder aux AAD **E53** (Schéma 5-17).²³⁴

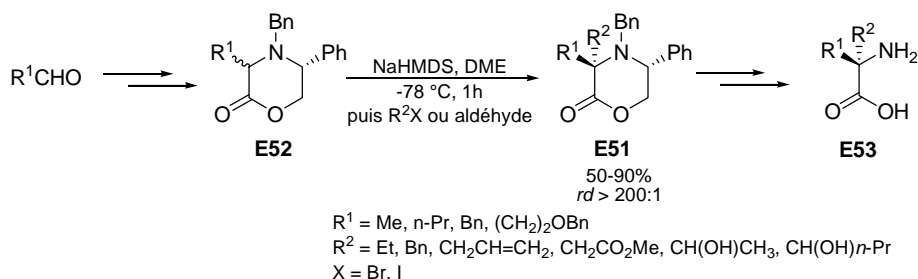


Schéma 5-17

1.2.4. Alkylation déconjugante diastéréosélective de déhydroamino acides

Une synthèse généralisable des L- α -aminoacides α -vinylés a été décrite par le groupe de Berkowitz (Schéma 5-18).²³⁵ La stratégie poursuivie ici consiste en l'introduction de la chaîne latérale d'acide amino *via* alkylation des diénolates chiraux dérivés de la glycine porteurs de l'auxiliaire (-)-8-(β -naphtyl)menthyl **E54**. Lors que l'alkylation est effectuée à -78 °C dans le THF en présence d'HMPT, les produits **E55** sont obtenus avec de bons rendements (65-81%) et un excellent degré de stéréocontrôle pour un substrat acyclique (rapport diastéréomérique varie entre 91 : 9 et \geq 98 : 2 (10 exemples). Les chaînes latérales peuvent être introduites directement (butyrine, leucine, ornithine, phénylalanine, aspartate, valine ou norvaline) ou indirectement (la chaîne de lysine est élaborée *via* une séquence en 4 étapes partant du produit d'alkylation obtenu avec le 1-chloro-4-iodobutane comme électrophile.

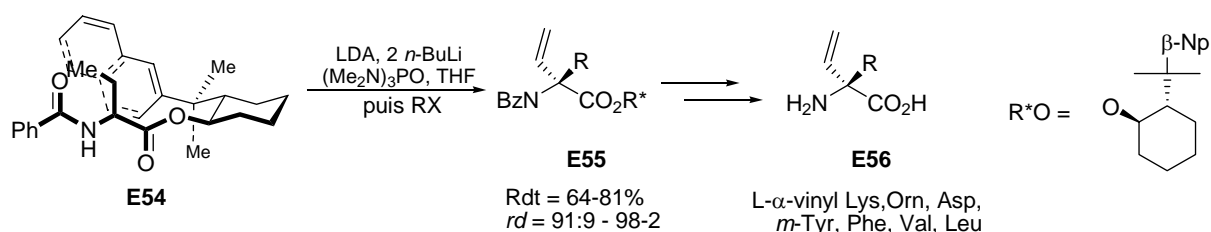


Schéma 5-18

²³⁴ (a) Ma, D. ; Ding, K. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2515. (b) Ding, K. ; Ma, D. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6361.

²³⁵ Berkowitz, D. B. ; McFadden, J. M. ; Sloss, M. K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2907.

Une synthèse asymétrique de (*E*)-alcénylglycines α,α -disubstituées en deux étapes partant d'aldéhydes simples a été reportée (Schéma 5-19).²³⁶ Le produit de départ **E58** pour l'étape d'alkylation déconjugante a été synthétisé à partir de l'ester d'éthyle de la phosphonoglycine **E57** commercial par une séquence de saponification/réestérification avec le (-)-8-phénylmenthol puis réaction de Horner-Wadsworth-Emmons. L'alkylation des substrats **E58** ainsi obtenus *via* la déprotonation avec le LDA (3 éq.) suivie d'un traitement par des électrophiles iodés conduit aux produits correspondants **E59** avec d'excellents *ee* et des rendements variant de 44 à 91%. Ces produits α -alkylés peuvent être transformés en (*E*)-alcénylglycines α -substituées ou en oxazolidin-2-ones 4,4-disubstituées.

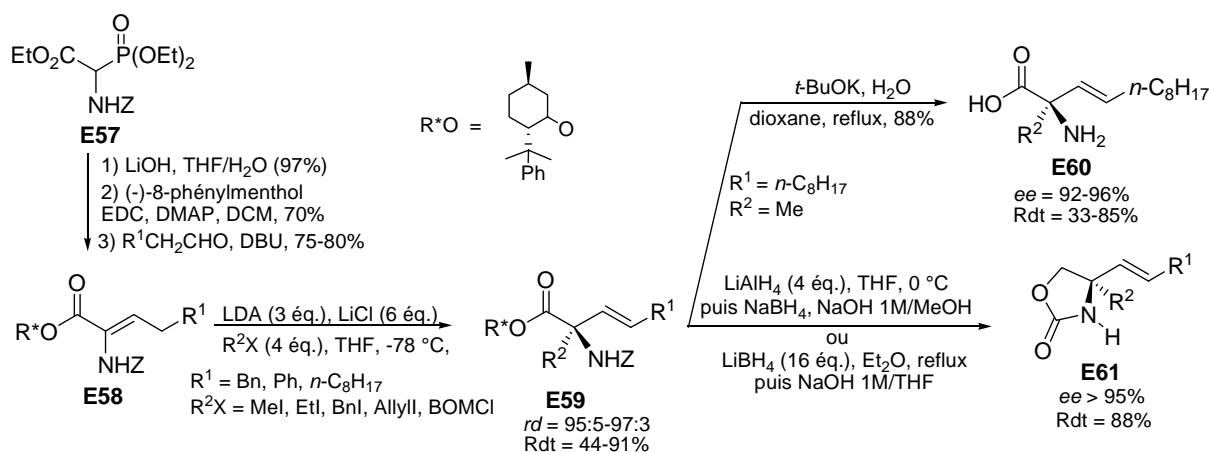


Schéma 5-19

1.2.5. Addition nucléophile sur des imines

1.2.5.1. Réaction de Mannich

En 2003, le groupe de Jørgensen a reporté le premier exemple de réaction de Mannich catalytique énantiosélective d'acétals de cétène silylés **E62** avec des cétimines **E63** (Schéma 5-20).²³⁷ Le complexe **E65** formé à partir de Zn(OTf)₂ et de la (*R,R*)-Ph-pybox catalyse la formation des dérivés AAD **E65** correspondants dont les *ee* peuvent atteindre jusqu'à 95%.

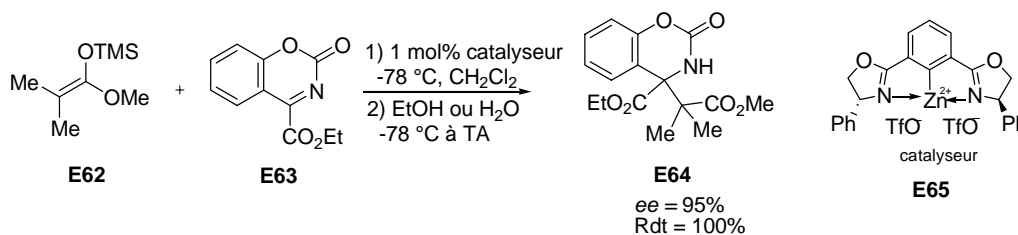


Schéma 5-20

1.2.5.2. Réaction de Strecker

Le groupe d'Ohfuné a utilisé la réaction de Strecker asymétrique comme un outil efficace pour la synthèse d'un dérivé AAD **E71**, un intermédiaire important dans la synthèse totale de lactacystine.²³⁸ La transformation-clé est l'addition stéréosélective de cyanure sur le cétiminium **E67** pour donner exclusivement le (5*S*,6*S*)- α -aminonitrile **E68** cinétiquement favorisé. L'oxydation par l'ozone de **E68** permet un relargage de l'auxiliaire L-Phe. Le mélange des α -

²³⁶ Jones, M. C. ; Marsden, S. P. ; Subtil, D. M. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5509.

²³⁷ Saaby, S. ; Nakama, K. ; Lie, M. A. ; Hazell, R. G. ; Jørgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 6145.

²³⁸ Iwama, S. ; Gao, W. G. ; Shinada, T. ; Ohfuné, Y. *Synlett* **2000**, 1631.

imino et α -amido nitriles **E70** et **E69** ainsi obtenu est transformé en l'AAD **E71** attendu par traitement acide.

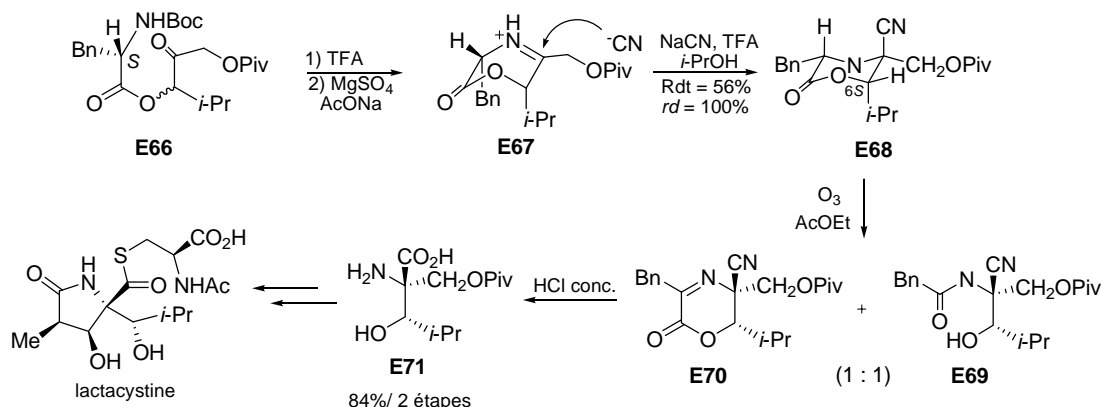


Schéma 5-21

L'acide α -hydroxyméthylaspartique **E72** a été synthétisé de la même façon.²³⁹ Le substrat de cette transformation est préparé par estérification entre le *N*-Boc valine **E73** et le phénylacétol **E74** (Schéma 5-22). Après déprotection de *N*-Boc, la réaction de Strecker conduit à un mélange séparable de deux diastéréomères **E74**. Le relargage oxydant du vecteur de chiralité suivi d'une hydrolyse acide permet la formation de **E76**. Ce dernier est transformé en produit attendu **E77** par une séquence de 3 étapes.

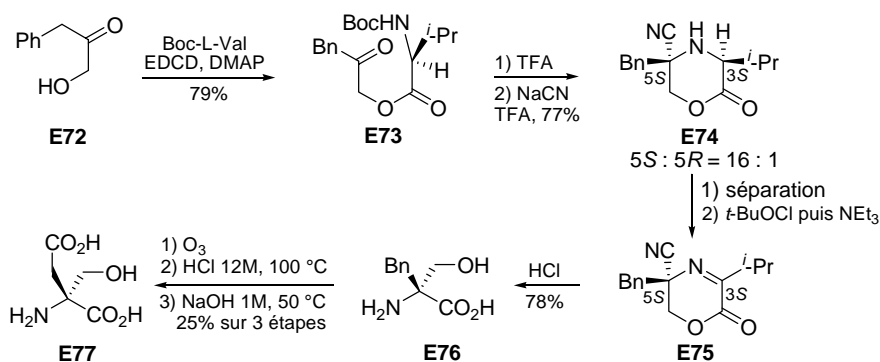


Schéma 5-22

La préparation de son homologue, l'acide α -hydroxyméthylglutamique, est réalisée suivant une séquence différente mais l'étape clef reste une réaction de Strecker.²⁴⁰ Le substrat pour cette réaction **E79** est préparé par réaction entre la Boc-L-valine et le 5-diazo-4-oxopentanoate de méthyle **E78** suivie de la déprotection de l'azote. La réaction de Strecker en présence de NaCN dans l'isopropanol donne le produit majoritaire 5*S*-**E80** (*ed* = 95%). L'oxydation par l'ozone conduit après hydrolyse acide à l'acide α -hydroxyméthylglutamique optiquement pur (Schéma 5-23).

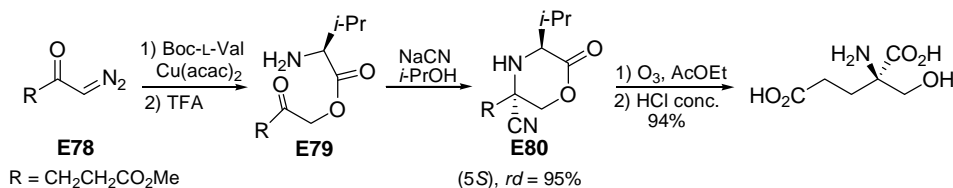


Schéma 5-23

²³⁹ Horikawa, M. ; Nakajima, T. ; Ohfuné, Y. *Synlett* **1997**, 253.

²⁴⁰ Kawasaki, M. ; Namba, K. ; Tsujishima, H. ; Shinada, T. ; Ohfuné, Y. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1235.

1.2.6. Cycloaddition [2+2+2] énantiosélective d'un 1,6-diyne avec un déhydroaminoacide

Le groupe de Tanaka a montré qu'en présence d'une quantité catalytique de complexe $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4/(\text{R})\text{-BINAP}$, une réaction de cycloaddition [2+2+2] entre le 1,6-diyne **E81** et le déhydroaminoacide protégé **E82** peut avoir lieu de façon hautement énantiosélective (Schéma 5-24).²⁴¹ Selon le mécanisme proposé, la réaction entre le 1,6-diyne **E81** et le complexe de rhodium suivie d'une addition non-oxydante du déhydroaminoacide fournirait l'intermédiaire **E83** dont le contrôle de la configuration est assuré par la répulsion entre le groupement méthoxycarboxyle et le groupement phényle axial du (R)-BINAP. L'insertion de l'oléfine **E82** conduit, après élimination réductrice, au produit attendu **E84** de configuration S.

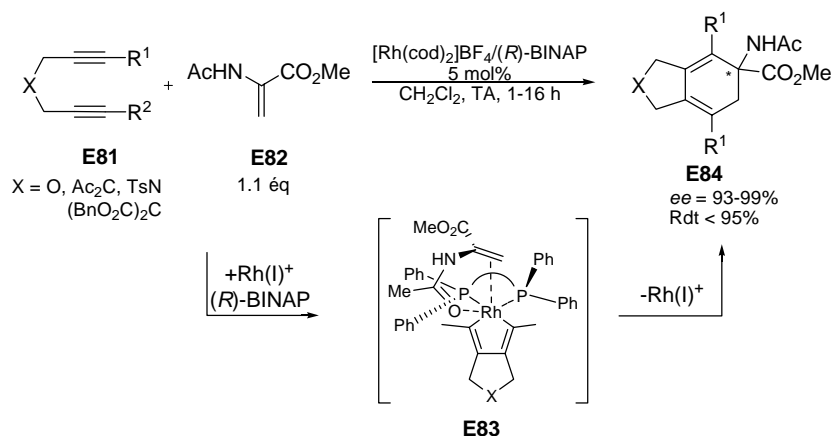


Schéma 5-24

1.2.7. Substitution allylique énantiosélective catalysée aux métaux de transition

En 1995, le groupe d'Ito a décrit un protocole d'alkylation hautement énantiosélective (*ee* allant jusqu'à 95%) de nucléophiles de type α -acétamido- β -cétoesters **E85** catalysée par le complexe palladium-BINAP (Schéma 5-25).²⁴² L'utilité des produits alkylés **E87** issus de cette réaction est démontré par deux transformations : (i) réduction diastéréosélective de la fonction cétone pour fournir **E88** avec d'excellents excès diastéréomériques (ii) oxydation de la double liaison de la chaîne latérale en acide pour donner **E89**.

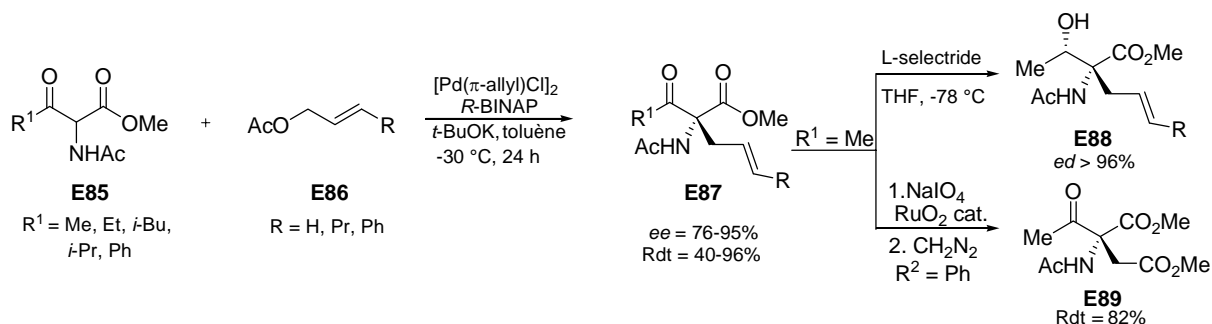


Schéma 5-25

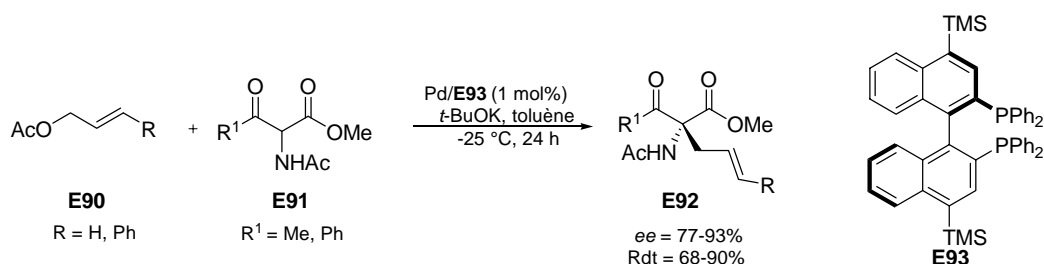
En 2005, l'utilisation d'un nouveau ligand appartenant à la famille BINAP : 4,4'-(TMS)₂-BINAP **E93** a été décrite pour la substitution allylique énantiosélective pallado-catalysée (Schéma 5-26).²⁴³ La performance supérieure de ce ligand par rapport à celle du BINAP a été

²⁴¹ Tanaka, K. ; Takahashi, M. ; Imase, H. ; Osaka, T. ; Noguchi, K. ; Hirano, M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6289.

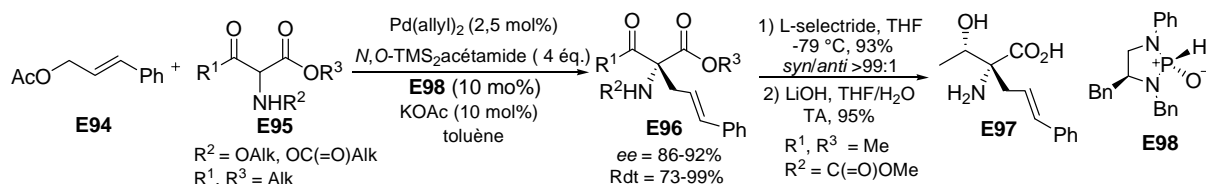
²⁴² Kuwano, R. ; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3236.

²⁴³ Ogasawara, M. ; Ngo, H. L. ; Sakamoto, T. ; Takahashi, T. ; Lin, W. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2881.

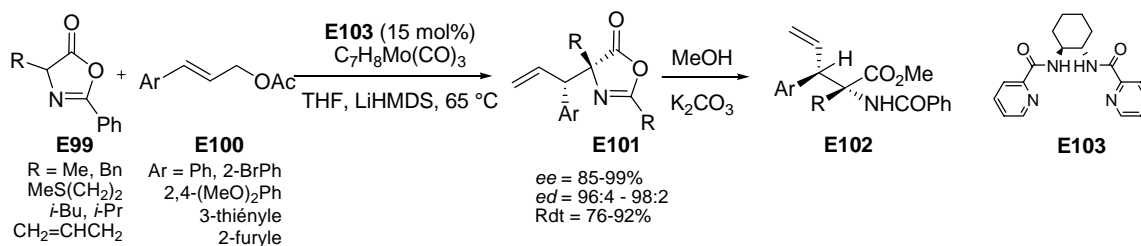
démontrée par des études comparatives : les dérivés d'AAD **E92** sont obtenus avec de bons excès énantiomériques (77-93%) et d'excellents rendements (68-90%).



En 2007, le groupe de Hamada a reporté une synthèse énantiosélective de dérivés AAD **E96** mettant en jeu un ligand à base d'oxyde de diaminophosphine dérivé de la phénylalanine. La réaction de substitution allylique asymétrique entre l'acétate de cinnamyle **E94** et les β -cétoesters acycliques **E95** en présence de 5% de catalyseur de palladium, 10% de ligand **E98**, *N,O*-bis(triméthylsilyl)acétamide et KOAc comme additif fournit les dérivés AAD **E96** avec des *ee* allant jusqu'à 92% (Schéma 5-27).²⁴⁴ Un exemple de transformation du produit de réaction en AAD **E98** a également été décrit en deux étapes : (i) réduction totalement *syn*-sélective (ii) déprotection.



L'alkylation allylique asymétrique catalysée au molybdène utilisant les azlactones **E99** donne un degré remarquable de sélectivité.²⁴⁵ Effectivement, une large gamme de substrats de type cinnamyle **E100** réagit avec 2-méthyl et 2-benzyl azlactones **E99** pour fournir le produit **E101** unique issu de l'attaque sur le carbone le plus substitué (Schéma 5-28).



1.2.8. Alkylation catalysée par des agents à transfert de phase

1.2.8.1. Voie énantiosélective

Au cours des deux dernières décennies, un développement remarquable a été observé dans le domaine de la catalyse par transfert de phase.²⁴⁶ En général, cette approche consiste en une

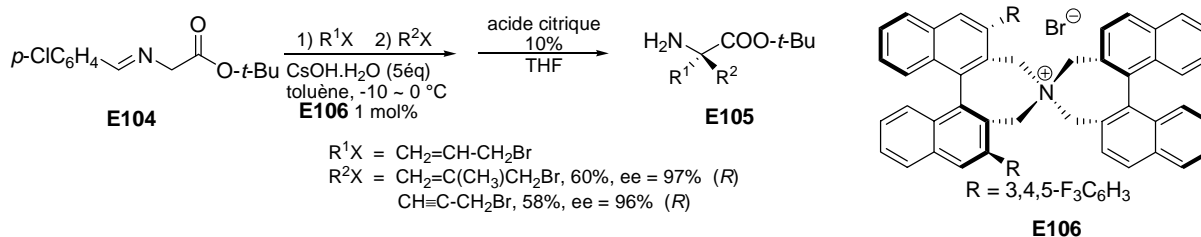
²⁴⁴ Nemoto, T. ; Harada, T. ; Matsumoto, T. ; Hamada, Y. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6304.

²⁴⁵ Trost, B. M. ; Dogra, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7256.

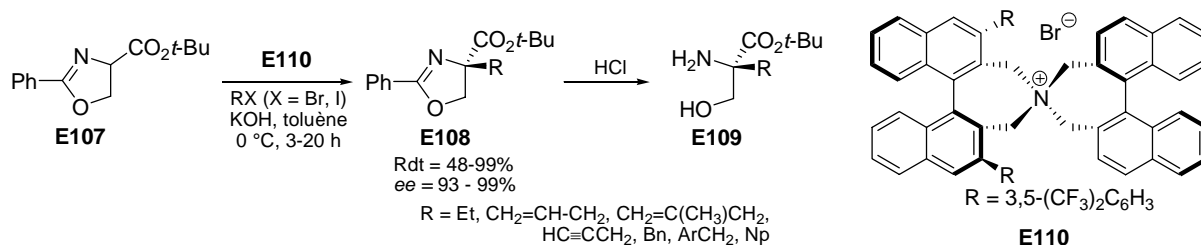
²⁴⁶ Pour les revues sur la synthèse des aminoacides par la catalyse à transfert de phase, voir (a) Maruoka, K., Ooi, T. *Chem. Rev.* **2003**, *108*, 475. (b) O'Donnell, M. J. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 506. (c) Lygo, B. Andrews, B. I. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 518.

alkylation d'un énolate d' α -aminoacide dérivé de bases de Schiff en présence d'une base inorganique dans un solvant organique.

Le groupe de Maruoka a étudié une double alkylation énantiosélective sur l'imine **E104**, catalysée par un bromure d'ammonium quaternaire **E106** (Schéma 5-29).²⁴⁷ Le traitement initial d'une solution de l'imine **E104** et **E106** (1 mol%) avec le bromure d'allyle (1 éq.) et CsOH.H₂O (5 éq.) à 0 °C pendant 3,5 h, puis avec le bromure d'isobutényle ou de propargyle résulte en la formation des produits de double alkylation **E105** avec des rendements moyens (Rdt = 58-60%) mais d'excellents excès énantiomériques. Dans cette double alkylation, l'inversion de l'ordre d'addition des agents alkylants provoque l'inversion de la configuration absolue du stéréocentre quaternaire formé.



Le groupe de Park a montré que le sel d'ammonium quaternaire **E110** peut être utilisé comme catalyseur pour la synthèse de dérivés α -alkylés **E109** de la sérine (Schéma 5-30).²⁴⁸ L'utilisation de l'oxazoline **E107** est justifiée pour deux raisons : (i) activation du proton en α par la fonction ester *t*-butyle (ii) protection du groupement hydroxy de la chaîne latérale. De bons rendements (> 85%) de **E108** ont été obtenus pour une majorité d'agents alkylants avec une énantiosélectivité excellente en général.



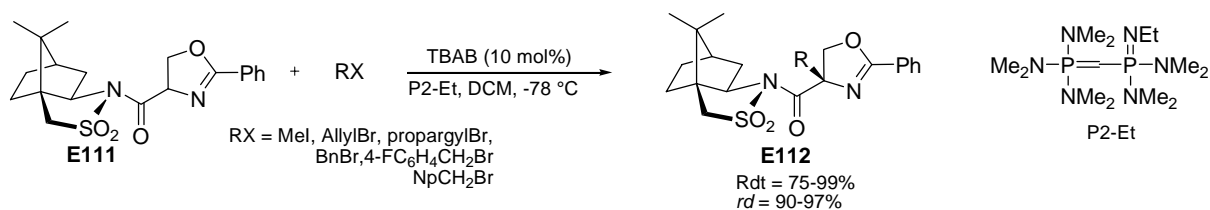
1.2.8.2. Voie diastéréosélective

Une méthode de synthèse diastéréosélective des α -sérines α -substituées par alkylation catalytique par transfert de phase a été développée (Schéma 5-31 et Schéma 5-32).²⁴⁹ Dans cette méthode, le 2-phényl-2-oxazoline-4-carboxylate **E111** est utilisé comme produit de départ. Les bases de Schwesinger comme P2-Et peuvent donner les produits alkylés **E112** avec des agents alkylants puissants avec de bons rendements et d'excellentes diastéréosélectivités (*rd* = 90-97%) (Schéma 5-31).

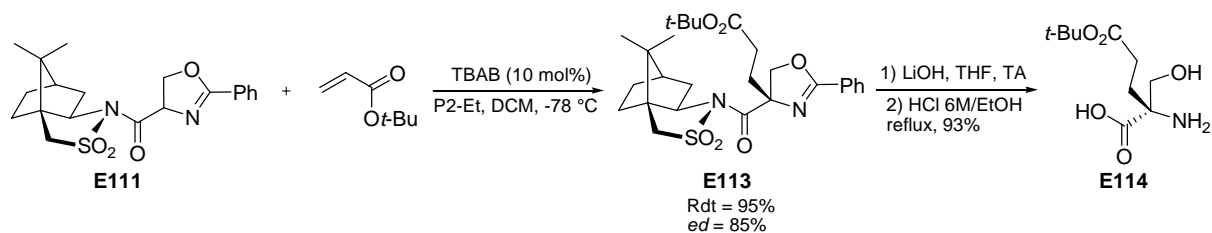
²⁴⁷ Ooi, T. ; Takeuchi, M. ; Kameda, M. ; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5228.

²⁴⁸ Jew, S. S. ; Lee, Y. J. ; Lee, J. ; Kang, M. J. ; Jeong, B. S. ; Lee, J. H. ; Yoo, M. S. ; Kim, M. J. ; Choi, S. Ku, J. M. ; Park, H. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 579.

²⁴⁹ Lee, J. ; Lee, Y. I. ; Kang, M. J. ; Lee, Y. J. ; Jeong, B. S. ; Lee, J. H. ; Kim, M. J. ; Choi, J. Y. ; Ku, J. M. ; Park, H. G. ; Jew, S. S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4158.

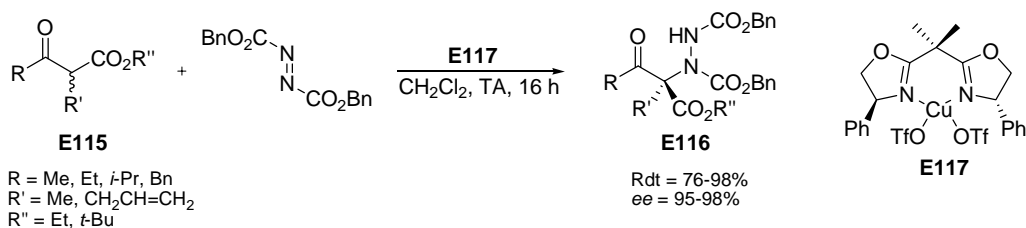


Les conditions optimales sont ensuite appliquées avec succès à la réaction de Michael pour la synthèse du glutamate **E114** (Schéma 5-32). L'addition de Michael du sultame **E111** sur l'acrylate de *t*-butyle dans CH_2Cl_2 à -78°C suivie d'une hydrolyse fournit l'adduit **E113** avec un rendement de 88% et un *ee* de 85%.



1.2.9. Amination électrophile des composés carbonylés α -branchés

De nombreux électrophiles azotés (azodicarboxylates, composés nitroso, oxaziridines, sulfonyloxycarbamates, azotures de sulfonyle) ont été utilisés pour l' α -amination asymétrique de composés carbonylés. Pourtant, un faible nombre de travaux est dédié à l'utilisation des substrats α -branchés pour accéder aux AAD. Le groupe de Jørgensen a reporté l'utilisation du complexe Cu(II)-Box **E117** dans la réaction entre les α -alkyl- β -cétoesters **E115** et les azodicarboxylates de diéthyle ou de dibenzyle pour conduire aux adduits **E116** avec d'excellents rendements et excès énantiomériques (Schéma 5-33).²⁵⁰



1.2.10. Autres méthodes

La synthèse de l'acide 2-hydroxyméthylglutamique peut être réalisée *via* la réaction d'aldolisation. Le produit de départ de cette réaction est préparé en trois étapes en partant du pyrrole **E118** par une séquence de (i) Friedel-Craft avec CH_2O (ii) protection de la fonction d'alcool formée (iii) ré-aromatisation. Le produit **E119** ainsi obtenu est mis en réaction d'aldolisation avec l'acétone du L-glycéraldéhyde pour former les produits attendus **E120** dans un rapport **E120a** : **E120b** = 78 : 22. La séparation des diastéréomères ne s'effectue qu'après réduction de la liaison $\text{C}=\text{C}$ endocyclique. Le valérolactame **E121** obtenu est déprotégé en présence de CeCl_3 et d'acide oxalique.

²⁵⁰ Marigo, M. Juhl, K. ; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 1367.

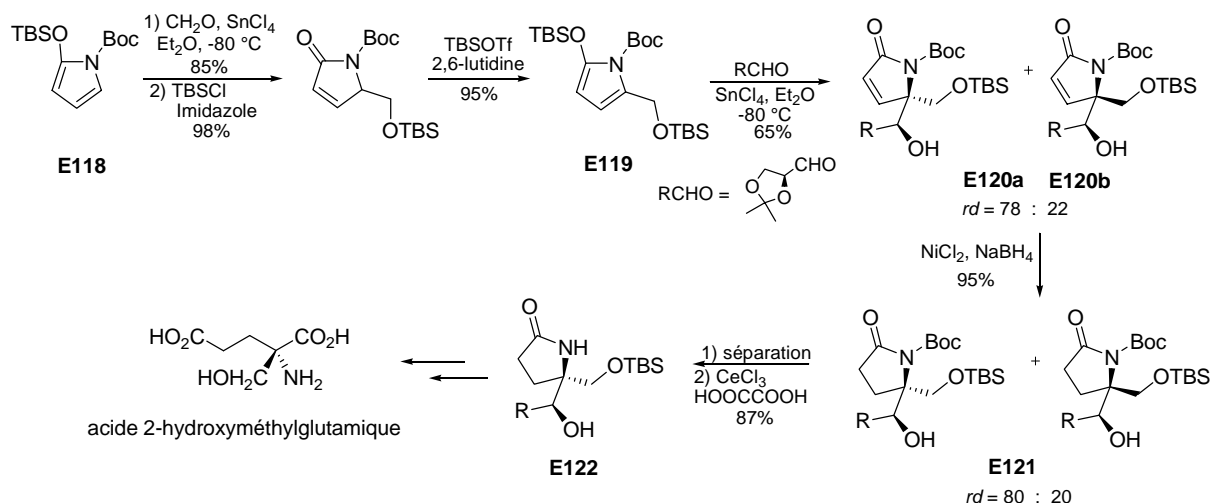


Schéma 5-34

1.2.11. Bilan

L'alkylation ou l'aldolisation des énolates chiraux assure une approche diastéréosélective et permet l'obtention des produits hautement fonctionnalisés, mais le choix de la base ou les conditions réactionnelles sont problématiques. De plus, l'utilisation de base forte empêche l'application de cette stratégie à des substrats instables en milieu basique. La version asymétrique consistant en l'addition sur des imines (réactions de Mannich et de Strecker) semble une méthode très prometteuse. La réaction catalysée par des agents de transfert de phase fournit des dérivés d'AAD avec de bons rendements et énantio/diastéréopuretés mais les sels d'ammonium ne sont pas toujours facilement accessibles. La formation du centre quaternaire par substitution allylique énantiosélective catalysée au palladium est une réaction importante qui représente une nouvelle tendance en la synthèse asymétrique catalytique.

1.3. Nitrones par addition nucléophile d'hydroxylamines sur des alcynes

L'addition nucléophile d'une *N*-alkylhydroxylamine sur la triple liaison activée par les groupements électroattracteurs semble une méthode prometteuse de préparation de nitrones (Schéma 5-35). Les exemples de cette réaction dans la littérature sont pourtant assez rares.

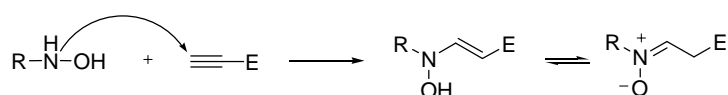


Schéma 5-35

1.3.1. Addition nucléophile de *N*-hydroxylamines sur des acétylènedicarboxylates

La réaction entre la *N*-phénylhydroxylamine et l'acétylènedicarboxylate de méthyle a été reportée en 1956 pour donner non pas la nitronne mais deux adduits 2 : 2 et 1 : 2 dont la structure est décrite dans le Schéma 5-36.²⁵¹

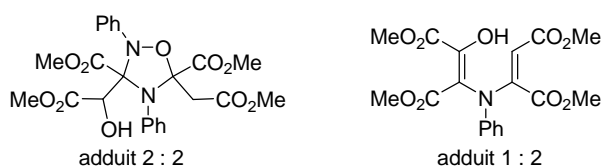


Schéma 5-36

²⁵¹ Huntress, E. H. ; Leslie, T. E. ; Hearon, W. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 419. (b) Agosta, W. C. *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 1725.

Dans une publication parue en 1961, Winterfeldt a montré que l'addition de la *N,N*-diéthylhydroxylamine sur l'acétylènedicarboxylate de méthyle peut conduire à la nitrone **E122** via une élimination de Cope.²⁵²

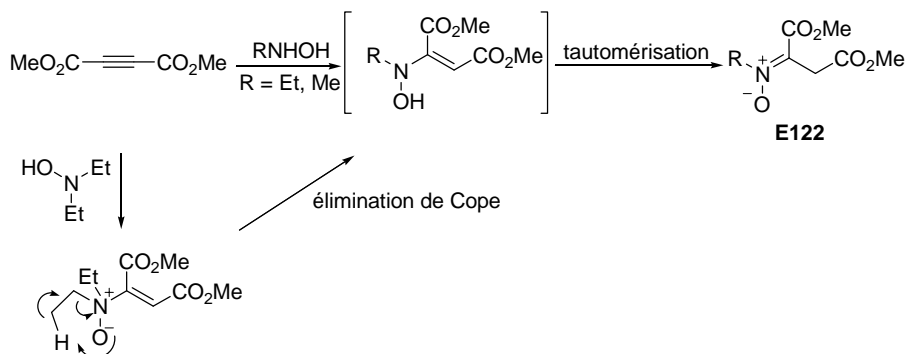


Schéma 5-37

Ce type de nitrone peut être préparé plus directement par simple addition de la *N*-alkylhydroxylamine correspondante sur l'acétylènedicarboxylate de diméthyle (DMAD). Une fois obtenue, la nitrone *N*-méthylée **E123** est engagée dans la cycloaddition avec le DMAD (Schéma 5-38). A 0 °C, cette réaction donne l'isoxazoline **E124** tandis qu'à 80 °C, le produit obtenu est la cétone **E126**. En chauffant l'adduit **E124**, les auteurs ont observé la formation de la cétone **E126** via intermédiaire **E125**.

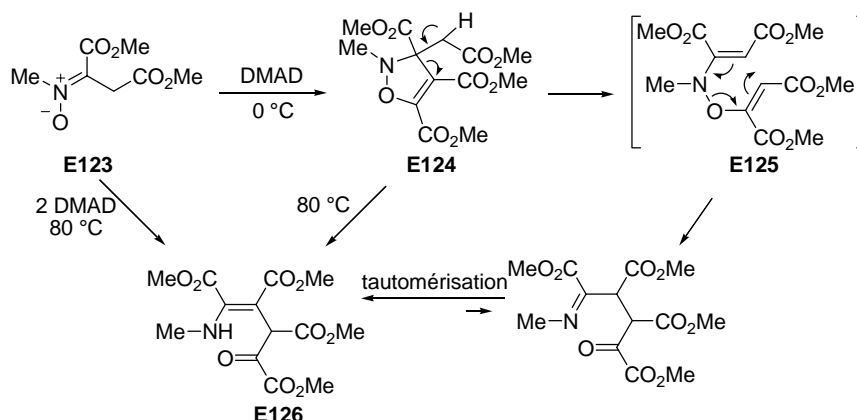


Schéma 5-38

Cette famille de nitrones est restée dans l'oubli un certain temps. Il faut attendre jusqu'à 1998 pour que le premier exemple de cycloaddition 1,3-dipolaire de la nitrone **E123** avec un alcène soit rapporté. Il s'agit d'une réaction avec le tridéc-1-ène pour conduire à l'isoxazolidine **E127** (Schéma 5-39).²⁵³ Les auteurs ne se sont pas intéressés à la stéréochimie du produit formé. Celui-ci est transformé en ène-lactone **E129** par une séquence : hydrogénéolyse/lactonisation/quaternarisation/élimination d'Hofmann.

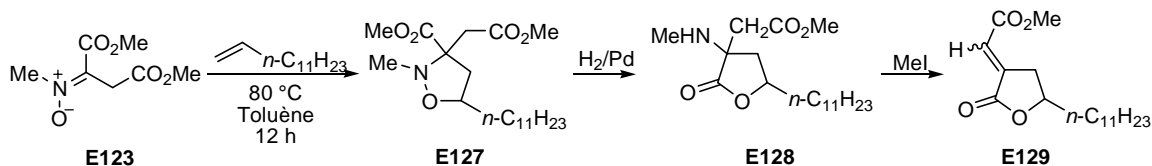


Schéma 5-39

²⁵² Winterfeldt, E. ; Krohn, W. ; Stracke, H. U. *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 2346.

²⁵³ Chiacchio, U. ; Piperno, A. ; Rescifina, A. ; Romeo, G. ; Uccella, N. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5695.

Dès lors, aucune étude n'a été menée pour valoriser ce type de nitrone, alors que celui-ci pourrait être un candidat intéressant pour la synthèse *via* cycloaddition [3+2] de produits possédant un centre quaternaire porteur d'une fonction amine protégée et de trois substituants différemment fonctionnalisés.

1.3.2. Addition nucléophile de *N*-hydroxylamines sur des alcynes

Le groupe de Padwa a mené une étude sur la cycloaddition de nitrones issues de la réaction entre acétylènes électroappauvris et *N*-hydroxylamines.²⁵⁴ La réaction entre PhNHOH et l'ester propargylique **E130** conduit à l'isoxazolidine **E132** *via* la nitrone **E131** sous la forme d'un diastéréoisomère unique (Schéma 5-40).

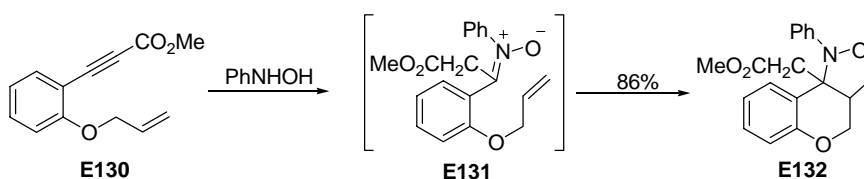


Schéma 5-40

La réaction entre la *N*-méthylhydroxylamine (1 éq.) et le propiolate de méthyle (2 éq.) à température ambiante conduit à l'isoxazoline **E135** *via* l'intermédiaire **E134** tandis qu'à 80 °C, le pyrrole **E133** devient le produit majoritaire. Le pyrrole **E133** peut être obtenu par thermolyse de l'adduit **E135** (pendant 12h) (Schéma 5-41).

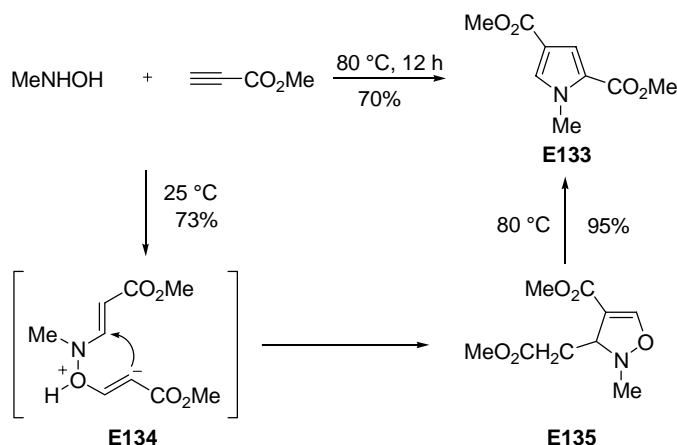


Schéma 5-41

Selon les conditions réactionnelles, la réaction entre MeNHOH et la cétone **E136** conduit à différents produits (Schéma 5-42). En présence de Na₂SO₄ comme piègeur d'eau, la nitrone **E139** est obtenue sous la forme d'un mélange de deux isomères *Z* et *E*. La cycloaddition intramoléculaire de la nitrone **E139** ne peut pas avoir lieu même en conditions poussées car, en présence de la triple liaison, les deux parties dipôle et dipolarophile ne peuvent pas adopter une conformation favorable. En revanche, sans élimination de l'eau formée, la même réaction conduit au mélange *cis-trans* de la *N*-hydroxylénamine **E137**. Cet intermédiaire se transforme en adduit **E140** *via* la nitrone **E138** en chauffant au reflux de benzène.

²⁵⁴ Padwa, Albert ; Wong, George S. K. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3125.

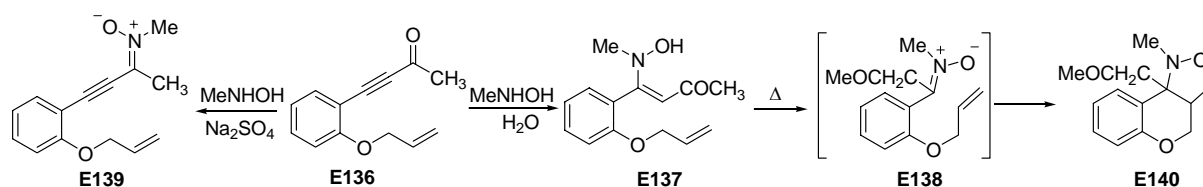


Schéma 5-42

En chauffant le diyne **E141** avec PhNHOH, l'adduit **E142** est formé par une séquence d'addition nucléophile/cycloaddition/rupture homolytique de la liaison N-O/recyclisation (Schéma 5-43).

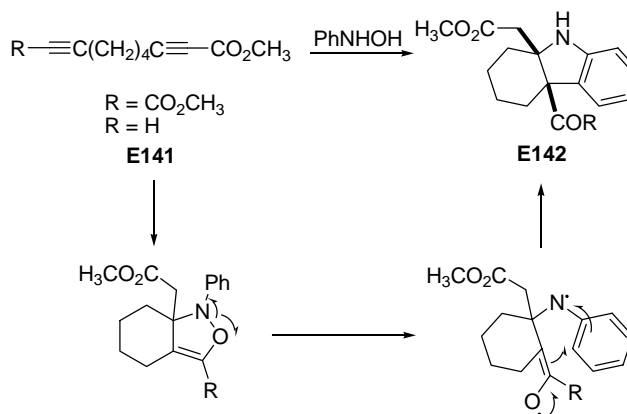


Schéma 5-43

1.4. Bilan et objectifs

L'étude bibliographique ci-dessus montre qu'il existe dans la littérature certaines méthodes intéressantes pour accéder asymétriquement aux AAD par deux chaînes fonctionnelles différentes (Figure 5-1). Dans la très grande majorité des cas, les structures obtenues sont des dérivés d' α -amino malonates ($n = 0, m = 1$: acide α -hydroxyméthylaspartique et dérivés ; $n = 0, m = 2$: acide α -hydroxyméthylglutamique et dérivés). En revanche, l'accès à leurs homologues ($m = n = 1$), qui constituent les cibles de ce présent travail, est très peu décrit (un seul exemple en 7 étapes à partir du tryptophane). De plus, l'accès à leurs précurseurs potentiels se limite à 2 exemples^{224,234} dont les transformations ultérieures peuvent s'avérer problématiques.

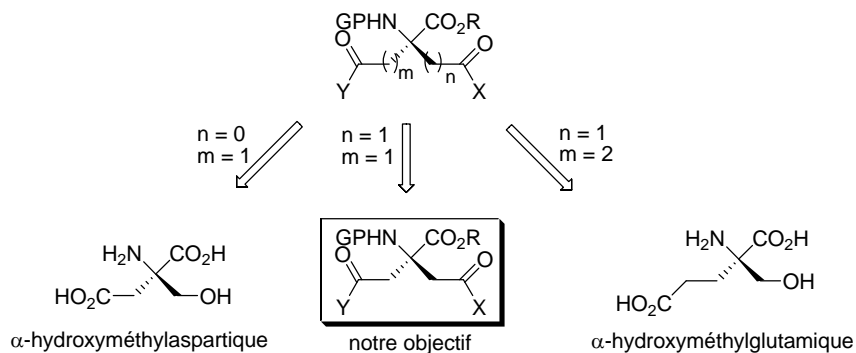


Figure 5-1

De façon très surprenante, il n'existe cependant pas de méthode pour former de façon asymétrique un centre quaternaire stéréogène *via* la cycloaddition 1,3-dipolaire de nitrones α,α -disubstituées. La formation de la nitronne par l'addition nucléophile d'une *N*-alkylhydroxylamine sur un alcyne se limite en quelques exemples. Bien que les nitrones aspartiques aient été

synthétisées par cette voie, les auteurs ne se sont pas intéressés à leur utilisation comme précurseurs pour la création du centre quaternaire stéréogène (Schéma 5-44).^{252,253}

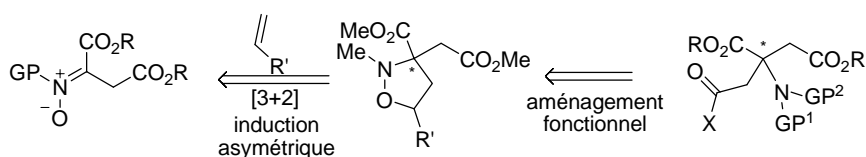


Schéma 5-44

Cette approche va constituer notre objectif principal pour ce dernier chapitre.

2. NOS TRAVAUX

2.1. Conception de nouvelles nitrones aspartiques

Notre objectif pour ce chapitre est de concevoir un nouveau type de nitrones α,α -disubstituées permettant la création *via* cycloaddition de nouveaux centres quaternaires stéréogènes porteurs d'un atome d'azote. Voici certains critères souhaitables pour ce type de nitrones (Schéma 5-45) :

- i) Le groupement alkyle R sur l'azote serait un groupement protecteur efficace
- ii) Les fonctions portées par les deux chaînes α latérales pourraient être discriminables par leur degré d'oxydation et leur mode de déprotection. La protection devrait être également orthogonale à celle de l'atome de l'azote.
- iii) Le contrôle de la configuration de la double liaison est souhaitable. Si une nitrone configurationnellement flexible est mise en cycloaddition [3+2] avec un alcène, un mélange de d'adduits sera obtenu même si le contrôle facial et/ou *endo-exo* est parfaitement maîtrisé.
- iv) L'induction asymétrique serait possible en utilisant R, R¹, R² comme vecteur de chiralité
- v) La préparation serait facile, partant de produits commerciaux le cas échéant.
- vi) Une réactivité acceptable vis-à-vis des dipolarophiles est indispensable.

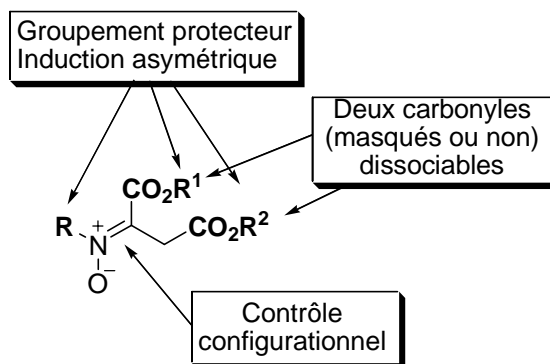


Schéma 5-45

Les deux nitrones préparées par le groupe de Winterfeldt portent soit un groupement N-méthyle soit un groupement N-éthyle. Ces deux groupements ne peuvent jouer le rôle d'un groupement protecteur. En revanche, l'utilisation des *N*-benzylhydroxylamines permettrait l'obtention des nitrones *N*-benzylées dont le groupement *N*-benzylé, robuste peut aisément être hydrogénéolysé tout en respectant la multifonctionnalité de la molécule. En adaptant la méthode de préparation de Winterfeldt, nous avons pu accéder facilement aux nitrones de type **13** (Tableau 5-1).

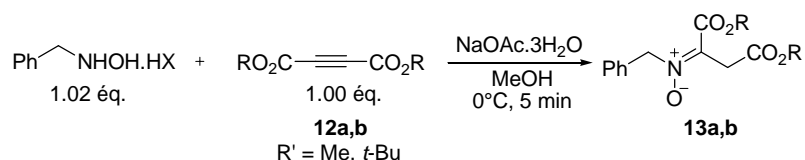
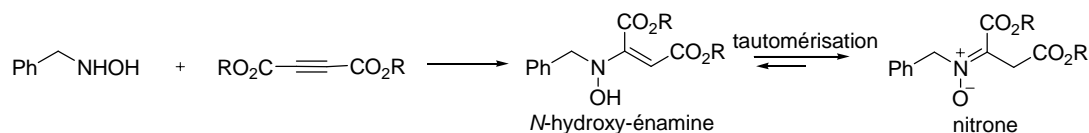


Tableau 5-1

entr\u00e9e	alcyne	R'	nitrone	Rdt (%)
1	12a	Me	13a	95
2	12b	<i>t</i> -Bu	13b	97

L'addition de la *N*-benzylhydroxylamine sur les ac\u00e9tyl\u00e8nedicarboxylates de dialcyle **12a,b** s'av\u00e8re \u00eatre une r\u00e9action rapide (seulement apr\u00e8s 5 min de contact) \u00e0 0 \u00b0C et conduit aux nitrones attendues avec des rendements quasi-quantitatifs. La pr\u00e9sence de NaOAc a pour but de tamponner le milieu r\u00e9actionnel. Du point de vue m\u00e9canistique, la premi\u00e8re \u00e9tape est l'addition de Michael de la *N*-benzylhydroxylamine sur la triple liaison de **12a,b** (Sch\u00e9ma 5-46). Cet interm\u00e9diaire peu stable se tautom\u00e9rise en nitrone. Un l\u00e9ger exc\u00e8s de la *N*-hydroxylamine suffit \u00e0 \u00e9viter la cycloaddition non souhaitable entre la nitrone et l'ac\u00e9tyl\u00e8nedicarboxylate. Cette quantit\u00e9 exc\u00e9dentaire peut \u00eatre en suite retir\u00e9e facilement lors du lavage aqueux de la solution brute dans le dichlorom\u00e9thane.

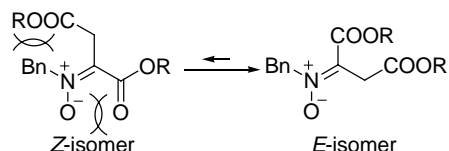


Sch\u00e9ma 5-46

Quand une solution de la nitrone **13a** dans le tolu\u00e8ne est chauff\u00e9e sous argon pendant 3 jours \u00e0 110 \u00b0C, aucune d\u00e9composition n'est d\u00e9tect\u00e9e.

Fait remarquable, le spectre RMN ^1H et ^{13}C dans CDCl_3 montre que ce type de nitrone existe sous la forme d'un isom\u00e8re unique quelque soit la nature du groupement alkyle des fonctions ester : le spectre RMN montre en effet un seul syst\u00e8me de quatre singulets pour les protons non aromatiques.

En comparant la stabilit\u00e9 relative des deux isom\u00e8res *Z* et *E* de la nitrone, nous supposons que l'isom\u00e8re *E* est plus stable que l'isom\u00e8re *Z*. Effectivement, l'isom\u00e8re *Z* rencontre deux interactions d\u00e9favorables : l'interaction st\u00e9rique entre le *N*-benzyl et le CH_2COOR , et la r\u00e9pulsion entre deux atomes d'oxyg\u00e8ne charg\u00e9s n\u00e9gativement du groupement nitrone et 1-carboxylate (Sch\u00e9ma 5-47). Au contraire, l'isom\u00e8re *E* semble \u00eatre plus stable puisque sa structure permet de minimiser ces deux interactions d\u00e9favorables.



Sch\u00e9ma 5-47

Les exp\u00e9riences RMN NOESY ne montrant aucune tache de cor\u00e9lation entre CH_2^{Bn} et $\text{CH}_2^{\text{CO}_2\text{R}}$ confirment cette hypoth\u00e8se.

2.2. Cycloaddition 1,3-dipolaire de nitrones aspartiques vis-à-vis des alcènes

Disposant des nitrones **13a,b**, nous avons étudié leurs comportement vis-à-vis des alcènes.

2.2.1. Etude de la réactivité

Nous avons exploré une large gamme d'alcènes, y compris les alcènes simples (**14a-b**), fonctionnalisés (**14c-e**), électro-appauvris (**14f-g**) et électro-enrichis (**14h-j**). Les résultats de cycloaddition sont présentés dans le Tableau 5-2.

Dans la plupart des cas, la cycloaddition des nitrones **13a,b** présente une régiosélectivité totale et fournit les isoxazolidines **15** attendues avec de bons rendements (sauf pour **15b,m**). Le temps de réaction varie considérablement selon le substrat. En général, les dipolarophiles électro-appauvris **14f-g** réagissent le plus rapidement, les conversions étant totales après seulement quelques heures à 80 °C (Entrées 6-7). L'alcène simple **14a** et les alcènes électro-enrichis **14h-j** réagissent nettement plus lentement (Entrées 8-10, Tableau 5-2). L'alcool allylique **14c** donnant lieu à une conversion totale après seulement 10 h à 80 °C (Entrée 3), se montre plus réactif que son acétate **14d** (Entrée 4) ou son homologue **14e** (Entrée 5). Ceci peut être expliqué par une formation de la liaison hydrogène entre le groupement OH de **14c** et les atomes d'oxygène de **13a** lors de l'état de transition ce qui peut réduire l'énergie d'activation. Quand le groupement OH se situe plus loin du site réactionnel, cette assistance serait moins efficace (cas de **14e**). La cycloaddition avec les alcènes cycliques **14b,k** n'a pas lieu, probablement à cause de l'encombrement stérique (Entrées 2 et 13).

La diastéréosélectivité est modérée dans la plupart des cas mais de façon intéressante, très élevée dans le cas des éthers vinyliques **14i,j** (Entrées 9-12). Les adduits correspondants sont obtenus sous la forme d'un mélange dans un rapport diastéréomérique entre 92 : 8 et 98 : 2. Ces adduits présentent majoritairement une relation *trans* entre la fonction CO₂R et la fonction OAlkyle.

La configuration relative des adduits majoritaires est déterminée à partir des données spectroscopiques de RMN, y compris les spectres COSY et NOESY, comme le montre le Schéma 5-48 pour le composé **15i**. En plus de la présence de trois taches de corrélation de NOESY (entre H-5 et H-4 β , entre H-4 α et H-1, entre H-4 α et H-2), l'absence de taches de corrélation entre H-5 et H-4 β , entre H-4 β et H-2 permet de déduire sans ambiguïté la relation *trans* entre la fonction éthoxy et la fonction carbonyloxyméthyl dans l'adduit majoritaire **15i**.

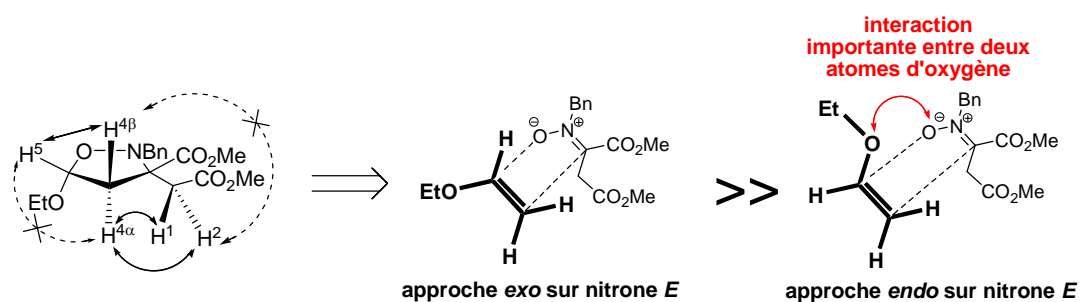


Schéma 5-48

Normalement, dans ce type de réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire, l'approche *exo* est plus favorable que l'approche *endo* parce que la première peut éviter les interactions stériques entre le dipôle et le dipolarophile. Cependant, s'il y a d'autres types d'interactions qui peuvent favoriser l'approche *endo*, le cours stéréochimique de la réaction peut changer profondément.

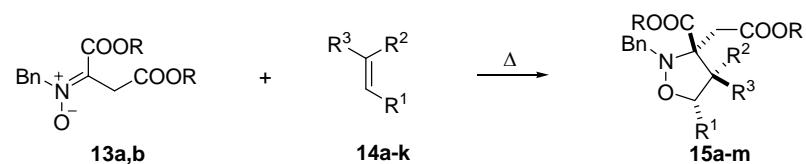


Schéma 5-49

Tableau 5-2

entrée	nitronne	R	alcène	R ¹	R ²	R ³	nombre d'éq d'alcène/ conditions	adduit	rapport diastéréomérique	Rdt (%)
1	13a	Me	14a	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	H	H	10/ toluène, 110 °C, 76 h	15a	73 : 27	95
2	13a	Me	14b	-CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂ -	H	H	10/ toluène, 110 °C, 120 h	15b	-	0
3	13a	Me	14c	CH ₂ OH	H	H	10/ 80 °C, 10 h	15c	50 : 50	97
4	13a	Me	14d	CH ₂ OAc	H	H	10/ 80 °C, 48 h	15d	63 : 37	96
5	13a	Me	14e	(CH ₂) ₂ OH	H	H	10/ 100 °C, 72 h	15e	62 : 38	93
6	13a	Me	14f	COOMe	H	H	10/ 80 °C, 16 h	15f	52 : 48	96
7	13a	Me	14g	COOEt	H	COOEt	2/ 80 °C, 4 h	15g	72 : 28	97
8	13a	Me	14h	OAc	H	H	2/ 80 °C, 48 h	15h	80 : 20	89
9	13a	Me	14i	OEt	H	H	10/ 80 °C, 72 h	15i	92 : 8	95
10	13a	Me	14j	O- <i>t</i> -Bu	H	H	3/ 80 °C, 72 h	15j	>98 : 2>	92
11	13b	<i>t</i> -Bu	14i	OEt	H	H	10/ 80 °C, 72 h	15k	95 : 5	99
12	13b	<i>t</i> -Bu	14j	O- <i>t</i> -Bu	H	H	3/ 80 °C, 72 h	15l	>98 : 2>	99
13	13a	Me	14k	-O(CH ₂) ₂ CH ₂ -	H	H	10, 90 °C, 120 h	15m	-	0

Si on suppose que la nitrone réagit en cycloaddition sous la forme *E* la plus stable, la formation majoritaire du diastéréomère *trans* devrait être issue d'une approche *exo*. Dans le cas des éthers vinyliques, comme le montre le Schéma 5-48, l'approche *endo* rencontre une interaction défavorable considérable entre les doublets de l'oxygène de l'éther vinylique et ceux de l'oxygène de la nitrone. Ce type d'interaction existe également dans le cas où l'acétate de vinyle est utilisé comme dipolarophile. Cependant, la répulsion est atténuée dans ce cas parce que le doublet de l'oxygène est engagé dans la résonance avec le groupement acétyle. De ce fait, la sélectivité *trans* est moins bonne que celle observée dans le cas des éthers vinyliques.

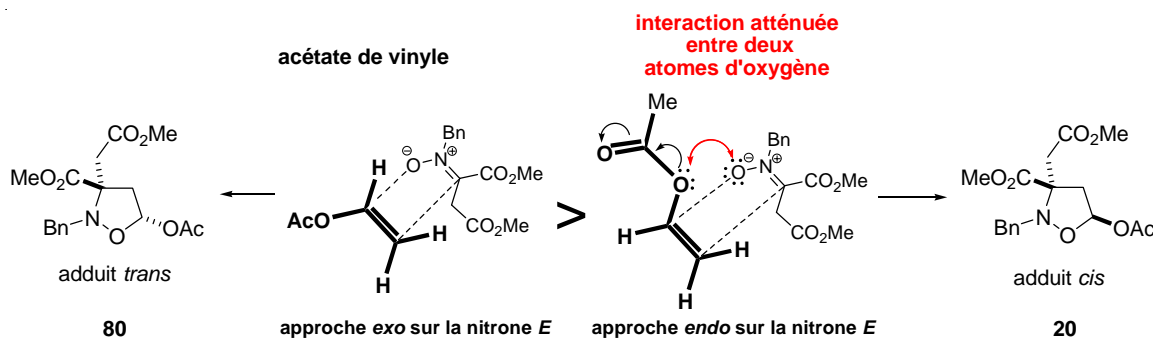


Schéma 5-50

Le degré de stéréocontrôle (*trans*) observé pour les adduits **15i-1** est remarquablement plus élevé que tous les autres stéréocontrôles (*trans* ou *cis*) décrits dans la littérature en cycloaddition [3+2] thermique ou acido-catalysée entre des éthers vinyliques et des nitrones acycliques activées. Fait remarquable, ce degré de stéréocontrôle est comparable à ceux obtenus avec les nitrones à géométrie *E* fixée par un cycle.²⁵⁵

Dans le cas particulier où l'alcool allylique est utilisé comme dipolarophile, l'activation par formation d'une liaison hydrogène intermoléculaire entre le proton alcoolique et l'oxygène de la nitrone n'est possible qu'en approche *endo*. Ceci pourrait avoir pour effet de niveler la distribution stéréochimique de la réaction (dr = 50 : 50).

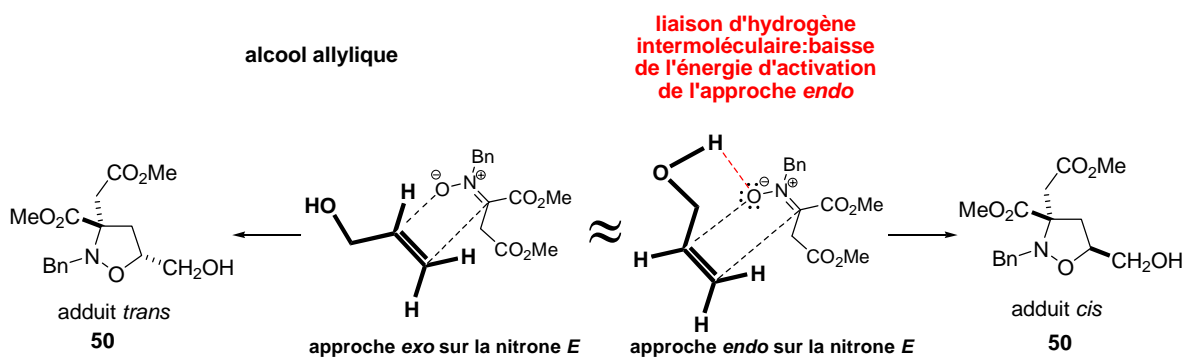
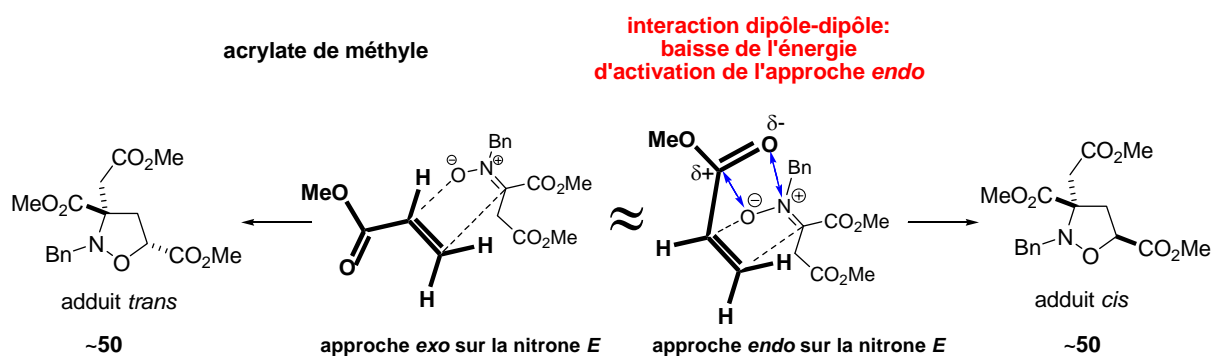


Schéma 5-51

Lorsque l'acrylate de méthyle est engagé dans la cycloaddition, les isoxazolidines obtenues sont 5-substituées (entrée 6), ce qui est contraire à la régiosélectivité en général observée avec ce type de dipolarophile. Effectivement, la formation des isoxazolidines 4-substituées est fortement défavorisée en raison des interactions stériques entre les deux chaînes en α de la nitrone et la fonction ester de l'acrylate. Comme le montre le Schéma 5-52, parmi les deux approches

²⁵⁵ Pour certains exemples de ce type de cycloaddition, voir (a) Jensen, K. B. ; Hazell, R. G. ; Jorgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2353. (b) Tamura, O. ; Gotanda, K. ; Terashima, R. ; Kikuchi, M. ; Miyawaki, T. ; Sakamoto, M. *Chem. Commun.* **1996**, 1861.

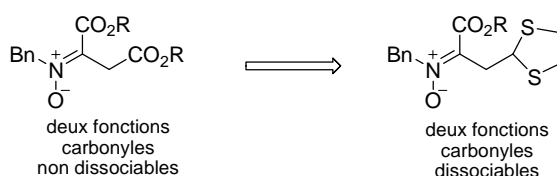
conduisant aux adduits 5-substitués, seule l'approche *endo* peut adopter la position permettant une interaction dipôle-dipôle favorable entre le carbonyle de l'acrylate et la nitrone. Cette interaction pourrait diminuer l'énergie d'activation dans l'approche *endo*, et expliquer un nivellement du rapport diastéréomérique (~50/50).



Il est à noter enfin que de manière singulière, les essais de cycloaddition dipolaire (thermique, acido-catalysée) entre les nitrones aspartiques **13a** et la *N*-vinyl-oxazolidinones **4a** n'ont pas donné de résultat probant. En effet, les adduits sont formés avec de faibles conversions et contaminés par les produits de dégradation.

2.2.2. Extension de l'étude à une nitrone aspartique « carboxy-différenciée »

La stratégie décrite ci-dessus en vue de la synthèse d'AAD substitués par deux chaînes différemment fonctionnalisées *via* cycloaddition 1,3-dipolaire de nitrones aspartiques semble très intéressante. La présence de deux fonctions ester identiques peut toutefois engendrer des difficultés si l'on veut transformer sélectivement l'une d'entre elles. Ces difficultés pourraient être contournées si l'on utilise une nitrone aspartique possédant deux fonctions carbonyle (masquées ou non) chimiquement différenciées. Si la fonction ester conjuguée doit être préservée pour assurer le caractère électro-appauvri de la nitrone, la chaîne $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}$ peut être dérivatisée sans perturber sensiblement la nature électronique du dipôle (Schéma 5-53).



Nous avons envisagé en premier lieu un groupement aldéhyde masqué sous la forme de dithiane par les raisons suivantes :

- (i) l'aldéhyde est une fonction relativement difficile à introduire dans la molécule finale mais très utile pour des aménagements ultérieurs.
- (ii) le dithiane est une protection robuste de l'aldéhyde en même temps facile à déprotéger (par Ag(I), Cu(II), Hg(II), I₂, iode hypervalent, CAN) ou à transformer en alcane (Ni Raney).²⁵⁶
- (iii) la formation de l'anion de dithiane peut-être favorablement envisagée et accroît le potentiel synthétique des futurs adduits par umpolung.

²⁵⁶ Green, T. W. ; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, New York, **1999**.

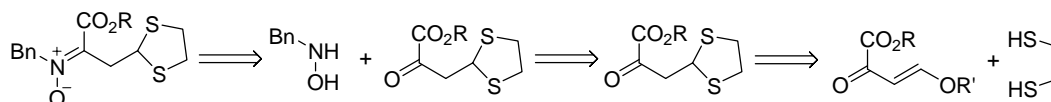


Schéma 5-54

Le schéma rétrosynthétique montre que ce type de nitrone pourrait être préparé par condensation de la *N*-benzylhydroxylamine avec la cétone correspondante (Schéma 5-55). Cette cétone pourrait être synthétisée en une étape partant de l'alkoxy-2-oxobut-3-énoate d'alkyle par condensation avec l'éthane-1,2-dithiol. Les alcoxy-2-oxobut-3-énoates d'alkyle préparables à grande échelle²⁵⁷ sont largement utilisés comme hétérodiènes en cycloaddition de Diels-Alder.

La condensation de l'énone **16a** avec l'éthane-1,2-dithiol est effectuée dans le toluène en présence d'APTS (5%) comme catalyseur (Schéma 5-55). Juste après addition de l'éthane-1,2-dithiol dans le mélange réactionnel, un précipité cristallin blanc se forme instantanément. L'analyse (¹H, ¹³C RMN, HRMS) de ce produit intermédiaire instable montre qu'il s'agit d'une addition de l'éthane-1,2-dithiol/élimination de l'éthanol sur l'énone **16a**. Ce produit **16b** présente une géométrie *Z* de la double liaison ($J = 10,4$ Hz). La cyclisation ne peut être réalisée qu'après un chauffage à 50 °C pendant 3 h et conduit au produit attendu **16c** avec un rendement de 98%.

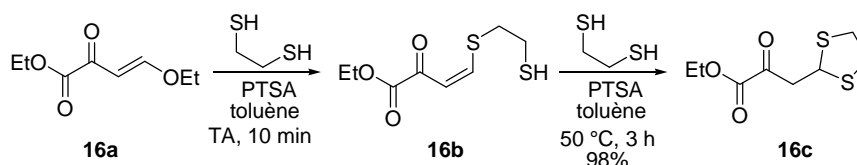


Schéma 5-55

La condensation de l'énone **16c** avec la *N*-benzylhydroxylamine a été étudiée dans les conditions mises au point précédemment pour la synthèse de la nitrone ester **5a**. Dans ces conditions, cette condensation est plus lente qu'avec un aldéhyde (16 h vs 3 h) sans doute en raison d'un encombrement stérique plus important (Schéma 5-56). La nitrone **13c** est néanmoins obtenue avec d'excellents rendements sous la forme d'une huile jaune pâle.

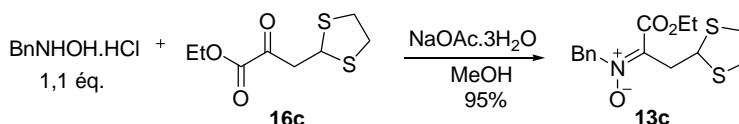


Schéma 5-56

Comme dans le cas des nitrones aspartiques **13a,b**, la nitrone **13c** existe sous la forme unique *E* comme le montre le spectre RMN.

Une étude de cycloaddition a été ensuite menée avec une large gamme de dipolarophiles ayant donné de bons résultats en réactivité avec les nitrones aspartiques. Les résultats sont présentés dans le Tableau 5-3. Dans tous les cas, les adduits sont obtenus avec une totale régiosélectivité et des rendements élevés. La stéréosélectivité est moyenne dans la plupart des cas mais à nouveau excellente dans le cas des éthers vinyliques **14i,j**. Dans ces deux cas (entrées 8 et 9), la géométrie *trans* des adduits majoritaires est déterminée sans ambiguïté par expériences RMN NOESY. Cette géométrie *trans* suppose que l'approche favorable des éthers vinyliques est l'approche *exo* sur la nitrone en configuration *E*. Les arguments avancés pour les réactions mettant en jeu les nitrones aspartiques restent valables dans le cas de cette nitrone dithiane.

²⁵⁷ (a) Tietze, L. F. ; Meier, H. ; Voss, E. *Synthesis* **1988**, 274. (b) Dujardin, G. ; Rossignol, S. ; Brown, E. *Synthesis* **1998**, 5, 763 (c) Evans, D. A. ; Johnson, J. S. ; Olhava, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 1635.

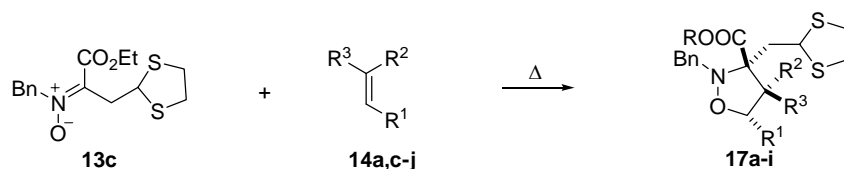


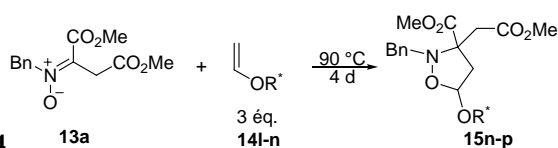
Tableau 5-3

entrée	alcène	R ¹	R ²	R ³	éq de 14 /conditions	adduit	rd	Rdt (%)
1	14a	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	H	H	10/ toluène, 110 °C, 76 h	17a	75 : 25	95
2	14c	CH ₂ OH	H	H	10/ 80 °C, 10 h	17b	61 : 39	93
3	14d	CH ₂ OAc	H	H	10/ 80 °C, 48 h	17c	64 : 36	95
4	14e	(CH ₂) ₂ OH	H	H	10/ 100 °C, 72 h	17d	63 : 37	93
5	14f	COOMe	H	H	10/ 80 °C, 16 h	17e	62 : 38	88
6	14g	CO ₂ Et	H	CO ₂ Et	2/ 80 °C, 4 h	17f	71 : 27	92
7	14h	OAc	H	H	2/ 80 °C, 48 h	17g	81 : 19	90
8	14i	OEt	H	H	10/ 80 °C, 72 h	17h	92 : 8	91
9	14j	O- <i>t</i> -Bu	H	H	3/ 80 °C, 72 h	17i	>98 : 2>	89

2.2.3. Extension asymétrique mettant en jeu des éthers vinyliques chiraux et des nitrones aspartiques achirales

Encouragés par le cours stéréochimique favorable (sélectivité *exo* très élevée), nous avons examiné la possibilité d'extension asymétrique (sélectivité diastéréofaciale) de ce type de cycloaddition. Cette réaction pourrait représenter le point de départ d'une méthodologie efficace pour accéder à des dérivés hautement fonctionnalisés porteurs d'un centre stéréogène quaternaire dont la configuration absolue serait contrôlée.

Les éthers vinyliques chiraux testés dérivés du (-)-menthol **14l**,²⁵⁸ de la (-)-pantolactone **14m**²⁵⁹ et du (*R*)-mandélate de méthyle **14n**²⁶⁰ sont préparés selon les méthodes décrites dans la littérature.



entrée	alcène	R ⁺ O	adduit	rappor ^a <i>trans</i> 1 : <i>trans</i> 2 : <i>cis</i> 1 : <i>cis</i> 2	Rdt (%)
1	14l		15n	50 : 45 : 5 : 0	95
2	14m		15o	49 : 46 : 5 : 0	96
3	14n		15p	68 : 16 : 16 : 0	90

^a basé sur la 1H RMN du brut

²⁵⁸ Aoyama, H. ; Tokunaga, M. ; Hiraiwa, S. I. ; Shirogane, Y. ; Obora, Y. ; Tsuji, Y. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 509.

²⁵⁹ Gizecki, P. ; Dhal, R. ; Poulard, C. ; Gosselin, P. ; Dujardin, G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4338.

²⁶⁰ Dujardin, G. ; Rossignol, S. ; Brown, E. *Synthesis* **1998**, 763.

Des essais de cycloaddition utilisant ces trois éthers vinyliques chiraux et la nitrone **13a** ont été ensuite effectués en conditions thermiques (Tableau 5-4). De façon intéressante, dans tous les cas, la cycloaddition donne les adduits attendus avec d'excellents rendements (90-96%) et de bonnes sélectivités *trans*. Les rapports *trans* : *cis* globaux varient entre 5 : 1 et 19 : 1. Cependant, une sélectivité diastéréofaciale pour l'adduit *exo* a été observée dans le seul cas de l'*O*-vinylpantolactone **14n**, avec un rapport de 4,3 : 1 (entrée 3.). Dans ces trois cas, les diastéréomères n'ont pas été séparés par chromatographie.

2.2.4. Extension asymétrique mettant en jeu des éthers vinyliques achiraux et nitrones aspartiques chirales

Une seconde approche asymétrique est réalisée avec les nitrones chirales **13d,e** porteuses d'un groupement *N*-protecteur chiral comme l' α -méthylbenzyl et les éthers vinyliques achiraux **14i,j**. Pour cela, il nous fallait préparer la (*S*)- α -méthylbenzylhydroxylamine. Cette molécule a été synthétisée en trois étapes partant de la (*S*)- α -méthylbenzylamine selon un protocole inspiré de la littérature.²⁶¹ "L'insertion" d'un atome d'oxygène dans la liaison N-H est effectuée indirectement car l'oxydation directe d'une amine ne conduit qu'à des mélanges complexes.

L'amine **18a** est d'abord transformée quantitativement en l'imine **18b** par traitement avec l'ansaldéhyde. L'oxydation de la double liaison C=N en l'oxaziridine **18c** a lieu rapidement en utilisant le MCPBA comme oxydant (Schéma 5-57). L'ouverture de l'oxaziridine **18c** est effectuée à l'aide du chlorhydrate d'hydroxylamine. L'hydroxylamine **18c** est obtenue sous la forme de sel oxalique **18c.C₂H₂O₄** insoluble dans le diéthyléther avec un rendement de 72% en trois étapes. Ce sel oxalique stable peut être stocké à température ambiante.

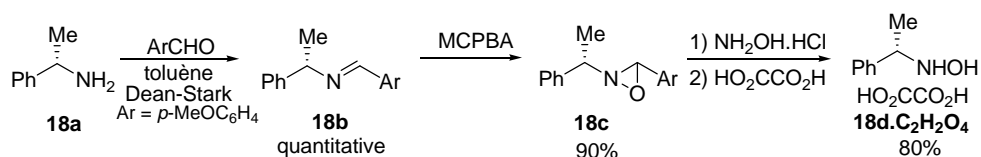


Schéma 5-57

Les nitrones chirales **13d,e** sont préparées avec d'excellents rendements de la même façon que les nitrones **13a,b** par simple addition de Michael de l'hydroxylamine libre **18d** sur les dicarboxylates de dialcyle **12a,b**.

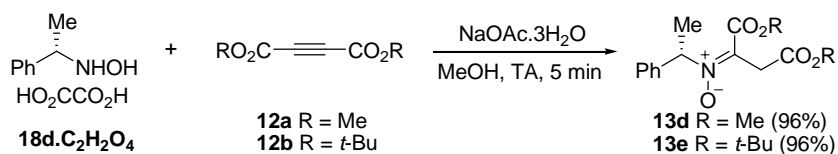


Schéma 5-58

Une fois obtenues, les nitrones **13d,e** ont été engagées dans les réactions de cycloaddition thermique avec les éthers vinyliques achiraux **14i,j** à 90 °C (Tableau 5-5). Après 3 j de contact, les adduits sont obtenus avec d'excellents rendements et une sélectivité *exo* totale. Les sélectivités faciales sont modestes dans un rapport assez homogène de 7 : 3 quelque soient les éthers vinyliques utilisés. L'encombrement stérique des fonctions esters n'influence pas cette sélectivité.

²⁶¹ Wovkulich, P. M. ; Uskokovic, M. R. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3455.

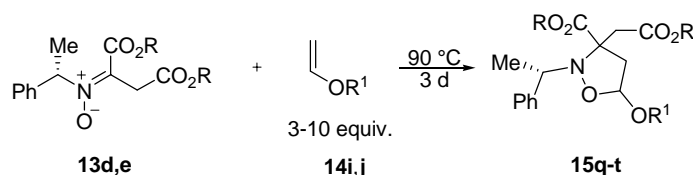


Tableau 5-5

entrée	nitrone	R ¹	alcène	R ³	adduit	rapport des diastéréomères <i>trans</i> 1 : <i>trans</i> 2 : <i>cis</i> 1 : <i>cis</i> 2	Rdt (%)
1	13d	Me	14i	Et	15q	69 : 31 : 0 : 0	99
2	13d	Me	14j	<i>t</i> -Bu	15r	72 : 28 : 0 : 0	95
3	13e	<i>t</i> -Bu	14i	Et	15s	67 : 33 : 0 : 0	99
4	13e	<i>t</i> -Bu	14j	<i>t</i> -Bu	15t	72 : 28 : 0 : 0	97

Cette différenciation faciale pourrait être limitée pour deux raisons :

- (i) l'approche *exo* du dipolarophile
- (ii) la libre rotation de la liaison C-N des nitrones chirales

Il est cependant intéressant de noter que le mélange des cycloadduits se sépare dans le meilleur des cas (entrée 2) pour fournir **15rM** sous une forme diastéréoisomériquement enrichie (98/2/0/0), avec un bon rendement en produit isolé (60%) pour l'adduit *trans* majoritaire.

2.2.5. Accès aux dérivés d'AAD hautement fonctionnalisés

2.2.5.1. Tentatives d'ouverture de l'isoxazolidine

2.2.5.1.1. Ouverture par voie dismutative

Afin de valoriser les adduits issus des nitrones aspartiques, dans un premier temps, nous avons envisagé la voie dismutative utilisant un agent alkylant (Tableau 5-6). En appliquant les conditions classiques qui ont donné de bons résultats avec les adduits 5-aza-isoxazolidines sur l'adduit 5-éthoxy **15i**, nous n'avons observé aucune transformation de l'adduit de départ (entrée 1). La température de réaction a été augmentée jusqu'à la limite de stabilité de BnBr (entrées 2 et 3) mais l'adduit **15i** reste toujours inchangé. La présence d'une base très encombrante pour faciliter l'étape-clé de la transformation (déprotonation en C-5) n'a pas amélioré le résultat (entrée 4). Nous avons fait appel à un agent de benzoylation très puissant comme le BnOTf (préparé *in situ* par addition de BnBr à une suspension de AgOTf dans le dichlorométhane ou le dichloroéthane) (entrées 5 et 6). Contrairement à notre attente, l'adduit **15i** reste toujours inchangé tandis que le BnOTf est dégradé à 50 °C (entrée 6). La réaction de **15i** avec Me₂SO₄ a été également tentée. Cependant, dans ce cas, nous avons obtenu un mélange complexe de produits de dégradation (entrée 7). Les mêmes résultats sont également observés avec l'adduit 5-*n*-hexyle lors du contact avec le BnBr à 100 °C (entrée 8) et à 150 °C (entrée 9). Ces résultats suggèrent qu'en raison d'un très important encombrement stérique au niveau de l'azote dans les deux adduits (azote tertiaire lié avec un carbone quaternaire), la première étape d'alkylation de l'azote ne peut pas avoir lieu.

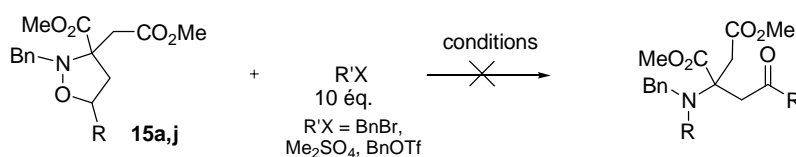


Tableau 5-6

entrée	adduit	R	R'X	conditions	remarques
1	15i	OEt	BnBr	50 °C, 72 h	adduit reste inchangé
2	15i	OEt	BnBr	100 °C, 72 h	adduit reste inchangé
3	15i	OEt	BnBr	150 °C, 72 h	adduit reste inchangé
4	15i	OEt	BnBr	DIPEA (5 éq), 50 °C, 72 h	dégradation de BnBr
5	15i	OEt	BnOTf	CH ₂ Cl ₂ , 25 °C, 24 h	adduit reste inchangé
6	15i	OEt	BnOTf	(CH ₂ Cl) ₂ , 50 °C, 24 h	dégradation de BnOTf
7	15i	OEt	Me ₂ SO ₄	50 °C, 72 h	produit non-identifié
8	15a	<i>n</i> -Hex	BnBr	100 °C, 72 h	adduit reste inchangé
9	15a	<i>n</i> -Hex	BnBr	150 °C, 72 h	dégradation de BnBr

2.2.5.1.2. Ouverture par voie réductrice

Lors de la rupture de la liaison N-O, les adduits de type 5-oxa-isoxazolidines formeraient une fonction amine et une fonction hémiacétal. Ces deux fonctions, en milieu réducteur, pourraient subir une réaction d'amination réductrice. Bien que la méthode de réduction appliquée dans ce cas puisse constituer un risque de réactions secondaires, nous avons tenté la réaction dans certaines conditions contrôlées.

En présence de zinc comme source d'électron, la réaction des adduits **15a** et **15i** en différents milieux réactionnels abouti à récupération des adduits de départ inchangés (Schéma 5-59). En effet, le zinc engagé dans la réaction est consommé en réagissant avec les acides sans que la rupture de la liaison N-O n'ait lieu.

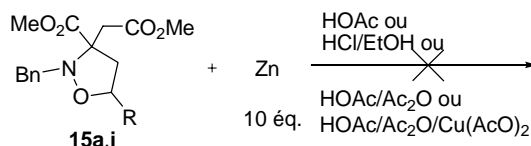


Schéma 5-59

Fait remarquable, malgré une conversion moyenne (~50%), le premier essai d'hydrogénolyse catalytique (H₂/Pd/C) montre que le groupement N-benzyle de l'adduit **15i** est déprotégé sans que la liaison N-O soit coupée (Schéma 5-60). En effet, le produit débenzylé **18a** possédant un groupement amine "secondaire" et un N,O-acétal semble stable et peut être purifié par chromatographie (40%).

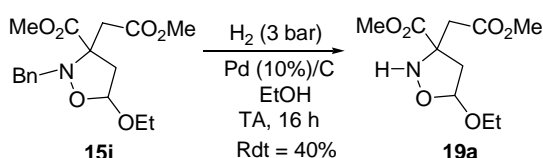


Schéma 5-60

Pour augmenter la conversion, le temps de réaction a été prolongé jusqu'à 3 j mais aucune amélioration n'a été observée. D'autres conditions plus reproductibles ont été envisagées. L'utilisation d'acide formique comme source d'hydrogène et de méthanol comme solvant ont conduit à une conversion totale après 16 h de contact à TA (Schéma 5-61). Ces conditions appliquées à l'adduit majoritaire énantiopur **15rM** permettent également une déprotection aisée du groupement α -méthylbenzyle.

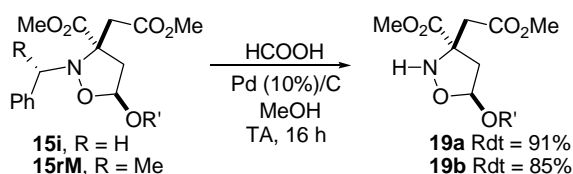


Schéma 5-61

2.2.5.2. Ouverture des isoxazolidines N-acétylées

Avant de couper la liaison N-O, une protection de l'azote par un groupement acyle semble nécessaire pour éviter la réaction parasite entre l'azote et la fonction aldéhyde. De plus, le caractère électroattracteur de cette protection rend la liaison plus fragile vis-à-vis d'un réducteur. L'introduction d'une nouvelle protection de l'azote a été effectuée avec l'anhydride acétique comme solvant (Schéma 5-62). Comme l'azote est relativement nucléophile, cette N-acétylation conduit à des conversions totales sans aide d'une base externe.

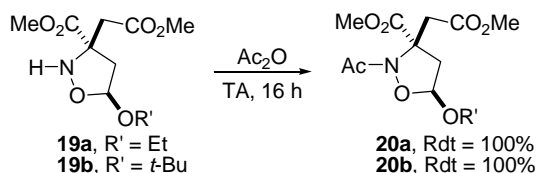


Schéma 5-62

La réduction des isoxazolidines N-acétylées a été tentée avec deux réducteurs : $\text{Mo}(\text{CO})_6$ et SmI_2 (Tableau 5-7). La réaction avec $\text{Mo}(\text{CO})_6$ exige un temps de contact important et un excès du réducteur mais a lieu sans formation des produits secondaires (entrées 1, 2 et 3). Dans les conditions optimisées (essai 3), le rendement atteint 91%. Bien que plus rapide, la réduction mise en jeu avec l'iodure de samarium(II) donne le produit avec formation de produits non-identifiés qui rendent la purification difficile (entrée 4). Les conditions optimales ont été appliquées sur le produit énantiopur (–)-**20b** pour conduire à l'aldéhyde (–)-**21** avec un excellent rendement (entrée 5).

Il est à noter que le rendement global (40,1% de l'aldéhyde (–)-**21** en 5 étapes à partir de DMAD) est supérieur à celui de la littérature (27,5% de l'acide **E25** en 5 étapes à partir de **E22** –

Schéma 5-10).²²⁷ Un autre exemple de composé apparenté aux composés de type **21**, a été décrit dans la littérature et ce sous forme racémique.²⁶²

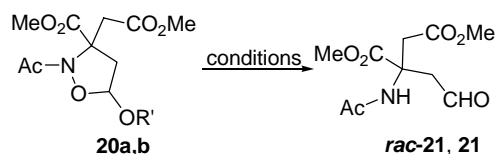


Tableau 5-7

Entrée	20	conditions	Produit, Rdt (%)
1	20a	Mo(CO) ₆ (1 éq.), MeCN : H ₂ O (7 : 3), reflux, 2 h	rac-21 , 10
2	20a	Mo(CO) ₆ (1 éq.), MeCN : H ₂ O (7 : 3), reflux, 16 h	rac-21 , 40
3	20a	Mo(CO) ₆ (2 éq.), MeCN : H ₂ O (7 : 3), reflux, 72 h	rac-21 , 91
4	20a	SmI ₂ (1 éq.), THF, TA, 10 min	rac-21 , 76
5	20b	Mo(CO) ₆ (2 éq.), MeCN : H ₂ O (7 : 3), reflux, 72 h	(-)- 21 , 82

2.3. Conclusions et perspectives

Dans ce chapitre, nous avons mené une étude approfondie de la cycloaddition purement thermique entre des nitrones aspartiques et différents dipolarophiles (Schéma 5-63). Ce type de nitronne, obtenu facilement par addition de Michael entre la *N*-benzylhydroxylamine et les acétylènedicarboxylates, a montré une bonne réactivité vis-à-vis de la plupart des alcènes monosubstitués, avec des rendements en adduit isolé allant de 89 à 99%.

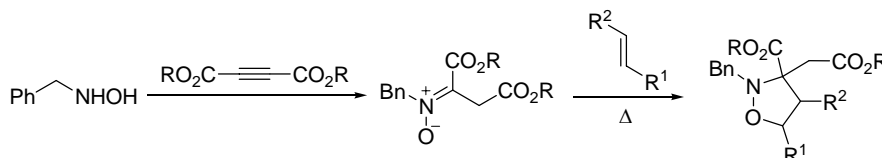


Schéma 5-63

De plus, grâce à une stabilité configurationnelle inédite et une approche *exo* très favorable lors de la cycloaddition avec les éthers vinyliques, les adduits 5-alcoxy sont obtenus avec d'excellentes sélectivités *trans* (jusqu'à 98 : 2) (Schéma 5-64).

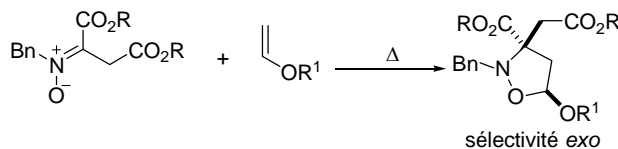


Schéma 5-64

Une variation de cette stratégie mettant en jeu une nitronne aspartique modifiée par introduction d'une fonction dithiane en position 4 a conduit à des résultats comparables tant en réactivité qu'en stéréosélectivité (Schéma 5-65). Ces résultats très prometteurs en vue de généraliser cette

²⁶² Duan, J. J. W. ; Lu, Z. ; Xue, C. B. ; He, X. ; Seng, J. L. ; Roderick, J. J. ; Wasserman, Z. R. ; Liu, R. Q. ; Covington, M. B. ; Magolda, R. L. ; Newton, R. C. ; Trzaskos, J. M. ; Decicco, C. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2035.

approche nous permettent d'accéder à des isoxazolidines 3,3-disubstituées de polyfonctionnalité variée.

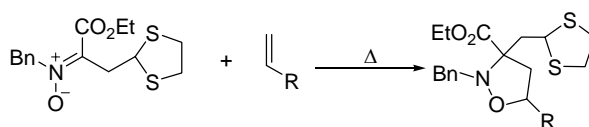


Schéma 5-65

L'extension asymétrique mettant en jeu soit des nitrones aspartiques chirales, soit des éthers vinyliques chiraux a conduit à une sélectivité *exo* totale et une sélectivité faciale variable. Après séparation par chromatographie, nous avons isolé des adduits diastéréomériquement et énantiomériquement purs, avec de bons rendements.

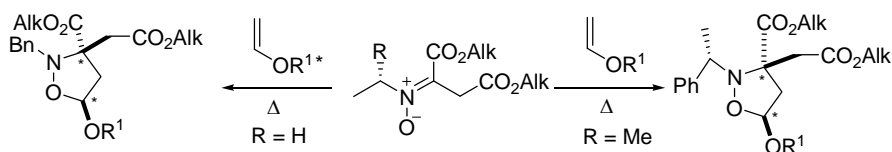


Schéma 5-66

Les essais d'ouverture de l'isoxazolidine provenant des nitrones aspartates par deux voies différentes ont été tentés. La voie dismutative ne donne aucun résultat exploitable, probablement en raison de l'encombrement stérique très important autour de l'azote. En ce qui concerne la voie réductrice, l'utilisation des conditions d'hydrogénolyse catalysée par Pd/C utilisant HCOOH comme source d'hydrogène permet une débenzylation efficace (Schéma 5-67). La N-acétylation des produits débenzylés ainsi obtenus suivie d'une coupure de la liaison N-O promue par Mo(CO)₆ conduit à l'aldéhyde **21** en série racémique et énanti enrichie avec des rendements globaux élevés. Cette séquence de trois étapes illustre l'importance synthétique des 5-alcoxy-isoxazolidines issues des nitrones aspartiques en tant qu'intermédiaires pour un accès rapide à des AAD énanti enrichis hautement fonctionnalisés totalement inédits.

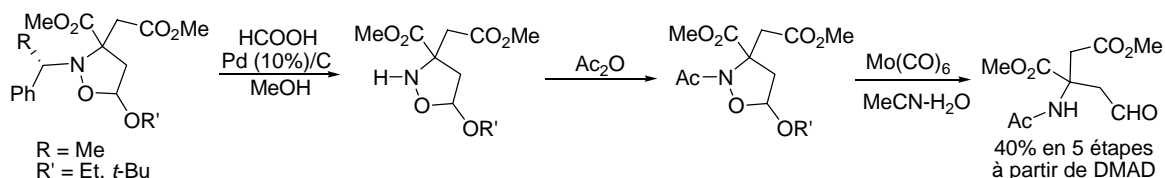


Schéma 5-67

CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES

Lors de ces travaux de thèse, nous avons développé de nouvelles méthodologies en cycloaddition 1,3-dipolaire de nitrones suivant deux axes principaux :

(i) l'étude de la réactivité des *N*-alcényloxazolidin-2-ones en tant que nouveaux dipolarophiles aza-substitués en cycloaddition 1,3-dipolaire à demande inverse (Schéma 6-1).

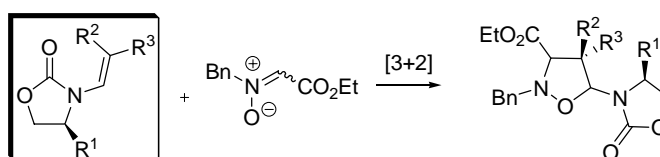


Schéma 6-1

(ii) la mise en jeu de nitrones aspartiques originales en cycloaddition vis-à-vis de différents dipolarophiles pour fournir des précurseurs d'aspartates α -substitués polyfonctionnels (Schéma 6-2).

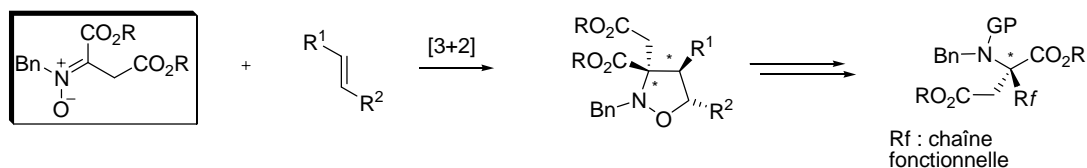


Schéma 6-2

Dans un premier temps, nous avons mis au point certaines méthodes simples, générales, directes et adaptées de celles de la littérature, pour synthétiser avec d'excellents rendements les *N*-vinyl et *N*-alcényloxazolidin-2-ones diversement substituées à partir des oxazolidin-2-ones commerciales (Schéma 6-3).

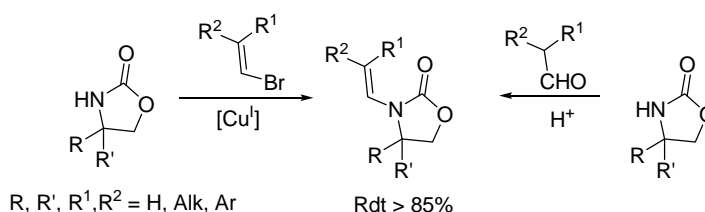


Schéma 6-3

La cycloaddition des *N*-alcényloxazolidin-2-ones et de diverses nitrones a conduit à de nouveaux 5-aza-isoxazolidines de structures variées avec des rendements élevés dans 3 différentes conditions optimisées : thermiques classiques,²⁶³ thermiques sans solvant pour les *N*-vinyl-oxazolidin-2-ones non- β -substituées,²⁶⁴ à température ambiante promue par TMSOTf pour les termes β -substitués ou pour les nitrones activées thermiquement instables (Schéma 6-4).²⁶⁵

²⁶³ Nguyen, T. B.; Gaulon, C.; Chapin, T.; Tardy, S.; Tatibouet, A.; Rollin, P.; Dhal, R.; Martel, A.; Dujardin, G. *Synlett* **2006**, *19*, 3255.

²⁶⁴ Nguyen, T. B.; Martel, A.; Dhal, R.; Dujardin, G. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2621.

²⁶⁵ Nguyen, T. B.; Martel, A.; Dhal, R.; Dujardin, G. *Synlett* **2008**, *21*, 2041.

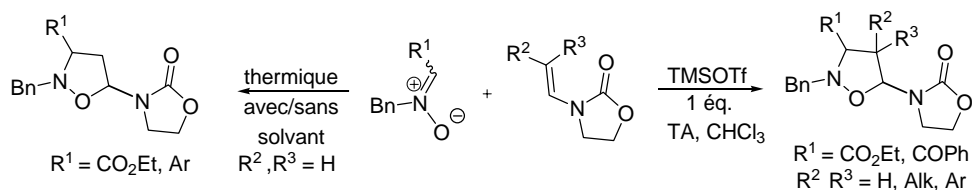


Schéma 6-4

L'extension asymétrique mettant en jeu les *N*-vinyl-4-alkyloxazolidin-2-ones a conduit à des adduits avec d'excellents rendements mais de faibles stéréosélectivités dues à l'instabilité configurationnelle des nitrones activées acycliques. Ce problème a été résolu en employant une nitroène activée à géométrie fixée par un cycle (Schéma 6-5). L'utilisation de la nitroène chirale de Tamura a conduit aux adduits souhaités avec d'excellentes diastéréosélectivités *exo* et faciale.

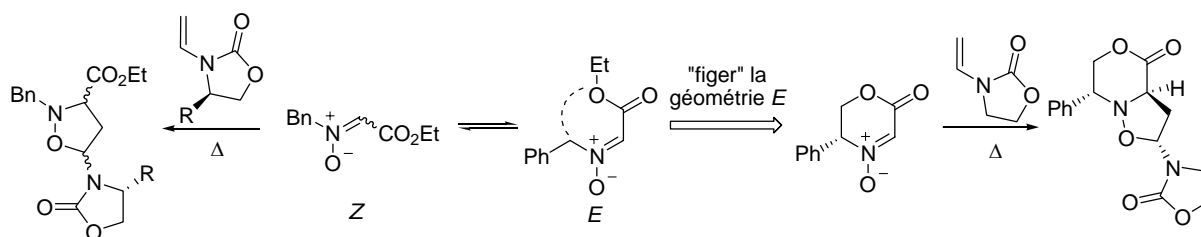


Schéma 6-5

Les adduits provenant des *N*-vinyl-4-alkyloxazolidin-2-ones et de la *N*-benzyl- α -carbonyloxyéthylnitroène ont été transformés en *N*-acyloxazolidin-2-ones correspondantes en employant le bromure de benzyle pour couper la liaison N-O du cycle isoxazolidinique *via* quaternarisation de l'azote (Schéma 6-6). L'ouverture du cycle carbamate des *N*-acyloxazolidin-2-ones obtenues par attaque d'un nucléophile sur le carbonyle dans le but d'accéder directement à des précurseurs dipeptidiques n'a pas donné le résultat escompté. En revanche, la partie oxazolidinone de ces *N*-acyloxazolidin-2-ones présente l'intérêt de pouvoir être substituée par différents nucléophiles oxygénés et azotés pour fournir des aspartates carboxy-différenciés de façon chimiosélective.

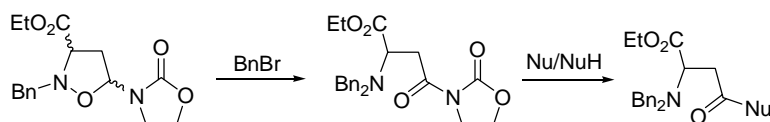


Schéma 6-6

La même séquence a été effectuée avec des *N*-vinyl-4-alkyloxazolidin-2-ones chirales.²⁶⁶ Dans ce cas, les deux diastéréomères issus de l'ouverture de l'isoxazolidine ont été séparés avant d'être engagés dans l'étape suivante pour conduire cette fois à des aspartates de haute pureté énantiomérique (Schéma 6-7).

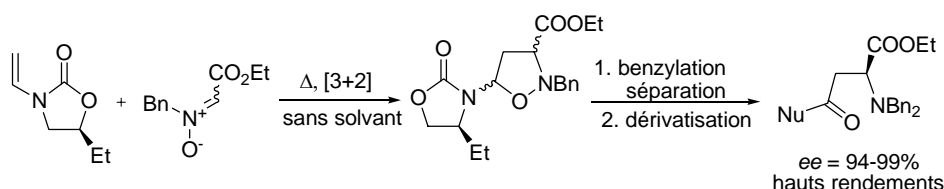


Schéma 6-7

Pour accéder à des 5-aza-isoxazolidines 4,4-difluorées, la cycloaddition entre des β,β -difluorovinyl-4-alkyloxazolidin-2-ones promue par TMSOTf a été testée et a donné de bons rendements.

²⁶⁶ Nguyen, T. B.; Vuong, T. M. H.; Martel, A.; Dhal, R.; Dujardin, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2084.

De la même manière, la cycloaddition [4+2] des β,β -difluorovinylloxazolidin-2-ones avec du benzylidènepyruvate de méthyle a été également tentée en conditions thermiques ou en présence de TMSOTf (Schéma 6-8).

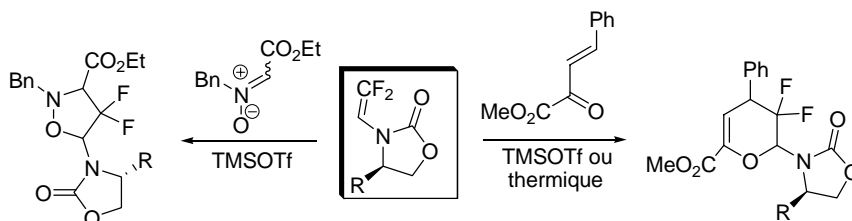


Schéma 6-8

Ces adduits sont des précurseurs de β,β -difluoro-aspartates/succinates pouvant présenter un intérêt dans la synthèse de biomolécules. Nous avons mis au point une méthode générale de préparation des β,β -difluorovinylloxazolidin-2-ones originales en deux étapes à partir des oxazolidin-2-ones parentes par *N*-(2,2,2-trifluoro)éthylation suivie d'une élimination de HF promue par *n*-BuLi (Schéma 6-9).

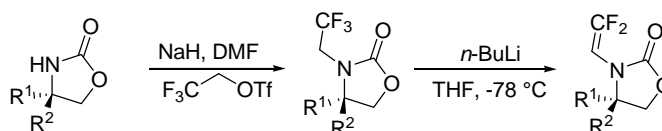


Schéma 6-9

Dans la deuxième partie de ce travail, la cycloaddition entre des nitrones aspartiques et différents dipolarophiles a été étudiée (Schéma 6-10). Cette réaction permet l'obtention des précurseurs d'acides aminés possédant un centre stéréogène quaternaire portant 2 chaînes fonctionnelles. Ces nitrones inédites sont configurationnellement stables et ont été préparées avec des rendements quasi-quantitatifs par simple réaction entre deux produits commerciaux : la *N*-benzylhydroxylamine et différents acétylènedicarboxylates de dialcyle. Ces nitrones, malgré leur fort encombrement stérique en α , ont montré une grande réactivité en tant que dipôles dans différentes demandes électroniques.

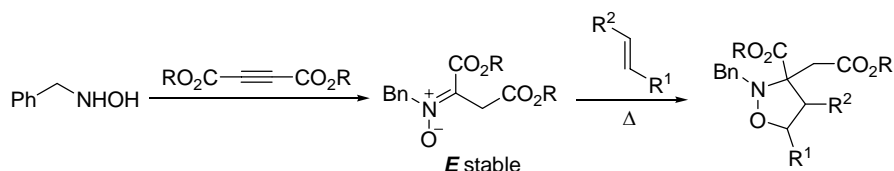


Schéma 6-10

La diastéréosélectivité s'avère excellente dans le seul cas où des éthers vinyliques sont employés comme dipolarophiles (Schéma 6-11).²⁶⁷

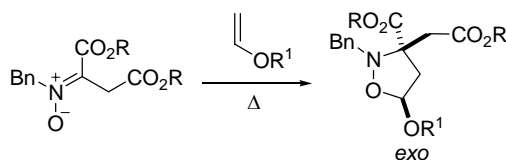


Schéma 6-11

Une variation de cette stratégie mettant en jeu une nitronne aspartique modifiée par introduction d'une fonction dithiane en position 4 a conduit à des résultats comparables tant en réactivité

²⁶⁷ Nguyen, T. B.; Martel, A.; Dhal, R.; Dujardin, G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4493.

qu'en stéréosélectivité (Schéma 6-12). Ces résultats sont très prometteurs en vue de généraliser cette approche pour accéder à des isoxazolidines 3,3-disubstituées de polyfonctionnalité variée.

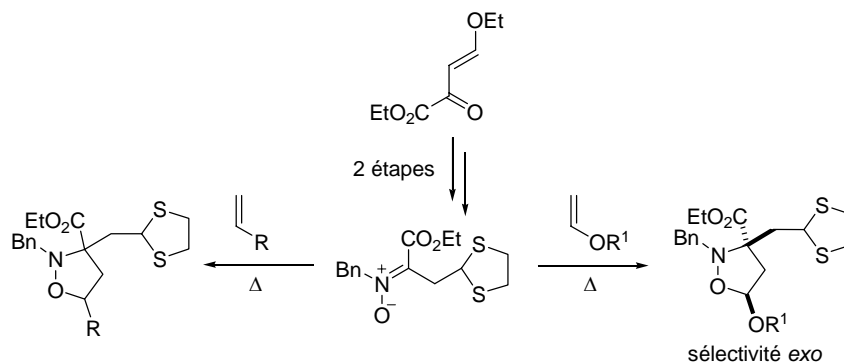


Schéma 6-12

Dans une toute dernière partie de ce travail, l'extension asymétrique mettant en jeu soit des nitrones aspartiques chirales, soit des éthers vinyliques chiraux a conduit à une sélectivité *exo* totale et une sélectivité faciale variable (Schéma 6-13). Après séparation par chromatographie, nous avons isolé des adduits diastéréomériquement et énantiomériquement purs, avec de bons rendements et qui constituent des précurseurs potentiels directs d' α -aminoesters α,α -disubstitués et difonctionnels totalement nouveaux.

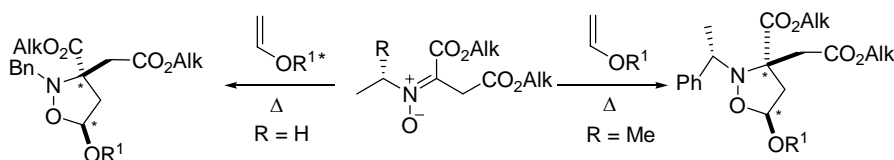


Schéma 6-13

Ceci est démontré clairement par l'exemple d'accès asymétrique à des α -aminoesters α,α -disubstitués hautement fonctionnels en partant de ce type d'adduit en trois étapes (Schéma 6-14).

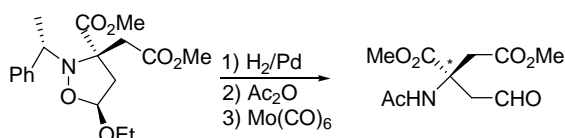


Schéma 6-14

–PARTIE EXPÉRIMENTALE–

Informations générales

- La verrerie utilisée dans les manipulations décrites sous atmosphère inerte est préalablement séchée à l'étuve.
- Les solvants organiques anhydres utilisés ont été distillés sur sodium/benzophénone pour le THF, sur l'hydruure de calcium pour le DCM et le DMF, et sur la potasse pour la triéthylamine.
- L'évolution des réactions a été suivie par chromatographie sur couche mince (CCM) réalisée sur des plaques de silice Macherey-Nagel Alugram® G/UV 254. Les révélateurs employés sont l'UV et la vaniline.
- Les purifications par chromatographie sur colonne ont été effectuées sur gel de silice de type Kieselgel 60 (230-400 mesh – Merck).
- Les *points de fusion* ont été déterminés au moyen d'un microscope à platine chauffante Reichert, et ne sont pas corrigés.
- Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés avec un micropolarimètre Perkin-Elmer 241 à la longueur d'onde de la raie D du sodium.
- Les spectres infrarouges (IR) ont été enregistrés sur un appareil Nicolet Avatar 370DTGS. Les valeurs de bandes d'absorption les plus caractéristique sont données en cm^{-1} .
- Les *spectres de Résonance Magnétique Nucléaire* (RMN) du proton ^1H (400 MHz), du carbone ^{13}C (100 MHz) et du ^{19}F (376.5 MHz) ont été enregistrés sur un appareil Bruker Avance 400, avec des échantillons en solution dans le chloroforme deutérié pour la plupart. Le tétraméthylsilane (TMS) est utilisé comme référence interne. Les caractéristiques spectrales sont données dans l'ordre suivant : déplacement en ppm, multiplicité des signaux (s : singulet, d : doublet, t : triplet, q : quadruplet, m : massif), constantes de couplage en Hz, nombre de protons et attribution.
- Les *spectres de masse à haute résolution* (SMHR) ont été effectués au Laboratoire de Synthèse Organique à l'Université du Maine sur le spectromètre Waters GCT Premier.
- Les *analyses élémentaires* ont été effectuées au service de microanalyse de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles (ICSN, CNRS) de Gif-sur-Yvette.
- Les valeurs d'excès énantiomériques ont été déterminées par HPLC chirale avec un chromatographe Waters 2690 Separation Module et Model 510.

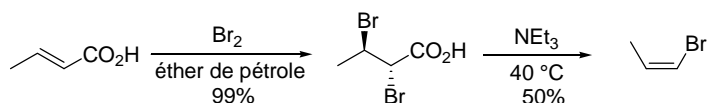
-CHAPITRE 1-

1. Synthèse des oxazolidin-2-ones 2a-f

Dans un ballon de 100 mL muni d'une agitation magnétique, on introduit 1-alkyléthanolamine (100 mmol, 1 éq.), du carbonate de diéthyle (23,6 g, 200 mmol, 2 éq.) et du méthylate de sodium (0,27 g, 5 mmol, 0,05 éq.). Le mélange est chauffé à 135 °C avec agitation pendant 16 h puis refroidi à TA. On procède à l'évaporation de l'éthanol et du carbonate de diéthyle en excès sous pression réduite. Ensuite, 30 mL d'eau et 100 mL d'acétate d'éthyle sont ajoutés sous forte agitation. La phase organique est séparée, la phase aqueuse est extraite (2 x 100 mL AcOEt). Les phases organiques réunies sont séchées et évaporées sous pression réduite pour conduire au produit attendu. Les résultats sont présentés dans le Tableau 1-2.

2. Synthèse des bromures d'alcényle

2.1. (Z)-1-Bromoprop-1-ène **3b**



Le (Z)-1-bromoprop-1-ène **3b**, préparé selon la méthode décrite par le groupe de Walker,²⁶⁸ *via* l'acide érythro- α,β -dibromo- β -butyrique **1g**, se présente sous la forme liquide incolore avec un rendement global de 50%.

Acide érythro- α,β -dibromo- β -butyrique **1g**

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ 11.85 (s, 1H, COOH), 4.45-4.36 (m, 2H, H-2 & H-3), 1.93-1.90 (m, 3H, H-4).

(Z)-1-Bromoprop-1-ène **3b**

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ 6.23-6.09 (m, 2H, H-1 & H-2), 1.79-1.71 (m, 3H, H-3).

2.2. (Z)-(2-Bromovinyl)benzène **Z-3d**

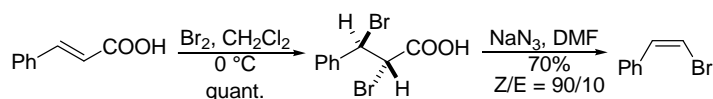


Schéma 7-6-1

²⁶⁸ Fuller, C. E. Walker, D. G. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4066.

Le (*Z*)-(2-bromovinyl)benzène **Z-3d**, préparé à partir de l'acide *érythro*- α,β -dibromo- β -phénylpropionique **1c** selon la méthode décrite par le groupe de Murahashi (Schéma 7-6-1),²⁶⁹ se présente sous la forme liquide incolore avec un rendement global de 70%.

Acide *érythro*- α,β -dibromo- β -phénylpropionique **1c**

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ 8.40 (pic large, 1H, COOH), 7.44-7.33 (m, 5H, H-Ar), 5.33 (d, ²J = 11.8 Hz, 1H), 4.88 (d, ²J = 11.8 Hz, 1H).

2.3. (*E*)-1-(2-Bromovinyl)-4-méthoxybenzène **E-3e**

Ce composé a été préparé en deux étapes à partir du *p*-anisaldéhyde (Schéma 7-2).

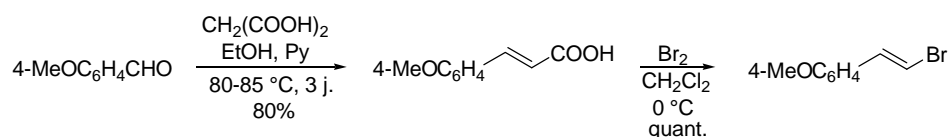


Schéma 7-2

Acide *p*-méthoxycinnamique **1d**

Le même protocole de préparation de l'acide *p*-nitrocinnamique est appliqué sur le *p*-anisaldéhyde (13,6 g, 100 mmol) avec un temps de réaction prolongé à 3 jours pour assurer une meilleure conversion. L'acide **1d** est obtenu sous la forme des cristaux incolores (14,8 g, 80%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.75 (d, ³J = 15.9 Hz, 1H), 7.51 (d, ³J = 8.7 Hz, 2H), 6.93 (d, ³J = 8.7 Hz, 2H), 6.32 (d, ³J = 15.9 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H).

(*E*)-1-(2-Bromovinyl)-4-méthoxybenzène **E-3e**

A 0 °C, à une solution de 8,90 g (50 mmol) d'acide *p*-méthoxycinnamique dans 50 mL de dichlorométhane est ajouté goutte-à-goutte 8,8 g de brome (55 mol) avec agitation. Après l'addition, la solution est agitée à cette température pendant 5 min puis concentrée sous pression réduite pour conduire au produit huileux incolore (10,6 g, 100%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.23 (d, ³J = 9.0 Hz, 2H), 7.04 (d, ³J = 14.0 Hz, 1H), 6.85 (d, ³J = 9.0 Hz, 2H), 6.61 (d, ³J = 14.0 Hz, 1H), 3.81 (m, 3H).

2.4. (*Z*)-1-(2-Bromovinyl)-4-nitrobenzène **Z-3f**

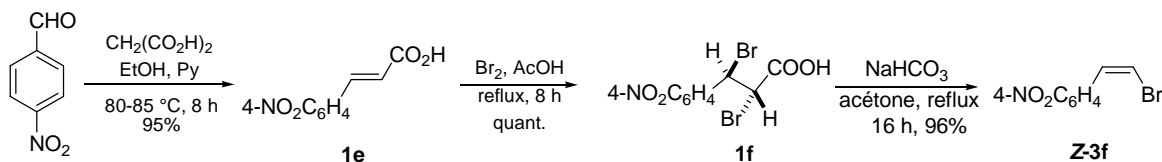


Schéma 7-3

Ce produit est préparé en trois étapes à partir de 4-nitrobenzaldéhyde (Schéma 7-3).

²⁶⁹ Murahashi, S. I. ; Naota, T. ; Tanigawa, Y. *Org. Synth., Coll. Vol. VII* **1990**, 172.

Acide *p*-nitrocinnamique **1e**

Ce composé a été préparé selon la méthode de Smith modifiée.²⁷⁰

Dans un ballon de 100 mL muni d'un barreau aimanté et surmonté d'un réfrigérant, on place 15,1 g (0,1 mol) de *m*-nitrobenzaldéhyde, 11,5 g (0,11 mol) d'acide malonique, 25 mL d'éthanol 95% et 2,5 mL de pyridine. Le mélange est chauffé au reflux avec agitation pendant 16 h, puis refroidi à 0 °C, dilué avec de l'eau (100 mL). Le produit solide **1e** est collecté sur un entonnoir de Büchner, lavé avec 20 mL EtOH 50 % dans H₂O refroidi à 0 °C, puis séché sous vide dans un dessiccateur pendant 24 h. L'acide **1e** est obtenu sous la forme de cristaux jaune pâle (18,3 g, 95%).

RMN ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆) : 8.25 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.00 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H).

Acide *érythro*- α,β -dibromo- β -(4-nitrophényl)propionique **1f**

Dans un ballon de 100 mL muni d'un barreau aimanté et surmonté d'un réfrigérant, on place 9,65 g (50 mmol) d'acide *p*-nitrocinnamique **1e**, 8,8 g de brome (55 mol) et 40 mL d'acide acétique glacial. Le mélange est chauffé au reflux pendant 8 h, puis refroidi à TA. Le solvant et le brome en excès sont éliminés sous pression réduite (10 mmHg, 60 °C) pour conduire à l'acide *érythro*- α,β -dibromo- β -(4-nitrophényl)propionique **1f** brut sous la forme des cristaux jaune pâle (17,6 g, 100%). Ce produit est suffisamment pur pour être engagé dans la réaction d'élimination suivante.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.24 (d, ³*J* = 8.6 Hz, 2H), 7.96 (d, ³*J* = 8.6 Hz, 2H), 5.76 (d, ³*J* = 11.8 Hz, 1H), 5.44 (d, ³*J* = 11.8 Hz, 1H).

(*Z*)-1-(2-Bromovinyl)-4-nitrobenzène **Z-3f**

Dans un ballon de 100 mL muni d'un barreau aimanté et surmonté d'un réfrigérant, on place 17,6 g (50 mmol) de l'acide *érythro*- α,β -dibromo- β -(4-nitrophényl)propionique **1f** brut, 8,4 g (100 mmol) de NaHCO₃ et 50 mL d'acétone. Le mélange est chauffé au reflux avec agitation pendant 16 h, puis refroidi à TA. Le solvant est évaporé. Le résidu est dissout dans 100 mL d'eau et 100 mL de dichlorométhane. La phase organique est séparée, lavée avec 20 mL d'eau, séchée (MgSO₄) puis concentrée sous pression réduite pour conduire au (*Z*)-1-(2-bromovinyl)-4-nitrobenzène **Z-3f** sous la forme de cristaux jaunes (10,9 g, 96%). Ce produit **Z-3f** est suffisamment pur pour être engagé dans la réaction de couplage de Buchwald suivante.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.24 (d, ³*J* = 8.8 Hz, 2H), 7.83 (d, ³*J* = 8.8 Hz, 2H), 7.16 (d, ³*J* = 8.1 Hz, 1H), 6.68 (d, ³*J* = 8.1 Hz, 1H).

²⁷⁰ Wiley, R. H. ; Smith, N. R. *Org. Synth., Coll. Vol. IV* **1963**, 731.

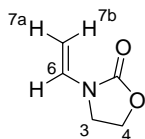
3. Synthèse des *N*-alcényl-oxazolidin-2-ones

3.1. Méthode de Buchwald

3.1.1. Protocole général de la préparation des *N*-vinylamides 4a-e,j

Dans un tube muni d'un barreau aimanté, on introduit de l'amide correspondant (10 mmol ; 1 éq.), de la *N,N'*-diméthyléthylènediamine (88 mg ; 1 mmol ; 0,1 éq.), du iodure de cuivre (I) (95 mg ; 0,5 mmol ; 0,05 éq.), du carbonate de potassium (816 mg ; 6 mmol ; 0,6 éq) et 3 mL de toluène. Après refroidissement à 0 °C, on ajoute le bromure d'alcényle correspondant (1,5 mL, 2,14 g, 20 mmol, 2 éq). Le tube est refermé avec soin, le milieu réactionnel est agité pendant 16 heures à 113 °C. Le tube est enfin refroidi à TA, puis ouvert avec précaution. Le contenu est filtré sur silice afin d'éliminer les sels de cuivre et de potassium. Le résidu est rincé avec CH₂Cl₂. Le filtrat est séché avec MgSO₄ puis concentré sous pression réduite pour conduire au produit attendu avec de pureté suffisante tant pour les analyses que pour les étapes suivantes.

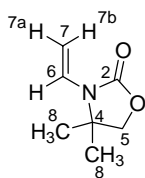
3-Vinyl-2-oxazolidinone 4a



1.04 g (92%). Huile incolore.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 6.89 (dd, ³J_{6-7b} = 15.8 Hz, ³J_{6-7a} = 9.0 Hz, 1H, H-6), 4.47 (t, ³J₃₋₄ = 8.2 Hz, 2H, H-4), 4.44 (dd, ³J_{6-7b} = 15.8 Hz, ²J_{7a-7b} = 1.0 Hz, 1H, H-7b), 4.30 (dd, ³J_{6-7a} = 9.0 Hz, ²J_{7a-7b} = 1.0 Hz, 1H, H-7a), 3.72 (t, ³J₃₋₄ = 8.2 Hz, 2H, H-3).

4,4-Diméthyl-3-vinyl-oxazolidin-2-one 4b



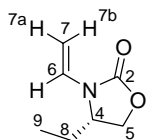
1.41 g (100%). Huile incolore.

IR (KBr) : ν = 1758 (C=O), 1640 (C=C) cm⁻¹.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 6.46 (dd, ³J_{6-7b} = 16.7 Hz, ³J_{6-7a} = 10.1 Hz, 1H, H-6), 4.94 (dd, ³J_{6-7b} = 16.7 Hz, ²J_{7a-7b} = 1.0 Hz, 1H, H-7b), 4.55 (dd, ³J_{6-7a} = 10.1 Hz, ²J_{7a-7b} = 1.0 Hz, 1H, H-7a), 4.03 (s, 2H, H-5), 1.49 (s, 6H, H-8).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ 155.1 (C-2), 127.4 (C-6), 96.4 (C-7), 75.0 (C-5), 58.4 (C-4), 24.5 (C-8). **SMHR** (GC/CI⁺ CH₄) calc. C₇H₁₂NO₂ [M + H⁺] : 142.0868. Tr. : 142.0861.

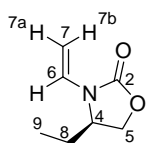
(*S*)-4-Éthyl-3-vinyloxazolidin-2-one S-4c



1.34 g (95%), huile incolore.

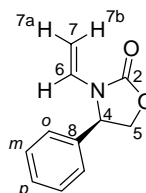
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 6.77 (dd, $^3J_{6-7b} = 16.2$ Hz, $^3J_{6-7a} = 9.4$ Hz, 1H, H-6), 4.45 (dd, $^3J_{6-7a} = 9.4$ Hz, $^2J_{7a-7b} = 1.1$ Hz, 1H, H-7a), 4.74 (t, $^3J_{4-5a} = ^2J_{5a-5b} = 8.7$ Hz, 1H, H-5a), 4.40 (dd, $^3J_{6-7b} = 16.2$ Hz, $^2J_{7a-7b} = 1.1$ Hz, 1H, H-7b), 4.14 (dd, $^2J_{5a-5b} = 8.7$ Hz, $^3J_{5a-4} = 3.5$ Hz, 1H, H-5b), 4.05 (m, 1H, H-4), 1.77 (m, 2H, H-8), 0.92 (t, $^3J_{8-9} = 7.4$ Hz, 3H, H-9).

(R)-4-Éthyl-3-vinyloxazolidin-2-one R-4c



1.34 g (95%), huile incolore. Les signaux **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) sont sensiblement identiques à ceux de son énantiomère.

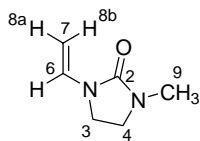
(R)-4-Phényl-3-vinyloxazolidin-2-one R-4d



1.80 g (95%), huile incolore.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.49-7.21 (m, 5H, H-Ar), 6.84 (dd, $^3J_{6-7b} = 16.2$ Hz, $^3J_{6-7a} = 9.4$ Hz, 1H, H-6), 5.05 (dd, $^3J_{4-5a} = 9.1$ Hz, $^3J_{4-5b} = 5.3$ Hz, 1H, H-4), 4.74 (t, $^3J_{4-5a} = ^2J_{5a-5b} = 9.1$ Hz, 1H, H-5a), 4.33 (dd, $^3J_{6-7a} = 9.4$ Hz, $^2J_{7a-7b} = 1.1$ Hz, 1H, H-7a), 4.14 (dd, $^2J_{5a-5b} = 9.1$ Hz, $^3J_{4-5b} = 5.3$ Hz, 1H, H-5b), 4.11 (dd, $^3J_{6-7b} = 16.2$ Hz, $^2J_{7a-7b} = 1.1$ Hz, 1H, H-7b).

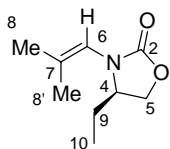
1-Méthyl-3-vinylimidazolidin-2-one 4e



1.16 g (92%), huile incolore.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ 7.00 (dd, ³J₆₋₇ = 15.8 Hz, ²J_{8a-8b} = 9.0 Hz, 1H, H-6), 4.16 (d, ²J_{8a-8b} = 9.0 Hz, 1H, H-8a), 4.05 (t, ³J_{6-8b} = 15.8 Hz, 1H, H-8b), 3.54-3.38 (m, 4H, H-3 et H-4), 2.85 (s, 3H, H-9).

(R)-4-Éthyl-3-(2-méthylprop-1-ényl)oxazolidin-2-one R-4i



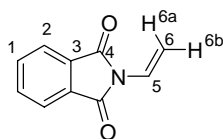
1,60 g, 95%. Huile incolore. R_f = 0,57 (Et₂O). $[\alpha]_D^{20}$ = + 33,1 (c 8,43, CHCl₃).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 5.61-5.58 (m, 1H, H-6), 4.42 (t, ²J_{5a-5b} = ³J_{5a-4} = 8.7 Hz, 1H, H-5a), 4.03 (dd, ²²J_{5a-5b} = 8.7 Hz, ³J_{5b-4} = 6.8 Hz, 1H, H-5b), 3.89-3.83 (m, 1H, H-4), 1.79 (d, ⁴J₈₋₆ = 1.5 Hz, 3H) & 1.65 (d, ⁴J₈₋₆ = 1.0 Hz, 3H) (H-8), 1.76-1.66 (m, 1H, H-9a), 1.59-1.48 (m, 1H, H-9b), 0,89 (t, ³J₉₋₁₀ = 7,6 Hz, 3H, H-10).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ 156.8 (C-2), 134,0 (C-7), 116.9 (C-6), 66.9 (C-5). 58.3 (C-4). 25.1 (C-9), 22.5 & 18,2 (C-8 & C-9), 8.15 (C-10).

SMHR (EI⁺) calc. (C₉H₁₅NO₂) : 169.1103. Tr. : 169.1110.

2-Vinylisoindoline-1,3-dione 4j



Lorsque que la réaction est effectuée dans le toluène en partant du phtalimide ou du phthalimide de potassium (sans K₂CO₃ ajouté), les rendements sont de 0,35 g (20%) ou de 0,34 g (20%), respectivement. Lorsque que la réaction est effectuée dans le dioxane (3 mL) en partant du phtalimide, le rendement est de 0,71 g (40%).

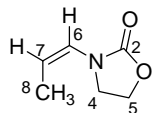
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ 7.89-7.83 (m, 2H), 7.79-7.24 (m, 2H), 6.91 (dd, ³J_{5-6a} = 16.4 Hz, ³J_{5-6b} = 9.9 Hz, 1H, H-5), 6.08 (d, ³J_{5-6a} = 16.4 Hz, 1H, H-6a), 5.04 (d, ³J_{5-6b} = 9.9 Hz, 1H, H-6b).

3.1.2. Protocole général de la préparation des N-alcénylamides 4f-i,k-m

Dans un tube de muni d'un barreau aimanté, on introduit de l'oxazolidin-2-one (10 mmol ; 1 équ.), de la N,N'-diméthyléthylènediamine (88 mg ; 1 mmol ; 0,1 équ.), du iodure de cuivre (I) (95 mg ; 0,5 mmol ; 0,05 équ.), du carbonate de potassium (816 mg ; 6 mmol ; 0,6 équ.), 3 mL de toluène et le bromure d'alcényle correspondant (15 mmol, 2 équ. pour les bromure de propényle ou d'isobutényle ; 10 mmol pour les bromures de styryle). Le tube est refermé, le milieu réactionnel est agité pendant 16 heures à 113 °C. Le tube est enfin refroidi à TA, puis ouvert avec précaution. Le contenu est filtré sur silice afin d'éliminer les sels de cuivre et de potassium. Le résidu est rincé avec CH₂Cl₂. Le filtrat

est séché avec MgSO_4 puis concentré sous pression réduite pour conduire au produit attendu (*N*-propényl- ou *N*-isobutényloxazolidin-2-ones). Les *N*-styryloxazolidin-2-ones brutes peuvent être purifiées par chromatographie sur gel de silice si nécessaire.

(Z)-3-Propényl-oxazolidin-2-one Z-4f



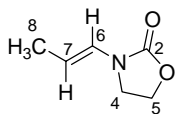
1.21 g (95%). Huile incolore.

IR (KBr) : $\nu = 1751$ (C=O), 1670 (C=C) cm^{-1} .

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 6.24-6.22 (m, 1H, H-6), 5.01-4.93 (m, 1H, H-7), 4.40 (m, 2H, H-5), 3.99 (m, 2H, H-4), 1.77-1.75 (m, 3H, H-8).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 156.1 (C-2), 123.5 (C-6), 110.4 (C-7), 62.3 (C-5), 45.6 (C-4), 12.0 (C-8). **SMHR** (GC/ CI^+ CH_4) calc. $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{NO}_2$ [$\text{M} + \text{H}^+$] : 128.0712. Tr. : 128.0696.

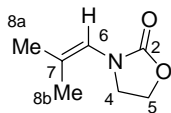
(Z)- et (E)-3-Propényl-oxazolidin-2-one 4g



Partant d'un mélange 2 : 1 de (*Z*) : (*E*)- 1-bromoprop-1-ène. 1.22 g (95%). Huile incolore.

Signaux **RMN** ^1H (200 MHz, CDCl_3) du produit *E* : δ 6.64 (qd, $^3J_{6-7} = 14.0$ Hz, $^4J_{6-8} = 1.8$ Hz, 1H, H-6), 4.84 (qd, $^3J_{6-7} = 14.0$ Hz, $^3J_{7-8} = 6.8$ Hz, H-7), 4.43 (m, $^3J_{4-5} = 7.2$ Hz, 2H, H-5), 3.69 (t, $^3J_{4-5} = 7.2$ Hz, 2H, H-4), 1.74 (dd, $^3J_{7-8} = 7.3$ Hz, $^4J_{6-8} = 1.8$ Hz, 3H, H-8).

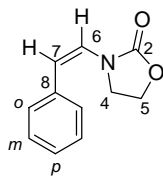
3-(2-Méthylprop-1-ényl)oxazolidin-2-one 4h



1.34 g (95%). Huile incolore.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ 5.83 (m, 1H, H-6), 4.41-4.36 (m, 2H, H-5), 3.80-3.73 (m, 2H, H-4), 1.76 (d, $^4J_{6-8} = 1.2$ Hz, 3H) & 1.73 (d, $^4J_{6-8} = 1.2$ Hz, 3H) (H-8a & H-8b).

(Z)-3-(2-Styryl)-oxazolidin-2-one Z-4k



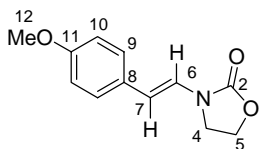
1,85 g (98%). Huile incolore.

IR (KBr) : $\nu = 1759$ (C=O), 1653 (C=C) cm^{-1} .

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.34-7.20 (m, 5H, H_{Ar}), 6.66 (d, $^3J_{6-7} = 9.9$ Hz, 1H, H-6), 5.99 (d, $^3J_{6-7} = 9.9$ Hz, 1H, H-7), 4.26 (t, $^3J_{4-5} = 8.0$ Hz, 2H, H-5), 3.37 (t, $^3J_{4-5} = 8.0$ Hz, 2H, H-4).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 157.1 (C-2), 135.3 (C-8), 129.1 (C-*m*), 127.8 (C-*p*), 126.9 (C-*o*), 124.0 (C-6), 112.6 (C-7), 62.5 (C-5), 44.8 (C-4). **SMHR** (GC/ CI^+ CH_4) calc. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_2$ [$\text{M} + \text{H}^+$] : 190.0868. Tr. : 190.0852.

(E)-3-[2-(4-Méthoxyphényl)-vinyl]-oxazolidin-2-one E-4l



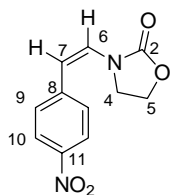
2,14 g (98%). Cristaux incolore. $P_f = 154-156$ °C (dichlorométhane).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.27 (d, $^3J_{9-10} = 8.6$ Hz, 2H, H-9), 7.27 (d, $^3J_{7-8} = 14.7$ Hz, 1H, H-6), 6.85 (d, $^3J_{9-10} = 8.6$ Hz, 2H, H-10), 5.74 (d, $^3J_{7-8} = 14.7$ Hz, 1H, H-7), 4.50 (t, $^3J_{4-5} = 8.1$ Hz, 2H, H-5), 3.84 (t, $^3J_{4-5} = 8.1$ Hz, 2H, H-4), 3.80 (s, 3H, H-12).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 158.7 (C-1), 155.6 (C-11), 128.6 (C-8), 126.8 (C-9), 122.5 (C-6), 114.3 (C-10), 110.9 (C-7), 62.4 (C-5), 55.4 (C-12), 42.7 (C-4).

SMHR (DCI^+ CH_4) calc. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_3$ [$\text{M} + \text{H}^+$] : 220.0974. Tr. : 220.0990.

(Z)-3-[2-(4-Nitrophényl)-vinyl]-oxazolidin-2-one Z-4m



2,22 g (95%). Cristaux jaunes. P_f 163 °C (dichlorométhane).

IR (KBr) : $\nu = 1744$ (C=O), 1509 (C=C) cm^{-1} .

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.21 (m, 2H) (H-10), 7.38 (m, 2H) (H-9), 6.83 (d, $^3J_{6-7} = 9.9$ Hz, 1H, H-6), 5.99 (d, $^3J_{6-7} = 9.9$ Hz, 1H, H-7), 4.35 (t, $^3J_{4-5} = 8.0$ Hz, 2H, C-5), 3.39 (t, $^3J_{4-5} = 8.0$ Hz, 2H, C-4).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 156.9 (C-2), 146.5 (C-11), 142.7 (C-8), 130.0 (C-9), 126.8 (C-6), 123.2 (C-10), 110.0 (C-7), 62.8 (C-5), 45.1 (C-4).

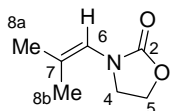
SMHR ($\text{DCI}^+ \text{CH}_4$) calc. $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_4$ [$\text{M} + \text{H}^+$] : 235.0719. Tr. : 235.078.

3.2. Méthode de condensation entre oxazolidin-2-ones et aldéhydes

Protocole général

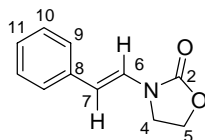
Dans un ballon de 250 mL relié à un séparateur Dean-Stark, on introduit 50 mmol d'oxazolidinone **2a** ou **S-2c**, de l'aldéhyde correspondant (la quantité dépend de la volatilité et de la disponibilité de l'aldéhyde), 0,58 g d'acide camphorsulfonique et 150 ml de toluène. Le mélange est chauffé au reflux jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de séparation d'eau (environ 2 h) puis refroidi à TA. L'ACS en excès est éliminé par lavage avec 50 mL d'une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 . La phase organique est séparée, séchée (MgSO_4) puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié soit par recristallisation (**E-4k**), soit par distillation (**4h**), soit par chromatographie (**S-4n-p**).

3-(2-Méthylprop-1-ényl)oxazolidin-2-one **4h**



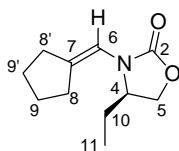
Selon le mode opératoire général, au départ de l'oxazolidin-2-one **2a** (4,35 g, 50 mmol) et d'isobutyraldéhyde (360 mg, 500 mmol, 10 éq.). Le brut réactionnel est purifié par distillation (100 °C, 0.01 mmHg) pour conduire au produit attendu (6,13 g, 87%) sous la forme d'une huile incolore.

(*E*)-3-Styryloxazolidin-2-one **E-4k**



Selon le mode opératoire général, au départ de l'oxazolidin-2-one **2a** et du phénylacétaldéhyde. Le brut réactionnel est purifié par recristallisation (dichlorométhane/cyclohexane) pour conduire au produit attendu (7,09 g, 75%) sous la forme des cristaux incolores.

(*R*)-3-(Cyclopentylidèneméthyl)-4-éthylloxazolidin-2-one **R-4n**



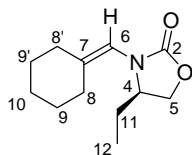
Selon le mode opératoire général, au départ de 1,15 g (10 mmol) de 4-éthylloxazolidin-2-one **R-2c** et 0,98 g (10 mmol) de cyclopentanecarboxaldéhyde. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (cyclohexane/Et₂O : 4/1) (0,82 g, 42%). Huile incolore. $R_f = 0,63$ (Et₂O). $[\alpha]_D^{20} = +33,8$ (c 0,82, CHCl₃).

RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) : δ 5,98-5,96 (m, 1H, H-6), 4.39 (t, 1H, $^2J_{5a-5b} = ^3J_{5a-4} = 8.3$ Hz, H-5a), 4.06 (dd, 1H, $^2J_{5a-5b} = 8.3$ Hz, $^3J_{5b-4} = 4.5$ Hz, H-5b), 4.03-3.97 (m, 1H, H-4), 2.38-2.18 (m, 4H, H-8 & H-8'), 1.79-1.48 (m, 6H, H-9 & H-9' & H-10), 0.89 (t, $^3J_{10-11} = 7.6$ Hz, 3H, H-11).

RMN ¹³C 100 MHz (CDCl₃) : δ 156,3 (C-2), 138.1 (C-7), 113.3 (C-6), 66.7 (C-5), 57.0 (C-4), 32.3 & 29.3 (C-8 & C-8'), 26.4 & 26.2 (C-9 & C-9'), 24.9 (C-10), 8.0 (C-11).

SMHR (EI⁺) calc. C₁₁H₁₇NO₂ : 195.1259. Tr. : 195.1262.

(R)-3-(Cyclohexylidèneméthyl)-4-éthylloxazolidin-2-one R-4o



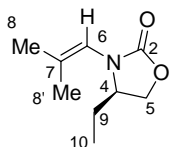
Selon le mode opératoire général, au départ de 1,15 g (10 mmol) de 4-éthylloxazolidin-2-one **R-2c** et 1,12 g (10 mmol) de cyclohexanecarboxaldéhyde. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (cyclohexane/Et₂O : 1/1) (1,78 g, 85%). Huile incolore. $R_f = 0,22$ (Et₂O). $[\alpha]_D^{20} = +28,6$ (c 2,37, CHCl₃).

RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) : δ 5.55-5.54 (m, 1H, H-6), 4.41 (t, $^2J_{5a-5b} = ^3J_{4-5a4} = 8.4$ Hz, 1H, H-5a), 4.02 (dd, $^2J_{5a-5b} = 8.4$ Hz, $^3J_{4-5b} = 6.1$ Hz, 1H, H-5b), 3.86-3.81 (m, 1H, H-4), 2.22-2.07 (m, 4H, H-8 & H-8'), 1.77-1.49 (m, 8H, H-9 & H-9' & H-10 & H-11), 0.90 (t, $^3J_{11-12} = 7.6$ Hz, 3H, H-12).

RMN ¹³C 400 MHz (CDCl₃) : δ 156.8 (C-2), 141.2 (C-7), 113.6 (C-6), 66.7 (C-5), 58.3 (C-4), 33.2 & 28.5 & 27.7 & 26.8 & 26.1 & 24.9 (C-8 & C-8' & C-9 & C-9' & C-10 & C-11), 8.0 (C-12).

SMHR (EI⁺) calc. C₁₂H₁₉NO₂ : 209,1416. Tr : 209,1422

(R)-4-Éthyl-3-(2-méthylprop-1-ényl)oxazolidin-2-one R-4i

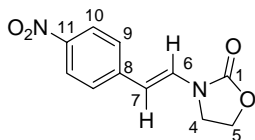


Selon le mode opératoire général, au départ de 1,15 g (10 mmol) de 4-éthylloxazolidin-2-one **R-2c** et 7,2 g (100 mmol) d'isobutyraldéhyde. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (cyclohexane/Et₂O : 3/1) (1,44g, 85%). Huile incolore. $R_f = 0,57$ (Et₂O). $[\alpha]_D^{20} = +33,1$ (c 8,43, CHCl₃).

Les signaux RMN-¹H sont en accord avec ceux du produit préparé par méthode de Buchwald.

3.3. Méthode d'isomérisation

(*E*)-3-(4-Nitrostyryl)-oxazolidin-2-one *E*-4m



Une solution de **Z-4m** (2.34 g, 0.1 mol) et d'acide *p*-toluènesulfonique monohydrate (50 mg, mmol) dans 50 mL de toluène est chauffée à 113 °C pendant 16 h. La solution est ensuite refroidie à TA, lavée avec 10 mL d'une solution aqueuse saturée de NaHCO₃, puis séchée (MgSO₄). Le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit brut peut être purifié par recristallisation (CH₂Cl₂/*n*-pentane) pour fournir le produit ***E*-4m** attendu sous la forme des cristaux jaunes (2.15 g, 92 %).

IR (film) : $\nu = 1758$ (C=O), 1644 (C=C) cm⁻¹.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.18-8.14 (m, 2H, H-10), 7.56 (d, ³*J*₆₋₇ = 14.7 Hz, 1H, H-6), 7.46-7.42 (m, 2H, H-9), 5.81 (d, ³*J*₆₋₇ = 14.7 Hz, 1H, H-7), 4.60-4.55 (m, 2H, H-5), 3.93-3.89 (m, 2H, H-4).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ 155.1 (C-1), 146.0 (C-11), 142.9 (C-8), 127.7 (C-6), 125.6 (C-9), 124.2 (C-10), 108.7 (C-7), 62.4 (C-5), 42.3 (C-4).

SMHR (CI+NH₃) calc. C₁₁H₁₁N₂O₄ [M + H⁺] : 235.0719. Tr. : 235.0718.

–CHAPITRE 2–

1. Protocole de la préparation du chlorhydrate de *N*-benzylhydroxylamine

Ce composé peut être préparé en deux étapes au départ de la dibenzylamine (Schéma 7-4).

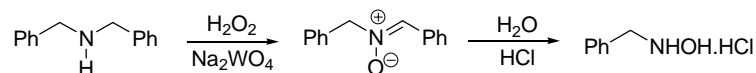


Schéma 7-4

Première étape : oxydation catalytique de la dibenzylamine en *N*-benzyl- α -phénylnitrone **5b**

Dans un tricol muni d'un ampoule à addition de 500 mL, d'un thermomètre et d'une agitation magnétique, on place 5,88 g (20 mmol) de tungstate de sodium dihydraté, 197 g (1,0 mmol) de dibenzylamine et 1,2 L de méthanol. Le tricol est refroidi à 0-5 °C (température interne) par un bain de glace et 340 mL (3.0 mmol) d'une solution aqueuse de peroxyde d'hydrogène 30% est ajouté goutte-à-goutte pendant environ 2 h. Lors de l'addition de H₂O₂, la température doit être maintenue entre 0-5 °C. Le bain de glace est enlevé 2 h après la fin de l'addition de H₂O₂. Le milieu réactionnel est agité 16 h à TA. La plupart de méthanol est évaporé sous pression réduite (T < 40°C). Le résidu est dissout dans 200 mL d'eau et 500 mL de CH₂Cl₂. La phase organique est séparée, la phase aqueuse est extraite avec CH₂Cl₂ (500 mL × 2). Les phases organiques réunies sont lavées successivement avec de l'eau (100 mL) et d'une solution aqueuse saturée de hydrogènesulfite de sodium (50 mL). La phase organique séparée est séchée (Na₂SO₄), filtrée puis concentrée pour conduire à la nitrone brute sous la forme des cristaux jaunes pâles (211 g, ~100%). Ce produit est utilisé directement dans l'étape suivante d'hydrolyse acide. Si la nitrone doit être engagée dans la cycloaddition, une purification par recristallisation (DCM, *n*-pentane) est nécessaire.

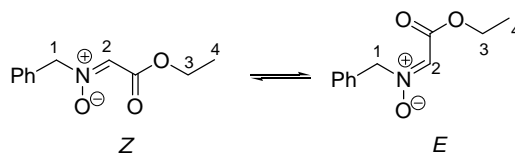
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ 8.25-8.17 (m, 2H), 7.53-7.37 (m, 9H), 5.07 (s, 2H).

Deuxième étape : hydrolyse acide de la *N*-benzyl- α -phénylnitrone **1h·HCl**

Dans un ballon de 2 L sont placés 211 g de nitrone brute **5b** et 1 L d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 20%. Le ballon est fixé à un évaporateur rotatif, mis en rotation lente et placé dans un bain marie dont la température est maintenue à 60°C. Après 30 min de rotation, la pression est réduite avec précaution à 100 mmHg. Le benzaldéhyde est distillé avec de l'eau jusqu'à ce que le volume totale se stabilise à 400 mL. La phase aqueuse résiduelle est lavée avec CH₂Cl₂ (3 × 100 mL) puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est séché 24 h dans un dessiccateur sous vide pour donner le chlorhydrate de *N*-benzylhydroxylamine (156 g, 98%) sous la forme des cristaux blancs. **RMN** ¹H (200 MHz, D₂O) : δ 11.9 (pic large, 2H), 11.0 (pic large, 1H), 7.57-7.37 (m, 5H, H-Ar), 4.31 (s, 2H, CH₂).

2. Préparation des *N*-benzylnitrones

2.1. Protocole de la préparation de la *N*-benzyl- α -carbonyloxynitronne 5a



Une solution de chlorhydrate de *N*-benzylhydroxylamine (3,2 g ; 20 mmol), et d'acétate de sodium (3,53 g ; 26 mmol ; 1,3 éq.) dans 20 mL d'éthanol est agitée à TA. Après 10 minutes, on introduit le glyoxylate d'éthyle (4,1 g ; 20 mmol ; 1 éq.) dans le milieu réactionnel. L'agitation est maintenue pendant 3 heures à TA. Le mélange réactionnel est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris dans 30 mL d'eau et 100 mL de dichlorométhane sous forte agitation. La phase organique est séparée, la phase aqueuse est extraite (2 x 30 mL dichlorométhane). Les phases organiques réunies sont séchées (MgSO₄) et évaporées sous pression réduite pour conduire à la nitronne brute. Le produit attendu est purifié par recristallisation (dichlorométhane/*n*-pentane) (m = 4,10 g, Rdt = 92%).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ 7.58-7.33 (m, 5H, H-Ar), 7.20 (s, 1H, H-2E), 7.05 (s, 1H, H-2Z), 5.70 (s, 2H, H-1E), 4.99 (s, 2H, H-1Z), 4.26 & 4.24 (q, ³J₃₋₄ = 7.1 Hz, H-3) 1.32 & 1.28 (t, ³J₃₋₄ = 7.1 Hz, H-4). La nitronne existe dans CDCl₃ sous la forme d'un mélange E : Z = 3 : 1.

2.2. Préparation de la *N*-benzyl- α -phénylnitronne 5b par oxydation catalysée au rhénium

En dehors de la méthode oxydante catalysée au tungstate de sodium de Murahashi, il existe une autre méthode fiable catalysée au méthyltrioxorhénium (Schéma 7-5).²⁷¹

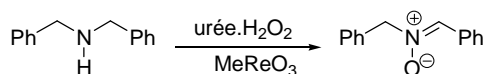


Schéma 7-5

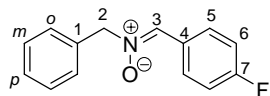
Dans un ballon de 25 mL muni d'un barreau aimanté est placé méthyltrioxorhénium (MTO) (1,3 mg, 0.005 mmol, 0.1 mol%), 10 mL de méthanol et 1,43 g (15,2 mmol) d'urée.H₂O₂ (UHP). Le mélange réactionnel est refroidi à 0 °C (bain de glace) et 970 μ L (5,07 mmol) de dibenzylamine est ajouté goutte-à-goutte pendant 1 min. A la fin de l'addition, le bain de glace est enlevé et le mélange réactionnel est agité à TA. Quatre autres portions de MTO (0,1 mol%, 1,3 mg pour chaque portion) sont ajoutées avec un intervalle de 30 min (2,5 h en total). L'excès de UHP est détruit par addition de Na₂S₂O₅ solide à 0 °C avec 20 min d'agitation. La solution est filtrée. Le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu est redissout dans du dichlorométhane (25 mL). La solution résultante est filtrée sur célite. La concentration du filtrat donne 1,01 g (95%) de la nitronne attendue sous la forme des cristaux jaunes très pâle. Le spectre RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) est en accord avec la littérature.

²⁷¹ Goti, A. ; Cardona, F. ; Soldaini, G. *Org. Synth.* **2005**, *81*, 204.

2.3. Protocole général pour la préparation d'autres *N*-benzylnitrones **5c-e** par condensation.

Un mélange du chlorhydrate de *N*-benzylhydroxylamine (1.595 g, 10 mmol), NaHCO₃ (1.26 g, 15 mmol), et d'aldéhyde aromatique correspondant (10 mmol) dans CH₃OH (10 mL) est agité à TA pendant for 3 h. Le mélange réactionnel est ensuite filtré sur la celite®. Le filtrat est concentré sous pression réduite pour fournIR la nitrone brute. Cette nitrone peut être purifiée par recristallisation si nécessaire (dichlorométhane, éther de pétrole ou *n*-pentane).

(*Z*)-*N*-Benzyl- α -(4-fluorophényl)nitrone **5c**



Selon le protocole général, au départ de 1,24 g (10 mmol) de 4-fluorobenzaldéhyde, la nitrone **5c** est obtenue sous la forme de cristaux incolores (2.12 g, 95%). $P_f = 110-111$ °C (dichlorométhane).

IR (KBr) : $\nu = 1598, 1576, 1503, 1458, 1230, 1157, 1146$ cm⁻¹.

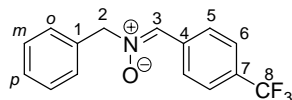
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.28-8.23 (m, 2H), 7.44-7.39 (m, 5H), 7.37 (s, 1H), 7.10-7.05 (m, 2H), 5.04 (s, 2H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ 163.4 (d, ¹ $J_{C-F} = 253$ Hz), 133.10, 133.05, 130.8, 129.3, 129.1, 129.0, 126.8 (d, ³ $J_{C-F} = 4$ Hz), 115.6 (d, ² $J_{C-F} = 21$ Hz), 71.1.

RMN ¹⁹F (376.5 MHz, CDCl₃) : δ -107,6 (tt, $J = 8.0, 5.7$ Hz, 1F).

SMHR (FD) calc. C₁₄H₁₂NOF [M + H⁺] : 229.0903. Tr. : 229.0900.

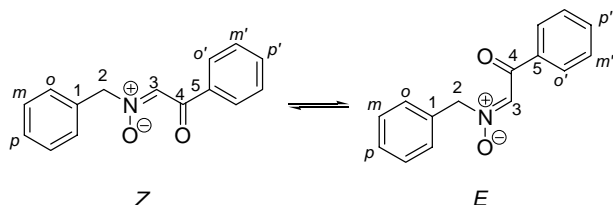
(*Z*)-*N*-Benzyl- α -(4-trifluorométhylphényl)nitrone **5d**



Selon le protocole général, au départ de 1,74 g (10 mmol) de 4-trifluorométhylbenzaldéhyde, la nitrone **5d** est obtenue sous la forme des cristaux incolores (2.65 g, 95%).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ 8.31 (d, ³ $J_{5-6} = 8.3$ Hz, 2H, H-5), 7.64 (d, ³ $J_{5-6} = 8.3$ Hz, 2H, H-6), 7.50-7.42 (m, 6H, H-*o,m,p* & H-3), 5.09 (s, 2H).

N-Benzyl- α -benzoylnitronium **5e**

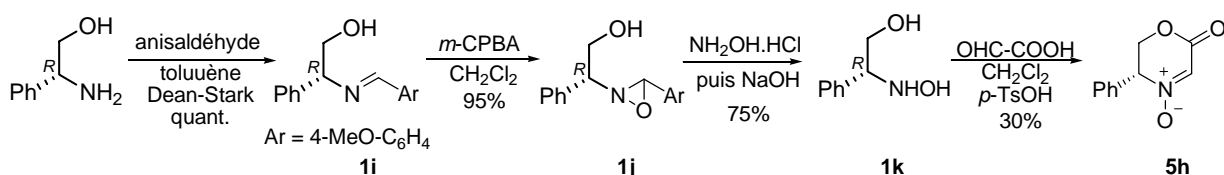


Selon le protocole général, au départ de 1,52 g (10 mmol) de phénylglyoxal monohydraté, nitrone **5e** est obtenu sous la forme des cristaux jaunes (2.27 g, 95%). La nitrone existe dans CDCl_3 sous la forme d'un mélange $E : Z = 3 : 1$.

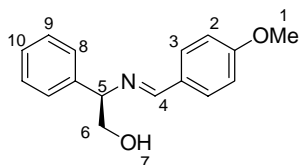
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ 8.28 (s, 1H, H-3*E*), 7.95-7.90 (m, 2H, H-*o'**E*), 7.80-7.75 (m, 2H, H-*o'**Z*), 7.72 (s, 1H, H-3*Z*), 7.61-7.35 (m, 8H, H-*o,m,p* & H-*m',p'*), 5.82 (s, 2H, H-2'*E*), 5.10 (s, 2H, H-2'*Z*).

2.4. Préparation de la nitrone de Tamura - 4-oxyle de (*R*)-2-oxo-5-phényl-5,6-dihydro-2H-1,4-oxazine²⁷²

Cette nitrone a été préparée selon la méthode mise au point au laboratoire, dérivée de celle de Tamura.



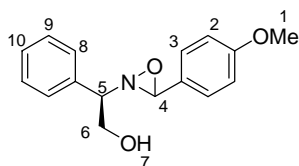
(*R,E*)-2-(4-Méthoxybenzylidèneamino)-2-phényléthanol **1i**



Dans un ballon de 250 mL relié à un séparateur Dean-Stark, on introduit 13.7 g (100 mmol) de (*R*)-phénylglycinol, 14,3 g (105 mmol) de *p*-anisaldéhyde et 150 ml de toluène. Le mélange est chauffé au reflux jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de séparation d'eau (environ 1 h). Le solvant et l'anisaldéhyde en excès sont éliminés sous pression réduite (0,1 mm Hg, 60 °C) donnant un composé huileux qui se solidifie (25,5 g, 100%). Ce produit est utilisé directement dans l'étape suivante.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ 8.31 (s, 1H, H-4), 7.73 (d, $^3J_{2-3} = 8.7$ Hz, 2H, H-3), (7.46-7.15 (m, 5H, H-8,9,10), 6.92 (d, $^3J_{2-3} = 8.7$ Hz, 2H, H-2), 4.46 (dd, $^3J_{5-6a} = 7.6$ Hz, $^3J_{5-6b} = 4.5$ Hz, 1H, H-5), 3.95-3.82 (m, 2H, H-6), 3.84 (s, 3H, H-1), 2.36 (pic large, 1H, H-7).

(*2R*)-2-(3-(4-méthoxyphényl)-1,2-oxaziridin-2-yl)-2-phényléthanol **1j**

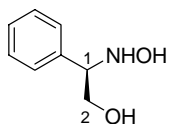


²⁷² Tamura, O. ; Gotanda, K. ; Yoshino, J. ; Morita, Y. ; Terashima, R. ; Kikuchi, M. ; Miyawaki, T. ; Mita, N. ; Yamashita, M. ; Ishibashi, H. ; Sakamoto, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8544.

L'imine brute **1i** (25,5 g) est mise en solution dans le dichlorométhane (100 mL). A cette solution, on introduit goutte-à-goutte une solution de MCPBA (75% pureté, 27,3 g ; 121 mmol) dans le dichlorométhane (200 mL) à 0 °C pendant 30 min. Après 2 h d'agitation, l'acide chlorobenzoïque précipité est éliminé par filtration (un lavage avec 100 mL de dichlorométhane à 0 °C est nécessaire). Le filtrat est lavé avec 100 mL d'une solution aqueuse de Na₂CO₃ 10%, séché (MgSO₄) puis concentré pour conduire à l'oxaziridine **1j** attendue brute huileuse jaune pâle (25,7 g, 95%).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ 7.32-7.15 (m, 7H, H-8,9,10,2), 6.86 (d, ³J₂₋₃ = 8.6 Hz, 2H, H-2), 4.57 (s, 1H, H-4) 4.20 (dd, ²J_{6a-6b} = 11.4 Hz, ³J_{6a-5} = 6.8 Hz, 1H, H-6a), 4.00 (dd, ²J_{6a-6b} = 11.4 Hz, ³J_{6b-5} = 4.5 Hz, 1H, H-6a), 3.79 (s, 3H, H-1), 3.37 (dd, ³J_{5-6a} = 6.8 Hz, ³J_{5-6b} = 4.5 Hz, 1H, H-5), 2.20 (pic large, 1H, H-7).

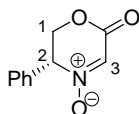
(R)-2-(Hydroxyamino)-2-phényléthanol 1k



L'oxaziridine brute **1j** 25,7 g) est mise en solution dans le méthanol (50 mL). A cette solution, on introduit le chlorhydrate d'hydroxylamine (6,95 g, 100 mmol). Le mélange est agité à TA pendant 16 h. Le méthanol est éliminé sous pression réduite. Le résidu est dissout dans 100 mL d'eau et 100 mL d'éther. La phase aqueuse est séparée, lavée avec de l'éther (100 mL × 5) jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de *p*-anisaldoxime dans la phase organique. La phase aqueuse est ensuite traitée avec NaOH (8 g), saturée avec NaCl solide (environ 15 g) et extraite avec dichlorométhane (100 mL × 4). Les phases organiques réunies sont séchées (MgSO₄), filtrées et concentrées sous pression réduite donnant un produit huileux **1k** (10,9 g, 75%).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ 7.38-7.30 (m, 5H, H-Ar), 4.30 (pic large, 3H, NH & 2OH) 4.16 (t, ³J₁₋₂ = 5.9 Hz, 1H, H-2), 3.90 (d, ³J₁₋₂ = 5.9 Hz, 2H, H-1).

Nitrone de Tamura 1h



Cette étape est effectuée selon la méthode de Tamura et donne un rendement de 30% (2,87 g en partant de 50 mmol de **1k**).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) : δ 7.47-7.35 (m, 5H, H-Ar), 7.31 (s, 1H, H-3), 5.10 (t, ³J₁₋₂ = 4.2 Hz, 1H, H-2), 4.86 (dd, ²J_{1a-1b} = 12.3 Hz, ³J_{1b-2} = 4.2 Hz, 1H, H-1a), 4.74 (dd, ²J_{1a-1b} = 12.3 Hz, ³J_{1b-2} = 4.2 Hz, 1H, H-1b).

3. Protocole général de la cycloaddition thermique

Protocole général de la cycloaddition en solution (protocole A)

Une solution d'énamide (1 mmol) et de nitrone (1 mmol) dans le toluène ou le xylène (5 mL) est chauffée au reflux avec agitation magnétique. Après consommation des produits de départ (contrôlés

par CCM, voir Tableaux 2-11 et 2-13, Chapitre 2), le solvant est évaporé sous pression réduite. Le mélange brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice ou par recristallisation.

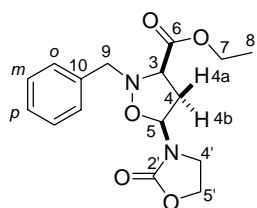
Protocole général de la cycloaddition sans solvant (protocole B)

Un mélange d'énamide (1 mmol) et de nitron (1 mmol) est chauffé avec agitation à température indiquée (Tableau 2-13). Le mélange des produits de départ peut être homogénéisé par la mise en solution avec CH_2Cl_2 suivie d'une évaporation sous pression réduite avant le chauffage si nécessaire. Le mélange brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice ou par recristallisation.

2-Benzyl-5-(2-oxooxazolidin-3-yl)isoxazolidine-3-carboxylate d'éthyle **6a**

Selon le protocole A ou B, au départ de **4a** et **5a**. La purification du mélange brut par chromatographie (diéthyléther) fournit le produit attendu sous la forme d'une huile jaune pâle.

cis-2-Benzyl-5-(2-oxooxazolidin-3-yl)isoxazolidine-3-carboxylate d'éthyle ***cis*-6a**

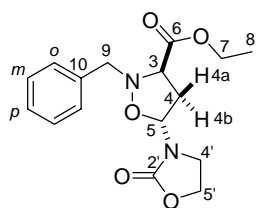


$R_f = 0,4$ (Et_2O), 61 mg (19%) selon le protocole A et 58 mg (18%) selon le protocole B. Huile jaune pâle. **IR** (film) : $\nu = 1738$ (C=O) cm^{-1} .

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.28-7.37 (m, 5H, H-Ar), 5.92 (dd, 1H, $^3J_{5-4b} = 8.2$ Hz, $^3J_{5-4a} = 4.1$ Hz, H-5), 4.29 (m, 2H, H-5'), 4.12 (m, 3H, H-9 & 2H-7), 4.00 (d, $J_{9a-9b} = 13.5$ Hz, 1H, H-9), 3.84 (m, H-4'), 3.75 (m, 1H, H-4'), 3.55 (dd, 1H, $^3J_{3-4b} = 7.6$ Hz, $^3J_{3-4a} = 9.1$ Hz, H-3), 2.87 (ddd, 1H, $^3J_{4b-5} = 8.2$ Hz, $^3J_{4b-3} = 9.1$ Hz, $^2J_{4a-4b} = 13.6$ Hz, H-4b), 2.57 (ddd, 1H, $^3J_{4a-5} = 4.1$ Hz, $^3J_{4a-3} = 7.6$ Hz, $^2J_{4a-4b} = 13.6$ Hz, H-4a), 1.25 (t, 3H, $^3J_{8-7} = 7.1$ Hz, H-8).

RMN ^{13}C (100 MHz (CDCl_3) : δ 169.8 (C-6), 157.6 (C-2'), 135.8 (C-10), 129.1 (C-*m*), 128.2 (C-*o*), 127.6 (C-*p*), 81.5 (C-5), 66.6 (C-3), 62.3 (C-5'), 61.6 (C-9), 61.6 (C-7), 40.8 (C-4'), 36.3 (C-4), 13.9 (C-8). **SMHR** ($\text{DCI}^+ \text{CH}_4$) calc. $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5$ [$\text{M} + \text{H}^+$] : 321.1450. Tr. : 321.1446.

trans-Éthyl 2-benzyl-5-(2-oxooxazolidin-3-yl)isoxazolidine-3-carboxylate ***trans*-6a**



$R_f = 0,2$ (Et_2O), 230 mg (72%) selon le protocole A et 260 mg (81%) selon le protocole B. Huile jaune pâle. **IR** (film) : $\nu = 1737$ (C=O) cm^{-1} .

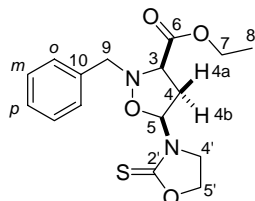
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.27-7.38 (m, 5H, H-Ar), 5.84 (dd, 1H, $^3J_{5-4a} = 7.9$ Hz, $^3J_{5-4b} = 4.4$ Hz, H-5), 4.30 (t, 2H, $^3J_{4'-5'} = 7.3$ Hz, H-5'), 4.19 (d, $^2J_{\text{AB}} = 14.4$ Hz, 1H, H-9a), 4.17 (d, $^2J_{\text{AB}} = 14.4$ Hz, 1H, H-9b), 4.11 (m, 2H), 3.74 (dd, $^3J_{3-4b} = 7.6$ Hz, $^3J_{3-4a} = 9.1$ Hz, 1H, H-3), 3.54 (t, $^3J_{5-4a} = 7.9$ Hz, 2H, H-4'), 2.83 (ddd, $J_{4a-4b} = ^3J_{5-4a} = 13.3$ Hz, $^3J_{5-4a} = 7.9$ Hz, $^3J_{3-4a} = 6.9$ Hz, 1H, H-4a), 2.55 (ddd, $J_{4a-4b} = 13.3$ Hz, $^3J_{3-4b} = 7.9$ Hz, $^3J_{5-4b} = 4.4$ Hz, 1H, H-4b), 1.28 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H, H-8).

RMN ^{13}C (100 MHz (CDCl_3) : δ 169.1 (C-6), 157.0 (C-2'), 135.6 (C-10), 129.1 (C-*m*), 128.1 (C-*o*), 127.5 (C-*p*), 81.9 (C-5), 65.1 (C-3), 61.9 (C-5'), 61.3 (C-7), 60.1 (C-9), 40.2 (C-4'), 35.1 (C-4), 14.0 (C-8).

2-Benzyl-5-(2-thioxooxazolidin-3-yl)isoxazolidine-3-carboxylate d'éthyle **6b**

Selon le protocole général A, au départ de **4q** et **5a**. La purification du mélange brut par chromatographie (diéthyléther) fournit le produit attendu sous la forme d'une huile jaune pâle.

cis-Benzyl-5-(2-thioxooxazolidin-3-yl)isoxazolidine-3-carboxylate d'éthyle ***cis*-6b**



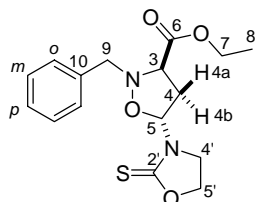
$R_f = 0,4$ (Et_2O), 67 mg (20%) selon le protocole A. Huile jaune pâle.

IR (film) : $\nu = 1733$ (C=O) cm^{-1} .

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.29-7.34 (m, 5H, H-Ar). 6.38 (dd, 1H, $^3J_{5-4b} = 8.1$ Hz, H-5, $^3J_{5-4a} = 3.5$ Hz), 4.48 (t, $^3J_{5'-4'} = 7.3$ Hz, 2H, H-5'), 4.17 (d, $^2J_{\text{AB}} = 13.5$ Hz, 1H, H-9a), 4.13 (t, $^3J_{4'-5'} = 7.3$ Hz, 2H, H-4'), 4.01 (m, 1H, H-7a), 4.00 (d, $^2J_{\text{AB}} = 13.5$ Hz, 1H, H-9a), 3.91 (m, 1H, H-7b), 3.55 (dd, $^3J_{3-4b} = 9.1$ Hz, $^3J_{3-4a} = 8.1$ Hz, 1H, H-3), 3.05 (ddd, $^2J_{4a-4b} = 13.9$ Hz, $^3J_{4b-3} = 9.1$ Hz, $^3J_{4b-5} = 8.1$ Hz, 1H, H-4b), 2.80 (ddd, $^2J_{4a-4b} = 13.9$ Hz, $^3J_{4a-3} = 8.1$ Hz, $^3J_{4a-5} = 3.5$ Hz, 1H, H-4a), 1.26 (t, $^3J_{8-7} = 7.2$ Hz, 3H, H-8).

RMN ^{13}C (100 MHz (CDCl_3) : δ 187.6 (C-2'), 169.6 (C-6), 135.8 (C-10), 129.3 (C-*m*), 128.4 (C-*o*), 127.8 (C-*p*), 84.6 (C-5), 67.1 (C-5'), 66.7 (C-3), 61.8 (C-7), 61.7 (C-9), 44.6 (C-4'), 38.2 (C-4), 14.1 (C-8).

trans-Benzyl-5-(2-thioxooxazolidin-3-yl)isoxazolidine-3-carboxylate d'éthyle ***trans*-6b**



$R_f = 0,4$ (Et₂O), 245 mg (73%) selon le protocole A. Huile jaune pâle.

IR (film) : $\nu = 1731$ (C=O) cm⁻¹.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.28-7.35 (m, 5H, H-Ar), 6.39 (dd, ³ $J_{5-4b} = 8.1$ Hz, ³ $J_{5-4a} = 3.5$ Hz, 1H, H-5), 4.41-4.51 (m, 2H, H-5'), 4.23 (q, ³ $J_{7-8} = 7.1$ Hz, 2H, H-7), 4.12 (s, 2H, H-9), 3.84 (m, 1H, H-3), 3.59-3.71 (m, 2H, H-4'), 3.02 (ddd, ² $J_{4b-4a} = 13.9$ Hz, ³ $J_{4b-3} = 9.1$ Hz, ³ $J_{4b-5} = 8.1$ Hz, 1H, H-4b), 2.45 (ddd, ² $J_{4a-4b} = 13.9$ Hz, ³ $J_{4a-3} = 8.1$ Hz, ³ $J_{4a-5} = 3.5$ Hz, 1H, H-4a), 1.32 (t, 3H, ³ $J_{8-7} = 7.1$ Hz, H-8).

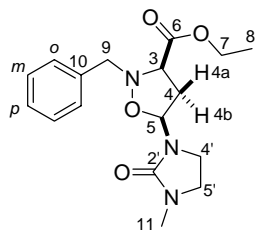
RMN ¹³C (100 MHz (CDCl₃) : δ 187.6 (C-2'), 169.1 (C-6), 135.9 (C-10), 129.3 (C-*m*), 128.4 (C-*o*), 127.8 (C-*p*), 84.7 (C-5), 67.0 (C-5'), 64.8 (C-3), 61.5 (C-7), 59.2 (C-9), 43.4 (C-4'), 36.7 (C-4), 14.3 (C-8).

SMHR (ESI⁺) calc. C₁₆H₂₀N₂O₄SK [M + K⁺] : 375.0781. Tr. : 375.0775.

2-Benzyl-5-(3-méthyl-2-oxoimidazolidin-1-yl)isoxazolidine-3-carboxylate d'éthyle **6c**

Selon le mode opératoire général, au départ de **4e** et **5a**. La purification du mélange brut par chromatographie (diéthyléther) fournit le produit attendu sous la forme d'une huile jaune pâle.

cis-2-Benzyl-5-(3-méthyl-2-oxoimidazolidin-1-yl)isoxazolidine-3-carboxylate d'éthyle ***cis*-6c**



$R_f = 0,4$ (Et₂O), 127 mg (38%) selon le protocole A. Huile jaune pâle.

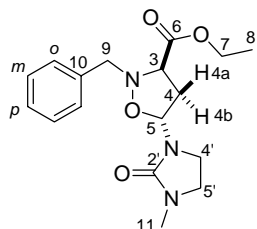
IR (film) : $\nu = 1735$ (C=O_{ester}), 1697 (C=O_{urée}) cm⁻¹.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.26-7.38 (m, 5H, H-Ar), 5.90 (dd, ³ $J_{5-4b} = 8.1$ Hz, ³ $J_{5-4a} = 5.1$ Hz, 1H, H-5), 4.14 (d, ² $J_{AB} = 13.6$ Hz, 1H, H-9a), 4.13 (q, ³ $J_{7-8} = 7.1$ Hz, 2H, H-7), 4.07 (d, ² $J_{AB} = 13.6$ Hz, 1H, H-9b), 3.64-3.67 (m, 1H, H-3), 3.26-3.39 (m, 4H, H-4' & H-5'), 2.78 (s, 3H, H-11), 2.71 (ddd, ² $J_{4b-4a} = 13.1$ Hz, ³ $J_{4b-5} = 8.1$ Hz, ³ $J_{4b-3} = 7.8$ Hz, 1H, H-4b), 2.51 (ddd, ² $J_{4a-4b} = 13.1$ Hz, ³ $J_{4a-3} = 8.1$ Hz, ³ $J_{4a-5} = 5.1$ Hz, 1H, H-4a), 1.25 (t, ³ $J_{7-8} = 7.1$ Hz, 3H, H-8).

RMN ¹³C (100 MHz (CDCl₃) : δ 169.7 (C-6), 159.7 (C-2'), 136.0 (C-10), 129.4 (C-*m*), 128.2 (C-*o*), 127.5 (C-*p*), 82.0 (C-5), 65.8 (C-3), 61.3 (C-6), 60.8 (C-9), 37.7 & 44.6 (C-4', C-5'), 34.9 (C-4), 30.9 (C11), 14.1 (C-8).

Analyse élémentaire : Calc. C₁₇H₂₃N₃O₄ : C, 61.25 ; H, 6.95 ; N, 12.60. Tr. : C, 61.11 ; H, 7.05 ; N, 12.51.

***trans*-2-Benzyl-5-(3-méthyl-2-oxoimidazolidin-1-yl)isoxazolidine-3-carboxylate d'éthyle *trans*-6c**



$R_f = 0,2$ (Et₂O), 173 mg (52%) selon le protocole A. Huile jaune pâle.

IR (film) : $\nu = 1734$ (C=O_{ester}), 1697 (C=O_{urée}) cm⁻¹.

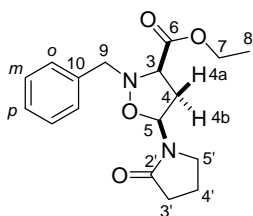
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.23-7.38 (m, 5H, H-Ar), 5.90 (dd, ³ $J_{5-4b} = 8.1$ Hz, ³ $J_{5-4a} = 5.1$ Hz, 1H, H-5), 4.13 (q, 2H, ³ $J_{7-8} = 7.2$ Hz, H-7), 4.12 (d, ² $J_{AB} = 13.6$ Hz, 1H, H-9a), 4.07 (d, ² $J_{AB} = 13.6$ Hz, 1H, H-9b), 3.64-3.67 (m, 1H, H-3), 3.24-3.40 (m, 4H, H-4' & H-5'), 2.78 (s, 3H, H-11), 2.71 (ddd, ² $J_{4b-4a} = 13.1$ Hz, ³ $J_{4b-5} = 8.1$ Hz, ³ $J_{4b-3} = 7.8$ Hz, 1H, H-4b), 2.51 (ddd, ² $J_{4a-4a} = 13.1$ Hz, ³ $J_{4a-3} = 8.1$ Hz, ³ $J_{4a-5} = 5.1$ Hz, 1H, H-4a), 1.25 (t, ³ $J_{8-7} = 7.2$ Hz, 3H, H-8).

RMN ¹³C (100 MHz (CDCl₃) : δ 169.7 (C-6), 159.7 (C-2'), 136.0 (C-10), 129.4 (C-*m*), 128.2 (C-*o*), 127.5 (C-*p*), 82.0 (C-5), 65.8 (C-3), 61.3 (C-9), 60.7 (C-7), 37.7 & 44.6 (C-4', C-5'), 34.9 (C-4), 30.9 (C-11), 14.1 (C-8).

2-Benzyl-5-(2-oxopyrrolidin-1-yl)isoxazolidine-3-carboxylate d'éthyle 6d

Selon le mode opératoire général, au départ de **4r** et **5a**. La purification du mélange brut par chromatographie (diéthyléther) fournit le produit attendu sous la forme d'une huile jaune pâle.

***cis*-2-Benzyl-5-(2-oxopyrrolidin-1-yl)isoxazolidine-3-carboxylate d'éthyle *cis*-6d**



$R_f = 0,38$ (Et₂O), 61 mg (19%) selon le protocole A. Huile jaune pâle.

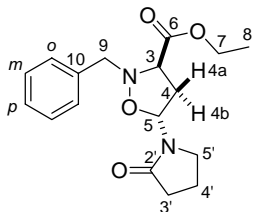
IR (film) : $\nu = 1736$ (C=O_{ester}), 1690 (C=O_{amide}) cm⁻¹.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.27-7.38 (m, 5H, H-Ar), 6.15 (dd, ³ $J_{5-4a} = 8.2$ Hz, ³ $J_{5-4b} = 4.6$ Hz, 1H, H-5), 4.14 (m, 2H, H-7), 4.12 (d, ² $J_{AB} = 13.5$ Hz, 1H, H-9a), 4.02 (d, ² $J_{AB} = 13.5$ Hz, 1H, H-9b), 3.53-3.65 (m, 2H, H-5'), 3.57 (dd, ³ $J_{3-4a} = 8.5$ Hz, ³ $J_{3-4b} = 7.5$ Hz, 1H, H-3), 2.80 (ddd, ² $J_{4a-4b} = 13.6$ Hz, ³ $J_{4a-3} = 8.5$ Hz, ³ $J_{4a-5} = 8.2$ Hz, 1H, H-4a), 2.52 (ddd, ² $J_{4b-4a} = 13.6$ Hz, ³ $J_{4b-3} = 7.5$ Hz, ³ $J_{4b-5} = 4.6$ Hz, 1H, H-4b), 2.36 (t, ³ $J_{3'-4'} = 8.1$ Hz, 2H, H-3'), 1.92-2.05 (m, 2H, H-4'), 1.26 (t, ³ $J_{7-8} = 7.1$ Hz, 3H, H-8).

RMN ^{13}C (100 MHz (CDCl_3) : δ 175,8 (C-2'), 170.1 (C-6), 136.1 (C-10), 129.3 (C-*m*), 128.3 (C-*o*), 127.6 (C-*p*), 79.4 (C-5), 66.8 (C-3), 61.7 (C-9), 61.5 (C-7), 43.0 (C-5'), 35.8 (C-4), 31.5 (C-3'), 18.1 (C-4'), 14.1 (C-8).

Analyse élémentaire : Calc. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 64.13 ; H, 6.97 ; N, 8.80. Tr. : C, 63.87 ; H, 6.98 ; N, 8.59.

***trans*-2-Benzyl-5-(2-oxopyrrolidin-1-yl)isoxazolidine-3-carboxylate d'éthyle *trans*-6d**



$R_f = 0,19$ (Et_2O), 233 mg (73%) selon le protocole A. Huile jaune pâle.

IR (film) : $\nu = 1732$ ($\text{C}=\text{O}_{\text{ester}}$), 1690 ($\text{C}=\text{O}_{\text{amide}}$) cm^{-1} .

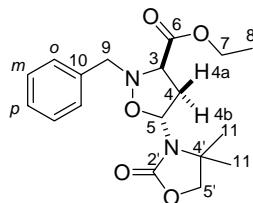
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.27-7.38 (m, 5H, H-Ar), 6.05 (dd, $^3J_{5-4b} = 4.6$ Hz, $^3J_{5-4a} = 8.0$ Hz, 1H, H-5), 4.15 (q, $^3J_{7-8} = 7.1$ Hz, 2H, H-7), 4.15 (d, $^2J_{AB} = 13.6$ Hz, 1H, H-9a), 4.08 (d, $^2J_{AB} = 13.6$ Hz, 1H, H-9b), 3.34-3.43 (m, 2H, H-5'), 3.57 (t, $^3J_{3-4A} = 8.2$ Hz, $^3J_{3-4B} = 7.9$ Hz, 1H, H-3), 2.80 (dt, $^2J_{4a-4b} = 13.5$ Hz, $^3J_{4a-3} = 8.2$ Hz, $^3J_{4a-5} = 8.0$ Hz, 1H, H-4a), 2.75 (ddd, $^3J_{4b-5} = 4.6$ Hz, $^3J_{4b-3} = 7.9$ Hz, $^2J_{4b-4a} = 13.5$ Hz, 1H, H-4b), 2.38 (t, $^3J_{3'-4'} = 8.1$ Hz, 2H, H-3'), 1.95-2.04 (m, 2H, H-4'), 1.27 (t, $^3J_{8-7} = 7.1$ Hz, 3H, H-8).

RMN ^{13}C (100 MHz (CDCl_3) : δ 175,5 (C-2'), 169.4 (C-6), 135.9 (C-10), 129.3 (C-*m*), 128.3 (C-*o*), 127.6 (C-*p*), 79.8 (C-5), 65.7 (C-3), 61.4 (C-7), 60.5 (C-9), 42.5 (C-5'), 35.2 (C-4), 31.6 (C-3'), 17.9 (C-4'), 14.1 (C-8).

Analyse élémentaire : Calc. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 64.13 ; H, 6.97 ; N, 8.80. Tr. : C, 63.69 ; H, 6.99 ; N, 8.71.

2-Benzyl-5-(4,4-diméthyl-2-oxooxazolidin-3-yl)isoxazolidine-3-carboxylate d'éthyle 6e

Selon le mode opératoire général, au départ de **4b** et **5a**. La purification du mélange brut par chromatographie (diéthyléther) fournit le produit attendu sous la forme d'une huile jaune pâle (*trans* : *cis* > 9 : 1). $R_f = 0,29$ (Et_2O), 310 mg (89%) selon le protocole A et 330 mg (95%) selon le protocole B. Huile jaune pâle.



***trans*-2-Benzyl-5-(4,4-diméthyl-2-oxooxazolidin-3-yl)isoxazolidine-3-carboxylate d'éthyle trans-6e**

IR (film) : $\nu = 1739$ (C=O).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.23-7.38 (m, 5H, H-Ar), 5.15 (dd, $^3J_{5-4a} = 8.5$ Hz, $^3J_{5-4b} = 5.2$ Hz, 1H, H-5), 4.18 (d, $^2J_{AB} = 13.2$ Hz, 1H, H-9a), 4.14 (d, $^2J_{AB} = 13.2$ Hz, 1H, H-9b), 4.06-4.14 (m, 2H, H-7), 4.02 (t, $^3J_{3-4} = 8.1$ Hz, 1H, H-3), 4.00 (d, $^2J_{AB} = 8.6$ Hz, 1H, H-5'a), 3.95 (d, $^2J_{AB} = 8.3$ Hz, 1H, H-5'b), 3.36 (ddd, $^2J_{4b-4a} = 13.0$ Hz, $^3J_{4b-3} = 8.1$ Hz, $^3J_{4b-5} = 5.2$ Hz, 1H, H-4b), 2.64 (ddd, $^2J_{4a-4b} = 13.0$ Hz, $^3J_{4a-5} = 8.5$ Hz, $^3J_{4a-3} = 8.1$ Hz, 1H, H-4a), 1.29 (s, 6H, H-11), 1.23 (t, 3H, $^3J_{7-8} = 7.1$ Hz, H-8).

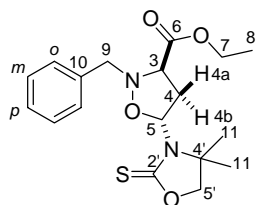
RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) : δ 170.4 (C-6), 161.0 (C-2'), 136.7 (C-10), 129.5 (C-*m*), 128.2 (C-*o*), 127.4 (C-*p*), 81.1 (C-5), 74.6 (C-5'), 66.5 (C-3), 62.3 (C-3'), 61.3 (C-7), 59.1 (C-4'), 34.8 (C-4), 26.3 (C-11a), 25.6 (C-11b), 14.1 (C-8).

Analyse élémentaire : Calc. $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 62.05 ; H, 6.82 ; N, 8.04. Tr. : C, 61.81 ; H, 6.98 ; N, 8.16.

2-Benzyl-5-(4,4-diméthyl-2-thioxooxazolidin-3-yl)isoxazolidine-3-carboxylate d'éthyle 6f

Selon le protocole A, au départ de **4s** et **5a**. La purification du mélange brut par chromatographie (diéthyléther) fournit le produit attendu sous la forme d'une huile jaune pâle 360 mg (99%), *trans* : *cis* = 10 : 1. $R_f = 0,29$ (Et_2O).

***trans*-2-Benzyl-5-(4,4-diméthyl-2-thioxooxazolidin-3-yl)isoxazolidine-3-carboxylate d'éthyle trans-6f**



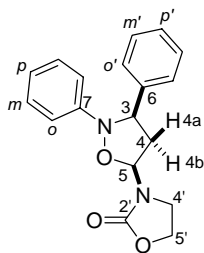
IR (film) : $\nu = 1734$ (C=O) cm^{-1} .

RMN ^1H (400 MHz, $\text{CDCl}_2\text{CDCl}_2$, 60 °C) : δ 7.16-7.29 (m, 5H, H-Ar), 5.74 (dd, $^3J_{5-4b} = 7.6$ Hz, $^3J_{5-4a} = 6.0$ Hz, 1H, H-5), 4.06-4.12 (m, 4H, H-7 & H-5'), 4.01 (s, 2H, H-9), 3.97 (dd, $^3J_{3-4a} = 8.6$ Hz, $^3J_{3-4b} = 6.3$ Hz, 1H, H-3), 3.08 (ddd, $^2J_{AB} = 13.9$ Hz, $^3J_{4b-5} = 7.6$ Hz, $^3J_{4b-3} = 6.3$ Hz, 1H, H-4b), 2.80 (ddd, $^2J_{AB} = 13.9$ Hz, $^3J_{4a-3} = 8.6$ Hz, $^3J_{4a-5} = 6.0$ Hz, 1H, H-4a), 1.30 (s, 3H, H_{9a}), 1.22 (s, 3H, H_{9b}), 1.20 (t, $^3J_{7-8} = 7.1$ Hz, 3H, H-8).

RMN ^{13}C (100 MHz, $\text{CDCl}_2\text{CDCl}_2$, 60 °C) : δ 186.4 (C-2'), 169.6 (C-6), 136.4 (C-10), 129.5 (C-*m*), 128.2 (C-*o*), 127.5 (C-*p*), 84.6 (C-5), 79.3 (C-5'), 66.0 (C-3), 64.2 (C-9), 61.3 (C-7), 60.4 (C-4'), 37.1 (C-4), 25.8 (C-11a), 25.4 (C-11b), 14.2 (C-8).

3-(2,3-Diphénylisoxazolidin-5-yl)oxazolidin-2-one 6g

Selon le mode opératoire général, au départ de **4a** et **5f**. La purification du mélange brut par recristallisation (chloroforme/hexane) fournit le produit attendu sous la forme des cristaux blancs.



***cis*-3-(2,3-Diphénylisoxazolidin-5-yl)oxazolidin-2-one 6g**

La purification du produit par recristallisation (toluène) fourni 248 mg (80%) selon le protocole A, 276 mg (89%) selon le protocole B. Cristaux blancs. P_f : 185-186 °C.

IR (film) : $\nu = 1743$ (C=O_{carbamate}) cm⁻¹.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.51 (d, ³J_{o'-m'} = 7.5 Hz, 1H, H-o'), 7.39 (t, ³J_{m'-p'} = ³J_{m'-p'} = 7.5 Hz, 1H, H-m'), 7.31 (t, ³J_{p'-m'} = ³J_{p'-o'} = 7.5 Hz, 1H, H-p'), 7.24 (t, ³J_{o-p} = ³J_{o-m} = 7.5 Hz, 2H, H-m), 7.03 (d, ³J_{o-m1} = 7.5 Hz, 2H, H-o), 7.00 (t, ³J_{p1-m1} = 7.5 Hz, 1H, H-p), 6.13 (dd, ³J_{5-4B} = 8.3 Hz, ³J_{5-4a} = 5.3 Hz, 1H, H-5), 4.72 (dd, ³J_{3-4a} = 6.3 Hz, ³J_{3-4b} = 8.3 Hz, 1H, H-3), 4.34 (ddd, ³J_{5'a-4'b} = 5.3 Hz, ³J_{5'a-4'a} = 8.3 Hz, ²J_{5'a-5'b} = 9.1 Hz, 1H, H-5'a), 4.26 (dt, ³J_{5'b-4'} = 8.3 Hz, ²J_{5'b-5'a} = 9.1 Hz, 1H, H-5'b), 3.68 (q, ³J_{4'a-5'} = ²J_{4'a-4'b} = 8.3 Hz, 1H, H-4'a), 3.37 (dt, ³J_{4'b-5'a} = 5.3 Hz, ²J_{4'b-4'a} = ³J_{4'b-5'b} = 8.3 Hz, 1H, H-4'b), 3.04 (dt, ³J_{4b-3} = ³J_{4b-5} = 8.3 Hz, ²J_{4b-4a} = 13.4 Hz, 1H, H-4b), 2.40 (ddd, ³J_{4a-5} = 5.3 Hz, ³J_{4a-3} = 6.3 Hz, ²J_{4a-4b} = 13.4 Hz, 1H, H-4a).

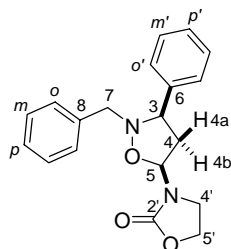
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ 157.8 (C-2'), 150.2 (C-7), 140.6 (C-6), 128.9 & 129.0 (C-m), 127.8 (C-p'), 126.4 (C-o'), 123.2 (C-p), 116.3 (C-o), 82.4 (C-5), 70.0 (C-3), 62.3 (C-5'), 41.2 (C-4), 40.2 (C-4').

Analyse élémentaire : Calc. C₁₈H₁₈N₂O₃ : C, 69.66 ; H, 5.85 ; N, 9.03. Tr. : C, 69.64 ; H, 5.74 ; N, 9.18.

3-(2-Benzyl-3-phénylisoxazolidin-5-yl)oxazolidin-2-one 6h

Selon le mode opératoire général, au départ de **4a** et **5b**. La purification du mélange brut par chromatographie (cyclohexane : AcOEt 9 : 1 → 1 : 1) fournit le produit attendu sous la forme des cristaux blancs.

***cis*-3-(2-Benzyl-3-phénylisoxazolidin-5-yl)oxazolidin-2-one 6h**



$R_f = 0,57$ (Et₂O), 119 mg (37%) selon le protocole A et 217 mg (67%) selon le protocole B. Cristaux blancs. $P_f = 152-153$ °C.

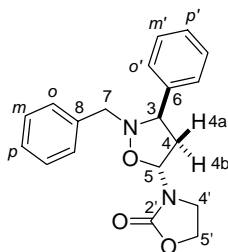
IR (film) : $\nu = 1741$ (C=O) cm⁻¹.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.25-7.44 (m, 10H, H-Ar), 5.92 (dd, ³J_{4a-5} = 8.2 Hz, ³J_{4b-5} = 5.0 Hz, 1H, H-5), 4.32 (ddd, ²J_{5'a-5'b} = 9.1 Hz, ³J_{5'a-4'a} = 8.4 Hz, ³J_{5'a-4'b} = 5.3 Hz, 1H, H-5'a), 4.28 (dt, ³J_{5'b-4'} = ²J_{5'b-5'a} = 8.4 Hz, 1H, H-5'b), 3.65 (d, ²J_{AB} = 13.6 Hz, 1H, H-7a), 3.97 (d, ²J_{AB} = 13.6 Hz, 1H, H-7b), 3.88 (q, ³J_{4'a-5'} = ²J_{4'a-4'b} = 8.4 Hz, 1H, H-4'a), 3.84 (dd, ³J_{3-4b} = 9.9 Hz, ³J_{3-4a} = 7.8 Hz, 1H, H-3), 3.74 (ddd, ²J_{4'b-4'a} = ³J_{4'b-5'b} = 8.4 Hz, ³J_{4'b-5'a} = 5.7 Hz, 1H, H-4'b), 2.99 (ddd, ²J_{4A-4B} = 13.6 Hz, ³J_{4a-5} = 8.2 Hz, ³J_{4a-3} = 7.8 Hz, 1H, H-4a), 2.32 (ddd, ²J_{4b-4a} = 13.7 Hz, ³J_{4b-3} = 9.9 Hz, ³J_{4b-5} = 5.0 Hz, 1H, H-4b).

RMN ¹³C (100 MHz (CDCl₃) : δ 157.8 (C-2'), 137.4 & 138.8 (C-8 & C-6), 129.0, 128.3, 128.2, 128.7, 127.4, 127.3, 81.3 (C-5), 70.8 (C-3), 62.2 (C-5'), 59.8 (C-7), 43.0 (C-4), 40.6 (C-4').

SMHR (DCI+ CH₄) calc. C₁₉H₂₁N₂O₃ [M + H⁺] : 325.1552, Tr. : 325.1567.

***trans*-3-(2-Benzyl-3-phénylisoxazolidin-5-yl)oxazolidin-2-one *trans*-6h**



$R_f = 0,30$ (Et₂O), 52 mg (16%) selon le protocole A et 94 mg (29%) selon le protocole B. Cristaux blanc. $P_f = 155$ °C.

IR (film) : $\nu = 1741$ (C=O_{ester}) cm⁻¹.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.20-7.45 (m, 10H, H-arom), 5.92 (m, 1H, H-5), 4.00 (d, ²J_{AB} = 14.3 Hz, 1H, H-7a), 3.88 (m, 1H, H-3), 3.70 (d, 1H, ²J_{AB} = 14.3 Hz, H-7b), 3.62 (m, 2H, H-4'), 2.66-2.58 (m, 2H, H-4).

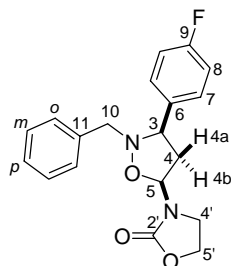
RMN ¹³C (100 MHz (CDCl₃) : δ 157.2 (C-2'), 136.6 & 137.9 (C-6 & C-8), 129.0, 128.9, 128.3, 128.2, 127.9, 127.3, 81.5 (C-5), 68.6 (C-3), 62.1 (C-5'), 58.9 (C-7), 41.5 (C-4), 40.0 (C-4').

SMHR (DCI+ CH₄) calc. C₁₉H₂₁N₂O₃ [M + H⁺] : 325.1552, Tr. : 325.1551.

3-(2-Benzyl-3-(4-fluorophényl)isoxazolidin-5-yl)oxazolidin-2-one 6i

Selon le mode opératoire général, au départ de **4a** et **5c**. La purification du mélange brut par chromatographie (cyclohexane/AcOEt 8 : 2) fournit le produit attendu.

***cis*-3-(2-Benzyl-3-(4-fluorophényl)isoxazolidin-5-yl)oxazolidin-2-one *cis*-6i**



$R_f = 0,40$ (diéthyl éther), 34 mg (10%) selon le protocole A et 127 mg (37%) selon le protocole B.

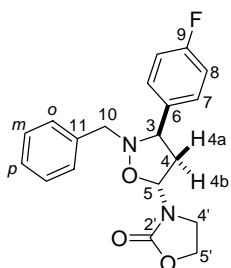
IR (KBr) : $\nu = 1741$ (C=O) cm^{-1} .

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.43-7.38 (m, 2H, H-7), 7.32-7.22 (m, 5H, H-*o,m,p*), 7.09-7.04 (m, 2H, H-8), 5.91 (dd, $^3J_{4a-5} = 8.1$ Hz, $^3J_{4b-5} = 5.0$ Hz, 1H, H-5), 4.34-4.24 (m, 2H, H-5'), 3.93 (d, $^2J_{AB} = 14.4$ Hz, 1H), 3.88-3.81 (m, 2H, H-4 & H-4'a), 3.73-3.68 (m, 1H, H-4'b), 3.66 (d, $^2J_{AB} = 14.4$ Hz, 1H), 2.97 (ddd, $^2J_{4a-4b} = 13.6$ Hz, $^3J_{4a-5} = 8.1$ Hz, $^3J_{4a-3} = 7.6$ Hz, 1H, H-4a), 2.28 (ddd, $^2J_{4a-4b} = 13.6$ Hz, $^3J_{4b-3} = 9.9$ Hz, $^3J_{4b-5} = 5.0$ Hz, 1H, H-4b).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 162.4 (d, $J^1_{\text{C-F}} = 247.4$ Hz, C-9), 158 (C-2'), 137.1 (C-11), 133.6 (d, $J^4_{\text{C-F}} = 2.9$ Hz, C-6), 128.9 (d, $J^3_{\text{C-F}} = 8.1$ Hz, C-7), 128.6 (C-*m*), 128.2 (C-*o*), 127.2 (C-*p*), 115.8 (d, $J^2_{\text{C-F}} = 21.2$ Hz, C-7), 81.2 (C-5), 69.9 (C-3), 62.1 (C-5'), 59.6 (C-7), 42.8 (C-4), 40.4 (C-4'). **RMN** ^{19}F (376.5 MHz, CDCl_3) : δ -113.6 (tt, $J = 8.0, 4.6$ Hz, 1F).

SMHR (DCI+méthane) calc. $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{F}$ [$\text{M} + \text{H}^+$] : 343.1458. Tr. : 343.1455.

***trans*-3-(2-Benzyl-3-(4-fluorophényl)isoxazolidin-5-yl)oxazolidin-2-one *trans*-6i**



$R_f = 0,38$ (diéthyl éther), 36 mg (10%) selon le protocole A et 146 mg (43%) selon le protocole B.

IR (KBr) : $\nu = 1741$ (C=O) cm^{-1} .

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.44-7.40 (m, 2H, H-7), 7.24-7.32 (m, 5H, H-*o,m,p*), 7.10-7.05 (m, 2H, H-8), 5.99-5.90 (m, 1H, H-5), 4.37-4.33 (m, 2H, H-5'), 3.78-3.74 (m, 2H, H-3 & H-10a), 3.71-3.61 (m, 3H, 2H-4' & H-10b), 2.65 (m, 2H, H-4).

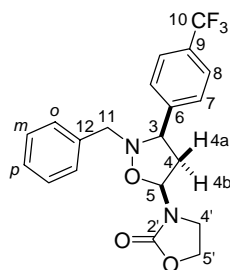
Signaux caractéristiques de **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 163.9 (d, $J^1_{\text{C-F}} = 246.3$ Hz, C-9), 161.4, 157.1 (C-2'), 129.2 (C-*m*), 128.2 (C-*o*), 127.7 (C-*p*), 115.9 (d, $J^2_{\text{C-F}} = 22.0$ Hz, C-7), 82.2 (C-5), 68.0 (C-3), 62.1 (C-5'), 58.6 (C-7), 40.5 (C-4').

RMN ^{19}F (376.5 MHz, CDCl_3) : δ -113.3 (m, 1F).

3-(2-Benzyl-3-(4-(trifluorométhyl)phényl)isoxazolidin-5-yl)oxazolidin-2-one 6j

Selon le mode opératoire général, au départ de **4a** et **5d**. La purification du mélange brut par chromatographie (cyclohexane/ Et_2O 1 : 3) fournit le produit attendu.

***cis*-3-(2-Benzyl-3-(4-(trifluorométhyl)phényl)isoxazolidin-5-yl)oxazolidin-2-one cis-6j**



R_f = 0,40 (diéthyl éther). Huile incolore. 65 mg (17%) selon le protocole B.

IR (KBr) : ν = 1746 (C=O) cm^{-1} .

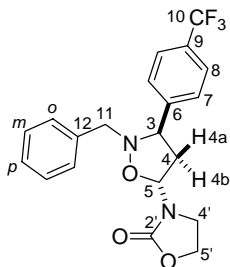
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H-8), 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H-7), 7.32-7.22 (m, 5H, H-*o,m,p*), 5.94 (dd, $^3J_{4a-5}$ = 8.1 Hz, $^3J_{4b-5}$ = 5.1 Hz, 1H, H-5), 4.34-4.24 (m, 2H, H-5'), 3.94 (d, $^2J_{AB}$ = 14.1 Hz, 1H), 3.88-3.81 (m, 2H, H-3 & H-4'a), 3.72 (d, $^2J_{AB}$ = 14.1 Hz, 1H), 3.71-3.65 (m, 1H, H-4'b), 3.02 (ddd, $^2J_{4a-4b}$ = 13.6 Hz, $^3J_{4a-5}$ = 8.1 Hz, $^3J_{4a-3}$ = 7.3 Hz, 1H, H-4a), 2.29 (ddd, $^2J_{4a-4b}$ = 13.6 Hz, $^3J_{4b-3}$ = 9.5 Hz, $^3J_{4b-5}$ = 5.1 Hz, 1H, H-4b).

Signaux caractéristiques de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 157.7 (C-2'), 142.4 (C-6), 136.7 (C-12), 128.8 (C-*m*), 128.3 (C-*o*), 127.6 (C-*p*), 126.0 (q, $J^1_{\text{C-F}}$ = 3.7 Hz, C-7), 123.8 (q, $J^1_{\text{C-F}}$ = 272.2 Hz, C-10), 81.4 (C-5), 69.9 (C-3), 62.2 (C-5'), 60.0 (C-11), 42.8 (C-4), 40.5 (C-4').

RMN ^{19}F (376.5 MHz, CDCl_3) : δ -62.6 (s, 3F).

SMHR (DCI+méthane) calc. $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3\text{F}_3$ [$\text{M} + \text{H}^+$] : 392.1348. Tr. : 392.1346.

***trans*-3-(2-Benzyl-3-(4-(trifluorométhyl)phényl)isoxazolidin-5-yl)oxazolidin-2-one trans-6j**



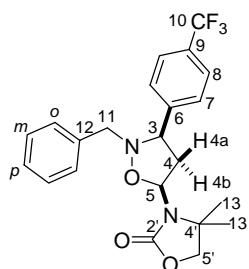
R_f = 0,20 (diéthyl éther). Huile incolore. 255 mg (65%) selon le protocole B.

IR (KBr) : ν = 3057, 3021, 1745, 1500, 1251, cm^{-1} .

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.63 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H-8), 7.54 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H-7), 7.34-7.23 (m, 5H, H-*o,m,p*), 5.89 (m, 1H, H-5), 4.40-4.31 (m, 2H, H-5'), 3.98 (d, $^2J_{\text{AB}} = 14.1$ Hz, 1H, H-11a), 4.00-3.97 (m, 1H, H-3), 3.76 (d, $^2J_{\text{AB}} = 14.1$ Hz, 1H, H-11b), 3.69-3.59 (m, 2H, H-4'), 2.67-2.58 (m, 2H, H-4).

Signaux caractéristiques de **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) : δ 157 (C-2'), 142.4 (C-6), 136.1 (C-12), 128.2 (C-*m*), 128.1 (C-*o*), 127.5 (C-*m*), 125.8 (q, $J^3_{\text{C-F}} = 3.7$ Hz, C-8), 124.0 (q, $J^1_{\text{C-F}} = 272.2$ Hz, C-10), 81.8 (C-5), 68.0 (C-3), 62.1 (C-5'), 59.2 (C-11), 41.4 (C-4), 40.3 (C-4'). **RMN ^{19}F** (376.5 MHz, CDCl_3) : δ -62.6 (s, 3F).

3-(2-Benzyl-3-(4-(trifluorométhyl)phényl)isoxazolidin-5-yl)-4,4-diméthylloxazolidin-2-one **6l**



Selon le mode opératoire général, au départ de **4b** et **5d**. La purification du mélange brut par chromatographie (diéthyl ether) fournit le produit attendu sous la forme de cristaux incolores (mélange non-séparable : *trans* : *cis* 3.3 : 1). $R_f = 0,45$ (diéthyl ether), 84 mg (20%) selon le protocole A et 315 mg (75%) selon le protocole B.

IR (KBr) : $\nu = 1759$ (C=O) cm^{-1} .

Signaux caractéristiques de l'adduit majoritaire *trans*-**6l**

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.62-7.57 (m, 4H, H-7 & H-8), 7.27-7.19 (m, 5H, C-*o,m,p*), 5.16 (dd, $^3J_{4a-5} = 8.8$ Hz, $^3J_{4b-5} = 4.0$ Hz, 1H, 1H, H-5), 4.45 (dd, $J = 9.3, 7.6$ Hz, 1H, H-4), 4.04 (d, $^2J_{\text{AB}} = 8.2$ Hz, 1H, H-4'a), 3.97 (d, $^2J_{\text{AB}} = 8.2$ Hz, 1H, H-4'b), 3.88 (s, 1H, H-11a), 3.87 (s, 1H, H-11b), 3.31 (ddd, $^2J_{4a-4b} = 12.6$ Hz, $^3J_{4a-5} = 7.6$ Hz, $^3J_{4a-3} = 8.8$ Hz, 1H, H-4a), 2.42 (ddd, $^2J_{4a-4b} = 12.6$ Hz, $^3J_{4b-3} = 9.3$ Hz, $^3J_{4b-5} = 4.0$ Hz, 1H, H-4b), 1.35 (s, 3H, H-13), 1.30 (s, 3H, H-13).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 155.5 (C-2'), 143.5 (C-6), 137.4 (C-12), 128.2 (C-*m*), 128.1 (C-*o*), 127.2 (C-*p*), 125.6 (q, $J^3_{\text{C-F}} = 4$ Hz), 122.6 (q, $J^1_{\text{C-F}} = 272$ Hz), 80.3 (C-5), 74.7 (C-5'), 69.2 (C-3), 60.4 (C-4'), 59.1 (C-11), 41.8 (C-4), 26.4 (C-13), 25.7 (C-13).

RMN ^{19}F (376.5 MHz, CDCl_3) : δ -62.5 (s, 3F).

Signaux remarquables de l'adduit minoritaire *cis*-**6l**

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.62-7.57 (m, 4H, H-7 & H-8), 7.27-7.19 (m, 5H, H-*o,m,p*), 5.55 (dd, $^3J_{4a-5} = 7.8$ Hz, $^3J_{4b-5} = 6.3$ Hz, 1H, 1H, H-5), 3.90 (s, 1H, H-11a), 3.89 (s, 1H, H-11b), 3.17

(ddd, $^2J_{4a-4b} = 13.1$ Hz, $^3J_{4a-5} = 7.8$ Hz, $^3J_{4a-3} = 7.1$ Hz, 1H, H-4a), 2.87 (ddd, $^2J_{4a-4b} = 13.1$ Hz, $^3J_{4b-3} = 7.8$ Hz, $^3J_{4b-5} = 6.3$ Hz, 1H, H-4b), 1.32 (s, 3H, H-13), 1.27 (s, 3H, H-13).

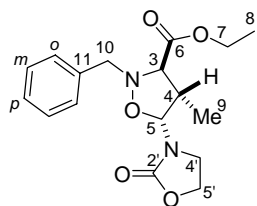
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 156.8 (C-2'), 143.5 (C-6), 136.9 (C-12), 128.4 (C-*m*), 128.0 (C-*o*), 127.2 (C-*p*), 125.6 (q, $J_{\text{C-F}}^3 = 4$ Hz), 122.6 (q, $J_{\text{C-F}}^1 = 272$ Hz), 82.2 (C-5), 75.1 (C-5'), 70.5 (C-3), 60.1 (C-4'), 59.1 (C-11), 41.8 (C-4), 26.5 (C-13), 25.5 (C-13).

RMN ^{19}F (376.5 MHz, CDCl_3) δ -62.6 (s, 3F).

SMHR ($\text{DCI}^+ \text{CH}_4$) calc. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{F}_3$ [$\text{M} + \text{H}^+$] : 421.1739. Tr. : 421.1754.

2-Benzyl-4-méthyl-5-(2-oxooxazolidin-3-yl)isoxazolidine-3-carboxylate d'éthyle **6m**

Selon le mode opératoire général, au départ de **Z-4f** et **5a**. La purification du mélange brut par chromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{Et}_2\text{O}$ 1 : 1) fournit le produit **trans-6m**.



L'adduit **3R*,4S*,5R*-6m** majoritaire : $R_f = 0,45$, Et_2O . 167 mg (50%) selon le protocole A et 234 mg (70%) selon le protocole B (l'adduit **3R*,4R*,5S*-6m** minoritaire ne peut être isolé proprement à partir du mélange brut). Huile jaune pâle.

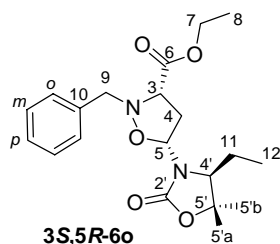
IR (KBr) : $\nu = 1748$ (C=O) cm^{-1} .

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.38-7.26 (m, 5H, H-*o,m,p*), 5.80 (d, $^3J_{5-4} = 7.8$ Hz, 1H), 4.29 (m, 2H, H-5'), 4.17 (d, $^2J_{\text{AB}} = 13.4$ Hz, 1H, H-10a), 4.11 (m, 2H, H-7), 4.10 (d, $^2J_{\text{AB}} = 13.4$, 1H, H-10b), 3.61 (m, 1H, H-4'a), 3.42 (m, 1H, H-4'b), 3.28 (d, $^3J_{3-4} = 10.3$ Hz, 1H, H-3), 3.15 (m, 1H, H-4), 1.24 (t, $^3J_{7-8} = 7.1$ Hz, 3H), 1.12 (d, $^3J_{4-9} = 7.1$ Hz, 3H, H-9).

RMN ^{13}C (100 MHz (CDCl_3)) : δ 168.8 (C-6), 157.8 (C-2'), 135.1 (C-11), 129.6 (C-*m*), 128.2 (C-*o*), 127.8 (C-*m*), 84.7 (C-5), 72.0 (C-3), 62.1 (C-5'), 61.5 (C-7'), 59.9 (C-10), 44.6 (C-4), 41.9 (C-4'), 14.0 (C-8), 11.0 (C-9).

SMHR ($\text{DCI}^+ \text{CH}_4$) calc. $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5$ [$\text{M} + \text{H}^+$] : 335.1607. Tr. : 335.1593.

(3*S*,5*R*)-2-Benzyl-5-(*S*)-4-éthyl-2-oxooxazolidin-3-yl)isoxazolidine-3-carboxylate d'éthyle **3*S*,5*R*-6o**



Selon le protocole B, au départ de **S-4c** et **5a**. La purification du mélange brut par chromatographie (Et₂O : cyclohexane 1 : 2 → 2 : 1) fournit le produit attendu. Huile jaune pâle. $R_f = 0,64$ (Et₂O), 113 mg (11%).

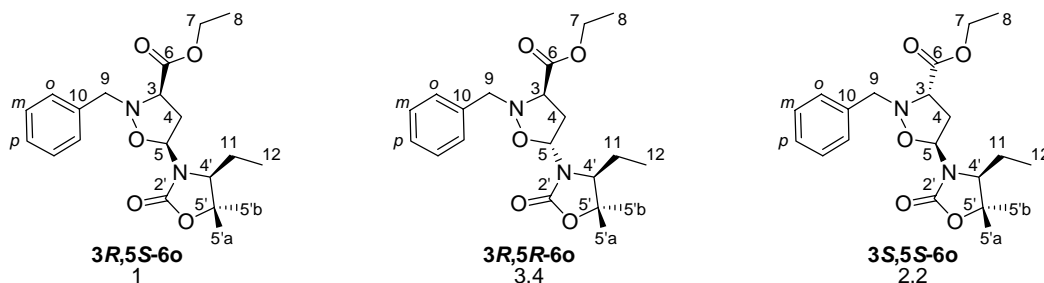
IR (KBr) : $\nu = 1748$ (C=O) cm⁻¹.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.37 -7.27 (m, 5H, H-Ar), 5.90 (dd, ³ $J_{5-4a} = 8.3$ Hz, ³ $J_{5-4b} = 5.1$ Hz, 1H, H-5), 4.25 (dd, ² $J_{5'a-5'b} = 8.6$ Hz, ² $J_{5'a-4'} = 8.3$ Hz, 1H, H-5'a), 4.18 (d, ² $J_{AB} = 13.6$ Hz, 1H, H-9a), 4.16 (q, ³ $J_{7-8} = 7.1$ Hz, 2H, H-7), 4.10 (dd, ² $J_{5'a-5'b} = 8.6$ Hz, ² $J_{5'b-4'} = 5.6$ Hz, 1H, H-5'b), 3.95 (dd, ² $J_{5'a-4'} = 8.3$ Hz, ² $J_{5'b-4'} = 5.6$ Hz, 1H, H-4'), 3.92 (d, ² $J_{AB} = 13.6$ Hz, 1H, H-9a), 3.56 (dd, ² $J_{3-4b} = 9.1$ Hz, ³ $J_{3-4a} = 8.5$ Hz, 1H, H-3), 2.90 (ddd, ² $J_{4a-4b} = 13.6$ Hz, ³ $J_{3-4a} = 8.5$ Hz, ³ $J_{5-4a} = 8.3$ Hz, 1H, H-4a), 2.67 (ddd, ² $J_{4a-4b} = 13.6$ Hz, ² $J_{3-4b} = 9.1$ Hz, ³ $J_{5-4b} = 5.1$ Hz, 1H, H-4b), 2.13-2.03 (m, 1H, H-11a), 1.79-1.68 (m, 1H, H-11b), 1.27 (t, ³ $J_{7-8} = 7.1$ Hz, 3H, H-8), 0.89 (t, ³ $J_{12-12} = 7.3$ Hz, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz (CDCl₃) : δ 169.5 (C-6), 158.8 (C-2'), 136.3 (C-10), 129.1 (C-*m*), 128.3 (C-*o*), 127.6 (C-*p*), 82.6 (C-5), 67.7 (C-5'), 67.2 (C-3), 61.6 (C-7), 61.5 (C-9), 53.7 (C-4'), 38.1 (C-4), 26.3 (C-11), 14.0 (C-8), 8.1 (C-12).

SMHR (DCI+méthane) calc. C₁₈H₂₅N₂O₅ [M + H⁺] : 349.1763. Tr. : 349.1775.

(3R,5S)-, **(3R,5R)-** et **(3S,5S)-2-Benzyl-5-(S)-4-éthyl-2-oxooxazolidin-3-yl)isoxazolidine-3-carboxylate d'éthyle** **3R,5S-6o**, **3R,5R-6o** et **3S,5S-6o**



Selon le protocole B, au départ de **S-4c** et **5a**. La purification du mélange brut par chromatographie (Et₂O : cyclohexane 1 : 2 → 2 : 1) fournit le produit attendu. Mélange non séparable **(3R,5S)-6o** : **(3R,5R)-6o** : **(3S,5S)-6o** = 1,0 : 3,4 : 2,2. Huile jaune pâle. $R_f = 0,48$ (Et₂O), 857 mg (82%). **IR** (KBr) : $\nu = 1748$ (C=O) cm⁻¹.

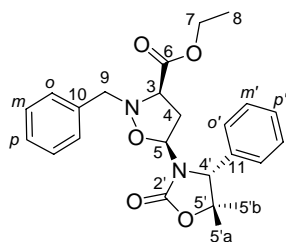
Signaux caractéristiques de l'adduit **(3R,5S)** **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 5.92 (dd, ³ $J_{5-4a} = 7.8$ Hz, ³ $J_{5-4b} = 4.7$ Hz, 1H, H-5), 3.56 (d, ³ $J_{3-4} = 8.3$ Hz, 1H, H-3), 0.70 (t, ³ $J_{11-12} = 7.1$ Hz, 3H, C-12).

RMN ^{13}C (100 MHz (CDCl_3)) : δ 169.9 (C-6), 82.2 (C-5), 61.5 (C-9), 26.2 (C-11), 14.0 (C-8), 7.7 (C-12).

Signaux caractéristiques de l'adduit (**3S,5S**) **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) : δ 5.52 (dd, $^3J_{5-4a} = 7.8$ Hz, $^3J_{5-4b} = 5.6$ Hz, 1H, H-5), 0.81 (t, $^3J_{11-12} = 7.1$ Hz, 3H, C-12). **RMN ^{13}C** (100 MHz (CDCl_3)) : δ 169.8 (C-6), 82.4 (C-5), 61.3 (C-9), 25.6 (C-11), 14.0 (C-8), 7.7 (C-12).

Signaux caractéristiques de l'adduit (**3R,5R**) **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) : δ 5.40 (dd, $^3J_{5-4a} = 7.3$ Hz, $^3J_{5-4b} = 5.3$ Hz, 1H, H-5), 0.86 (t, $^3J_{11-12} = 7.1$ Hz, 3H, C-12) ; **RMN ^{13}C** (100 MHz (CDCl_3)) : δ 169.7 (C-6), 83.8 (C-5), 61.8 (C-9), 26.5 (C-11), 14.0 (C-8), 7.8 (C-12).

(3R,5S)-2-Benzyl-5-(R)-4-phényl-2-oxooxazolidin-3-yl)isoxazolidine-3-carboxylate d'éthyle
3R,5S-6p



3R,5R-6p

Selon le protocole B, au départ de **R-4c** et **5a**. La purification du mélange brut par chromatographie (Et_2O : cyclohexane 1 : 2 \rightarrow 2 : 1) fournit le produit attendu. Huile jaune pâle. $R_f = 0,53$ (Et_2O), 120 mg (10%).

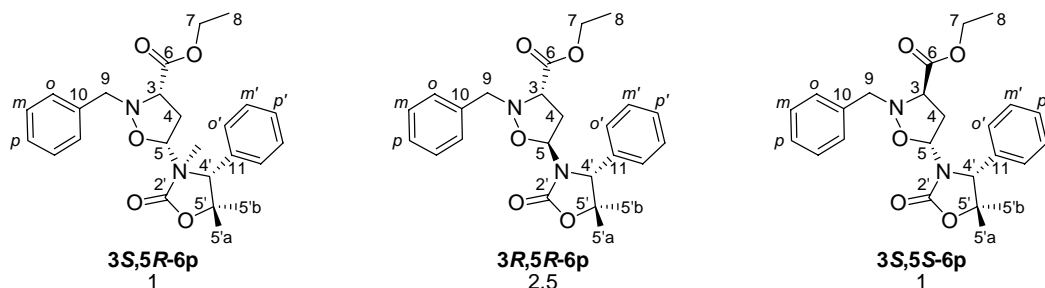
IR (KBr) : $\nu = 1758$ (C=O) cm^{-1} .

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.42 -7.27 (m, 10H, H-Ar), 5.99 (dd, $^3J_{5-4a} = 8.3$ Hz, $^3J_{5-4b} = 5.3$ Hz, 1H, H-5), 5.26 (dd, $^3J_{5'-4'} = 9.1$ Hz, $^3J_{5'-4'} = 4.8$ Hz, 1H, H-4'), 4.53 (dd, $^3J_{5'-4'} = 9.1$, $^3J_{5'-5'b} = 8.6$ Hz, 1H, H-5'a), 4.25 (d, $^2J_{9a-9b} = 13.6$ Hz, 1H, H-9a), 4.04 (dd, $^3J_{5'-5'b} = 8.6$ Hz, $^3J_{5'-4'} = 4.8$ Hz, 1H, H-5'b), 4.00-3.93 (m, 2H, H-7), 3.91 (d, $^2J_{9a-9b} = 13.6$ Hz, 1H, H-9b), 3.41 (t, $^3J_{3-4b} = ^3J_{3-4a} = 8.6$ Hz, 1H, H-3), 2.47 (ddd, $^2J_{4a-4b} = 13.6$ Hz, $^3J_{3-4a} = 8.6$ Hz, $^3J_{5-4a} = 8.3$ Hz, 1H, H-4a), 2.09 (ddd, $^2J_{4a-4b} = 13.6$ Hz, $^2J_{3-4b} = 8.6$ Hz, $^3J_{5-4b} = 5.3$ Hz, 1H, H-4b), 1.12 (t, $^3J_{7-8} = 7.1$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 168.9 (C-6), 158.8 (C-2'), 140.8 (C-12), 136.2 (C-11), 129.2, 128.9, 128.4, 128.2, 127.5, 126.7, 82.1 (C-5), 71.0 (C-5'), 66.2 (C-3), 61.5 (C-7), 61.0 (C-9), 56.2 (C-4'), 34.8 (C-4), 13.8 (C-8).

SMHR (DCI+méthane) calc. $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5$ [$\text{M} + \text{H}^+$] : 397.1763. Tr. : 397.1773.

(**3S,5R**), (**3R,5R**) et (**3S,5S**)- 2-Benzyl-5-(**R**)-4-phényl-2-oxooxazolidin-3-yl)isoxazolidine-3-carboxylate d'éthyle **3S,5R-6p**, **3R,5R-6p** et **3S,5S-6p**



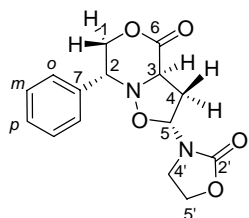
Selon le protocole B, au départ de **R-4c** et **5a**. La purification du mélange brut par chromatographie (Et₂O : cyclohexane 1 : 2 → 2 : 1) fournit le produit attendu. Mélange non séparable (**3S,5R**)-**6p** : (**3R,5R**)-**6p** : (**3S,5S**)-**6p** 1.0 : 2.5 : 1.0. Huile jaune pâle. $R_f = 0,48$ (Et₂O), 857 mg (82%). IR (KBr) : $\nu = 1759$ (C=O) cm⁻¹.

Signaux caractéristiques de l'adduit (**3S,5R**)-**6p** RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 5.99 (dd, ³ $J_{5-4a} = 8.6$ Hz, ³ $J_{5-4b} = 4.8$ Hz, 1H, H-5), 2.45 (ddd, ² $J_{4a-4b} = 13.1$ Hz, ³ $J_{3-4a} = 8.6$ Hz, ³ $J_{5-4a} = 7.1$ Hz, 1H, H-4a), 2.02 (ddd, ² $J_{4a-4b} = 13.1$ Hz, ³ $J_{3-4b} = 7.8$ Hz, ³ $J_{5-4b} = 4.8$ Hz, 1H, H-4b).

Signaux caractéristiques de l'adduit (**3S,5S**)-**6p** RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 5.11 (dd, ³ $J_{5-4a} = 8.1$ Hz, ³ $J_{5-4b} = 4.3$ Hz, 1H, H-5), 3.84 (t, ³ $J_{3-4a} = 7.8$ Hz, 1H, H-3), 3.29 (ddd, ² $J_{4a-4b} = 12.9$ Hz, ² $J_{5-4a} = 8.1$ Hz, ³ $J_{3-4a} = 7.8$ Hz, 1H, H-4a), 2.61 (ddd, ² $J_{4a-4b} = 12.9$ Hz, ³ $J_{3-4b} = 7.8$ Hz, ³ $J_{5-4b} = 4.3$ Hz, 1H, H-4b). RMN ¹³C (100 MHz (CDCl₃) δ 169.9 (C-6), 156.2 (C-2'), 136.6 (C-11), 82.9 (C-5), 69.7 (C-5'), 65.8 (C-3), 61.2 (C-7), 60.2 (C-9), 34.6 (C-4), 14.0 (C-8).

Signaux caractéristiques de l'adduit (**3R,5R**)-**6p** RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 5.38 (dd, ³ $J_{5-4a} = 7.3$ Hz, ³ $J_{5-4b} = 2.9$ Hz, 1H, H-5), 3.44 (t, ³ $J_{3-4b} = 9.6$ Hz, ³ $J_{3-4a} = 7.2$ Hz, 1H, H-3), 3.12 (ddd, ² $J_{4a-4b} = 13.6$ Hz, ³ $J_{3-4a} = 7.2$ Hz, ³ $J_{5-4a} = 2.9$ Hz, 1H, H-4a), 2.84 (ddd, ² $J_{4a-4b} = 13.6$ Hz, ³ $J_{3-4b} = 9.6$ Hz, ³ $J_{5-4b} = 7.3$ Hz, 1H, H-4b).

(2R,3aR,7R)-2-(2-Oxooxazolidin-3-yl)-7-phényl-tétrahydroisoxazolo[3,2-c][1,4]oxazin-4(2H)-one 7a



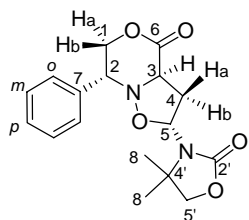
Selon le mode opératoire général, au départ de **4a** et **5h**. La purification du mélange brut par chromatographie (Et₂O) fournit le produit. Huile jaune pâle. $R_f = 0,40$ (Et₂O). 289 mg (97%).

IR (KBr) : $\nu = 1743$ (C=O) cm⁻¹.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.43-7.32 (m, 5H, H-Ar), 5.94 (dd, ³ $J_{5-4a} = 8.3$ Hz, ³ $J_{5-4b} = 3.0$ Hz, 1H, H-5), 4.43-4.27 (m, 5H, 2H-1 & 2H-5' & H-3), 4.18 (dd, $J = 9.9, 3.8$ Hz, 1H, H-2), 3.81-3.75 (m, 1H, H-4a'), 3.67-3.61 (m, 1H, H-4'b), 3.09 (ddd, ² $J_{4a-4b} = 14.1$ Hz, ³ $J_{5-4a} = 8.3$ Hz, ³ $J_{3-4a} = 7.5$ Hz, 1H, H-4a), 2.76 (ddd, ² $J_{4a-4b} = 14.1$ Hz, ³ $J_{3-4a} = 8.8$ Hz, ³ $J_{5-4b} = 3.0$ Hz, 1H, H-4b).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 168.7 (C-6), 157.0 (C-2'), 135.0 (C-7), 128.5 (C-*m*), 128.3 (C-*o*), 127.1 (C-*p*), 81.3 (C-5), 69.0 (C-5), 62.7 (C-2), 61.9 (C-1), 60.6 (C-3), 39.8 (C-4'), 34.4 (C-4).
SMHR ($\text{DCI}^+ \text{CH}_4$) calc. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_5$ [$\text{M} + \text{H}^+$] : 305.1137. Tr. : 305.1140.

(2*R*,3*aR*,7*R*)-2-(4,4-Diméthyl-2-oxooxazolidin-3-yl)-7-phényl-tétrahydroisoxazolo[3,2-*c*][1,4]oxazin-4-(2H)-one 7b



Selon le mode opératoire général, au départ de **4b** et **5h**. La purification du mélange brut par chromatographie (Et_2O) fournit le produit (312 mg, 94%). Cristaux incolore. P_f : 189-191 °C. $R_f = 0,31$ (Et_2O). $[\alpha]_D^{23} = -170.0$ (c 1.00, chloroform).

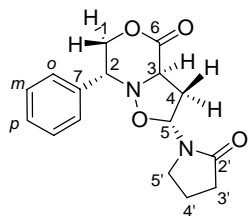
IR (KBr) : $\nu = 1742$ (C=O) cm^{-1} .

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.46-7.31 (m, 5H, H-Ar), 5.19 (dd, $^3J_{5-4a} = 8.6$ Hz, $^3J_{5-4b} = 2.8$ Hz, 1H, H-5), 4.90 (dd, $^3J_{3-4b} = 9.1$ Hz, $^3J_{3-4a} = 8.1$ Hz, 1H, H-3), 4.30 (dd, $^2J_{1a-1b} = 11.9$ Hz, $^2J_{1b-2} = 4.0$ Hz, 1H, H-1b), 4.23 (dd, $^2J_{1a-1b} = 11.9$ Hz, $^2J_{1a-2} = 10.4$ Hz, 1H-a), 4.08 (dd, $^2J_{1a-2} = 10.4$ Hz, $^2J_{1b-2} = 4.0$ Hz, 1H, H-2), 3.96 (d, $^2J_{AB} = 8.3$ Hz, 1H, H-5'a), 3.92 (d, $^2J_{AB} = 8.3$ Hz, 1H, H-5'b), 3.41 (ddd, $^2J_{4a-4b} = 13.4$ Hz, $^3J_{3-4b} = 9.1$ Hz, $^3J_{5-4b} = 2.8$ Hz, 1H, H-4b), 2.96 (ddd, $^2J_{4a-4b} = 13.4$ Hz, $^3J_{5-4a} = 8.6$ Hz, $^3J_{3-4a} = 8.1$ Hz, 1H, H-4a), 1.18 (s, 3H, H-8), 1.30 (s, 3H, H-8).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 170.0 (C-6), 155.2 (C-2'), 136.6 (C-7), 129.3 (C-*m*), 128.0 (C-*o*), 127.3 (C-*p*), 81.0 (C-5), 74.5 (C-5'), 66.3 (C-1), 62.1 (C-2), 61.1 (C-3), 59.0 (C-4'), 34.6 (C-4), 26.1 (C-8), 25.5 (C-8).

SMHR ($\text{DCI}^+ \text{CH}_4$) calc. $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5$ [$\text{M} + \text{H}^+$] : 333.1450. Tr. : 333.1454.

(2*R*,3*aR*,7*R*)-2-(2-Oxopyrrolidin-1-yl)-7-phényl-tétrahydroisoxazolo[3,2-*c*][1,4]oxazin-4(2H)-one 7c



Selon le mode opératoire général, au départ de **4r** et **5h**. La purification du mélange brut par chromatographie (Et_2O) fournit le produit (281 mg, 93%) sous la forme d'une huile jaune pâle. $R_f = 0,4$ (Et_2O).

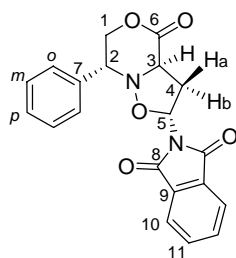
IR (KBr) : $\nu = 1751$ (C=O) cm^{-1} .

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.43-7.32 (m, 5H, H-Ar), 6.16 (dd, $^3J_{5-4a} = 8.6$ Hz, $^3J_{5-4b} = 3.3$ Hz, 1H, H-5), 4.44 (dd, $^3J_{3-4a} = 8.8$ Hz, $^3J_{3-4b} = 8.3$ Hz, 1H, H-3), 4.33 (dd, $^2J_{1a-1b} = 11.9$ Hz, $^2J_{1b-2} = 3.8$ Hz, 1H, H-1b), 4.25 (dd, $^2J_{1a-1b} = 11.9$ Hz, $^2J_{1a-2} = 10.4$ Hz, 1H, 1H-a), 4.14 (dd, $^2J_{1a-2} = 10.4$ Hz, $^2J_{1b-2} = 3.8$ Hz, 1H, H-2), 3.58-3.51 (m, 1H, H-5'a), 3.47-3.36 (m, 1H, H-5'b), 2.98 (ddd, $^2J_{4a-4b} = 13.9$ Hz, $^3J_{5-4b} = 8.6$ Hz, $^3J_{3-4b} = 8.3$ Hz, 1H, H-4b), 2.66 (ddd, $^2J_{4a-4b} = 13.9$ Hz, $^3J_{3-4a} = 8.8$ Hz, $^3J_{5-4a} = 3.3$ Hz, 1H, H-4a), 2.40-2.26 (m, 2H, H-3'), 2.05-1.94 (m, 2H, H-4').

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 175.4 (C-2'), 168.6 (C-6), 134.9 (C-7), 128.7 (C-*m*), 128.5 (C-*o*), 127.4 (C-*p*), 79.1 (C-5), 69.5 (C-1), 62.4 (C-2), 61.4 (C-3), 42.0 (C-5'), 34.8 (C-4), 31.0 (C-3'), 17.6 (C-4').

SMHR ($\text{DCI}^+ \text{CH}_4$) calc. $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4$ [$\text{M} + \text{H}^+$] : 303.1345. Tr. : 303.1340.

2-(2*R*,3*aR*,7*R*)-4-Oxo-7-phényl-hexahydroisoxazolo[3,2-*c*][1,4]oxazin-2-yl)isoindoline-1,3-dione **7d**



Selon le mode opératoire général, au départ de **4j** et **5h**. La purification du mélange brut par recristallisation (toluène) fournit le produit. 317 mg (87%) sous la forme des cristaux incolores. P_f : 210-212 °C (dichlorométhane).

$[\alpha]_D^{23} = -146.8$ (c 0.70, chloroform).

R (KBr) : $\nu = 1775$ (C=O_{phtalimide}), 1749 (C=O_{ester}) cm^{-1} .

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.86 (m, 2H, H-10), 7.75 (m, 2H, H-11), 7.45-7.30 (m, 5H, H-Ar), 6.19 (dd, $J = ^3J_{5-4a} = 8.8$ Hz, $^3J_{5-4b} = 2.5$ Hz, 1H), 5.15 (t, $^3J_{3-4} = 9.1$ Hz, 1H), 6.19 (dd, $^3J_{5-4a} = 8.8$ Hz, $^3J_{5-4b} = 2.5$ Hz, 1H, H-5), 4.44 (dd, $^3J_{3-4a} = 8.8$ Hz, $^3J_{3-4b} = 8.3$ Hz, 1H, H-3), (dd, $^2J_{1a-1b} = 7.8$ Hz, $^2J_{1b-2} = 4.0$ Hz, 1H, H-1b), 4.29 (dd, $^2J_{1a-1b} = 11.0$ Hz, $^2J_{1a-2} = 7.8$ Hz, 1H, 1H-a), 4.14 (dd, $^2J_{1a-2} = 11.0$ Hz, $^2J_{1b-2} = 4.0$ Hz, 1H, H-2), 3.32 (ddd, $^2J_{4a-4b} = 13.6$ Hz, $^3J_{3-4b} = 9.1$ Hz, $^3J_{5-4b} = 2.5$ Hz, 1H, H-4b), 3.14 (ddd, $^2J_{4a-4b} = 13.6$ Hz, $^3J_{3-4a} = 9.1$ Hz, $^3J_{5-4a} = 8.8$ Hz, 1H, H-4a).

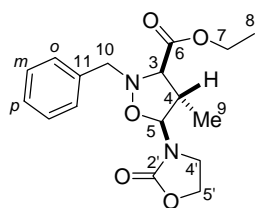
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 169.3 (C-6), 167.1 (C-8), 135.1 (C-11), 134.5 (C-7), 131.5 (C-9), 128.8 & 128.6 (C-*m* & C-*o*), 127.4 (C-*p*), 123.6 (C-10), 100.0 (C-5), 69.8 (C-1), 63.3 (C-2), 61.6 (C-3), 35.8 (C-4).

SMHR ($\text{DCI}^+ \text{CH}_4$) calc. $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_5$ [$\text{M} + \text{H}^+$] : 365.1137. Tr. : 365.1159.

4. Protocole général de la cycloaddition promue par TMSOTf

A 0 °C, TMSOTf (222 mg, 1 mmol) est ajouté goutte-à-goutte à un mélange de nitronne **5a,e** (1 mmol) et de dipolarophile **4a,g,e,m,k** (1 mmol) dans chloroforme (100 µL) avec agitation. Le mélange réactionnel est laissé à température ambiante pendant 16 h, puis dilué avec du dichlorométhane (25 mL) et neutralisé avec une solution aqueuse de NaHCO₃ saturée (10 mL). La phase organique est séparée, séchée (MgSO₄), puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (cyclohexane-Et₂O) pour conduire aux adduits **6** sous la forme de deux diastéréoisomères séparés ($R_{f\text{cis}} > R_{f\text{trans}}$, $\Delta R_f \geq 0.2$, avec éluant Et₂O : cyclohexane 1 : 1). Dans la plupart des cas, les rendements isolés des adduits *trans* plus polaires sont plus faibles en raison d'une perte partielle sur silice lors de la purification par chromatographie sur colonne.

(3*R,4*S**,5*S**)-2-Benzyl-4-méthyl-5-(2-oxooxazolidin-3-yl)isoxazolidine-3-carboxylate d'éthyle**
3,5-cis-6r



Selon le mode opératoire général, au départ de **4g** et **5a** (mélange *Z* : *E* 2 : 1). 124 mg (37%). Cristaux incolore. P_f = 65 °C.

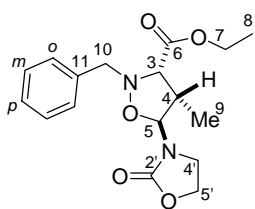
IR (film) : $\nu = 1736 \text{ C=O cm}^{-1}$.

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.35 -7.25 (m, 5H, H-Ar), 5.41 (d, ³J₅₋₄ = 4.5 Hz, 1H, H-5), 4.34-4.24 (m, 2H, H-5'), 4.18-4.06 (m, 2H, H-7), 4.12 (d, ²J_{AB} = 13.6 Hz, 1H, H-10a), 3.96 (d, ²J_{AB} = 13.6 Hz, 1H, H-10b), 3.88-3.81 (m, 1H, H-4'a), 3.74-3.69 (m, 1H, H-4'b), 3.17 (d, ³J₃₋₄ = 8.8 Hz, 1H, H-3), 2.92-2.84 (m, 1H, H-4), 1.30 (d, ³J₄₋₉ = 6.8 Hz, 3H, H-9), 1.25 (t, ³J₇₋₈ = 7.1 Hz, 3H, H-8).

RMN¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ 169.4 (C-6), 158.0 (C-2'), 135.9 (C-11), 129.3 & 128.3 (C-o & C-m), 127.7 (C-p), 88.0 (C-5), 74.9 (C-3), 62.4 (C-5'), 62.0 (C-10), 61.5 (C-7), 46.1 (C-4), 41.1 (C-4'), 16.3 (C-9), 14.1 (C-8).

SMHR (CI+NH₃) calc. C₁₇H₂₃N₂O₅ [M + H⁺] : 335.1607. Tr. : 335.1603.

(3*R,4*S**,5*S**)-2-Benzyl-4-méthyl-5-(2-oxooxazolidin-3-yl)isoxazolidine-3-carboxylate d'éthyle**
3,5-trans-6r



Selon le mode opératoire général, au départ de **4g** et **5a** (mélange *Z* : *E* 2 : 1). 188 mg (53%). Cristaux incolore. P_f = 93 °C.

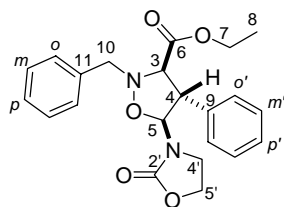
IR (film) : $\nu = 1745$ (C=O), 1731 (C=O) cm^{-1} .

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.35 -7.25 (m, 5H, H-Ar), 5.44 (d, $^3J_{5-4} = 5.8$ Hz, 1H, H-5), 4.34-4.30 (m, 2H, H-5'), 4.24-4.19 (m, 2H, H-7), 4.17 (d, $^2J_{\text{AB}} = 13.6$ Hz, 1H, H-10a), 4.02 (d, $^2J_{\text{AB}} = 13.6$ Hz, 1H, H-10b), 3.71 (d, $^3J_{3-4} = 7.8$ Hz, 1H, H-3), 3.62-3.56 (m, 1H, H-4'), 3.56-3.51 (m, 1H, H-4'), 2.93-2.84 (m, 1H, H-4), 1.29 (d, $^3J_{7-8} = 7.1$ Hz, 3H, H-8), 1.17 (d, $^3J_{4-9} = 7.1$ Hz, 3H, H-9).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 168.5 (C-6), 157.5 (C-2'), 135.7 (C-11), 129.3 & 128.3 (C-*o* & C-*m*), 127.7 (C-*p*), 88.4 (C-5), 69.6 (C-3), 62.2 (C-5'), 61.1 (H-7), 60.1 (H-10), 41.5 (C-4), 40.1 (C-4'), 14.3 (C-8), 12.9 (C-9).

Analyse élémentaire : Calc. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$ (334.15) : C, 61.07 ; H, 6.63 ; N, 8.38 ; Tr. : C, 60.80 ; H, 6.72 ; N, 8.24.

(3*R*,4*S*,5*S*)-2-Benzyl-5-(2-oxooxazolidin-3-yl)-4-phénylisoxazolidine-3-carboxylate d'éthyle 3,5-cis-6q



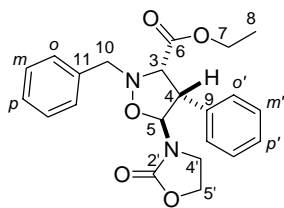
Selon le mode opératoire général, au départ de **Z-4k** et **5a**, 273 mg (69%). En partant de **E-4k** et **5a**, 99 mg (25%). Huile incolore.

IR (film) : $\nu = 1738$ (C=O) cm^{-1} .

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.39 -7.23 (m, 10H, H-Ar), 5.86 (d, $^3J_{5-4} = 4.3$ Hz, 1H, H-5), 4.37-4.27 (m, 2H, H-5'), 4.23 (d, $^2J_{\text{AB}} = 13.6$ Hz, 1H, H-10a), 4.10 (d, $^2J_{\text{AB}} = 13.6$ Hz, 1H, H-10a), 4.13-4.01 (m, 2H, H-7), 4.07 (dd, $^3J_{3-4} = 8.6$ Hz, $^3J_{5-4} = 4.3$ Hz, 1H, H-4), 4.01-3.94 (m, 1H, H-4'a), 3.94-3.88 (m, 1H, H-4'b), 3.65 (d, $^3J_{3-4} = 8.6$ Hz, 1H, H-3), 1.18 (t, $^3J_{7-8} = 7.1$ Hz, 3H, H-8).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 168.8 (C-6), 157.7 (C-2'), 137.6 (C-9), 135.5 (C-11), 129.3, 129.0, 128.2, 127.8, 127.6, 127.5, 88.1 (C-5), 75.8 (C-3), 62.3 (C-5'), 61.7 (C-10), 61.5 (C-7), 56.5 (C-4), 41.3 (C-4'), 13.9 (C-8). **SMHR** (CI+ NH_3) calc. $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5$ [$\text{M} + \text{H}^+$] : 397.1263. Tr. : 397.1752.

(3*R,4*S**,5*S**)-2-Benzyl-5-(2-oxooxazolidin-3-yl)-4-phénylisoxazolidine-3-carboxylate d'éthyle 3,5-trans-6q**



Selon le mode opératoire général, au départ de **Z-4k** et **5a**, 96 mg (24%). En partant de **E-4k** et **5a**, 199 mg (50%). Cristaux incolores. $P_f = 122\text{ }^\circ\text{C}$.

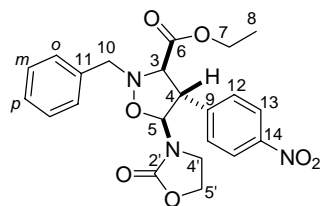
IR (film) : $\nu = 1741\text{ (C=O)}\text{ cm}^{-1}$.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.42 -7.23 (m, 10H, H-Ar), 5.95 (pic large, 1H, H-5), 4.35 (d, $^2J_{AB} = 14.1\text{ Hz}$, 1H, H-10a), 4.36-4.27 (m, 2H, H-5'), 4.06-4.00 (m, 2H, H-4 & H-3), 4.00 (d, $^2J_{AB} = 14.1\text{ Hz}$, 1H, H-10a), 3.87-3.75 (m, 2H, H-7), 3.64-3.59 (m, 2H, H-4'), 0.84 (t, $^3J_{7-8} = 7.1\text{ Hz}$, 3H, H-8).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 167.6 (C-6), 157.1 (C-2'), 136.0 & 135.7 (C-9 & C-11), 129.3, 128.7, 128.6, 128.2, 127.8, 127.6, 87.8 (C-5), 70.6 (C-3), 62.1 (C-5'), 60.8 (C-10), 60.2 (C-7), 52.9 (C-4), 40.4 (C-4'), 13.6 (C-8).

SMHR (CI+ NH_3) calc. $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5$ [$\text{M} + \text{H}^+$] : 397.1263. Tr. : 397.1774.

(3R*,4S*,5S*)-2-Benzyl-4-(4-nitrophényl)-5-(2-oxooxazolidin-3-yl)isoxazolidine-3-carboxylate d'éthyle 3,5-cis-6s



Selon le mode opératoire général, au départ de **Z-4m** et **5a**, 277 mg (66%). En partant de **E-4m** et **5a**, 160 mg (38%). Huile incolore.

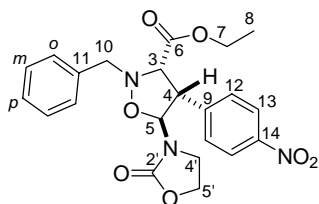
IR (film) : $\nu = 1739\text{ (C=O)}\text{ cm}^{-1}$.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.20-7.17 (m, 2H, H-13), 7.43-7.31 (m, 7H, H-*o,m,p* & H-12), 5.79 (d, $^3J_{5-4} = 3.8\text{ Hz}$, 1H, H-5), 4.39-4.27 (m, 2H, H-5), 4.31 (d, $^2J_{AB} = 13.6\text{ Hz}$, 1H, H-10a), 4.20 (dd, $^3J_{3-4} = 8.3\text{ Hz}$, $^3J_{5-4} = 3.8\text{ Hz}$, 1H, H-4), 4.19-4.06 (m, 2H, H-7), 4.10 (d, $^2J_{AB} = 13.6\text{ Hz}$, 1H, H-10b), 3.97-3.86 (m, 2H, H-4'), 3.63 (d, $^3J_{3-4} = 8.3\text{ Hz}$, 1H, H-3), 1.21 (t, $^3J_{7-8} = 7.1\text{ Hz}$, 3H, H-8).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 168.3 (C-6), 157.7 (C-2'), 147.5 & 145.5 (C-14 & C-9), 135.0 (C-11), 129.5, 128.6, 128.4, 127.9 (C-*p*), 124.3 (C-13), 87.9 (C-5), 75.2 (C-3), 62.5 (C-5'), 62.0 (C-7), 61.4 (C-10), 56.8 (C-4), 41.5 (C-4'), 14.0 (C-8).

SMHR (CI+ CH_4) calc. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_7$ [$\text{M} + \text{H}^+$] : 422.1614. Tr. : 422.1632.

(3*R,4*R**,5*R**)-2-Benzyl-4-(4-nitrophényl)-5-(2-oxooxazolidin-3-yl)isoxazolidine-3-carboxylate d'éthyle 3,5-*trans*-6s**

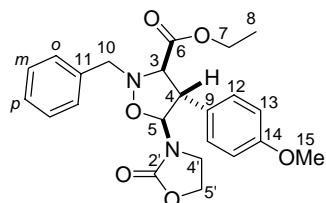


Selon le mode opératoire général, au départ de **Z-4m** et **5a**, 109 mg (26%). En partant de **E-4m** et **5a**, 240 mg (57%). Huile incolore.

IR (film) : $\nu = 1745$ (C=O) cm^{-1} .

RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) : δ 8.17 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H-13), 7.63 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H-12), 7.42-7.30 (m, 5H, H-*o,m,p*), 5.81 (pic large, 1H, H-5), 4.40 (d, $^2J_{\text{AB}} = 14.1$ Hz, 1H, H-10a), 4.36-4.32 (m, 2H, H-5'), 4.15 (dd, $^3J_{3-4} = 7.8$ Hz, $^3J_{5-4} = 4.5$ Hz, 1H, H-4), 4.06 (d, $^3J_{3-4} = 7.8$ Hz, 1H, H-3), 4.00 (d, $^2J_{\text{AB}} = 14.1$ Hz, 1H, H-10b), 3.91-3.79 (m, 2H, H-7), 3.67-3.56 (m, 2H, H-4'), 0.90 (t, $^3J_{7-8} = 7.3$ Hz, 3H, H-8). **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 166.9 (C-6), 156.9 (C-2'), 147.5 & 144.2 (C-14 & C-19), 135.4 (C-11), 129.8, 129.3, 128.3, 127.8 (C-*p*), 123.7 (C-13), 87.9 (C-5), 70.0 (C-3), 62.1 (C-5'), 61.1 (C-10), 60.1 (C-7), 53.1 (C-4), 40.8 (C-4'), 13.7 (C-8).

(3*R,4*S**,5*S**)-2-Benzyl-4-(4-méthoxyphényl)-5-(2-oxooxazolidin-3-yl)isoxazolidine-3-carboxylate d'éthyle 3,5-*cis*-6t**



Selon le mode opératoire général, au départ de **E-1e** et **5a**, 150 mg (35%). Huile incolore.

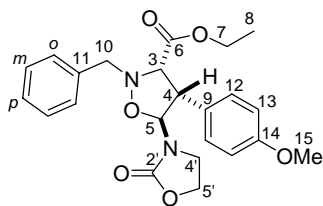
IR (film) : $\nu = 1736$ (C=O) cm^{-1} .

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.38 -7.27 (m, 5H, H-*o,m,p*), 7.18 -7.14 (m, 2H, H-12), 6.87-6.84 (m, 2H, H-13), 5.81 (d, $^3J_{5-4} = 4.8$ Hz, 1H, H-5), 4.38-4.27 (m, 2H, H-5'), 4.21 (d, $^2J_{\text{AB}} = 13.9$ Hz, 1H, H-10a), 4.10 (d, $^2J_{\text{AB}} = 13.9$ Hz, 1H, H-10b), 4.12-4.00 (m, 2H, H-7), 4.02 (dd, $^3J_{3-4} = 8.8$ Hz, $^3J_{5-4} = 4.8$ Hz, Hz, 1H, H-4), 4.00-3.86 (m, 2H, H-4'), 3.79 (s, 3H, H-15), 3.61 (d, $^3J_{3-4} = 8.8$ Hz, 1H, H-3), 1.18 (t, $^3J_{7-8} = 7.1$ Hz, 3H, H-8).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 169.0 (C-6), 159.2 & 159.2 (C-9 & C-14), 157.8 (C-2'), 135.6 (C-11), 129.4, 128.6, 128.3, 127.7 (C-*p*), 114.5 (C-13), 88.3 (C-5), 76.0 (C-3), 62.4 (C-5'), 61.9 (C-7), 61.6 (C-10), 56.0 (C-4), 55.3 (C-15), 41.3 (C-4'), 14.0 (C-8).

SMHR (CI+ NH_3) calc. $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_6$ [$\text{M} + \text{H}^+$] : 427.1869. Tr. : 427.1885.

(3*R,4*S**,5*S**)-2-Benzyl-4-(4-méthoxyphényl)-5-(2-oxooxazolidin-3-yl)isoxazolidine-3-carboxylate d'éthyle 3,5-trans-6t**



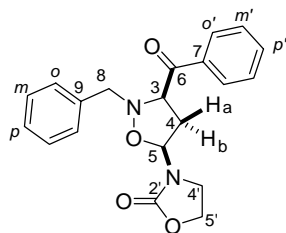
Selon le mode opératoire général, au départ de **E-1e** et **5a**, 230 mg (54%). Huile incolore.

IR (film) : $\nu = 1738$ (C=O) cm^{-1} .

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.41 -7.28 (m, 7H, H-*o,m,p* & H-12), 6.86-6.81 (m, 2H, H-13), 5.90 (pic large, 1H, H-5), 4.34 (d, $^2J_{\text{AB}} = 14.0$ Hz, 1H, H-10a), 4.35-4.25 (m, 2H, H-5'), 3.98 (d, $^2J_{\text{AB}} = 14.0$ Hz, 1H, H-10b), 3.96-3.97 (m, 2H, H-3 & H-4), 3.87-3.79 (m, 2H, H-7), 3.77 (s, 3H, H-15), 3.61-3.57 (m, 2H, H-4'), 0.90 (t, $^3J_{7-8} = 7.1$ Hz, 3H, H-8).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 167.6 (C-6), 159.1 (C-14), 157.1 & 157.1 (C-9 & C-2'), 135.7 (C-11), 129.4, 128.6, 128.3, 127.7 (C-*p*), 114.5 (C-13), 88.0 (C-5), 70.6 (C-3), 62.0 (C-5'), 60.8 (C-7), 60.2 (C-10), 55.2 (C-15), 50.2 (C-4), 40.3 (C-4'), 13.7 (C-8).

***cis*-3-(3-Benzoyl-2-benzylisoxazolidin-5-yl)oxazolidin-2-one 3,5-cis-6k**



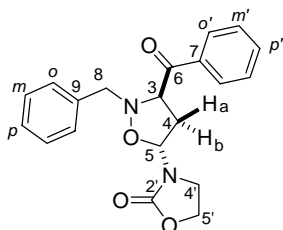
Selon le mode opératoire général, au départ de **4a** et **5e**, 88 mg (25%). Cristaux incolore. $P_f = 115$ °C.

IR (film) : $\nu = 1753$ (C=O) cm^{-1} .

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.68 -7.65 (m, 2H, H-*o'*), 7.56-7.52 (m, 1H, H-*p'*), 7.38 -7.32 (m, 7H, H-*o,m,p* & H-*m'*), 6.14 (dd, $^3J_{5-4b} = 8.6$ Hz, $^3J_{5-4a} = 5.1$ Hz, 1H, H-5), 4.57 (dd, $^3J_{3-4b} = 8.8$ Hz, $^3J_{3-4a} = 5.6$ Hz, 1H, H-3), 4.29-4.33 (m, 2H, H-5'), 4.14 (d, $^2J_{\text{AB}} = 12.7$ Hz, 1H, H-8a), 4.06 (d, $^2J_{\text{AB}} = 12.7$ Hz, 1H, H-8b), 3.87-3.74 (m, 2H, H-4'), 2.89 (dd, $^2J_{4a-4b} = 13.6$ Hz, $^3J_{3-4b} = 8.8$ Hz, $^3J_{5-4b} = 8.6$ Hz, 1H, H-4b), 2.74 (dd, $^2J_{4a-4b} = 13.6$ Hz, $^3J_{3-4a} = 5.6$ Hz, $^3J_{5-4a} = 5.1$ Hz, 1H, H-4a).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 195.7 (C-6), 157.8 (C-2'), 135.7 & 135.3 (C-7 & C-9), 133.5 (C-*p'*), 129.7, 128.7, 128.6, 128.5, 128.1 (C-*p*), 82.9 (C-5), 67.8 (C-3), 62.5 (C-5'), 61.9 (C-8), 40.4 (C-4'), 33.0 (C-4).

***trans*-3-(3-Benzoyl-2-benzylisoxazolidin-5-yl)oxazolidin-2-one 3,5-*trans*-6k**



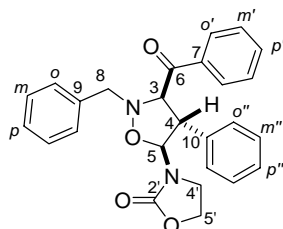
Selon le mode opératoire général, au départ de **4a** et **5e**, 222 mg (63%). Cristaux incolore. $P_f = 194$ °C. **IR** (film) : $\nu = 1742$ (C=O) cm^{-1} .

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.88 -7.86 (m, 2H, H- o'), 7.58 -7.54 (m, 1H, H- p'), 7.42 -7.38 (m, 2H, H- m'), 7.32-7.27 (m, 5H, H- o,m,p), 5.89-5.86 (m, 1H, H-5), 4.71-4.68 (m, 1H, H-3), 4.38-4.34 (m, 2H, H-5'), 4.09-4.01 (m, 2H, H-8), 3.72-3.68 (m, 2H, H-4'), 2.99-2.89 (m, 1H, H-4b), 2.90-2.81 (m, 1H, H-4a).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 195.2 (C-6), 156.8 (C-24), 135.8 & 135.2 (C-7 & C-9), 133.6 (C- p'), 129.5, 128.9, 128.6, 128.4, 127.8 (C- p), 84.3 (C-5), 68.5 (C-3), 62.0 (C-5'), 61.2 (C-8), 41.7 (C-4'), 33.2 (C-4).

SMHR (CI+ NH_3) calc. $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4$ [$\text{M} + \text{H}^+$] : 353.1501. Tr. : 353.1485.

3-((3*R,4*S**,5*S**)-3-Benzoyl-2-benzyl-4-phénylisoxazolidin-5-yl)oxazolidin-2-one 3,5-*cis*-6u**



Selon le mode opératoire général, au départ de **E-4k** et **5a**, 342 mg (80%). En partant de **Z-4k** et **5a**, 236 mg (76%). Cristaux incolores, $P_f = 184$ °C.

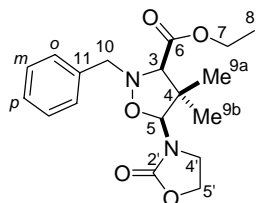
IR (film) : $\nu = 1741$ (C=O) cm^{-1} .

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.51 -7.48 (m, 2H, H- o') -7.37 (m, 3H, H- m' & H- p'), 7.30 -7.22 (m, 5H, H- o,m,p), 7.09 -7.00 (m, 5H, H- o'',m'',p''), 5.62 (d, $^3J_{5-4} = 4.7$ Hz, 1H, H-5), 4.87 (d, $^3J_{3-4} = 8.1$ Hz, 1H, H-3), 4.38 (d, $^2J_{AB} = 13.9$ Hz, 1H, H-8a), 4.29 (dd, $^3J_{3-4} = 8.1$ Hz, $^3J_{5-4} = 4.7$ Hz, 1H, H-4), 4.25-4.21 (m, 2H, H-5'), 3.93 (d, $^2J_{AB} = 13.9$ Hz, 1H, H-8b), 3.69-3.63 (m, 1H, H-4'a), 3.57-3.51 (m, 1H, H-4'b).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 194.7 (C-6), 156.8 (C-2'), 136.7 & 136.3 & 136.1 (C-7 & C-9 & C-10), 133.1 (C-*p*'), 129.4, 128.9, 128.4, 128.3, 128.2, 127.6, 127.5, 89.6 (C-5), 72.8 (C-3), 62.0 (C-5'), 60.6 (C-8), 53.7 (C-4), 42.4 (C-4').

SMHR (CI+ NH_3) calc. $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4$ [$\text{M} + \text{H}^+$] : 429.1814. Tr. : 429.1843.

***cis*-2-Benzyl-4,4-diméthyl-5-(2-oxooxazolidin-3-yl)isoxazolidine-3-carboxylate d'éthyle cis-6v**



Selon le mode opératoire général, au départ de **4h** et **5a**, 101 mg (29%). Huile incolore.

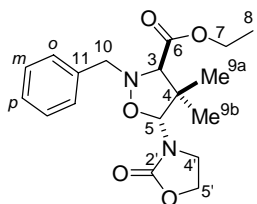
IR (film) : $\nu = 1747$ (C=O) cm^{-1} .

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.38 -7.27 (m, 5H, H-*o,m,p*), 5.33 (s, 1H, H-5), 4.27-4.13 (m, 4H, H-5'), 4.11 (d, $^2J_{\text{AB}} = 13.6$ Hz, 1H, H-10a), 3.79 (d, $^2J_{\text{AB}} = 13.6$ Hz, 1H, H-10b), 3.79-3.73 (m, 1H, H-4'a), 3.58-3.51 (m, 1H, H-4'b), 3.27 (s, 1H, H-3), 1.42 (s, 3H, H-9b), 1.29 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-9a), 1.05 (s, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 168.8 (C-6), 158.5 (C-2'), 136.2 (C-11), 129.4 & 128.3 (C-*o* & C-*m*), 127.7 (C-*p*'), 91.0 (C-5), 77.7 (C-3), 62.8 (C-5'), 61.6 (C-10), 61.0 (C-7), 51.4 (C-4), 42.4 (C-4'), 28.7 (C-9b), 19.1 (C-8), 14.3 (C-9a).

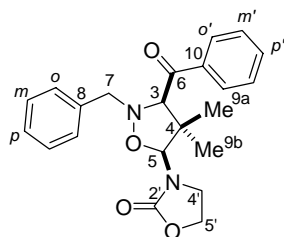
SMHR (CI+ NH_3) calc. $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5$ [$\text{M} + \text{H}^+$] : 349.1763. Tr. : 349.1767.

***trans*-2-Benzyl-4,4-diméthyl-5-(2-oxooxazolidin-3-yl)isoxazolidine-3-carboxylate d'éthyle trans-6v**



Selon le mode opératoire général, au départ de **4h** et **5a**, 209 mg (60%). Cristaux incolores. $P_f = 85$ °C. **IR** (film) : ν 1747 (C=O) cm^{-1} . **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.38 -7.27 (m, 5H, H-Ar), 5.35 (s, 1H, H-5), 4.32-4.28 (m, 2H, H-5'), 4.29 (d, $^2J_{\text{AB}} = 13.9$ Hz, 1H, H-10a), 4.27-4.15 (m, 2H, H-7), 3.93 (d, $^2J_{\text{AB}} = 13.9$ Hz, 1H, H-10b), 3.66-3.60 (m, 1H, H-4'a), 3.46-3.40 (m, 1H, H-4'b), 1.30 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, H-8), 1.26 (s, 3H, H-9a), 1.20 (s, 3H, H-9b). **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 167.9 (C-6), 157.7 (C-2'), 135.5 (C-11), 129.4 & 128.2 (C-*o* & C-*m*), 127.7 (C-*p*'), 90.8 (C-5), 74.9 (C-3), 62.3 (C-5'), 61.1 (C-7), 60.5 (C-10), 49.2 (C-3), 41.5 (C-4'), 23.6 (C-9a), 21.3 (C-9b), 14.2 (C-8). Anal. Calc. $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$ (348.17) : C, 62.05 ; H, 6.94 ; N, 8.04. Tr. : C, 62.16 ; H, 7.06 ; N, 8.10.

***cis*-3-Benzoyl-2-benzyl-4,4-diméthylisoxazolidin-5-yl)oxazolidin-2-one *cis*-6w**



Selon le mode opératoire général, au départ de **4h** et **5e**, 38 mg (10%). Huile jaune pâle.

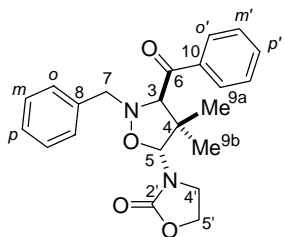
IR (film) : $\nu = 1733$ (C=O) cm^{-1} .

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.38 -7.27 (m, 10H, H-Ar), 5.58 (s, 1H, H-5), 4.49 (d, $^2J_{\text{AB}} = 14.7$ Hz, 1H, H-7a), 4.33-4.25 (m, 2H, H-5'), 4.12 (s, 1H, H-3), 3.93 (d, $^2J_{\text{AB}} = 14.7$ Hz, 1H, H-7b), 3.69-3.62 (m, 1H, H-4'a), 3.61-3.55 (m, 1H, H-4'b), 0.90 (s, 3H, H-9), 0.88 (s, 3H, H-9).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 196.7 (C-6), 158.7 (C-2'), 137.0 & 136.0 (C-8 & C-10), 133.6 (C-*p*'), 129.2, 128.3, 127.6, 127.4, 127.3, 86.6 (C-5), 84.3 (C-3), 62.7 (C-5'), 56.8 (C-7), 49.7 (C-3), 42.6 (C-4'), 18.7 & 18.4 (C-9a & C-9b).

SMHR (CI+ NH_3) calc. $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4$ [$\text{M} + \text{H}^+$] : 381.1814. Tr. : 381.1833.

***trans*-3-Benzoyl-2-benzyl-4,4-diméthylisoxazolidin-5-yl)oxazolidin-2-one *trans*-6w**



Selon le mode opératoire général, au départ de **4h** et **5e**, 285 mg (75%). Cristaux incolore. $P_f = 165$ - 166 °C.

IR (film) : $\nu = 1752$ (C=O) cm^{-1} .

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.98 -7.92 (m, 2H, C-*o*'), δ 7.65 -7.57 (m, 1H, C-*p*'), 7.52 -7.43 (m, 2H, C-*p*'), 7.33 -7.28 (m, 5H, C-*o,m,p*), 5.39 (s, 1H, H-5), 4.37-4.29 (m, 2H, H-5'), 4.28 (d, $^2J_{\text{AB}} = 14.1$ Hz, 1H, H-7a), 4.12 (s, 1H, H-3), 3.93 (d, $^2J_{\text{AB}} = 14.1$ Hz, 1H, H-7b), 3.78-3.65 (m, 1H, H-4'a), 3.57-3.46 (m, 1H, H-4'b), 1.18 (s, 3H, H-9), 1.07 (s, 3H, H-9).

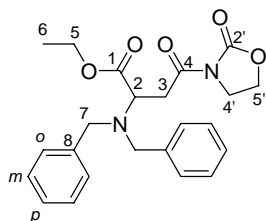
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 195.9 (C-6), 157.7 (C-2'), 137.3 (C-10), 135.2 (C-8), 133.7 (C-*p*'), 129.6, 128.8, 128.7, 128.2, 127.8 (C-*p*), 91.3 (C-5), 77.7 (C-3), 62.4 (C-5'), 60.0 (C-7), 49.6 (C-4), 41.8 (C-4'), 24.2 & 22.1 (C-9a & C-9b).

-CHAPITRE 3-

1. Protocole générale de préparation de **8a,d,e,f**

L'adduit **6a**, **6e**, **6o** ou **6p** (le mélange isomérique ou un isomère unique peut être utilisé) (1 mmol) est chauffé à 50 °C pendant 3 jours avec du bromure de benzyle (3 éq.). L'excès de bromure de benzyle est évaporé sous pression réduite (Kugelrohr, 50 °C, 0,01 mmHg). Le résidu solide est dissout dans Et₂O (100 mL) et traité avec une solution aqueuse de 5% Na₂CO₃ (20 mL). La phase organique est séparée, séchée (MgSO₄) puis concentrée sous pression réduite. Le résidu huileux est purifié par chromatographie sur gel de silice (CH₂Cl₂). Avant le dépôt du produit, la colonne doit être rincée avec une solution de 5% Et₃N dans cyclohexane.

2-(Dibenzylamino)-4-oxo-4-(2-oxooxazolidin-3-yl)butanoate d'éthyle **8a**



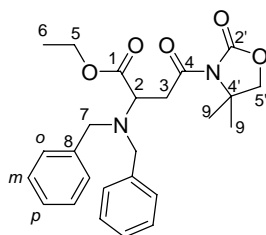
Selon le mode opératoire général, au départ de 320 mg de **6a** (*cis* : *trans* 20 : 80) ou 160 mg de *cis*-**6a** 377 mg (92%) ou 195 mg (95%) de **8a** est respectivement obtenu sous forme d'un liquide huileux qui cristallise au stockage. $R_f = 0,3$ (dichlorométhane).

IR (KBr) : $\nu = 1775$ (C=O) cm⁻¹. **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.43-7.20 (m, 10H), 4.34-4.14 (m, 4H, H-5 & H-5'), 3.97 (dd, ³ $J_{4-3a} = 8.3$ Hz, ³ $J_{4-3b} = 6.7$ Hz, 1H, H-2), 3.87-3.74 (m, 2H, H-4'), 3.83 (d, ² $J_{AB} = 13.6$ Hz, 2H, H-7a), 3.59 (dd, ² $J_{3a-3b} = 16.2$ Hz, ³ $J_{4-3a} = 8.3$ Hz, 1H, H-3a), 3.57 (d, ² $J_{AB} = 13.6$ Hz, 2H, H-7b), 3.08 (dd, ² $J_{3a-3b} = 16.2$ Hz, ³ $J_{4-3b} = 6.7$ Hz, 1H, H-3b), 1.36 (t, ³ $J_{5-6} = 7.3$ Hz, 3H, H-6).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : 171.4 & 170.7 (C-1 & C-4), 153.1 (C-2'), 139.1 (C-8), 129.0 & 128.2 (C-*m* & C-*o*), 127.0 (C-*p*), 61.9, 60.7, 57.3, 54.7, 42.2, 35.8, 14.5 (C-6).

SMHR (DCI⁺ CH₄) calc. C₂₃H₂₇N₂O₅ [M + H⁺] : 411.1920. Tr. : 411.1917.

2-(Dibenzylamino)-4-(4,4-diméthyl-2-oxooxazolidin-3-yl)-4-oxobutanoate d'éthyle **8d**



Selon le mode opératoire général, au départ de 320 mg de **6e** (*cis* : *trans* 10 : 90), 394 mg (90%) de **8d** est obtenu sous forme d'un liquide incolore. $R_f = 0,3$ (dichlorométhane).

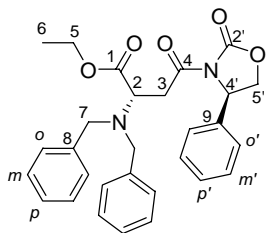
IR (KBr) : 1780 (C=O) cm^{-1} .

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.37-7.21 (m, 10H), 4.34-4.17 (m, 2H, H-5), 3.98 (dd, $^3J_{4-3a} = 9.6$ Hz, $^3J_{4-3b} = 5.3$ Hz, 1H, H-2), 3.94 (d, $^2J_{AB} = 8.3$ Hz, 1H, H-5'a), 3.92 (d, $^2J_{AB} = 8.3$ Hz, 1H, H-5'b), 3.82 (d, $^2J_{AB} = 13.9$ Hz, 2H, H-7a), 3.60 (d, $^2J_{AB} = 13.9$ Hz, 2H, H-7b), 3.59 (dd, $^2J_{3a-3b} = 17.2$, $^3J_{4-3a} = 9.6$ Hz, 1H, H-3a), 3.10 (dd, $^2J_{3a-3b} = 17.2$, $^3J_{4-3b} = 5.3$ Hz, 1H, H-3b), 1.50 (s, 6H, H-9), 1.36 (t, $^3J_{5-6} = 7.3$ Hz, 3H, H-6).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : 171.7 & 171.5 (C-1 & C-4), 153.9 (C-2'), 139.1 (C-8), 128.8 & 128.2 (C-*o* & C-*m*), 127.0 (C-*p*), 75.1 (C-5'), 60.5 (C-5), 60.2 (C-4'), 57.5 (C-2), 54.9 (C-7), 37.1 (C-3), 24.8 (C-9a), 24.4 (C-9b), 14.5 (C-6).

SMHR ($\text{DCI}^+ \text{CH}_4$) calc. $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5$ [$\text{M} + \text{H}^+$] : 439.2233. Tr. : 439.2238.

(S)-2-(Dibenzylamino)-4-(R)-4-phényl-2-oxooxazolidin-3-yl)-4-oxobutanoate d'éthyle 2S-8e



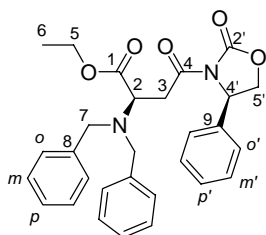
Selon le mode opératoire général, au départ de 198 mg d'un mélange non-séparable de 3 diastéréoisomères (**3S,5R**), (**3R,5R**) et (**3S,5S**)-**6o**, 167 mg (69%) de **2S-8e** est obtenu sous la forme d'une huile jaune pâle. $R_f = 0,25$ (dichlorométhane), $[\alpha]_D^{23} = -113.6$ (c 1.20, chloroforme).

IR (KBr) : $\nu = 1781$ (C=O) cm^{-1} . **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.37-7.19 (m, 15H, H-Ar), 5.32 (dd, $^3J_{5'a-4} = 8.6$, $^3J_{5'b-4} = 4.1$ Hz, 1H, H-4'), 4.61 (dd, $^2J_{5'a-5'b} = 8.8$ Hz, $^3J_{5'a-4} = 8.6$ Hz, 1H, H-5'a), 4.22 (dd, $^2J_{5'a-5'b} = 8.8$ Hz, $^3J_{5'b-4} = 4.1$ Hz, 1H, H-5'b), 4.16-4.01 (m, 2H, H-5), 3.94 (dd, $^3J_{2-3a} = 10.0$ Hz, $^3J_{2-3b} = 4.5$ Hz, 1H, H-2), 3.81 (d, $^2J_{AB} = 13.9$ Hz, 2H, H-7a), 3.70 (dd, $^2J_{3a-3b} = 17.7$ Hz, $^3J_{2-3a} = 10.0$ Hz, 1H, H-3a), 3.59 (d, $^2J_{AB} = 13.9$ Hz, 2H, H-7b), 3.15 (dd, $^2J_{3a-3b} = 17.7$ Hz, $^3J_{2-3b} = 4.5$ Hz, 1H, H-3b), 1.17 (t, $^3J_{5-6} = 7.1$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : 171.2 & 170.4 (C-1 & C-4), 153.6 (C-2'), 139.1 (C-9), 138.6 (C-8), 129.1, 128.7, 128.6, 128.3, 127.1, 125.8, 70.0 (C-5'), 60.5 (C-5), 57.6 & 57.5 (C-2 & C-4'), 55.0 (C-7), 39.4 (C-3), 14.3 (C-6).

SMHR (DCI^-) calc. $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$ [M] : 486.2155. Tr. : 486.2158.

(R)-2-(Dibenzylamino)-4-(R)-4-phényl-2-oxooxazolidin-3-yl)-4-oxobutanoate d'éthyle 2R-8e

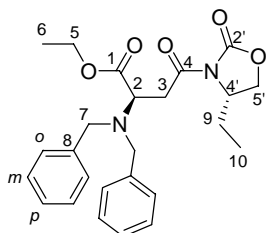


Selon le mode opératoire général, au départ de 174 mg d'un mélange non-séparable de 3 diastéréoisomères (**3S,5R**), (**3R,5R**) et (**3S,5S**)-**6o**, 50 mg (21%) de **2R-8e** est obtenu sous la forme d'une huile jaune pâle. $R_f = 0,16$ (dichlorométhane). $[\alpha]_D^{23} = +0.1$ (c 0.91, chloroforme). **IR** (KBr) : $\nu = 1770$ (C=O) cm^{-1} .

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.38-7.20 (m, 15H, H-Ar), 5.27 (dd, $^3J_{5'a-4} = 8.6$, $^3J_{5'b-4} = 3.3$ Hz, 1H, H-4'), 4.55 (dd, $^2J_{5'a-5'b} = 8.8$ Hz, $^3J_{5'a-4} = 8.6$ Hz, 1H, H-5'a), 4.20 (dd, $^2J_{5'a-5'b} = 8.8$ Hz, $^3J_{5'b-4} = 3.3$ Hz, 1H, H-5'b), 4.33-4.15 (m, 2H, H-5), 3.92 (dd, $^3J_{2-3a} = 8.6$ Hz, $^3J_{2-3b} = 6.3$ Hz, 1H, H-2), 3.79 (d, $^2J_{AB} = 13.6$ Hz, 2H, H-7a), 3.68 (dd, $^2J_{3a-3b} = 16.7$ Hz, $^3J_{2-3a} = 8.6$ Hz, 1H, H-3a), 3.56 (d, $^2J_{AB} = 13.6$ Hz, 2H, H-7b), 3.07 (dd, $^2J_{3a-3b} = 16.7$ Hz, $^3J_{2-3b} = 6.3$ Hz, 1H, H-3b), 1.35 (t, $^3J_{5-6} = 7.1$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : 171.6 & 170.1 (C-1 & C-4), 153.5 (C-2'), 139.1 & 139.0 (C-9 & C-8), 129.1, 128.9, 128.7, 128.2, 127.0, 125.9, 70.0 (C-5'), 60.7 (C-5), 57.5 & 57.4 (C-2 & C-4'), 54.8 (C-7), 35.8 (C-3), 14.5 (C-6).

(R)-2-(Dibenzylamino)-4-(S)-4-éthyl-2-oxooxazolidin-3-yl)-4-oxobutanoate d'éthyle R-8f



Selon le mode opératoire général, au départ de 174 mg d'un mélange non-séparable de 3 diastéréoisomères (**3S,5R**), (**3R,5R**) et (**3S,5S**)-**6p**, 116 mg (53%) de **R-8f** est obtenu sous la forme d'une huile jaune pâle. $R_f = 0,24$ (dichlorométhane), $[\alpha]_D^{23} = +24.6$ (c 1.30, chloroforme).

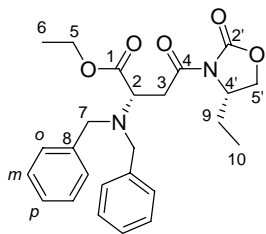
IR (KBr) : $\nu = 1780$ (C=O) cm^{-1} .

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.37-7.19 (m, 10H), 4.34-4.16 (m, 4H, H-5'), 4.04-3.93 (m, 2H, H-5), 3.95 (dd, 1H, $^2J_{2-3a} = 8.8$ Hz, $^3J_{2-3b} = 5.8$ Hz, H-2) 3.83 (d, $^2J_{AB} = 13.6$ Hz, 2H, H-7a), 3.63 (dd, 1H, $^2J_{3a-3b} = 16.7$ Hz, $^3J_{2-3a} = 8.8$ Hz, H-3a), 3.57 (d, $^2J_{AB} = 13.6$ Hz, 2H, H-7b), 3.10 (dd, 1H, $^2J_{3a-3b} = 16.7$ Hz, $^3J_{2-3b} = 5.8$ Hz, H-3b), 1.81-1.70 (m, 1H, H-9a), 1.68-1.56 (m, 1H, H-9b), 1.38-1.32 (m, 3H, H-6), 0.86-0.82 (m, 3H, H-10).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : 171.4 & 170.6 (C-1 & C-4), 153.5 (C-2'), 139.0 (C-8), 128.8 & 128.2 (C-m & C-o), 127.0 (C-p), 66.7 (C-5'), 60.5 (C-5), 57.4 (C-2), 54.9 & 54.8 (C-7 & C-4'), 35.8 (C-3), 25.1 (C-9), 14.5 (C-6), 8.1 (C-10).

SMHR (DCI+méthane) calc. $C_{25}H_{31}N_2O_5$ $[M + H^+]$: 439.2233. Tr. : 439.2254.

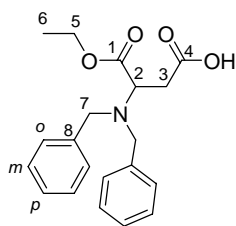
(S)-Éthyl 2-(dibenzylamino)-4-(S)-4-éthyl-2-oxooxazolidin-3-yl)-4-oxobutanoate S-8f



Selon le mode opératoire général, au départ de 174 mg d'un mélange non-séparable de 3 diastéréoisomères (**3S,5R**), (**3R,5R**) et (**3S,5S**)-**6p**, 91 mg (42%) de **S-8f** est obtenu sous la forme d'une huile jaune pâle. $[\alpha]_D^{23} = -13.2$ (c 1.05, chloroform). **IR** (KBr) : $\nu = 1781$ (C=O) cm^{-1} . **RMN** 1H (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.37-7.18 (m, 10H, H-Ar), 4.04-3.93 (m, 2H, H-5), 3.95 (dd, 1H, $^2J_{2-3a} = 8.8$ Hz, $^3J_{2-3b} = 5.8$ Hz, H-2), 3.83 (d, $^2J_{AB} = 13.6$ Hz, 2H, H-7a), 3.63 (dd, 1H, $^2J_{3a-3b} = 16.7$ Hz, $^3J_{2-3a} = 8.8$ Hz, H-3a), 3.57 (d, $^2J_{AB} = 13.6$ Hz, 2H, H-7b), 3.09 3.10 (dd, 1H, $^2J_{3a-3b} = 16.7$ Hz, $^3J_{2-3b} = 5.8$ Hz, H-3b), 1.71-1.61 (m, 2H, H-9), 1.38 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-6), 0.87 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-10). **RMN** ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) : 171.5 & 170.6 (C-1 & C-4), 153.5 (C-2'), 139.1 (C-8), 128.9 & 128.2 (C-o & C-m), 127.1 (C-p), 66.7 (C-5'), 60.7 (C-5), 57.4 (C-2), 55.1 & 54.8 (C-7 & C-4'), 36.0 (C-3), 25.0 (C-9), 14.5 (C-6), 8.1 (C-10).

2. Transformation en dérivés aspartates en série racémique

Acide 3-(dibenzylamino)-4-éthoxy-4-oxobutanoïque 8h



Un mélange de **8a** ou **8d** (0.1 mmol) et LiOH (12 mg, 0.5 mmol) dans H_2O (0.5 mL) et THF (0.5 mL) est agité à température ambiante pendant 30 min. Le mélange réactionnel est piégé avec HCOOH (50 μL) puis extrait avec dichlorométhane (20 mL). La phase organique séparée est séchée ($MgSO_4$) et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (CH_2Cl_2 pur \rightarrow CH_2Cl_2 : Et_2O 1 : 1) pour donner l'acide **8h** (30.7 mg, 90%) partant de **8a**, 29,1 mg (85%) partant de **8d**, sous la forme d'une huile jaune pâle. $R_f = 0,5$ (CH_2Cl_2 : Et_2O 1 : 1).

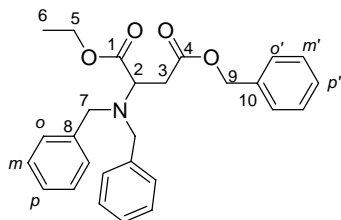
IR (KBr) : $\nu = 3433$ (O-H), 1735 (C=O) cm^{-1} .

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.33-7.25 (m, 10H), 4.36-4.22 (m, 2H, H-5), 3.94 (d, $^2J_{AB} = 13.1$ Hz, 2H, H-7a), 3.85 (t, $^3J_{2-3} = 7.8$ Hz, 1H, H-2), 3.62 (d, $^2J_{AB} = 13.1$ Hz, 2H, H-7b), 2.79 (d, $^3J_{2-3} = 7.8$ Hz, 2H), 1.38 (t, $^3J_{5-6} = 7.1$ Hz, 3H, H-6).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : 174.2 (C-4), 170.2 (C-1), 137.1 (C-8), 129.3 & 128.6 (C-*o* & C-*m*), 127.7 (C-*p*), 61.1 (C-5), 57.0 (C-2), 54.6 (C-7), 33.5 (C-3), 14.4 (C-6).

SMHR (FI) calc. $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_4$ [$\text{M} + \text{H}^+$] : 342.1705. Tr. : 342.1688.

2-(Dibenzylamino)succinate de 4-benzyle 1-éthyle **8i**



A une solution d'alcool benzylique BnOH (21.6 mg, 0.2 mmol) dans le THF (0.5 mL) est ajouté *n*-BuLi (1.6 M in hexane, 94 μL , 0.15 mmol) à température ambiante. La solution résultante est agitée pendant 30 min et puis une solution de **8a** (41.0 mg, 0.1 mmol) dans THF (1 mL) est ajoutée goutte-à-goutte. Après 30 min d'agitation, le mélange réactionnel est piégé avec HCOOH (50 μL) puis extrait avec CH_2Cl_2 (20 mL). La phase organique séparée est séchée (MgSO_4), puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (CH_2Cl_2) pour donner le diester **8i** (32.8 mg, 76%) sous la forme d'une huile jaune pâle. $R_f = 0,6$ (Et_2O).

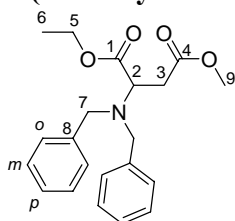
IR (KBr) : $\nu = 1732$ (C=O) cm^{-1} .

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.34-7.20 (m, 15H, H-Ar), 5.13 (d, $^2J_{\text{AB}} = 12.4$ Hz, 1H, H-9a), 4.93 (d, $^2J_{\text{AB}} = 12.4$ Hz, 1H, H-9b), 4.30-4.15 (m, 2H, H-5), 3.91 (dd, $^3J_{2-3a} = 8.1$ Hz, $^3J_{2-3b} = 7.1$ Hz, 1H, H-2), 3.82 (d, $^2J_{\text{AB}} = 13.6$ Hz, 2H, H-7a), 3.57 (d, $^2J_{\text{AB}} = 13.6$ Hz, 2H, H-7b), 2.92 (dd, $^2J_{3a-3b} = 15.7$ Hz, $^3J_{2-3a} = 8.1$ Hz, 1H, H-3a), 2.71 (dd, $^2J_{3a-3b} = 15.7$ Hz, $^3J_{2-3b} = 7.1$ Hz, 1H, H-3b), 1.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : 171.4 (C-4), 170.9 (C-1), 138.9 (C-8), 135.7 (C-10), 128.9, 128.5, 128.3, 128.2, 128.1, 127.1, 66.4 (C-9), 60.7 (C-5), 58.0 (C-2), 54.8 (C-7), 35.2 (C-3), 14.5 (C-6).

SMHR (FD) calc. $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_4$: 431.2097. Tr. : 431.2137.

2-(Dibenzylamino)succinate de 4-méthyle 1-éthyle **8j**



Une solution de **8a** (41.0 mg, 0.1 mmol) et de NaOCH_3 (16.2 mg, 0.3 mmol) dans CH_3OH (1 mL) est agitée pendant 30 min à température ambiante. Le mélange réactionnel est piégé avec HCOOH (50 μL) et extrait avec CH_2Cl_2 (20 mL). La phase organique séparée est séchée (MgSO_4), puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (Et_2O) pour donner le diester **8j** (28,4 mg, 80%) sous la forme d'une huile jaune pâle. $R_f = 0,9$ (Et_2O).

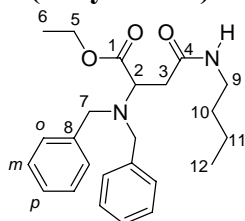
IR (KBr) : $\nu = 1732$ (C=O) cm^{-1} .

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.35-21 (m, 10H), 4.34-4.17 (m, 2H, H-5), 3.87 (dd, $^3J_{2-3a} = 7.8$ Hz, $^3J_{2-3b} = 7.4$ Hz, 1H), 3.83 (d, $^2J_{AB} = 13.6$ Hz, 2H, H-7a), 3.58 (s, 3H, H-9), 3.57 (d, $^2J_{AB} = 13.6$ Hz, 2H, H-7b), 2.85 (dd, $^2J_{3a-3b} = 15.4$ Hz, $^3J_{2-3a} = 7.8$ Hz, 1H, H-3a), 2.67 (dd, $^2J_{3a-3b} = 15.4$ Hz, $^3J_{2-3b} = 7.4$ Hz, 1H, H-3b), 1.36 (t, $^3J_{5-6} = 7.1$ Hz, 3H, H-6).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : 171.3 & 171.3 (C-1 & C-4), 138.9 (C-8), 128.8 & 128.2 (C-*o* & C-*m*), 127.1 (C-*p*), 61.1 (C-5), 57.8 (C-2), 54.6 (C-7), 51.5 (C-9), 34.9 (C-3), 14.4 (C-6).

SMHR (DCI^+ CH_4) calc. : $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_4$ [$\text{M} + \text{H}^+$] : 356.1862. Tr. : 356.1862.

4-(Butylamino)-2-(dibenzylamino)-4-oxobutanoate d'éthyle 8k



Un mélange de **8a** (41.0 mg, 0.1 mmol) et de *n*-butylamine (73 mg, 1 mmol) est agité pendant 10 min à température ambiante et puis l'excès de *n*-butylamine doit être évaporé immédiatement sous pression réduite à 25 °C pour éviter les réactions secondaires. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (Et_2O) pour donner le produit attendu **8k** (37,6 mg, 90%) sous la forme d'une huile jaune pâle. $R_f = 0,45$ (Et_2O).

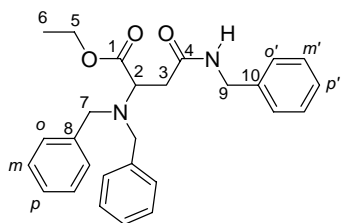
IR (KBr) : $\nu = 1721$ (C=O) cm^{-1} .

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.34-7.24 (m, 10H, H-Ar), 6.38 (pic large, 1H, NH), 4.34-4.19 (m, 2H, H-5), 3.91 (d, $^2J_{AB} = 13.6$ Hz, 2H, H-7a), 3.83 (dd, $^3J_{2-3a} = 8.6$ Hz, $^3J_{2-3b} = 6.1$ Hz, 1H, H-2), 3.60 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H, H-7b), 3.21-3.13 (m, 1H, H-9a), 3.04-2.96 (m, 1H, H-9b), 2.69-2.57 (m, 2H, H-3), 1.41-1.33 (m, 2H, H-10), 1.36 (t, $^3J_{5-6} = 7.1$ Hz, 3H, H-6) ; 1.33-1.24 (m, 2H, H-11), 0.91 (t, $^3J_{11-12} = 7.3$ Hz, 3H, H-12).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 171.3 & 170.0 (C-1 & C-4), 138.5 (C-8), 129.1 & 128.4 (C-*o* & C-*m*), 127.4 (C-*p*), 60.7 (C-5), 58.2 (C-2), 54.7 (C-7), 39.0 (C-9), 35.8 (C-3), 32.6 (C-10), 20.1 (C-11), 14.5 (C-6), 13.7 (C-12).

SMHR (DCI^+ CH_4) calc. $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_3$ [$\text{M} + \text{H}^+$] : 397.2491. Tr. : 397.2499.

4-(Benzylamino)-2-(dibenzylamino)-4-oxobutanoate d'éthyle 8l



Un mélange de **8a** (41.0 mg, 0.1 mmol) et de benzylamine (107 mg, 1 mmol) est agité pendant 16 min à température ambiante. L'excès de benzylamine est évaporé dans un four à boules (0,01 mmHg, 25 °C). Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (Et₂O : cyclohexane = 2 : 1) pour donner le produit attendu **8l** (40,8 mg, 95%) sous la forme d'une huile jaune pâle. $R_f = 0,5$.

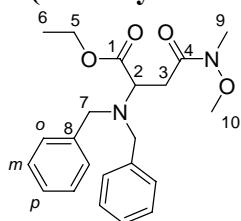
IR (KBr) : $\nu = 1725$ (C=O) cm^{-1} .

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.37-7.16 (m, 15H, H-Ar), 6.99-6.96 (m, 1H, NH), 4.47 (dd, ² $J_{AB} = 14.6$ Hz, ³ $J_{NH-9a} = 6.6$ Hz, 1H, H-9a), 4.35-4.19 (m, 2H, H-5), 4.07 (dd, ² $J_{AB} = 14.6$ Hz, ³ $J_{NH-9b} = 5.05$ Hz, 1H, H-9b), 3.90 (d, ² $J_{AB} = 13.4$ Hz, 2H, H-7a), 3.83 (dd, ³ $J_{2-3a} = 9.4$ Hz, ³ $J_{2-3b} = 5.3$ Hz, 1H, H-2), 3.56 (d, ² $J_{AB} = 13.4$ Hz, 2H, H-7b), 2.76-2.61 (m, 2H, H-3), 1.36 (t, ³ $J_{5-6} = 7.1$ Hz, 3H, H-6).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ 171.1 (C-1), 169.9 (C-4), 138.2 et 138.2 (C-8 & C-10), 129.1, 128.6, 128.4, 128.1, 127.40, 127.39, 60.8 (C-5), 58.0 (C-2), 54.6 (C-7), 43.3 (C-9), 35.5 (C-3), 14.5 (C-6).

SMHR (CI+NH₃) calc. C₂₇H₃₁N₂O₃ [M + H⁺] : 431.2335. Tr. : 431.2341.

2-(Dibenzylamino)-4-(méthoxy(méthyl)amino)-4-oxobutanoate d'éthyle **8m**



Sous argon, à une solution de **8a** (41.0 mg, 0.1 mmol) et de chlorhydrate de l'amine de Weinreb CH₃ONHCH₃.HCl (29.3 mg, 0.3 mmol) dans CH₂Cl₂ (0.5 mL) est injectée une solution de AlMe₃ (2 M dans l'hexane, 150 μ L, 1 mmol) à température ambiante. La solution résultante est agitée pendant 3 h. Le mélange réactionnel est ensuite piégé avec H₂O (5 mL) et extrait avec CH₂Cl₂ (20 mL). La phase organique séparée est séchée (MgSO₄), puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (Et₂O) pour donner l'amide de Weinreb **8m** (31.8 mg, 95%) sous la forme d'une huile jaune pâle. $R_f = 0,4$.

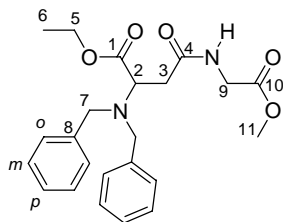
IR (KBr) : $\nu = 1728$ (C=O) cm^{-1} .

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.39-7.20 (m, 10H), 4.35-4.17 (m, 2H, H-5), 3.94 (dd, ³ $J_{2-3a} = 9.9$ Hz, ³ $J_{2-3b} = 5.1$ Hz, 1H, H-2), 3.84 (d, ² $J_{AB} = 13.9$ Hz, 2H, H-7a), 3.61 (d, ² $J_{AB} = 13.9$ Hz, 2H, H-7b), 3.61 (s, 3H, H-10), 3.10 (s, 3H, H-9), 3.14-3.01 (m, 1H, H-3a), 2.64-2.59 (m, 1H, H-3b), 1.37 (t, ³ $J_{5-6} = 7.1$ Hz, 3H, H-6).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : 171.9 & 171.8 (C-1 & C-4), 139.3 (C-8), 128.7 & 128.2 (C-*o* & C-*m*), 127.0 (C-*p*), 61.0 (C-10), 60.5 (C-5), 57.8 (C-2), 55.1 (C-7), 33.0 (C-9), 32.7 (C-3), 14.5 (C-6).

SMHR (FI) calc. $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$: 384.2049. Tr. : 384.2048.

2-(Dibenzylamino)-4-(2-méthoxy-2-oxoethylamino)-4-oxobutanoate d'éthyle **8n**



Sous argon, à une solution de **8a** (41.0 mg, 0.1 mmol) et de chlorhydrate de glycinate de méthyle $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me.HCl}$ (38 mg, 0.3 mmol) dans CH_2Cl_2 (0.5 mL) est injectée une solution de AlMe_3 (2 M dans l'hexane, 150 μL , 1 mmol) à température ambiante. La solution résultante est agitée pendant 2 h. Le mélange réactionnel est ensuite piégé avec H_2O (5 mL) et extrait avec CH_2Cl_2 (20 mL). Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (CH_2Cl_2 : Et_2O 9 : 1) pour donner le dipeptide **8n** sous la forme d'une huile jaune pâle (33 mg, 79%). $R_f = 0,3$ (Et_2O).

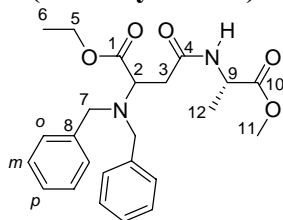
IR (KBr) : $\nu = 1728$ (C=O) cm^{-1} .

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.35-7.23 (m, 10H, H-Ar), 6.82 (br, 1H, NH), 4.35-4.20 (m, 2H, H-5), 3.97 (dd, $J = {}^2J_{9a-9b} = 18.2$ Hz, ${}^3J_{9a-NH} = 5.8$ Hz, 1H, H-9a), 3.90 (d, ${}^2J_{AB} = 13.6$ Hz, 2H, H-7a), 3.85 (t, ${}^3J_{2-3} = 7.1$ Hz, 1H, H-2), 3.74 (s, 3H, H-11), 3.73 (dd, ${}^2J_{9a-9b} = 18.2$ Hz, ${}^3J_{9b-NH} = 5.1$, 1H, H-9b), 3.60 (d, ${}^2J_{AB} = 13.6$ Hz, 2H, H-7b), 2.69 (m, 2H, H-3), 1.37 (t, ${}^3J_{5-6} = 7.1$ Hz, 3H, H-6).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 171.2 & 170.4 & 170.1 (C-1 & C-4 & C-10), 138.5 (C-8), 129.2 & 128.4 (C-*o* & C-*m*), 127.4 (C-*p*), 60.8 (C-5), 58.1 (C-2), 54.7 (C-7), 52.2 (C-11), 41.0 (C-9), 35.6 (C-3), 14.5 (C-6).

SMHR ($\text{DCI}^+ \text{CH}_4$) calc. $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_5$ [$\text{M} + \text{H}^+$] : 413.2076. Tr. : 413.2089.

2-(Dibenzylamino)-4-((S)-1-méthoxy-1-oxopropan-2-ylamino)-4-oxobutanoate d'éthyle **8o**



Sous argon, à une solution de **8a** (41.0 mg, 0.1 mmol) et de chlorhydrate de L-alaninate de méthyle (42 mg, 0.3 mmol) dans CH_2Cl_2 (0.5 mL) est injectée une solution de AlMe_3 (2 M dans l'hexane, 150 μL , 1 mmol) à température ambiante. La solution résultante est agitée pendant 18 h à 40 °C. Le mélange réactionnel est ensuite piégé avec H_2O (5 mL) et extrait avec CH_2Cl_2 (20 mL). Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (CH_2Cl_2 : Et_2O 9 : 1) pour donner le dipeptide **8o** sous la forme d'une huile jaune pâle (19 mg, 45%). $R_f = 0,50$ (Et_2O).

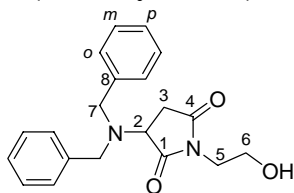
IR (KBr) : $\nu = 1729$ (C=O) cm^{-1} . Le spectre de **RMN** ^1H montre que produit est un mélange équimolaire de deux diastéréomères (basé sur les signaux H-11).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.37-7.22 (m, 10H, H-Ar), 6.82 (d, $^3J_{\text{NH-9}} = 7.1$ Hz, 1H, NH)/ 6.55 (d, $^3J_{\text{NH-9}} = 7.1$ Hz, 1H, NH), 4.52 (quintuplet, $^3J_{\text{NH-9}} = ^3J_{9-12} = 7.1$ Hz)/4.51 (quintuplet, $^3J_{\text{NH-9}} = ^3J_{9-12} = 7.1$ Hz), 4.34-4.17 (m, 2H, H-5), 3.91 (d, $^2J_{7a-7b} = 13.6$ Hz, H-7a)/3.87 (d, $^2J_{7a-7b} = 13.6$ Hz, H-7a), 3.91-3.85 (m, H-2), 3.73 (s, H-11)/3.70 (s, H-11), 3.62 (d, $^2J_{7a-7b} = 13.6$ Hz, H-7b)/3.60 (d, $^2J_{7a-7b} = 13.6$ Hz, H-7b), 2.74-2.58 (m, 2H, H-13), 1.36 (t, $^3J_{5-6} = 7.1$ Hz, 3H, H-6)/1.35 (t, $^3J_{5-6} = 7.1$ Hz, 3H, H-6), 1.34 (d, $^3J_{5-6} = 7.1$ Hz, 3H, H-12)/ 1.26 (d, $^3J_{5-6} = 7.1$ Hz, 3H, H-12).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 171.2 (2C) & 169.8 (2C) & 169.7 (C-1 & C-4 & C-10), 138.7 & 138.5 (C-8), 129.2 & 129.0 & 128.3 (2C) (C-o & C-m), 127.3 & 127.2 (C-p), 60.7 (2C) (C-5), 58.5 & 58.2 (C-2), 55.0 & 54.9 (C-7), 52.3 (2C) (C-11), 48.0 & 47.9 (C-9), 36.0 & 35.8 (C-3), 18.2 & 18.1 (C-12), 14.5 (2C) (C-6).

SMHR ($\text{DCI}^+ \text{CH}_4$) calc. $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5$ [$\text{M} + \text{H}^+$] : 427.2233. Tr. : 427.2247.

3-(Dibenzylamino)-1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidine-2,5-dione **8p**



Une solution de **8a** (41.0 mg, 0.1 mmol) et d'éthanolamine (61 mg, 1 mmol) dans THF (0,5 mL) est agitée à 25 °C pendant 2 h. Le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (Et_2O) pour donner le succinimide **8p** (32.2 mg, 95%) sous la forme d'une huile jaune pâle. $R_f = 0,41$ (Et_2O).

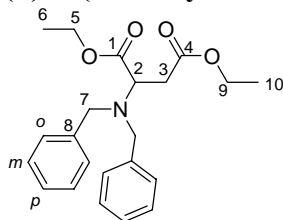
IR (KBr) : $\nu = 3454$ (O-H), 1699 (C=O) cm^{-1} .

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.41-7.24 (m, 10H, H-Ar), 3.97 (dd, $^3J_{2-3a} = 9.1$ Hz, $^3J_{2-3b} = 5.3$ Hz, 1H, H-2), 3.83 (d, $^2J_{\text{AB}} = 13.4$ Hz, 2H, H-7a), 3.77-3.73 (m, Hz, 2H, H-6), 3.71-3.68 (m, 2H, H-5), 3.65 (d, $^2J_{\text{AB}} = 13.4$ Hz, 2H, H-7b), (2.78 (dd, $^2J_{3a-3b} = 18.5$ Hz, $^3J_{2-3a} = 9.1$ Hz, 1H, H-3a), 2.65 (dd, $^2J_{3a-3b} = 18.5$ Hz, $^3J_{2-3a} = 5.3$ Hz, 1H, H-3b), 2.21 (br, 1H, OH).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 178.0 (C-4), 175.9 (C-1), 138.2 (C-8), 128.8 & 128.5 (C-o & C-m), 127.6 (C-p), 60.5 (C-6), 57.5 (C-2), 54.7 (C-7), 41.3 (C-5), 32.1 (C-3).

SMHR (FI) calc. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ [$\text{M} + \text{H}^+$] : 338.1630. Tr. : 338.1651.

(S)-2-(Dibenzylamino)succinate de diéthyle **S-8g**



Une solution de **2S-8e** (48.6 mg, 0.10 mmol) et NaOC₂H₅ (6.8 mg, 0.1 mmol) dans EtOH (1 mL) est agitée pendant 30 min à température ambiante. Le mélange réactionnel est piégé avec HCOOH (50 µL) et extrait avec du dichlorométhane (20 mL). La phase organique séparée est séchée (MgSO₄), puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (Et₂O) pour donner le diester **S-8g** (26.2 mg, 66%) sous la forme d'une huile jaune pâle. $R_f = 0,91$ (Et₂O). $[\alpha]_D^{23} = -112.4$ (c 1.31, CHCl₃).

IR (KBr) : $\nu = 1733$ (C=O) cm⁻¹.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.35-7.21 (m, 10H), 4.33-4.18 (m, 2H), 4.16-4.06 (m, 1H,), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.87 (dd, $J = 7.3, 8.1$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H), 3.58 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H), 2.85 (dd, $J = 15.7, 8.1$ Hz, 1H), 2.65 (dd, $J = 15.7, 7.3$ Hz, 1H), 1.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.17 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

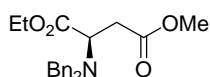
Un échantillon authentique de (**S**)-**18** est préparé à partir de l'acide L-aspartique.²⁷³ $[\alpha]_D^{23} = -110.3$ (c 2.05, CHCl₃).

(R)-2-(Dibenzylamino)succinate de diéthyle R-8g

Selon le protocole décrit pour préparer **S-8g** au départ de **2S-8e**, le composé **2R-8f** (43.8 mg, 0.10 mmol) se transforme en **R-8g** sous la forme d'une huile jaune pâle. (28.0 mg, 76%). $[\alpha]_D^{23} = +113.7$ (c 1.56, chloroform).

3. Transformation en dérivés aspartates en série énanti enrichie

(S)-2(Dibenzylamino)succinate de 1-méthyl-4-éthyle S-8h



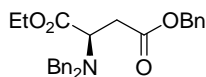
Une solution d'aspartate imide **S-8q** (44 mg, 0,1 mmol, 1 éq.) et d'azoture de sodium (20 mg, 0,3 mmol, 3 éq.) dans 0,5 mL de méthanol est agitée à 100 °C pendant 16 h dans un tube scellé. A la fin de la réaction, l'excès de méthanol est éliminé sous pression réduite. Après extraction avec du dichlorométhane (20 mL), la phase organique est lavée par de la saumure et enfin séchée (MgSO₄) et évaporée. La purification sur silice (éluant : éther diéthylique) est effectuée conduisant à l'ester **S-8h** à l'état huileux (28 mg, 79%). $R_f = 0,9$ (Et₂O). $[\alpha]_D^{20} = -76,5$ (c 0,39, CHCl₃). $ee = 94\%$ (HPLC chirale).

Le spectre **RMN** ¹H 400 MHz (CDCl₃) est en accord avec celui du produit racémique correspondant.

SMHR (DCI) calc. (C₂₁H₂₆NO₄) : 356.1862. Tr : 356.1862.

(S)-2-(Dibenzylamino)succinate de 4-benzyl-1-éthyle S-8i

(273) Pedrocchi-Fantoni, G. ; Servi, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1992**, *1*, 1029.

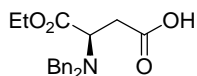


Dans un ballon de 10 mL muni d'une agitation magnétique, on introduit l'aspartate imide **S-8q** (44 mg, 0,1 mmol, 1 éq.), de l'azoture de sodium (35 mg, 0,5 mmol, 5 éq.) et de l'alcool benzylique (108 mg, 1 mmol, 10 éq.). Le mélange réactionnel est agité à 100 °C pendant 16 h. A la fin de réaction, l'excès d'alcool benzylique est éliminé au Kugelrohr (100 °C, 0,05 mbar) pendant 30 min. Après extraction avec du dichlorométhane (20 mL), la phase organique est lavée (saumure), séchée (MgSO₄) et évaporée. La purification sur silice (DCM/cyclohexane : 2/1) est effectuée conduisant à l'ester **S-8i** à l'état huileux (31,0 mg, 72%). $R_f = 0,6$ (Et₂O). $[\alpha]_D^{20} = -58,2$ (c 0,40, CHCl₃). $ee = 96\%$ (HPLC chirale).

Le spectre RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) est en accord avec celui du produit racémique correspondant.

SMHR (CI+NH₃) calc. (C₂₇H₃₀NO₄) : 432.2175. Tr : 432.2160.

Acide 3-(dibenzylamino)-4-éthoxy-4-oxobutanoïque **S-8j**



Une solution d'aspartate imide **S-8q** (44 mg, 0,1 mmol, 1 éq.) et d'hydroxyde de lithium (12 mg, 0,5 mmol, 5 éq.) dans 0,5 mL d'eau et 0,5 mL de THF est agitée à TA pendant 4 h. A la fin de réaction, 100 µL d'acide formique est ajouté. Après extraction avec du dichlorométhane (20 mL), la phase organique est lavée (saumure), séchée (MgSO₄) et évaporée. La purification sur silice (DCM/diéthyléther : 1/1) est effectuée conduisant à l'ester **S-8j** à l'état huileux (25 mg, 73%). $R_f = 0,5$ (DCM/Et₂O : 1/1). $[\alpha]_D^{20} = -96,2$ (c 0,41, CHCl₃). $ee = 96\%$ (HPLC de l'ester de méthyle correspondant).

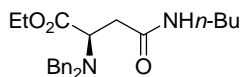
Le spectre RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) est en accord avec celui du produit racémique correspondant.

SMHR (CI + NH₃) calc. (C₂₀H₂₄NO₄) : 342.1699. Tr : 342.1705.

La détermination de l'excès énantiomérique de l'acide **S-8j** ne donne pas de résultats satisfaisants (mauvaise séparation). Le produit est donc transformé en ester méthylique selon le mode opératoire suivant :

Dans un ballon de 5 mL contenant 1 mL de méthanol sous argon est introduit goutte-à-goutte 200 µL de TMSCl. La solution résultante est agitée 10 min avant l'addition d'une solution de 20 mg d'acide **S-8j** dans 0,5 mL de méthanol. Le milieu réactionnel est agité à TA pendant 16 h puis évaporé sous pression réduite. Le résidu est dissout dans 20 mL de DCM et 2 mL d'une solution aqueuse saturée de NaHCO₃. La phase organique est séparée, séchée (MgSO₄) puis évaporée pour conduire à l'ester **S-8h** sous la forme d'une huile jaune pâle (17 mg, 82%). Le spectre RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) est en accord avec celui de l'ester méthylique correspondant.

(S)-4-(Butylamino)-2-(dibenzylamino)-4-(2-méthoxy-2-oxoéthylamino)-4-oxobutanoate d'éthyle **S-8k**

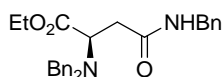


Dans un ballon de 10 mL muni d'une agitation magnétique, on introduit de l'aspartate imide **S-8q** (44 mg, 0,1 mmol, 1 éq.) et de la *n*-butylamine (73 mg, 1 mmol, 10 éq.). Le mélange réactionnel est agité à TA pendant 10 min. A la fin de la réaction, l'excès de *n*-butylamine est éliminé sous pression réduite (<30 °C). Le résidu est chromatographié sur silice (cyclohexane/Et₂O : 1/2) conduisant à l'amide **S-8k** à l'état huileux (31,0 mg, 78%). $R_f = 0,45$ (Et₂O). $[\alpha]_D^{20} = -79,9$ (c 0,46 ; CHCl₃). $ee = 95\%$ (HPLC chirale).

Le spectre RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) est en accord avec celui du produit racémique correspondant.

SMHR (IE) calc. (C₂₄H₃₃N₂O₃) [M+H⁺] : 397.2512. Tr : 397.2491.

(S)-4-(Benzylamino)-2-(dibenzylamino)-4-(2-méthoxy-2-oxoéthylamino)-4-oxobutanoate d'éthyle S-8l

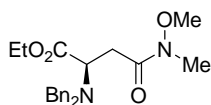


Dans un ballon de 10 mL muni d'une agitation magnétique, on introduit l'aspartate imide **S-8q** (44 mg, 0,1 mmol, 1 éq.) et de la benzylamine (107 mg, 10 éq.). Le mélange réactionnel est agité à TA pendant 16 h. A la fin de réaction, l'excès de benzylamine est éliminé au four à boules pendant 1 h (50 °C, 0,05 mmHg). Le résidu est chromatographié sur silice (cyclohexane/Et₂O : 1/2) conduisant à l'amide **S-8l** à l'état huileux (34,8 mg, 81%). $R_f = 0,5$ (DCM : Et₂O 1 : 1). $[\alpha]_D^{20} = -79,8$ (c 0,54 ; CHCl₃). $ee > 99\%$ (HPLC chirale).

Le spectre RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) est en accord avec celui du produit racémique correspondant.

SMHR (CI + NH₃) calc. (C₂₇H₃₁N₂O₃) : 431.2335. Tr : 431.2341.

(S)-2-(Dibenzylamino)-4-(méthoxy(méthyl)amino)-4-oxo-butanoate d'éthyle S-8m



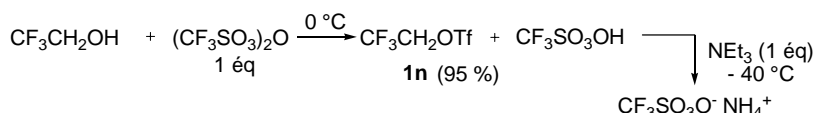
Une solution d'aspartate imide **S-8q** (44 mg, 0,1 mmol, 1 éq.) et d'amine de Weinreb CH₃ONHCH₃.HCl (60 mg, 0,6 mmol, 6 éq) dans 0,5 mL de dichlorométhane est placée sous argon dans un ballon de 10 mL à TA. A ce mélange est injecté du triméthylaluminium AlMe₃ (300 µL, 2M dans l'hexane, 6 éq). Après l'agitation à TA pendant 4h, le mélange réactionnel est extrait avec du dichlorométhane (20 mL), la phase organique est lavée (saumure), séchée (MgSO₄) et évaporée. La purification sur silice (cyclohexane/Et₂O : 1/2) est effectuée conduisant à l'amide **S-8m** à l'état huileux (31 mg, 81%). $R_f = 0,4$ (Et₂O). $[\alpha]_D^{20} = -78,2$ (c 0,35. CHCl₃). $ee = 98\%$ (HPLC chirale).

Le spectre RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) est en accord avec celui du produit racémique correspondant.

SMHR (CI + NH₃) calc. (C₂₂H₂₉N₂O₄) : 385.2127. Tr : 385.2140.

Condition de détermination des excès énantiomériques *ee* par HPLC chirale

Composé	Colonne HPLC	Éluant HPLC	Débit (mL/min)	T _{R1} /T _{R2} (min)	R	$\lambda_{\text{dét}}$ (nm)	<i>ee</i> (%)	
S-8h	OD-R	CH ₃ CN/H ₂ O : 50/50	1	36,58/43,25	1,58	210	94	
S-8i	OD-R	CH ₃ CN/H ₂ O : 70/30	1	13,82/15,46	12,9	210	96	
S-8j		8j est transformé en 8h par estérification avec MeOH						96
S-8k	AD	Isooctane/ <i>i</i> -PrOH : 95/5	1	36,90/55,45	5,76	210	> 99	
S-8l	OD-R	Isooctane/ <i>i</i> -PrOH : 95/5	0,8	16,57/19,12	2,45	210	95	
S-8m	AD	Isooctane/ <i>i</i> -PrOH : 95/5	0,8	15,90/18,62	1,74	210	98	

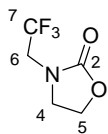
-CHAPITRE 4-**1. Synthèse des *N*-(β,β-difluorovinyl)oxazolidin-2-ones****1.1. Trifluorométhanesulfonate de 2,2,2-trifluoroéthyle 1n**

Dans un ballon de 100 mL muni d'un barreau aimanté et d'un septum en caoutchouc on place 14,76 g (52,3 mmol) d'anhydride triflique. Le milieu réactionnel, placé sous agitation magnétique et sous surpression d'argon est refroidi à $-20\text{ }^\circ\text{C}$. On ajoute successivement 5,23 g (52,3 mmol) de 2,2,2-trifluoroéthanol puis goutte-à-goutte 5,29 g (52,3 mmol) de triéthylamine distillée. On laisse le milieu revenir à TA. Le septum est remplacé par un simple appareil à distiller sous vide dont le ballon de réception est refroidi à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ par un bain de carboglace-acétone. Le milieu réactionnel est distillé à $100\text{ }^\circ\text{C}$ et 0,01 mmHg jusqu'à épuisement du produit liquide sortant. Le système est rempli avec de l'argon, le ballon de réception est remonté à TA. On obtient le produit **1n** sous la forme liquide incolore (11,56 g, 95%).

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) : δ 4.71 (q, $^3J_{\text{H-F}} = 7.3\text{ Hz}$).

1.2. Synthèse en deux étapes des *N*-(β,β-difluorovinyl)oxazolidin-2-ones 10**Première étape : Synthèse des 3-(2,2,2-trifluoroéthyl)oxazolidin-2-ones 9****Mode opératoire général**

Dans un ballon de 100 mL sous agitation magnétique contenant préalablement une suspension de NaH (1,00 g de 60% dans paraffine, 25 mmol) dans 20 mL de DMF distillé, on introduit l'oxazolidin-2-one **2** en petites portions (2,18 g, 25 mmol). A la fin de l'addition, le mélange est agité au moins 2 h à TA. Le $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OTf}$ (6,09 g, 26,3 mmol) est ensuite ajouté goutte-à-goutte via une seringue. La solution formée est agitée 30 min de plus. Le DMF est évaporé sous pression réduite ($40\text{ }^\circ\text{C}$, 0,1 mmHg). Le résidu est dissout dans 20 mL d' H_2O et 100 mL d' Et_2O . La phase organique est séparée, la phase aqueuse est extraite avec d' Et_2O ($2 \times 50\text{ mL}$). Les phases organiques réunies sont lavées avec de l'eau (50 mL), séchées (MgSO_4) puis évaporées. Le résidu est purifié soit par distillation, soit par chromatographie sur colonne de gel de silice.

3-(2,2,2-Trifluoroéthyl)oxazolidin-2-one 9a

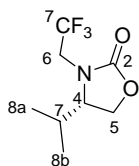
Selon le mode opératoire général, au départ de 2,18 g (25 mmol) d'oxazolidin-2-one **2a**. La purification du produit brut par distillation au kugelrohr (60-90 °C, 4.10^{-2} mmHg) conduit à 3,17 g (75%) du produit attendu **9a** sous la forme liquide incolore.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 4.42 (m, 2H, H-5), 3.87 (t, $^3J_{\text{H-F}} = 8.8$ Hz, 2H, H-6), 3.73 (m, 2H, H-4).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 158.1 (C-2), 124.1 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 279.6$ Hz, C-7), 62.1 (C-5), 46.2 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 35.1$ Hz, C-6), 45.2 (C-4).

RMN ^{19}F (376.5 MHz, CDCl_3) : δ -70.0 (t, $^3J_{\text{H-F}} = 9.1$ Hz).

SMHR (CI + NH_3) calc. ($\text{C}_5\text{H}_7\text{F}_3\text{NO}_2$) : 170.0429. Tr : 170.0416.

(S)-4-isopropyl-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)oxazolidin-2-one S-9b

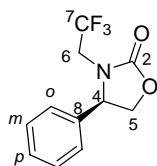
Selon le mode opératoire général, au départ de 1,29 g (10 mmol) de (S)-4-isopropyl-oxazolidin-2-one **S-2d**. La purification du produit brut par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant DCM, $R_f = 0,3$) conduit à 1,69 g (80%) du produit **S-9b** attendu sous la forme liquide incolore. $[\alpha]_D^{23} = +30.7$ (c 1.43, chloroform).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 4.35-4.30 (m, 1H, H-5a), 4.28-4.19 (m, 1H, H-6a), 4.18-4.14 (m, 1H, H-5b), 3.95-3.90 (m, 1H, H-4), 3.55-3.45 (m, 1H, H-6b), 2.20-2.12 (m, 1H, H-7), 0.94 (d, $^3J_{7-8a} = 7.0$ Hz, 3H, H-8a), 0.94 (d, $^3J_{7-8a} = 6.8$ Hz, 3H, H-8a), 0.86 (d, $^3J_{7-8b} = 7.1$ Hz, 3H, H-8b).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 158.0 (C-2), 124.0 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 279.6$ Hz, C-7), 63.1 (C-5), 59.0 (C-4), 43.2 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 35.1$ Hz, C-6), 26.7 (C-7), 17.5 (C-8a), 13.8 (C-8b).

RMN ^{19}F (376.5 MHz, CDCl_3) : δ -70.2 (t, $^3J_{\text{H-F}} = 9.1$ Hz).

SMHR (CI + NH_3) calc. ($\text{C}_8\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}_2$) : 212.0898. Tr : 212.0907.

(R)-4-Phényl-3-(2,2,2-trifluoroéthyl)oxazolidin-2-one R-9b

Selon le mode opératoire général, au départ de 1,63 g (10 mmol) de la (*R*)-4-phényloxazolidin-2-one **R-2f**. La purification du produit brut par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant DCM, $R_f = 0,3$) conduit à 2,20 g (90%) du produit **R-9b** attendu sous la forme liquide incolore. $[\alpha]_D^{23} = -20.7$ (c 1.11, chloroforme).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.48-7.40 (m, 3H, H-*o* & H-*m*), 7.30-7.27 (m, 2H, H-*p*), 4.94 (dd, $^3J_{4-5a} = 8.6$ Hz, $^3J_{4-5b} = 5.6$ Hz, 1H, H-4), 4.74 (t, $^3J_{4-5a} = ^2J_{5a-5b} = 8.6$ Hz, H-5a), 4.27 (dd, $^2J_{5a-5b} = 8.6$ Hz, $^3J_{4-5b} = 5.6$ Hz, 1H, H-5b), 4.18 (dq, $^2J_{6a-6b} = 15.4$ Hz, $^3J_{6a-F} = 9.6$ Hz, H-6a), 3.14 (dq, $^2J_{6a-6b} = 15.4$ Hz, $^3J_{6b-F} = 8.1$ Hz, H-6b).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 157.6 (C-2), 136.3 (C-8), 129.7 & 129.6 (C-*o* & C-*m*), 127.1 (C-*p*), 124.0 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 280.3$ Hz, C-7), 70.1 (C-5), 59.6 (C-4), 43.1 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 35.1$ Hz, C-6).

RMN ^{19}F (376.5 MHz, CDCl_3) : δ -70.0 (t, $^3J_{\text{H-F}} = 9.1$ Hz).

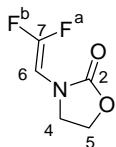
SMHR (CI + NH_3) calc. ($\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{NO}_2$) : 246.0742. Tr : 246.0753.

Deuxième étape : Elimination

Mode opératoire général

Sous argon, à -78 °C, à une solution de 3-(2,2,2-trifluoroéthyl)oxazolidin-2-one (8,9 mmol) dans 20 mL de THF anhydre est ajouté goutte-à-goutte une solution de *n*-BuLi (1,6 M dans hexanes) (11,6 mL, 18,6 mmol, 2,1 éq.). La solution devient marron foncé. Après l'addition de *n*-BuLi, la solution résultante est agitée pendant 1 h à -78 °C puis remontée à -40 °C. Le mélange réactionnel est piégé à cette température avec 2 mL d'une solution aqueuse de NH_4Cl saturée puis réchauffé à TA. Le mélange réactionnel est dilué avec 10 mL d'eau et 100 mL de DCM. La phase organique est séparée, séchée (MgSO_4) puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice.

3-(2,2-Difluorovinyl)oxazolidin-2-one **10a**



Selon le mode opératoire général, au départ de 1,50 g (8,9 mmol) de **9a**. La purification du produit brut par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant DCM, $R_f = 0,3$) conduit à 1,07 g (81%) du produit **10a** attendu sous la forme liquide incolore cristallisé au stockage. $P_f = 35-36$ °C.

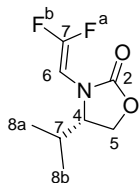
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 5.90 (d, $^3J_{\text{H-Fa}} = 21.0$ Hz, 1H, H-6), 4.45 (m, 2H, H-5), 3.87 (m, 2H, H-4).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 156.0 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 2.9$ Hz, C-2), 153.1 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 289.1, 278.1$ Hz, C-7), 84.8 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 52.7, 12.4$ Hz, C-6), 62.5 (C-5), 44.3 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 5.1$ Hz, C-4).

RMN ^{19}F (376.5 MHz, CDCl_3) : δ -94.8 (d, $^2J_{\text{Fa-Fb}} = 70.0$ Hz), -105.9 (d, $^2J_{\text{Fa-Fb}} = 70.0$ Hz).

SMHR (CI + NH₃) calc. (C₅H₆F₂NO₂) : 150.0367. Tr : 150.0353.

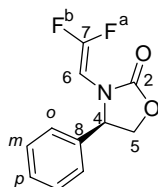
(S)-3-(2,2-Difluorovinyl)-4-isopropylloxazolidin-2-one S-10b



Selon le mode opératoire général, au départ de 422 mg (2 mmol) de **S-9b**. La purification du produit brut par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant DCM, $R_f = 0,5$) conduit à 310 g (81%) du produit **S-10b** attendu sous la forme liquide incolore. **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 5.65 (d, ³J_{H-Fa} = 21.5 Hz, 1H, H-6), 4.35 (t, ³J_{5a-4} = ²J_{5a-5b} = 9.1 Hz, 1H, H-5a), 4.21 (t, ²J_{5a-5b} = 9.1 Hz, ³J_{4-5b} = 4.0 Hz, 1H, H-5b), 4.01-3.97 (m, 1H, H-4), 2.14-2.06 (m, 1H, H-7), 0.94 (d, ³J_{7-8a} = 6.8 Hz, 3H, H-8a), 0.88 (d, ³J_{7-8a} = 7.1 Hz, 3H, H-8b). **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ 156.0 (d, ⁴J_{C-F} = 2.2 Hz, C-2), 154.3 (d, ¹J_{C-F} = 292.0, 281.8 Hz, C-7), 83.0 (d, ²J_{C-F} = 51.2, 12.4 Hz, C-6), 63.6 (C-5), 59.9 (d, ⁴J_{C-F} = 3.1 Hz, C-4), 28.1 (d, ⁵J_{C-F} = 1.5 Hz, C-7), 17.5 (C-8a), 14.2 (C-8b). **RMN** ¹⁹F (376.5 MHz, CDCl₃) : δ -89.4 (dd, ²J_{Fa-Fb} = 57.4 Hz, ³J_{H-Fa} = 21.5 Hz, F-a), -102.5 (d, ²J_{Fa-Fb} = 57.4 Hz, F-b).

SMHR (DCI + NH₃) calc. (C₈H₁₂F₂NO₂) : 192.0836. Tr : 192.0849.

(R)-3-(2,2-Difluorovinyl)-4-phényloxazolidin-2-one R-10c



Selon le mode opératoire général, au départ de 735 mg (3 mmol) de **R-9c**. La purification du produit brut par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant DCM, $R_f = 0,5$) conduit à 560 g (83%) du produit **R-10c** attendu sous la forme liquide incolore.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.44-7.25 (m, 5H-H-Ar), 5.54 (d, ³J_{H-Fa} = 21.0 Hz, ³J_{H-Fb} = 1.3 Hz, 1H, H-6), 5.03 (ddd, ³J_{4-5a} = 8.8 Hz, ³J_{4-5b} = 5.3 Hz, ⁴J_{4-F} = 2.5 Hz, 1H, H-4), 4.73 (t, ³J_{4-5a} = ²J_{5a-5b} = 8.8 Hz, H-5a), 4.25 (dd, ²J_{5a-5b} = 8.8 Hz, ³J_{4-5b} = 5.3 Hz, 1H, H-5b).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ 156.0 (d, ⁴J_{C-F} = 2.2 Hz, C-2), 154.5 (d, ¹J_{C-F} = 292.7, 282.4 Hz, C-7), 137.6 (C-8), 129.4, & 129.3 & 126.4 (C-o & C-m & C-p), 83.0 (d, ²J_{C-F} = 52.0, 13.2 Hz, C-6), 70.6 (C-5), 60.2 (d, ⁴J_{C-F} = 2.2 Hz, C-4). **RMN** ¹⁹F (376.5 MHz, CDCl₃) : δ -88.0 (ddd, ²J_{Fa-Fb} = 53.9 Hz, ³J_{H-Fa} = 21.0 Hz, ⁴J_{4-F} = 2.5 Hz, F-a), -101.7 (d, ²J_{Fa-Fb} = 53.9 Hz, F-b).

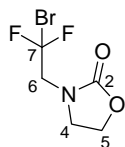
SMHR (DCI⁺ NH₃) calc. C₁₁H₁₀F₂NO₂ [M + H⁺] : 226.0680. Tr. : 226.0694.

Tentative de préparer 10a par méthode de Buchwald

Dans un tube muni d'un barreau aimanté, on introduit de l'oxazolidin-2-one correspondant (870 mg, 10 mmol ; 1 éq.), de la *N,N'*-diméthyléthylènediamine (88 mg ; 1 mmol ; 0,1 éq.), du iodure de cuivre (I) (95 mg ; 0,5 mmol ; 0,05 éq.), du carbonate de potassium (816 mg ; 6 mmol ; 0,6 éq) et 3 mL de

toluène. Après refroidissement à 0 °C, on ajoute le 2-bromo-1,1-difluoroéthène (2,86 g, 20 mmol, 2 éq). Le tube est refermé avec soin, le milieu réactionnel est agité pendant 16 heures à 113 °C. Le tube est enfin refroidi à TA, puis ouvert avec précaution. Le contenu est filtré sur silice afin d'éliminer les sels de cuivre et de potassium. Le résidu est rincé avec CH₂Cl₂. Le filtrat est séché avec MgSO₄ puis concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par distillation au kugelrohr (80 °C, 0,01 mmHg) pour conduire au produit **1m** sous la forme d'une huile incolore (1,27 g, 55%).

3-(2-Bromo-2,2-difluoroethyl)oxazolidin-2-one **1m**



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 4.45 (m, 2H, H-5), 4.23 (t, ³J_{H-F} = 11.7 Hz, 2H, H-6), 3.90 (m, 2H, H-4).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : 166.0 (C-2), 153.0 (C-7), 62.5 (C-5), 42.6 (C-4), 27.6 (C-6).

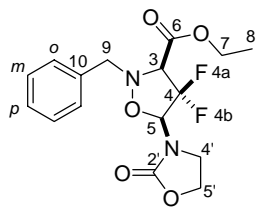
SMHR (DCI⁺ NH₃) calc. C₅H₇BrF₂NO₂ [M + H⁺] : 229.9628. Tr. : 229.9620.

2. Cycloaddition [3+2] promue par TMSOTf entre *N*-(β,β-difluorovinyl)oxazolidin-2-ones et nitrone ester **5a**

Benzyl-4,4-difluoro-5-(2-oxooxazolidin-3-yl)isoxazolidine-3-carboxylate d'éthyle **11c**

Selon le mode opératoire général pour la cycloaddition [3+2] promue par TMSOTf décrit au Chapitre 2, au départ de **9a** (149 mg, 1 mmol), **5a** (207 mg, 1 mmol) et TMSOTf (222 mg, 1 mmol) dans CHCl₃ (0,5 mL). Après traitement par NaHCO₃, le mélange brut est purifié par chromatographie pour conduire aux deux fractions : F1 (*cis*-**11c**, 171 mg, 48%) et F2 (*trans*-**11c**, 153 mg, 43%) sous la forme d'une huile incolore.

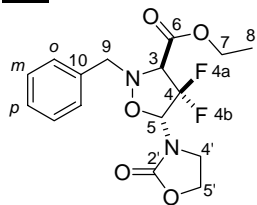
cis-2-Benzyl-4,4-difluoro-5-(2-oxooxazolidin-3-yl)isoxazolidine-3-carboxylate d'éthyle **cis-11c**



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.36-7.32 (m, 5H, H-Ar), 5.85 (dd, ³J_{5-Fa} = 11.9 Hz, ³J_{5-Fb} = 2.5 Hz, 1H, H-5), 4.34-4.20 (m, 4H, H-7 & H-5'), 4.24 (d, ²J_{9a-9b} = 13.6 Hz, 1H, H-9a), 3.94 (d, ²J_{9a-9b} = 13.6 Hz, 1H, H-9b), 3.83 (t, ³J_{5-Fa} = ³J_{5-Fb} = 14.1 Hz, 1H, H-3) 3.76-3.71 (m, 2H, H-4'), 1.31 (t, ³J₇₋₈ = 7.1 Hz, 3H, H-8). **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ 163.6 (C-6), 157.9 (C-2'), 134.3 (C-10), 129.5 & 128.5 & 128.2 (C-*o,m,p*) 126.6 (dd, ²J_{C-F} = 265 & 261 Hz, C-4), 84,9 (dd, ²J_{C-F} = 40.3 & 22.0 Hz, C-5), 72.9 (dd, ²J_{C-F} = 30.0 & 25.6 Hz, C-3), 62.8 (C-5'), 62.3 (C-7), 61.0 (C-9), 42.2 (C-4'), 14.0 (C-8). **RMN** ¹⁹F (376.5 MHz, CDCl₃) : δ -99.4 (~dt, ²J_{Fb-Fa} = 240 Hz, ³J_{5-Fa} = 11.9 Hz, ³J_{5-Fa} = 14.1 Hz,

F-a), -109.9 (dd, ${}^2J_{\text{Fb-Fa}} = 240$ Hz, ${}^3J_{5\text{-Fa}} = 13.7$ Hz, F-b). **SMHR** (CI+NH₃) calc. C₁₆H₁₉F₂N₂O₅ [M + H⁺]: 357.1262. Tr. : 357.1275.

***trans*-2-Benzyl-4,4-difluoro-5-(2-oxooxazolidin-3-yl)isoxazolidine-3-carboxylate d'éthyle trans-11c**



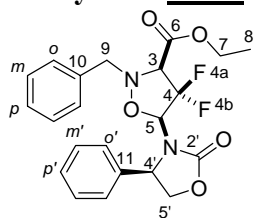
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.38-7.29 (m, 5H, H-Ar), 5.76 (t, ${}^3J_{5\text{-Fa}} = {}^3J_{5\text{-Fb}} = 9.9$ Hz, 1H, H-5), 4.37 (d, ${}^2J_{9a\text{-}9b} = 13.9$ Hz, 1H, H-9a), 4.37-4.33 (m, 2H, H-5'), 4.35-4.23 (m, 2H, H-7), 4.04 (d, ${}^2J_{9a\text{-}9b} = 13.9$ Hz, 1H, H-9b), 3.71 (pic large, 1H, H-3), 3.64-3.59 (m, 2H, H-4'), 1.32 (t, ${}^3J_{7\text{-}8} = 7.1$ Hz, 3H, H-8). **RMN** ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ 163.4 (C-6), 157.3 (C-2'), 133.7 (C-10), 129.5 & 128.4 & 128.2 (C-*o,m,p*), 84,4 (t, ${}^2J_{\text{C-F}} = 30.0$ Hz, C-5), 71.4 (t, ${}^2J_{\text{C-F}} = 30.0$ & 25.6 Hz, C-3), 62.7 (C-5'), 62.2 (C-7), 59.6 (C-9), 40.5 (C-4'), 14.0 (C-8). **RMN** ¹⁹F (376.5 MHz, CDCl₃) : δ -99.4 (d, ${}^2J_{\text{Fb-Fa}} = 240$ Hz), -110.0 (dd, ${}^2J_{\text{Fb-Fa}} = 240$ Hz). **SMHR** (CI+NH₃) calc. C₁₆H₁₉F₂N₂O₅ [M + H⁺]: 357.1262. Tr. : 357.1271.

2-Benzyl-4,4-difluoro-5-((R)-2-oxo-4-phényloxazolidin-3-yl)isoxazolidine-3-carboxylate d'éthyle 11d

Selon le mode opératoire général pour la cycloaddition [3+2] promue par TMSOTf décrit au Chapitre 2, au départ de **R-9c** (113 mg, 0,5 mmol), **5a** (104 mg, 0,5 mmol) et TMSOTf (111 mg, 0,5 mmol) dans CHCl₃ (0,2 mL). Après traitement par NaHCO₃, le mélange brut est purifié par chromatographie pour conduire aux deux fractions : F1 (**cis-11dm**, 32,4 mg, 15%) et F2 (**11dM**, 145 mg, 67%) sous la forme d'une huile incolore.

Fraction F1 :

***cis*-2-Benzyl-4,4-difluoro-5-((R)-2-oxo-4-phényloxazolidin-3-yl)isoxazolidine-3-carboxylate d'éthyle cis-11dm**



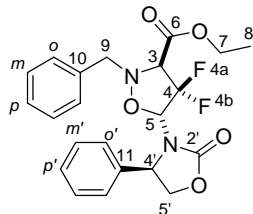
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.42-7.26 (m, 10H, H-Ar), 5.94 (dd, ${}^3J_{5\text{-Fa}} = 12.4$ Hz, ${}^3J_{5\text{-Fb}} = 4.0$ Hz, 1H, H-5), 4.96 (dd, ${}^3J_{4\text{-}5a} = 8.8$ Hz, ${}^3J_{4\text{-}5b} = 4.0$ Hz, H-4'), 4.41 (t, ${}^3J_{4\text{-}5a} = {}^2J_{5a\text{-}5b} = 8.8$ Hz, H-5'a), 4.33 (d, ${}^2J_{9a\text{-}9b} = 13.6$ Hz, 1H, H-9a), 4.14 (dd, ${}^2J_{5a\text{-}5b} = 8.8$ Hz, ${}^3J_{4\text{-}5b} = 4.0$ Hz, 1H, H-5'b), 4.13 (dd, ${}^2J_{7a\text{-}7b} = 10.6$ Hz, ${}^3J_{7a\text{-}8} = 7.1$ Hz, 1H, H-7a), 4.01 (dd, ${}^2J_{7a\text{-}7b} = 10.6$ Hz, ${}^3J_{7b\text{-}8} = 7.1$ Hz, 1H, H-7a), 3.88 (d, ${}^2J_{9a\text{-}9b} = 13.6$ Hz, 1H, H-9b), 3.71 (t, ${}^3J_{3\text{-}F} = 13.9$ Hz, 1H, H-3), 1.12 (t, ${}^3J_{7\text{-}8} = 7.1$ Hz, 3H, H-8).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ 162.9 (C-6), 159.5 (C-2'), 140.1 (C-11) 133.7 (C-10), 128.5 & 128.3 & 128.2 & 128.0 & 127.30 & 127.28 (C-*o,m,p* & C-*o',m',p'*), 86,5 (dd, ${}^2J_{\text{C-F}} = 41.7$ Hz, 23.4 Hz, C-5), 72.4 (C-5'), 72.2 (dd, ${}^2J_{\text{C-F}} = 29.3$ & 24.9 Hz, C-3), 61.9 (C-7), 61.0 (C-9), 56.2 (C-4'),

14.9 (C-8). **RMN** ^{19}F (376.5 MHz, CDCl_3) : δ -98.5 (ddd, $^2J_{\text{Fb-Fa}} = 237$, $^3J_{3-\text{Fa}} = 13.9$ Hz, $^3J_{5-\text{Fa}} = 12.4$ Hz, F-a), -104.2 (ddd, $^2J_{\text{Fb-Fa}} = 237$, $^3J_{3-\text{Fb}} = 13.9$ Hz, $^3J_{5-\text{b}} = 4.0$ Hz, F-b).

SMHR (CI+ NH_3) calc. $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$ [$\text{M} + \text{H}^+$] : 433.1575. Tr. : 433.1565.

Fraction F2 :



Signaux RMN de l'adduit majoritaire :

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.44-7.24 (m, 10H, H-Ar), 5.38 (t, $^3J_{5-\text{Fa}} = ^3J_{5-\text{Fb}} = 8.3$ Hz, 1H, H-5), 5.05 (dd, $^3J_{4-5a} = 9.1$ Hz, $^3J_{4-5b} = 6.6$ Hz, H-4'), 4.66 (t, $^3J_{4-5a} = ^2J_{5a-5b} = 8.6$ Hz, H-5'a), 4.32-4.15 (m, 3H, H-5'b & H-7), 4.06 (d, $^2J_{9a-9b} = 13.6$ Hz, 1H, H-9a), 3.82 (t, $^3J_{3-\text{F}} = 13.9$ Hz, 1H, H-3), 3.53 (d, $^2J_{9a-9b} = 13.6$ Hz, 1H, H-9b), 1.30 (t, $^3J_{7-8} = 7.1$ Hz, 3H, H-8). Signaux caractéristiques de **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 163.4 (C-6), 137.1 (C-11), 134.5 (C-10), 82.8 (dd, $^2J_{\text{C-F}} = 52.0$ Hz, 13.2 Hz, C-5), 71.3 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 25.6$ Hz, C-3), 13.9 (C-8). **RMN** ^{19}F (376.5 MHz, CDCl_3) : δ -104.2 (ddd, $^2J_{\text{Fb-Fa}} = 232$, $^3J_{3-\text{Fa}} = 12.0$ Hz, $^3J_{5-\text{Fa}} = 12.0$ Hz, F-a), -107.0 (ddd, $^2J_{\text{Fb-Fa}} = 237$, F-b).

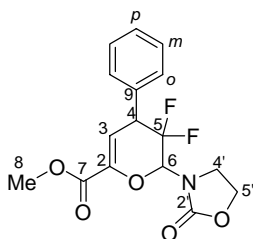
Signaux RMN de l'adduit majoritaire :

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.44-7.24 (m, 10H, H-Ar), 5.21 (dd, $^3J_{5-\text{Fa}} = 11.9$ Hz, $^3J_{5-\text{Fb}} = 6.6$ Hz, 1H, H-5), 4.90 (dd, $^3J_{4-5a} = 8.8$ Hz, $^3J_{4-5b} = 7.0$ Hz, H-4'), 4.67 (t, $^3J_{4-5a} = ^2J_{5a-5b} = 8.8$ Hz, H-5'a), 4.32-4.15 (m, 4H, H-5'b & H-7 & H-9a), 3.97 (d, $^2J_{9a-9b} = 13.6$ Hz, 1H, H-9a), 3.65 (t, $^3J_{3-\text{F}} = 12.0$ Hz, 1H, H-3), 1.25 (t, $^3J_{7-8} = 7.1$ Hz, 3H, H-8). Signaux caractéristiques de **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 163.4 (C-6), 138.5 (C-11), 134.5 (C-10), 85.2 (dd, $^2J_{\text{C-F}} = 63.7$ Hz, 30.7 Hz, C-5), 70.4 (t, $^2J_{\text{C-F}} = 25.6$ Hz, C-3), 13.9 (C-8). **RMN** ^{19}F (376.5 MHz, CDCl_3) : δ -104.7 (d, $^2J_{\text{Fb-Fa}} = 241$ Hz), -107.6 (d, $^2J_{\text{Fb-Fa}} = 241$ Hz).

SMHR (CI+ NH_3) calc. $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$ [$\text{M} + \text{H}^+$] : 433.1575. Tr. : 433.1559.

3. Cycloaddition [4+2] entre *N*-(β,β -difluorovinyl)oxazolidin-2-ones et benzylidènepyruvate de méthyle

5,5-Difluoro-6-(2-oxooxazolidin-3-yl)-4-phényl-5,6-dihydro-4H-pyran-2-carboxylate de méthyle **11a**

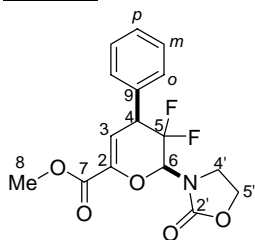


Protocole A : Cycloaddition [4+2] thermique sans solvant

Un mélange de 19 mg (0,1 mmol) de benzylidènepyruvate de méthyle et de 15 mg (0,1 mmol) de 3-(2,2-difluorovinyl)oxazolidin-2-one est chauffé à 130 °C pendant 16 h. L'excès des composés de départ est éliminé au Kugelrohr (100 °C, 0,01 mmHg). Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (DCM puis Et₂O, R_f = 0,50 avec Et₂O) pour conduire au produit attendu sous la forme d'une huile incolore (25 mg, 74%) contenant 2 diastéréoisomères non-séparables dans un rapport de 2 : 1.

Protocole B : Cycloaddition [4+2] promue par TMSOTf

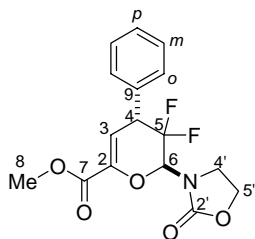
A -20 °C, TMSOTf (44 mg, 0,2 mmol) est ajouté à un mélange de benzylidènepyruvate de méthyle (38 mg, 0,2 mmol) et de 3-(2,2-difluorovinyl)oxazolidin-2-one (30 mg, 0,2 mmol) dans le chloroforme (100 µL) avec agitation. Le mélange réactionnel est laissé à cette température pendant 3 j, puis dilué avec du dichlorométhane (30 mL) et neutralisé avec une solution aqueuse de NaHCO₃ saturée (10 mL). La phase organique est séparée, séchée (MgSO₄), puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (de DCM à DCM 50% dans Et₂O) pour conduire au produit attendu sous la forme d'une huile incolore (65 mg, 96%) contenant 2 diastéréoisomères non-séparables dans un rapport *cis* : *trans* 88 : 12.

5,5-Difluoro-6-(2-oxooxazolidin-3-yl)-4-phényl-5,6-dihydro-4H-pyran-2-carboxylate de méthyle *cis*-11a

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.40-7.27 (m, 5H-H-Ar), 6.18 (dd, ⁴J_{3-F} = 5.8 Hz, ³J₃₋₄ = 2.5 Hz, 1H, H-3), 5.85 (d, ³J_{6-F} = 21.5 Hz, 1H, H-6), 4.50-4.36 (m, 2H, H-5'), 4.23 (dddd, ³J_{4-Fa} = 24.3 Hz, ³J_{4-Fb} = 10.4 Hz, ³J₄₋₃ = 2.5 Hz, ⁴J₄₋₆ = 1.5 Hz, 1H, H-4), 3.99-3.93 (m, H-4'a), 3.85 (s, 3H, H-8), 3.84-3.77 (m, 1H, H-4'b).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ 161.2 (C-7), 158.0 (C-2'), 143.4 (C-2), 132.2 (d, ⁴J_{C-F} = 2.2 Hz, C-9), 129.6 & 128.6 & 128.5 (C-*o,m,p*), 114.3 (t, ¹J_{C-F} = 252 Hz, C-5), 111.4 (d, ³J_{C-F} = 8.1 Hz, C-3), 81.2 (dd, ²J_{C-F} = 29.3 Hz, ²J_{C-F} = 22.0 Hz, C-6), 62.9 (C-5'), 52.6 (C-8), 47.0 (dd, ²J_{C-F} = 24.1 Hz, ²J_{C-F} = 22.0 Hz, C-4), 40.9 (d, ⁴J_{C-F} = 5.8 Hz, C-4').

RMN ¹⁹F (376.5 MHz, CDCl₃) : δ -108.6 (d, ²J_{Fa-Fb} = 247 Hz, F-a), -116.5 (d, ²J_{Fa-Fb} = 247 Hz, F-b).

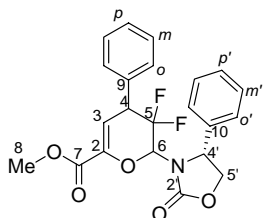
5,5-Difluoro-6-(2-oxooxazolidin-3-yl)-4-phényl-5,6-dihydro-4H-pyran-2-carboxylate de méthyle *trans*-11a

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.40-7.27 (m, 5H, H-Ar), 6.19 (t, $^4J_{3-F} = ^3J_{3-4} = 5.6$ Hz, 1H, H-3), 5.64 (d, $^3J_{6-F} = 22.2$ Hz, 1H, H-6), 4.50-4.36 (m, 2H, H-5'), 4.23 (dddd, $^3J_{4-Fa} = 17.2$ Hz, $^3J_{4-3} = 5.6$ Hz, $^3J_{4-Fb} = ^4J_{4-6} = 1.5$ Hz, 1H, H-4), 3.99-3.93 (m, H-4'a), 3.86 (s, 3H, H-8), 3.84-3.77 (m, 1H, H-4'b).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 161.3 (C-7), 157.8 (C-2'), 143.2 (C-2), 133.8 (d, $^4J_{C-F} = 2.2$ Hz, C-9), 129.7 & 128.8 & 127.8 (C-*o,m,p*), 114.4 (t, $^1J_{C-F} = 251$ Hz, C-5), 108.8 (d, $^3J_{C-F} = 5.1$ Hz, C-3), 76.5 (dd, $^2J_{C-F} = 20.0$ Hz, $^2J_{C-F} = 22.0$ Hz, C-6), 62.8 (C-5'), 53.1 (C-8), 47.3 (dd, $^2J_{C-F} = 25.6$ Hz, $^2J_{C-F} = 22.7$ Hz, C-4), 41.0 (d, $^4J_{C-F} = 4.3$ Hz, C-4'). **RMN ^{19}F** (376.5 MHz, CDCl_3) : δ -114.6 (d, $^2J_{Fa-Fb} = 247$ Hz, F-a), -122.3 (d, $^2J_{Fa-Fb} = 247$ Hz, F-b).

SMHR ($\text{DCI}^+ \text{NH}_3$) calc. $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NO}_5\text{F}_2$ [$\text{M} + \text{H}^+$] : 340.0997. Tr. : 340.1002.

5,5-Difluoro-6-((R)-2-oxo-4-phényloxazolidin-3-yl)-4-phényl-5,6-dihydro-4H-pyran-2-carboxylate de méthyle 11b



Ce composé est préparé selon le protocole B de cycloaddition [4+2] promue par TMSOTf à -20 °C, au départ de 45 mg (0,2 mmol) de (R)-3-(2,2-difluorovinyl)-4-phényloxazolidin-2-one et de 38 mg (0,74 mmol) de benzylidèneypyruvate de méthyle dans 0,1 mL de chloroforme. Le temps de réaction est de 7 j. Cette transformation conduit à un mélange de 4 adduits dans un rapport de A : B : C : D = 52 : 22 : 18 : 8. La purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (cyclohexane : Et_2O 1 : 1) conduit aux deux fractions : F1 (30 mg, 36%) ($R_f = 0,55$, éluant Et_2O) contenant B : C (66 : 34) ; F2 (35 mg, 42%) ($R_f = 0,48$ éluant Et_2O) contenant A : D (89 : 11),

Signaux RMN de l'adduit A :

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.30-7.11 (m, 5H, H-Ar), 6.09 (dd, $^4J_{3-F} = 5.6$ Hz, $^3J_{3-4} = 2.5$ Hz, 1H, H-3), 5.98 (d, $^3J_{6-F} = 22.5$ Hz, 1H, H-6), 5.17 (dd, $^3J_{4-5a} = 8.8$ Hz, $^3J_{4-5b} = 4.3$ Hz, H-4'), 4.75 (t, $^3J_{4-5a} = ^2J_{5a-5b} = 8.6$ Hz, H-5'a), 4.18 (dd, $^2J_{5a-5b} = 8.6$ Hz, $^3J_{4-5b} = 4.3$ Hz, 1H, H-5'b), 4.14 (ddt, $^3J_{4-Fa} = 22.0$ Hz, $^3J_{4-Fb} = 10.4$ Hz, $^3J_{4-3} = ^4J_{4-6} = 2.0$ Hz, 1H, H-4), 3.85 (s, 3H, H-8).

Signaux RMN de l'adduit D :

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.30-7.11 (m, 5H, H-Ar), 6.07 (t, $^4J_{3-F} = ^3J_{3-4} = 4.5$ Hz, 1H, H-3), 5.98 (d, $^3J_{6-F} = 22.5$ Hz, 1H, H-6), 5.11 (dd, $^3J_{4-5a} = 9.1$ Hz, $^3J_{4-5b} = 4.5$ Hz, H-4'), 4.73 (t, $^3J_{4-5a} = ^2J_{5a-5b} = 8.8$ Hz, H-5'a), 4.18 (dd, $^2J_{5a-5b} = 8.8$ Hz, $^3J_{4-5b} = 4.5$ Hz, 1H, H-5b), 4.17 (m, 1H, H-4), 3.87 (s, 3H, H-8).

Signaux RMN de l'adduit B :

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.40-7.25 (m, 5H, H-Ar), 6.00 (m, $^4J_{3-F} = ^3J_{3-4} = 5.1$ Hz, 1H, H-3), 5.78 (d, $^3J_{6-F} = 21.5$ Hz, 1H, H-6), 5.17 (dd, $^3J_{4-5a} = 8.6$ Hz, $^3J_{4-5b} = 4.8$ Hz, H-4'), 4.65 (t, $^3J_{4-5a} = ^2J_{5a-5b} = 8.6$ Hz, H-5'a), 4.23 (dd, $^2J_{5a-5b} = 8.6$ Hz, $^3J_{4-5b} = 4.8$ Hz, 1H, H-5'b), 3.98 (m, 1H, H-4), 3.65 (s, 3H, H-8).

Signaux RMN de l'adduit C :

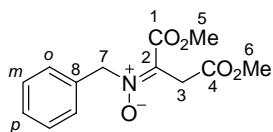
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.40-7.25 (m, 5H, H-Ar), 6.00 (d, $^3J_{6-F} = 22.2$ Hz, 1H, H-6), 5.99 (t, $^4J_{3-F} = ^3J_{3-4} = 5.8$ Hz, 1H, H-3), 5.15 (dd, $^3J_{4-5a} = 8.8$ Hz, $^3J_{4-5b} = 6.3$ Hz, H-4'), 4.66 (t, $^3J_{4-5a} = ^2J_{5a-5b} = 8.8$ Hz, H-5'a), 4.20 (dd, $^2J_{5a-5b} = 8.8$ Hz, $^3J_{4-5b} = 6.3$ Hz, 1H, H-5'b), 4.17 (m, 1H, H-4), 3.66 (s, 3H, H-8).

–CHAPITRE 5–

1. Mode opératoire de préparer les nitrones **13a,b,d,e**

Une solution d'acétylènedicarboxylate de dialcyle **12a,b** (10 mmol) dans le méthanol (10 mL) est ajoutée goutte-à-goutte à une suspension de *N*-benzylhydroxylamine.HCl ou (*S*)-*N*-hydroxy-1-phényléthanamine.HOCCOOH (10 mmol) et NaOAc.3H₂O (1.63 g, 12 mmol) dans le méthanol anhydre (50 mL) à 0 °C. A la fin de l'addition, la plupart du méthanol est évaporée sous pression réduite. Le résidu est dissout dans CH₂Cl₂ (50 mL). La solution résultante est lavée avec de l'eau (50 mL × 3 fois). La phase organique séparée est séchée (MgSO₄) et filtrée. Le filtrat est évaporé sous pression réduite pour conduire aux nitrones **13a,b,d,e** pures qui peuvent être engagée en cycloaddition.

Oxyde de (*E*)-*N*-(1,4-diméthoxy-1,4-dioxobutan-2-ylidène)(phényl)méthanamine **13a**



Selon le mode opératoire général, au départ de DMAD et BnNH₂.HCl. 2,52 g (95%). Huile jaune pâle.

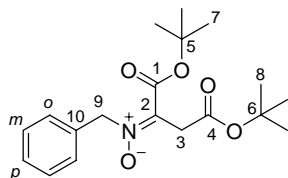
IR (film) : $\nu = 1737$ (C=O) cm⁻¹.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.49 -7.32 (m, 5H, H-Ar), 5.79 (s, 2H, H-7), 3.83 (s, 3H, H-5), 3.76 (s, 2H, H-3), 3.67 (s, 3H, H-6).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ 168.3 (C-4), 161.5 (C-1), 134.6 & 133.4 (C-8 & C-2), 128.5, 128.4, 128.3, 67.5 (C-7), 52.7 (C-1), 52.0 (C-4), 34.2 (C-3).

SMHR (CI+NH₃) calc. C₁₃H₁₆NO₅ [M + H⁺] : 266.1028. Tr. : 266.1034.

Oxyde de (*E*)-*N*-(1,4-di-*tert*-butoxy-1,4-dioxobutan-2-ylidène)(phényl)méthanamine **13b**



Selon le mode opératoire général, au départ de DTBAD et BnNHOH.HCl. 3,39 g (97%). Huile jaune pâle.

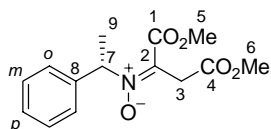
IR (film) : $\nu = 1738 \text{ cm}^{-1}$.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.49-7.30 (m, 5H, H-Ar), 5.73 (s, 2H, H-9), 3.67 (s, 2H, H-3), 1.50 (s, 9H, H-7), 1.38 (s, 9H, H-8).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 167.4 (C-5), 160.7 (C-1), 136.6 & 134.0 (C-2 & C-10), 128.8, 128.5, 128.3, 83.4 (C-5), 81.3 (C-6), 66.8 (C-9), 35.7 (C-3), 27.93 (C-7), 27.88 (C-8).

SMHR (CI+ NH_3) calc. $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NO}_5$ [$\text{M} + \text{H}^+$] : 350.1967. Tr. : 350.1975.

Oxyde de (*S,E*)-*N*-(1,4-diméthoxy-1,4-dioxobutan-2-ylidène)-1-phényléthanamine 13d



Selon le mode opératoire général, au départ de DMAD et (*S*)-PhCH(Me)NHOH.HOCCOOH. 2,68 g (96%). Huile jaune pâle. $[\alpha]_{\text{D}} = -108.7$ (CHCl_3 , c 1.80).

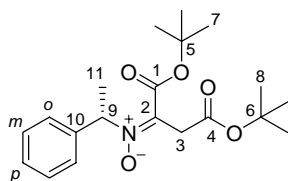
IR (film) : $\nu = 1747$ (C=O) cm^{-1} .

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.50-7.47 (m, 5H, H-Ar), 7.06 (q, $^3J_{7,9} = 6.8$ Hz, 1H, H-7), 3.83 (s, 3H, H-5), 3.72 (s, 2H, H-3), 3.65 (s, 3H, H-6), 1.74 (d, $^3J_{7,9} = 6.8$ Hz, 3H, H-9).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 168.4 (C-4), 161.8 (C-1), 138.6 & 134.2 (C-8 & C-2), 128.3 & 128.2 (C-*o* & C-*m*), 127.4 (C-*p*), 69.3 (C-7), 52.6 (C-5), 52.0 (C-6), 34.6 (C-3), 19.6 (C-9).

SMHR (CI+ NH_3) calc. $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_5$ [$\text{M} + \text{H}^+$] : 280.1185. Tr. : 280.1191.

Oxyde de (*S,E*)-*N*-(1,4-di-*tert*-butoxy-1,4-dioxobutan-2-ylidène)-1-phényléthanamine 13e



Selon le mode opératoire général, au départ de DTBAD et (*S*)-PhCH(Me)NHOH.HOCCOOH. 3,48 g (96%). Huile jaune pâle. $[\alpha]_{\text{D}} -82.7$ (CHCl_3 , c 1.81).

IR (film) : $\nu = 1731$ (C=O) cm^{-1} .

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.51-7.29 (m, 5H, H-Ar), 6.99 (q, $^3J_{9,11} = 6.8$ Hz, 1H, H-9), 3.66 (d, $^2J_{\text{AB}} = 16.4$ Hz, 1H, H-3a), 3.59 (d, $^2J_{\text{AB}} = 16.4$ Hz, 1H, H-3b), 1.74 (d, $^3J_{9,11} = 6.8$ Hz, 3H, H-11), 1.52 (s, 9H, H-7), 1.36 (s, 9H, H-8).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 167.5 (C-4), 161.1 (C-5), 138.8 & 136.1 (C-10 & C-2), 128.3 & 128.2 (C-*o* & C-*m*), 127.8 (C-*p*), 83.2 (C), 81.1 (C-5), 77.0 (C-6), 68.2 (C-9), 36.2 (C-3), 28.0 (C-7), 27.9 (C-8), 19.3 (C-11).

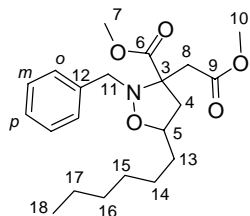
SMHR (CI+ NH_3) calc. $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{NO}_5$ [$\text{M} + \text{H}^+$] : 364.2124. Tr. : 364.2138.

2. Protocole général de la cycloaddition entre nitrones aspartiques **13** et alcènes **14a-c,j**

Un mélange de nitronne **13** (1 mmol) et d'alcène **14** (2-10 mmol) est chauffé sous argon à la température indiquée. Du toluène (1 mL) est utilisé dans le cas des alcènes nonsubstitués comme 1-octène et cyclohexène pour assurer une homogénéité du mélange réactionnel). Au cas où les éthers vinyliques sont utilisés comme dipolarophile, la réaction est effectuée sous argon dans un tube scellé. Après le temps indiqué, le mélange réactionnel est refroidi à température ambiante. Les produits volatils sont évaporés sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (Et_2O : cyclohexane ou CH_2Cl_2 : cyclohexane) pour fournir les adduits **15,17**.

2.1. Adduits issus des nitrones aspartates achirales **13a,b** et dipolarophiles achiraux **14a,c-j**

2-Benzyl-5-hexyl-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)isoxazolidine-3-carboxylate de méthyle **15a**



Selon le mode opératoire général, au départ de **13a** et **14a**. La chromatographie sur colonne de gel de silice (20-50% Et_2O dans cyclohexane gradient) fournit l'adduit **15a** sous la forme d'une huile incolore (351 mg, 95%).

IR (film) : $\nu = 1732$ (C=O) cm^{-1} . rd = 73 : 27.

Signaux RMN de l'adduit majoritaire :

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.35-7.21 (m, 5H, H-Ar), 4.21-4.14 (m, 1H, H-5), 3.78 (d, $^2J_{\text{AB}} = 14.4$ Hz, 1H, H-11a), 3.76 (s, 3H, H-7), 3.75 (s, 3H, H-10), 3.69 (d, $^2J_{\text{AB}} = 14.4$ Hz, 1H, H-11b), 3.21 (dd, $^2J_{4a-4b} = 12.9$ Hz, $^3J_{4a-5} = 8.1$ Hz, 1H, H-4a), 3.16 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, H-8a), 2.69 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, H-4b), 1.90 (dd, $^2J_{4a-4b} = 12.9$ Hz, $^3J_{4b-5} = 6.6$ Hz, 1H, H-4b), 1.69-1.62 (m, 1H, H-13a), 1.46-1.38 (m, 1H, H-13b), 1.34-1.17 (m, 8H, H-14,15,16,17), 0.86 (t, $^3J_{18-17} = 7.1$ Hz, 3H, H-18).

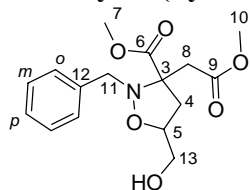
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 171.1 (C-9), 170.9 (C-6), 137.7 (C-12), 128.1 & 128.0 (C-*o* & C-*m*), 126.9 (C-*p*), 76.6 (C-5), 70.7 (C-3), 55.4 (C-11), 52.2 (C-10), 51.7 (C-9), 44.4 (C-4), 39.5 (C-8), 35.5 (C-13), 31.6 (C-16), 29.0 (C-15), 25.9 (C-14), 23.4 (C-17), 14.0 (C-18).

Signaux RMN de l'adduit minoritaire :

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.35-7.21 (m, 5H, H-Ar), 4.01-3.94 (m, 1H, H-5), 3.90 (d, $^2J_{\text{AB}} = 14.4$ Hz, 1H, H-11a), 3.80 (s, 3H, H-7), 3.69 (s, 3H, H-10), 3.69 (d, $^2J_{\text{AB}} = 14.4$ Hz, 1H, H-11b), 3.06 (d d, $J = 16.5$ Hz, 1H, H-8a), 2.71 (dd, $^2J_{4a-4b} = 12.9$ Hz, $^3J_{4a-5} = 8.1$ Hz, 1H, H-4a), 2.70 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, H-8a), 2.40 (dd, $^2J_{4a-4b} = 12.9$ Hz, $^3J_{4a-5} = 6.6$ Hz, 1H, H-4b), 1.76-1.69 (m, 1H, H-13a), 1.60-1.53 (m, 1H, H-13b), 1.34-1.17 (m, 8H, H-14,15,16,17), 0.87 (t, $^3J_{18-17} = 7.1$ Hz, 3H, H-18).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 171.5 (C-9), 171.0 (C-6), 137.7 (C-12), 128.3 & 128.1 (C-*o* & C-*m*), 127.0 (C-*p*), 76.6 (C-5), 70.5 (C-3), 55.7 (C-11), 52.0 (C-10), 51.7 (C-9), 44.2 (C-4), 39.8 (C-8), 33.2 (C-13), 31.6 (C-16), 29.2 (C-15), 26.1 (C-14), 22.5 (C-17), 14.0 (C-18).

SMHR (CI+ NH_3) calc. $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{NO}_5$ [$\text{M} + \text{H}^+$] : 370.2280. Tr. : 370.2270.

2-Benzyl-5-(hydroxyméthyl)-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)isoxazolidine-3-carboxylate de méthyle 15c

Selon le mode opératoire général, au départ de **13a** et **14c**. La chromatographie sur colonne de gel de silice (50-70% Et_2O dans le cyclohexane) fournit l'adduit **15c** sous la forme d'une huile incolore (313 mg, 97%).

IR (film) : $\nu = 3419$ (O-H), 1730 (C=O) cm^{-1} .

Signaux RMN ^1H remarquables de l'adduit A :

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.34-7.23 (m, 5H, H-Ar), 4.34-4.28 (m, 1H, H-5), 3.98 (d, $^2J_{\text{AB}} = 14.4$ Hz, 1H, H-11a), 3.59 (d, $^2J_{\text{AB}} = 14.4$ Hz, 1H, H-11b), 3.20 (dd, $^2J_{4a-4b} = 13.1$ Hz, $^3J_{5-4a} = 8.8$ Hz, 1H, H-4a), 3.12 (d, $^2J_{8a-8b} = 16.6$ Hz, 1H, H-8a), 2.69 (d, $^2J_{8a-8b} = 16.6$ Hz, 1H, H-8b), 2.12 (dd, $^2J_{4a-4b} = 13.1$ Hz, $^3J_{5-4b} = 5.6$ Hz, 1H, H-4b).

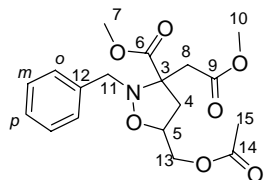
Signaux RMN ^1H remarquables de l'adduit B :

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.34-7.23 (m, 5H, H-Ar), 4.20-4.14 (m, 1H, H-5), 3.90 (d, $^2J_{\text{AB}} = 14.4$ Hz, 1H, H-11a), 3.77 (d, $^2J_{\text{AB}} = 14.4$ Hz, 1H, H-11b), 3.08 (d, $^2J_{8a-8b} = 16.4$ Hz, 1H, H-8a), 2.96 (dd, $^2J_{4a-4b} = 13.4$ Hz, $^3J_{5-4a} = 6.6$ Hz, 1H, H-4a), 2.75 (d, $^2J_{8a-8b} = 16.4$ Hz, 1H, H-8b), 2.42 (dd, $^2J_{4a-4b} = 13.4$ Hz, $^3J_{5-4b} = 8.8$ Hz, 1H, H-8b).

Signaux RMN ^{13}C des deux diastéréoisomères :

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 171.4/170.8 (C-9), 170.7/170.6 (C-6), 137.4 & 137.3 (C-12), 128.4/128.3 & 128.2/28.0 (C-*o* & C-*m*), 127.3/127.28 (C-*p*), 76.6/76.4 (C-5), 70.5/70.4 (C-3), 65.0/62.7 (C-13), 55.7/55.4 (C-11), 52.4/52.3 (C-7), 51.9/51.9 (C-10), 40.0/39.8 (C-4), 39.3/38.8 (C-8).

SMHR (CI+ NH_3) calc. $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_6$ [$\text{M} + \text{H}^+$] : 324.1447. Tr. : 324.1436.

5-(Acétoxyméthyl)-2-benzyl-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)isoxazolidine-3-carboxylate de méthyle 15d

Selon le mode opératoire général, au départ de **13a** et **14d**. La chromatographie sur colonne de gel de silice (30-50% Et₂O dans le cyclohexane) fournit l'adduit **15d** sous la forme d'une huile incolore (350 mg, 96%).

IR (film) : $\nu = 1732$ (C=O) cm⁻¹.

Signaux RMN de l'adduit majoritaire :

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.35-7.20 (m, 5H, H-Ar), 4.47-4.40 (m, 1H, H-5), 4.16 (dd, ²J_{13a-13b} = 11.6 Hz, ³J_{13a-5} = 7.3 Hz, 1H, H-13a), 4.01 (dd, ²J_{13a-13b} = 11.6 Hz, ³J_{13b-5} = 4.0 Hz, 1H, H-1, H-13b), 3.97 (d, ²J_{AB} = 14.6 Hz, 1H, H-11a), 3.78 (d, ²J_{AB} = 14.6 Hz, 1H, H-11b), 3.79 (s, 3H, H-7), 3.67 (s, 3H, H-10), 3.24 (dd, ²J_{4a-4b} = 13.1 Hz, ³J_{4a-5} = 8.6 Hz, 1H, H-4a), 3.12 (d, ²J_{8a-8b} = 16.7 Hz, 1H, H-8a), 2.65 (d, ²J_{8a-8b} = 16.7 Hz, 1H, H-8b), 2.00 (s, 3H, H-15), 2.00 (dd, ²J_{4a-4b} = 13.1 Hz, ³J_{4b-5} = 6.6 Hz, 1H, H-4b).

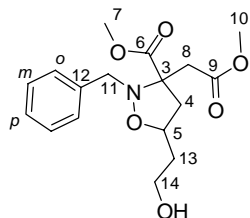
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ 171.1 & 170.7 (2C) (C-6 & C-9 & C-14), 137.2 (C-12), 128.0 & 127.9 (C-*o* & C-*m*), 127.0 (C-*p*), 73.6 (C-5), 70.0 (C-3), 65.3 (C-13), 55.2 (C-11), 52.2 (C-7), 51.8 (C-10), 40.5 (C-4), 39.2 (C-8), 20.6 (C-15).

Signaux RMN de l'adduit minoritaire :

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.35-7.20 (m, 5H, H-Ar), 4.29-4.22 (m, 3H, H-5 & H-13), 3.93 (d, ²J_{AB} = 14.6 Hz, 1H, H-11a), 3.70 (d, ²J_{AB} = 14.6 Hz, 1H, H-11b), 3.79 (s, 3H, H-7), 3.67 (s, 3H, H-10), 3.08 (d, ²J_{8a-8b} = 16.4 Hz, 1H, H-8a), 2.82 (dd, ²J_{4a-4b} = 13.4 Hz, ³J_{4a-5} = 6.3 Hz, 1H, H-4a), 2.70 (d, ²J_{8a-8b} = 16.4 Hz, 1H, H-8b), 2.46 (dd, ²J_{4a-4b} = 13.4 Hz, ³J_{4b-5} = 8.3 Hz, 1H, H-4b), 2.00 (s, 3H, H-15).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ 170.8 & 170.7 (2C) (C-6 & C-9 & C-14), 137.2 (C-12), 128.1 (2C, C-*o* & C-*m*), 127.1 (C-*p*), 73.7 (C-5), 70.2 (C-3), 64.7 (C-13), 55.4 (C-11), 52.2 & 52.0 (C-7 & C-10), 40.9 (C-4), 38.9 (C-8), 20.7 (C-15).

SMHR (CI+NH₃) calc. C₁₈H₂₄NO₇ [M + H⁺] : 366.1553. Tr. : 366.1563.

2-Benzyl-5-(2-hydroxyéthyl)-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)isoxazolidine-3-carboxylate de méthyle 15e

Selon le mode opératoire général, au départ de **13a** et **14e**. La chromatographie sur colonne de gel de silice (30-50% Et₂O dans le cyclohexane) fournit l'adduit **15e** sous la forme d'une huile incolore (313 mg, 93%).

IR (film) : $\nu = 3402, 1729 \text{ cm}^{-1}$.

Signaux RMN caractéristiques de l'adduit majoritaire :

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 4.44-4.37 (m, 1H, H-5), 3.97 (d, ²J_{AB} = 13.9 Hz, 1H, H-11a), 3.81 (s, 3H, H-7), 3.70 (s, 3H, H-10), 3.28 (dd, ²J_{4a-4b} = 12.9 Hz, ³J_{4a-5} = 8.1 Hz, 1H, H-4a), 3.18 (d, ²J_{8a-8b} = 16.4 Hz, 1H, H-8a), 2.69 (d, ²J_{8a-8b} = 16.4 Hz, 1H, H-8b), 2.02 (dd, ²J_{4a-4b} = 12.9 Hz, ³J_{4b-5} = 6.1 Hz, 1H, H-4b).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ 171.0 & 170.8 (C-6 & C-9), 137.1 (C-12), 128.4 & 128.2 (C-*o* & C-*m*), 127.4 (C-*p*), 75.7 (C-5), 70.4 (C-3), 60.7 (C-14), 55.9 (C-11), 52.3 & 51.9 (C-7 & C10), 44.4 (C-13), 39.5 (C-4), 37.7 (C-8).

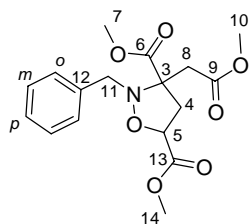
Signaux RMN caractéristiques de l'adduit minoritaire :

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 4.24-4.15 (m, 1H, H-5), 3.90 (d, ²J_{AB} = 14.1 Hz, 1H, H-11a), 3.81 (s, 3H, H-7), 3.69 (s, 3H, H-10), 3.08 (d, ²J_{8a-8b} = 16.4 Hz, 1H, H-8a), 2.83 (dd, ²J_{4a-4b} = 13.1 Hz, ³J_{4a-5} = 7.3 Hz, 1H, H-4a), 2.73 (d, ²J_{8a-8b} = 16.4 Hz, 1H, H-8b), 2.47 (dd, ²J_{4a-4b} = 13.1 Hz, ³J_{4b-5} = 8.1 Hz, 1H, H-4b).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ 171.3 & 170.7 (C-6 & C-9), 137.3 (C-12), 128.4 & 127.4 (C-*o* & C-*m*), 127.4 (C-*p*), 75.1 (C-5), 70.4 (C-3), 60.3 (C-14), 55.8 (C-11), 52.2 & 51.8 (C-7 & C10), 44.0 (C-13), 39.3 (C-4), 35.7 (C-8).

SMHR (CI+NH₃) calc. C₁₇H₂₄NO₆ [M + H⁺] : 338.1604. Tr. : 338.1609.

2-Benzyl-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)isoxazolidine-3,5-dicarboxylate de diméthyle 15f



Selon le mode opératoire général, au départ de **13a** et **14f**. La chromatographie sur colonne de gel de silice (30-50% Et₂O dans cyclohexane) fournit l'adduit **15f** sous la forme d'une huile incolore (337 mg, 96%). **IR** (film) : $\nu = 1728 \text{ cm}^{-1}$.

Signaux RMN de l'adduit majoritaire :

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.42-7.16 (m, 5H, H-Ar), 4.66 (dd, ³J_{5-4a} = 9.9 Hz, ³J_{5-4b} = 5.6 Hz, 1H, H-5), 3.95 (d, ²J_{AB} = 13.4 Hz, 1H, H-11a), 3.91 (d, ²J_{AB} = 13.4 Hz, 1H, H-11b), 3.76 (s, 3H) & 3.75 (s, 3H) (H-7 & H-14), 3.69 (s, 3H, H-10), 3.34 (dd, ²J_{4a-4b} = 13.4 Hz, ³J_{5-4b} = 5.6 Hz, 1H, H-4b),

3.12 (d, $^2J_{8a-8b} = 16.4$ Hz, 1H, H-8a), 2.70 (d, $^2J_{8a-8b} = 16.4$ Hz, 1H, H-8b), 2.71 (dd, $^2J_{4a-4b} = 13.4$ Hz, $^3J_{5-4a} = 9.9$ Hz, 1H, H-4a).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) : δ 170.9 & 170.7 & 170.1 (C-6 & C-9 & C-13), 137.0 (C-12), 128.3 & 128.2 (C-*o* & C-*m*), 127.3 (C-*p*), 74.0 (C-5), 69.9 (C-3), 55.8 (C-11), 52.4 & 52.2 & 52.0 (C-7 & C-10 & C-14), 41.7 (C-4), 38.6 (C-8).

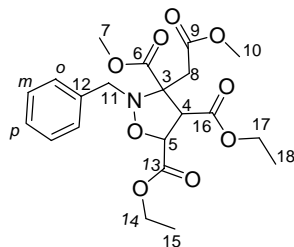
Signaux RMN de l'adduit minoritaire :

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.42-7.16 (m, 5H, H-Ar), 4.56 (dd, $^3J_{5-4a} = 9.3$ Hz, $^3J_{5-4b} = 5.1$ Hz, 1H, H-5), 4.03 (d, $^2J_{AB} = 15.2$ Hz, 1H, H-11a), 3.92 (d, $^2J_{AB} = 15.2$ Hz, 1H, H-11b), 3.81 (s, 3H) & 3.72 (s, 3H) & 3.68 (s, 3H) (H-7 & H-10 & H-14), 3.46 (dd, $^2J_{4a-4b} = 13.1$ Hz, $^3J_{5-4a} = 9.3$ Hz, 1H, H-4a), 3.10 (d, $^2J_{8a-8b} = 16.7$ Hz, 1H, H-8a), 2.67 (d, $^2J_{8a-8b} = 16.4$ Hz, 1H, H-8b), 2.57 (dd, $^2J_{4a-4b} = 13.1$ Hz, $^3J_{5-4b} = 5.1$ Hz, 1H, H-4b).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) : δ 171.0 & 170.6 & 170.1 (C-6 & C-9 & C-13), 137.0 (C-12), 128.2 & 127.8 (C-*o* & C-*m*), 127.1 (C-*p*), 73.9 (C-5), 70.2 (C-3), 55.4 (C-11), 52.4 & 52.1 & 52.0 (C-7 & C-10 & C-14), 41.8 (C-4), 39.2 (C-8).

SMHR (CI+ NH_3) calc. C $C_{17}H_{22}NO_7$ [$M + H^+$] : 352.1396. Tr. : 352.1391.

2-Benzyl-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)isoxazolidine-3,4,5-tricarboxylate de 4,5-diéthyle 3-méthyle 15g



Selon le mode opératoire général, au départ de **13a** et **14g**. La chromatographie sur colonne de gel de silice (30-50% Et_2O dans le cyclohexane) fournit l'adduit **15g** sous la forme d'une huile incolore (424 mg, 97%).

IR (film) : $\nu = 1728$ (C=O) cm^{-1} .

Signaux RMN de l'adduit majoritaire :

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.31-7.21 (m, 5H, H-Ar), 4.95 (d, $^3J_{5-4} = 5.2$ Hz, 1H, H-5), 4.79 (d, $^3J_{5-4} = 5.2$ Hz, 1H, H-4), 4.27-4.11 (m, 4H, H-14 & H-17), 4.14 (d, $^2J_{AB} = 14.9$ Hz, 1H, H-11a), 3.79 (s, 3H, H-7), 3.62 (s, 3H, H-10), 3.55 (d, $^2J_{AB} = 14.9$ Hz, 1H, H-11b), 3.16 (m, 2H, H-8), 1.27 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 3H) & 1.21 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 3H) (H-15 & H-18).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 170.9 & 169.5 & 169.3 & 168.4 (C-6 & C-9 & C-13 & C-16), 136.6 (C-12), 128.2 & 127.0 (C-*o* & C-*m*), 127.7 (C-*p*), 73.0 (C-5), 61.5 & 61.3 (C-14 & C-17), 56.2 (C-4), 54.8 (C-11), 52.2 & 51.8 (C-7 & C-10), 35.9 (C-8), 14.04 & 14.00 (C-15 & C-8).

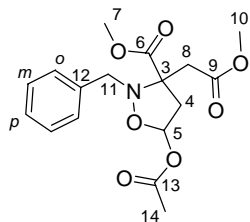
Signaux RMN de l'adduit minoritaire :

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.31-7.21 (m, 5H, H-Ar), 4.90 (d, $^3J_{5-4} = 6.4$ Hz, 1H, H-5), 4.45 (d, $^3J_{5-4} = 6.4$ Hz, 1H, H-4), 4.27-4.11 (m, 4H, H-14 & H-17), 4.00 (d, $^2J_{AB} = 14.7$ Hz, 1H, H-11a), 3.93 (d, $^2J_{AB} = 14.7$ Hz, 1H, H-11b), 3.77 (s, 3H, H-7), 3.67 (s, 3H, H-10), 3.16 (d, $^2J_{8a-8b} = 17.1$ Hz, 1H, H-8a), 2.90 (d, $^2J_{8a-8b} = 17.1$ Hz, 1H, H-8b), 1.28 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) & 1.26 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H) (H-15 & H-18).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 170.2 & 169.2 & 168.7 & 168.5 (C-6 & C-9 & C-13 & C-16), 136.7 (C-12), 128.2 & 128.0 (C-*o* & C-*m*), 127.2 (C-*p*), 75.2 (C-5), 61.7 & 61.5 (C-14 & C-17), 55.9 (C-4), 55.5 (C-11), 52.8 & 51.9 (C-7 & C-10), 35.8 (C-8), 13.9 & 14.1 (C-15 & C-8).

SMHR (CI+ NH_3) calc. $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_6$ [$\text{M} + \text{H}^+$] : 438.1768. Tr. : 438.1764.

5-Acétoxy-2-benzyl-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)isoxazolidine-3-carboxylate de méthyle 15h



Selon le mode opératoire général, au départ de **13a** et **14h**. La chromatographie sur colonne de gel de silice (30-60% Et_2O dans le cyclohexane) fournit l'adduit **15h** sous la forme d'une huile incolore (313 mg, 89%). **IR** (film) : $\nu = 1740$ (C=O) cm^{-1} .

Signaux RMN de l'adduit majoritaire :

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.35-7.23 (m, 5H, H-Ar), 6.37 (dd, $^3J_{5-4a} = 6.8$ Hz, $^3J_{5-4b} = 3.0$ Hz, 1H, H-5), 4.01 (d, $^2J_{AB} = 14.9$ Hz, 1H, H-11a), 3.82 (s, 3H, H-7), 3.70 (d, $^2J_{AB} = 14.9$ Hz, 1H, H-11b), 3.69 (s, 3H, H-10), 3.54 (dd, $^2J_{4a-4b} = 14.1$ Hz, $^3J_{5-4a} = 6.8$ Hz, 1H, H-4a), 3.12 (d, $^2J_{8a-8b} = 16.7$ Hz, 1H, H-8a), 2.69 (d, $^2J_{8a-8b} = 16.7$ Hz, 1H, H-8b), 2.36 (dd, $^2J_{4a-4b} = 14.1$ Hz, $^3J_{5-4b} = 3.0$ Hz, 1H, H-4b), 2.04 (s, 3H, H-14).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 170.3 & 170.2 & 169.9 (C-6 & C-9 & C-13), 136.6 (C-12), 128.1 & 128.0 (C-*o* & C-*m*), 127.1 (C-*p*), 94.6 (C-5), 70.5 (C-3), 55.8 (C-11), 52.3 & 51.8 (C-7 & C-10), 45.3 (C-4), 39.2 (C-8), 21.0 (C-14).

Signaux RMN de l'adduit minoritaire :

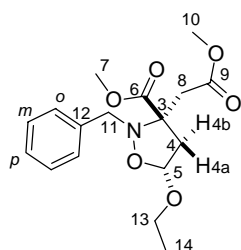
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.35-7.23 (m, 5H, H-Ar), 6.27 (dd, $^3J_{5-4a} = 6.6$ Hz, $^3J_{5-4b} = 3.0$ Hz, 1H, H-5), 4.20 (d, $^2J_{AB} = 14.4$ Hz, 1H, H-11a), 3.93 (d, $^2J_{AB} = 14.4$ Hz, 1H, H-11b), 3.71 (s, 3H, H-7), 3.69 (s, 3H, H-10), 3.24 (dd, $^2J_{4a-4b} = 13.9$ Hz, $^3J_{5-4b} = 3.0$ Hz, 1H, H-4b), 3.20 (d, $^2J_{8a-8b} = 16.1$

Hz, 1H, H-8a), 2.88 (dd, $^2J_{4a-4b} = 13.9$ Hz, $^3J_{5-4a} = 6.6$ Hz, 1H, H-4a), 2.84 (d, $^2J_{8a-8b} = 16.1$ Hz, 1H, H-8b), 2.06 (s, 3H, H-14).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 170.9 & 170.3 & 170.1 (C-6 & C-9 & C-13), 136.6 (C-12), 128.2 & 128.0 (C-*o* & C-*m*), 127.1 (C-*p*), 95.1 (C-5), 70.9 (C-3), 55.8 (C-11), 52.5 & 51.8 (C-7 & C-10), 44.3 (C-4), 36.4 (C-8), 21.0 (C-14).

SMHR (CI+ NH_3) calc. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_7$ [$\text{M} + \text{H}^+$] : 352.1396. Tr. : 352.1393.

(3*S,5*R**)-2-Benzyl-5-ethoxy-3-(2-methoxy-2-oxoethyl)isoxazolidine-3-carboxylate de méthyle 15i**



Selon le mode opératoire général, au départ de **13a** et **14i**. La chromatographie sur colonne de gel de silice (30-60% Et_2O dans le cyclohexane) fournit l'adduit **15i** sous la forme d'une huile incolore (320 mg, 95%).

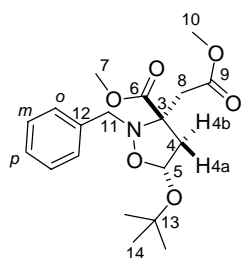
IR (film) : $\nu = 1732$ (C=O) cm^{-1} .

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.39-7.21 (m, 5H, H-Ar), 5.20 (dd, $^3J_{5-4a} = 6.3$ Hz, $^3J_{5-4b} = 3.0$ Hz, 1H, H-5), 4.04 (d, $^2J_{AB} = 14.7$ Hz, 1H, H-11a), 3.80 (s, 3H, H-7), 3.68 (s, 3H, H-10), 3.64 (d, $^2J_{AB} = 14.7$ Hz, 1H, H-11b), 3.64-3.56 (m, 1H, H-13a), 3.45-3.38 (m, 1H, H-13b), 3.39 (dd, $^2J_{4a-4b} = 13.9$ Hz, $^3J_{5-4a} = 6.3$ Hz, 1H, H-4a), 3.13 (d, $^2J_{8a-8b} = 16.9$ Hz, 1H, H-8a), 2.76 (d, $^2J_{8a-8b} = 16.9$ Hz, 1H, H-8b), 2.21 (dd, $J = ^2J_{4a-4b} = 13.9$ Hz, $^3J_{5-4b} = 3.0$ Hz, 1H, H-4b), 1.13 (t, $^3J_{13-14} = 7.1$ Hz, 3H, H-14).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 170.62 & 170.56 (C-6 & C-9), 137.3 (C-12), 127.9 & 127.8 (C-*o* & C-*m*), 126.8 (C-*p*), 100.6 (C-5), 70.3 (C-3), 63.6 (C-13), 55.6 (C-11), 52.0 & 51.7 (C-10 & C-7), 45.7 (C-4), 39.2 (C-8), 14.9 (C-14).

SMHR (CI+ NH_3) calc. $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_6$ [$\text{M} + \text{H}^+$] : 338.1604. Tr. : 338.1596.

(3*S,5*R**)-2-Benzyl-5-*tert*-butoxy-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)isoxazolidine-3-carboxylate de méthyle 15j**



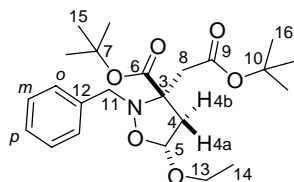
Selon le mode opératoire général, au départ de **13a** et **14j**. La chromatographie sur colonne de gel de silice (30-60% Et₂O dans le cyclohexane) fournit l'adduit **15j** sous la forme d'une huile incolore (336 mg, 92%).

IR (film) : $\nu = 1736$ (C=O) cm⁻¹.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.39-7.20 (m, 5H), 5.47 (dd, ³J_{5-4a} = 6.7 Hz, ³J_{5-4b} = 3.5 Hz, 1H, H-5), 4.01 (d, ²J_{AB} = 14.4 Hz, 1H, H-11a), 3.80 (s, 3H, H-7), 3.67 (s, 3H, H-10), 3.59 (d, ²J_{AB} = 14.4 Hz, 1H), 3.35 (dd, ²J_{4a-4b} = 13.4 Hz, ³J_{5-4a} = 6.7 Hz, 1H), 3.14 (d, ²J_{8a-8b} = 16.7 Hz, 1H), 2.77 (d, ²J_{8a-8b} = 16.7 Hz, 1H), 2.15 (dd, ²J_{4a-4b} = 13.4 Hz, ³J_{5-4b} = 3.5 Hz, 1H), 1.10 (s, 9H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ 170.8 & 170.7 (C-6 & C-9), 137.4 (C-12), 128.4 & 127.8 (C-*o* & C-*m*), 126.8 (C-*p*), 95.7 (C-5), 74.5 (C-3), 70.5 (C-13), 55.9 (C-11), 52.1 & 51.7 (C-10 & C-7), 46.6 (C-4), 39.2 (C-8), 28.6 (C-14). **SMHR** (CI+NH₃) calc. C₁₉H₂₈NO₆ [M + H⁺] : 366.1917. Tr. : 366.1907.

(3S*,5R*)-2-Benzyl-3-(2-tert-butoxy-2-oxoéthyl)-5-éthoxyisoxazolidine-3-carboxylate de tert-butyle 15k



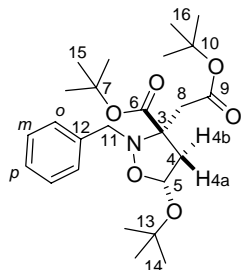
Selon le mode opératoire général, au départ de **13b** et **14i**. La chromatographie sur colonne de gel de silice (30-60% Et₂O dans le cyclohexane) fournit l'adduit **15k** sous la forme d'une huile incolore (417 mg, 99%).

IR (film) : $\nu = 1738$ (C=O) cm⁻¹.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.40-7.21 (m, 5H, H-Ar), 5.17 (dd, ³J_{5-4a} = 6.6 Hz, ³J_{5-4b} = 3.3 Hz, 1H, H-5), 4.07 (d, ²J_{AB} = 14.8 Hz, 1H, H-11a), 3.72 (d, ²J_{AB} = 14.8 Hz, 1H, H-11b), 3.63-3.56 (m, 1H, H-13a), 3.45-3.35 (m, 1H, H-13b), 3.36 (dd, ²J_{4a-4b} = 13.6 Hz, ³J_{5-4a} = 6.6 Hz, 1H, H-4a), 3.00 (d, ²J_{8a-8b} = 16.5 Hz, 1H, H-8a), 2.63 (d, ²J_{8a-8b} = 16.5 Hz, 1H, H-8b), 2.16 (dd, ²J_{4a-4b} = 13.6 Hz, ³J_{5-4b} = 3.3 Hz, 1H), 1.52 (s, 9H) & 1.44 (s, 9H) (H-15 & H-16), 1.12 (t, ³J₁₃₋₁₄ = 7.1 Hz, 3H, H-14).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ 169.5 & 169.3 (C-6 & C-9), 137.9 (C-12), 127.8 (2C, C-*o* & C-*m*), 126.8 (C-*m*), 100.9 (C-5), 82.1 & 81.1 (C-7 & C-10), 70.8 (C-3), 63.6 (C-13), 55.5 (C-11), 46.2 (C-4), 40.9 (C-8), 28.0 & 27.9 (C-15 & C-16), 15.0 (C-14). **SMHR** (CI+NH₃) calc. C₂₃H₃₆NO₆ [M + H⁺] : 422.2543. Tr. : 422.2547.

(3S*,5R*)-2-Benzyl-5-tert-butoxy-3-(2-tert-butoxy-2-oxoéthyl)isoxazolidine-3-carboxylate de tert-butyle 15l



Selon le mode opératoire général, au départ de **13b** et **14j**. La chromatographie sur colonne de gel de silice (30-60% Et₂O dans le cyclohexane) fournit l'adduit **15l** sous la forme d'une huile incolore (448 mg, 100%).

IR (film) : $\nu = 1731$ (C=O) cm⁻¹.

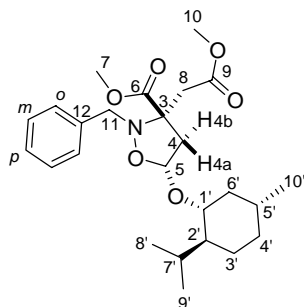
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.39-7.19 (m, 5H, H-Ar), 5.46 (dd, ³J_{5-4a} = 6.6 Hz, ³J_{5-4b} = 3.5 Hz, 1H, H-5), 4.03 (d, ²J_{AB} = 14.4 Hz, 1H, H-11a), 3.67 (d, ²J_{AB} = 14.4 Hz, 1H, H-11b), 3.31 (dd, ²J_{4a-4b} = 13.4, ³J_{5-4a} = 6.6 Hz, 1H, H-4a), 3.00 (d, ²J_{8a-8b} = 16.7 Hz, 1H, H-8a), 2.65 (d, ²J_{8a-8b} = 16.7 Hz, 1H, H-8b), 2.09 (dd, ²J_{4a-4b} = 13.4, ³J_{5-4b} = 3.5 Hz, 1H, H-4b), 1.53 (s, 9H, H-15), 1.45 (s, 9H, H-16), 1.10 (s, 9H, H-14).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ 169.6 & 169.4 (C-6 & C-9), 137.9 (C-12), 128.5 & 127.8 (C-*o* & C-*m*), 126.8 (C-*p*), 95.8 (C-5), 81.9 & 81.0 (C-7 & C-10), 74.3 (C-3), 70.9 (C-13), 55.8 (C-11), 46.9 (C-4), 40.8 (C-8), 28.7 & 28.1 & 28.0 (C-14 & C-15 & C-16).

SMHR (CI+NH₃) calc. C₂₅H₄₀NO₆ [M + H⁺] : 450.2856. Tr. : 450.2852.

2.2. Adduits issus des nitrones aspartates achirales **13a,b** et dipolarophiles chiraux **14n,p**

2-Benzyl-5-(1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropyl-5-méthylcyclohexyloxy)-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)isoxazolidine -3-carboxylate de méthyle **15n**



Selon le mode opératoire général, au départ de **13a** et **14l**. La chromatographie sur colonne de gel de silice (30-50% Et₂O dans cyclohexane) fournit l'adduit **15n** sous la forme d'une huile incolore (425 mg, 95%). **IR** (film) : $\nu = 1740$ (C=O) cm⁻¹.

Signaux RMN ¹H remarquables de l'adduit majoritaire :

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.40-7.20 (m, 5H, H-Ar), 5.38 (dd, ³J_{5-4a} = 6.6 Hz, ³J_{5-4b} = 3.3 Hz, 1H, H-5), 3.97 (d, ²J_{AB} = 14.1 Hz, 1H, C-11a), 3.81 (s, 3H, C-7), 3.66 (s, 3H, C-10), 3.59 (d, ²J_{AB} = 14.1 Hz, 1H, C-11b), 3.32 (dd, ²J_{4a-4b} = 13.6 Hz, ³J_{5-4a} = 6.6 Hz, 1H), 3.20-3.27 (m, 1H, C-1'), 3.06 (d, ²J_{8a-8b} = 16.7 Hz, 1H, C-8a), 2.71 (d, ²J_{8a-8b} = 16.7 Hz, 1H, C-8b).

Signaux RMN ¹H remarquables de l'adduit minoritaire :

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.40-7.20 (m, 5H, H-Ar), 5.23 (dd, ³J_{5-4a} = 6.6 Hz, ³J_{5-4b} = 3.3 Hz, 1H, H-5), 4.03 (d, ²J_{AB} = 14.4 Hz, 1H, C-11a), 3.81 (s, 3H, C-7), 3.68 (s, 3H, C-10), 3.52 (d, ²J_{AB} =

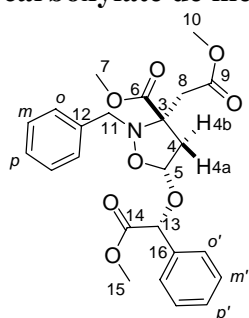
14.4 Hz, 1H, C-11b), 3.16-3.09 (m, 1H, C-1'), 3.16 (d, $^2J_{8a-8b} = 16.9$ Hz, 1H, C-8a), 2.77 (d, $^2J_{8a-8b} = 16.9$ Hz, 1H, C-8b).

Signaux RMN ^{13}C des deux adduits majoritaires :

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 170.9 (2C) & 170.8 (2C) (C-6 & C-9), 137.4/137.3 (C-12), 128.7/128.6 & 128.0/128.1 (C-*o* & C-*m*), 127.1/127.1 (C-*p*), 102.6/97.9 (C-5), 80.7/76.4 (C-1'), 70.8/70.5 (C-3), 56.4/56.0 (C-11), 52.1/52.1 & 51.9/51.8 (C-7 & C-10), 48.2/47.6 (C-2'), 46.2/45.6 (C-6'), 42.9/40.4 (C-4), 39.5/39.4 (C-8), 34.4/34.3 (C-4'), 31.4/31.3 (C-5'), 25.6/ 25.2 (C-7'), 23.3/23.2 (C-3'), 22.2/22.1 (C-10'), 20.9/20.8 & 16.3/16.1 (C-8' & C-9').

SMHR (CI+ NH_3) calc. $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_6$ [$\text{M} + \text{H}^+$] : 448.2699. Tr. : 448.2697.

2-Benzyl-5-(*R*)-2-méthoxy-2-oxo-1-phényléthoxy)-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)isoxazol-idine-3-carboxylate de méthyle **15o**



Selon le mode opératoire général, au départ de **13a** et **14m**. La chromatographie sur colonne de gel de silice (30-60% Et_2O dans le cyclohexane) fournit l'adduit **15o** sous la forme d'une huile incolore (439 mg, 96%). IR (film) : $\nu = 1740$ (C=O) cm^{-1} .

Signaux RMN ^1H des deux adduits majoritaires :

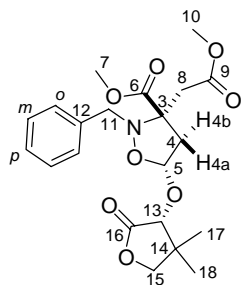
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.43-7.21 (m, 10H, H-Ar), 5.25 (dd, $^3J_{5-4a} = 6.3$ Hz, $^3J_{5-4b} = 2.5$ Hz, 1H, H-5) & 5.12 (dd, $^3J_{5-4a} = 6.3$ Hz, $^3J_{5-4b} = 2.5$ Hz, 1H, H-5), 5.05 (s, 3H, C-15) & 4.98 (s, 3H, C-15), 4.04 (d, $^2J_{AB} = 14.9$ Hz, 1H, C-11a) & 4.02 (d, $^2J_{AB} = 14.9$ Hz, 1H, C-11a), [3.81 (s, 3H) & 3.76 (s, 3H) & 3.68 (s, 3H) & 3.65 (s, 3H) & 3.64 (s, 3H) & 3.55 (s, 3H) (C-7 & C-10 & C-15)], 3.67 (d, $^2J_{AB} = 14.9$ Hz, 1H, C-11b) & 3.60 (d, $^2J_{AB} = 14.9$ Hz, 1H, C-11b), 3.49 (dd, $^2J_{4a-4b} = 13.9$ Hz, $^3J_{5-4a} = 6.3$ Hz, 1H, H-4a) & 3.36 (dd, $^2J_{4a-4b} = 13.6$ Hz, $^3J_{5-4a} = 6.3$ Hz, 1H, H-4a), 3.13 (d, $^2J_{8a-8b} = 16.7$ Hz, 1H, H-8a) & 3.08 (d, $^2J_{8a-8b} = 16.7$ Hz, 1H, H-8a), 2.86 (d, $^2J_{8a-8b} = 16.7$ Hz, 1H, H-8b) & 2.72 (d, $^2J_{8a-8b} = 16.7$ Hz, 1H, H-8b), 2.48 (dd, $^2J_{4a-4b} = 13.9$, $^3J_{5-4b} = 2.5$ Hz, 1H, H^{4a}) & 2.43 (dd, $^2J_{4a-4b} = 13.6$, $^3J_{5-4b} = 2.5$ Hz, 1H, H-4b).

Signaux RMN ^{13}C des deux adduits majoritaires :

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 171.3 & 171.1 & 170.8 & 170.59 & 170.63 & 170.64 (C-6 & C-9 & C-14), 137.4 & 137.3 & 136.2 & 135.5 (C-12 & C-16), 128.7 & 128.6 (2C) & 128.4 (2C) & 128.1 (2C) & 128.0 & 127.6 & 127.5 & 127.1 (2C) (C-*o,m,p* & C-*o',m',p'*), 99.0 & 98.5 (C-5), 77.1 & 76.2 (C-13), 70.5 & 70.2 (C-3), 55.8 & 55.4 (C-11), 52.2 (2C) & 52.1 (2C) & 52.0 (2C) (C-7 & C-10 & C-15), 46.1 & 45.6 (C-4), 39.4 & 39.3 (C-8).

SMHR (CI+ NH_3) calc. $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_6$ [$\text{M} + \text{H}^+$] : 458.1815. Tr. : 458.1816.

2-Benzyl-3-(2-*tert*-butoxy-2-oxoéthyl)-5-(*R*)-4,4-diméthyl-2-oxo-tétrahydrofuran-3-yloxy)isoxazoli dine-3-carboxylate de méthyle **15p**



Selon le mode opératoire général, au départ de **13a** et **14n**. La chromatographie sur colonne de gel de silice (30-60% Et₂O dans le cyclohexane) fournit l'adduit **15p** sous la forme d'une huile jaune pâle (378 mg, 90%). **IR** (film) : $\nu = 1739$ (C=O) cm⁻¹.

Signaux RMN de l'adduit majoritaire :

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.29-7.22 (m, 5H, H-Ar), 5.64 (dd, ³J_{5-4a} = 6.3 Hz, ³J_{5-4b} = 2.5 Hz, 1H, H-5), 4.02 (d, ²J_{AB} = 14.1 Hz, 1H, C-11a), 3.85 (d, ²J_{15a-15b} = 8.8 Hz, 1H, C-15a), 3.84 (s, 1H, C-13), 3.82 (s, 3H, C-7), 3.73 (d, ²J_{15a-15b} = 8.8 Hz, 1H, C-15b), 3.70 (s, 3H, C-10), 3.52 (d, ²J_{AB} = 14.1 Hz, 1H, C-11b), 3.45 (dd, ²J_{4a-4b} = 13.9 Hz, ³J_{5-4a} = 6.3 Hz, 1H, H-4a), 3.15 (d, ²J_{8a-8b} = 16.7 Hz, 1H, C-8a), 2.75 (d, ²J_{8a-8b} = 16.7 Hz, 1H, C-8b), 2.35 (dd, ²J_{4a-4b} = 13.9 Hz, ³J₅₋₄ = 2.5 Hz, 1H, H-4b), 0.91 (s, 3H) & 0.73 (s, 3H) (C-17 & C-18).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ 175.1 (C-16), 170.5 (2C, C-6 & C-9), 137.3 (C-12), 128.8 & 128.0 (C-*o* & C-*m*), 127.2 (C-*p*), 99.7 (C-5), 78.4 (C-13), 76.2 (C-15), 70.3 (C-3), 56.1 (C-11), 52.3 (C-7), 51.9 (C-10), 46.0 (C-4), 39.7 (C-8), 39.6 (C-14), 22.2 & 19.4 (C-17 & C-18).

Signaux RMN caractéristiques des deux adduits minoritaires :

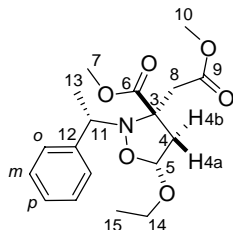
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.29-7.22 (m, 5H, H-Ar), 5.61 (dd, ³J_{5-4a} = 6.1 Hz, ³J_{5-4b} = 3.0 Hz, 1H, H-5)/5.47 (dd, ³J_{5-4a} = 6.6 Hz, ³J_{5-4b} = 3.0 Hz, 1H, H-5), 4.24 (d, ²J_{AB} = 13.9 Hz, 1H, C-11)/4.07 (d, ²J_{AB} = 14.7 Hz, 1H, C-11), 3.70 (s, 3H, H-7)/3.69 (s, 3H, H-7), 3.43 (dd, ²J_{4a-4b} = 14.0 Hz, ³J_{5-4a} = 6.6 Hz, 1H, H-4a)/3.43 (dd, ²J_{4a-4b} = 14.0, ³J_{5-4a} = 6.6 Hz, 1H, H-4a), 3.15 (d, ²J_{8a-8b} = 15.9 Hz, 1H, H-8a)/3.14 (d, ²J_{8a-8b} = 16.9 Hz, 1H, H-8a), 2.85 (d, ²J_{8a-8b} = 16.9 Hz, 1H, H-8b) & 2.83 (d, ²J_{8a-8b} = 15.9 Hz, 1H, H-8b), 2.78 (dd, ²J_{4a-4b} = 14.0, ³J_{5-4b} = 6.3 Hz, 1H, H-4b) & 2.57 (dd, ²J_{4a-4b} = 14.0 Hz, ³J_{5-4b} = 3.0 Hz, 1H, H-4b), 0.98 (s, 3H)/0.97 (s, 3H) & 0.82 (s, 3H)/0.79 (s, 3H) (H-17 & H-18).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ 175.3/174.8 (C-16), 171.1/170.7 (C-6), 170.4/170.1 (C-9), 137.6/137.1 (C-12), 128.7/128.5 & 128.2/127.8 (C-*o* & C-*m*), 127.3 & 127.1 (C-*p*), 99.7/99.2 (C-5), 79.8/77.8 (C-13), 76.3/75.7 (C-15), 70.5/70.4 (C-3), 56.0/55.6 (C-11), 52.7/52.3 (C-7), 52.0/51.9 (C-10), 45.9/45.3 (C-4), 40.1/39.8 (C-8), 39.0/35.9 (C-14), 22.7/22.3 & 19.4/19.3 (C-17 & C-18).

SMHR (CI+NH₃) calc. C₁₈H₂₅NO₆ [M + H⁺] : 422.1815. Tr. : 422.1819.

2.3. Adduits issus des nitrones aspartates chirales **13d,e** et dipolarophiles achiraux **i,j**

(3*S**,5*R**)-5-Éthoxy-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-2-(*S*)-1-phényléthyl)isoxazolidine-3-carboxylate de méthyle **15q**



Selon le mode opératoire général, au départ de **13d** et **14i**. La chromatographie sur colonne de gel de silice (30-50% Et₂O dans le cyclohexane) fournit l'adduit **15q** sous la forme d'une huile jaune pâle (347 mg, 99%). **IR** (film) : $\nu = 1738$ (C=O) cm⁻¹.

Signaux RMN de l'adduit majoritaire :

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.39-7.18 (m, 5H, H-Ar), 5.11 (dd, ³J_{5-4a} = 6.8 Hz, ³J_{5-4b} = 3.0 Hz, 1H, H-5), 3.95 (q, ³J₁₁₋₁₃ = 6.6 Hz, 1H, H-11), 3.65 (s, 3H) & 3.64 (s, 3H) (H-7 & H-10), 3.60-3.50 (m, 1H, H-14a), 3.40-3.33 (m, 1H, H-14b), 3.33 (dd, ²J_{4a-4b} = 13.9 Hz, ³J_{5-4a} = 6.8 Hz, 1H, H-4a), 3.18 (d, ²J_{8a-8b} = 16.4 Hz, 1H, H-8a), 2.80 (d, ²J_{8a-8b} = 16.4 Hz, 1H, H-8b), 2.28 (dd, ²J_{4a-4b} = 13.9 Hz, ³J_{5-4b} = 3.0 Hz, 1H, H-4b), 1.14 (d, ³J₁₁₋₁₃ = 6.6 Hz, 3H, H-13), 1.14 (t, ³J₁₄₋₁₅ = 7.1 Hz, 3H, H-15).

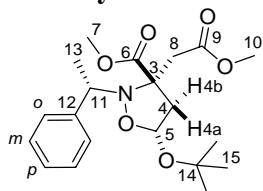
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ 171.1 & 170.7 (C-6 & C-9), 144.4 (C-12), 128.0 & 127.9 (C-*o* & C-*m*), 126.8 (C-*p*), 100.7 (C-5), 70.4 (C-3), 63.7 (C-14), 62.8 (C-11), 52.1 & 51.9 (C-7 & C-10), 46.6 (C-4), 40.2 (C-8), 23.0 (C-13), 14.9 (C-15).

Signaux RMN de l'adduit minoritaire :

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.39-7.18 (m, 5H, H-Ar), 5.20 (dd, ³J_{5-4a} = 6.7 Hz, ³J_{5-4b} = 3.2 Hz, 1H, H-5), 3.81 (q, ³J₁₁₋₁₃ = 7.1 Hz, 1H, H-11), 3.75 (s, 3H, H-7), 3.51 (s, 3H, H-10), 3.60-3.50 (m, 1H, H-14a), 3.40-3.33 (m, 1H, H-14b), 3.31 (dd, ²J_{4a-4b} = 13.5 Hz, 6.7 Hz, 1H, H-4a), 2.29 (d, ²J_{8a-8b} = 16.9 Hz, 1H, H-8a), 2.24 (d, ²J_{8a-8b} = 16.9 Hz, 1H, H-8b), 2.10 (dd, ²J_{4a-4b} = 13.5 Hz, ³J_{5-4b} = 3.2 Hz, 1H, H-4b), 1.44 (d, ³J₁₁₋₁₃ = 7.1 Hz, 3H, H-13), 1.27 (t, ³J₁₄₋₁₅ = 7.1 Hz, 3H, H-15).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ 170.9 & 170.8 (C-6 & C-9), 142.5 (C-12), 128.1 & 127.5 (C-*o* & C-*m*), 126.8 (C-*p*), 99.5 (C-5), 70.8 (C-3), 63.8 (C-14), 61.8 (C-11), 51.9 & 51.5 (C-7 & C-10), 47.1 (C-4), 40.5 (C-8), 23.0 (C-13), 15.2 (C-15).

SMHR (CI+NH₃) calc. C₁₈H₂₅NO₆ [M + H⁺] : 352.1760. Tr. : 352.1760.

(3*S,5*R**)-5-*tert*-Butoxy-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-2-(*S*)-1-phényléthyl)isoxazolidine-3-carboxylate de méthyle 15r**

Selon le mode opératoire général, au départ de **13d** (5,58 g, 20 mmol) et **14j** (6,00 g, 60 mmol). La chromatographie sur colonne de gel de silice (60-75% dichlorométhane/cyclohexane) fournit trois fraction : (i) fraction 1 contient l'adduit minoritaire **15rm** ($R_f = 0,35$ DCM) (1,36 g mg, 18%). (ii) fraction 2 contient les deux adduits **15rm** & **15rM** (0,29 g, 17%). (iii) fraction 3 contient l'adduit majoritaire ($R_f = 0,30$ DCM (4,55 g, 60%).

Propriétés physiques de l'adduit minoritaire (moins polaire) 15rm :

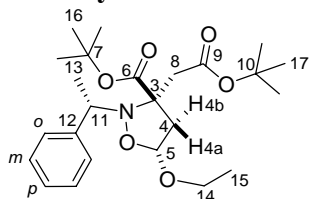
Huile incolore. $[\alpha]_D -135.0$ (CHCl₃, c 1.85). **IR** (film) : $\nu = 1740$ (C=O) cm⁻¹. **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.39-7.23 (m, 5H, H-Ar), 5.49 (dd, ³ $J_{5-4a} = 6.8$ Hz, ³ $J_{5-4b} = 3.8$ Hz, 1H, H-5), 3.81 (q, ³ $J_{11-13} = 6.3$ Hz, 1H, H-11), 3.73 (s, 3H, H-7), 3.51 (s, 3H, H-10), 3.26 (dd, ² $J_{4a-4b} = 13.4$ Hz, ³ $J_{5-4a} = 6.8$ Hz, 1H, H-4a), 2.31 (d, ² $J_{8a-8b} = 16.9$ Hz, 1H, H-8a), 2.23 (d, ² $J_{8a-8b} = 16.9$ Hz, 1H, H-8b), 2.06 (dd, $J =$ ² $J_{4a-4b} = 13.4$ Hz, ³ $J_{5-4b} = 3.8$ Hz, 1H, H-4b), 1.41 (d, ³ $J_{11-13} = 6.3$ Hz, 3H, H-13), 1.29 (s, 9H, H-15).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ 171.1 & 170.1 (C-6 & C-9), 142.6 (C-12), 128.07 & 128.05 (C-*o* & C-*m*), 127.5 (C-*p*), 94.6 (C-5), 74.6 (C-14), 71.0 (C-3), 62.0 (C-11), 51.9 & 51.5 (C-7 & C-10), 47.9 (C-4), 40.5 (C-8), 28.9 (C-15), 23.6 (C-13). **SMHR** (CI+NH₃) calc. C₂₀H₃₀NO₆ [M + H⁺] : 380.2073. Tr. : 380.2077.

Propriétés physiques de l'adduit majoritaire (plus polaire) 15rM :

Huile incolore. $[\alpha]_D -179.7$ (CHCl₃, c 2.02). **IR** (film) : $\nu = 1739$ (C=O) cm⁻¹. **RMN** ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.38-7.17 (m, 5H, H-Ar), 5.42 (dd, ³ $J_{5-4a} = 6.6$ Hz, ³ $J_{5-4b} = 3.8$ Hz, 1H, H-5), 3.94 (q, ³ $J_{11-13} = 6.3$ Hz, 1H, H-13), 3.62 (s, 3H) & 3.60 (s, 3H) (H-7 & H-10), 3.26 (dd, ² $J_{4a-4b} = 13.6$ Hz, ³ $J_{5-4a} = 6.6$ Hz, 1H, H-4a), 3.12 (d, ² $J_{8a-8b} = 16.4$ Hz, 1H, H-8a), 2.97 (d, ² $J_{8a-8b} = 16.4$ Hz, 1H, H-8b), 2.23 (dd, ² $J_{4a-4b} = 13.6$ Hz, ³ $J_{5-4b} = 3.5$ Hz, 1H, H-4b), 1.48 (d, ³ $J_{11-13} = 6.5$ Hz, 3H, H-13), 1.11 (s, 9H, H-15).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ 171.3 & 170.9 (C-6 & C-9), 144.1 (C-12), 128.0 & 127.2 (C-*o* & C-*m*), 126.8 (C-*p*), 96.0 (C-5), 74.6 (C-14), 70.6 (C-3), 62.8 (C-11), 52.8 & 51.7 (C-7 & C-10), 47.0 (C-4), 39.6 (C-8), 28.5 (C-15), 23.1 (C-13). **SMHR** (CI+NH₃) calc. C₂₀H₃₀NO₆ [M + H⁺] : 380.2073. Tr. : 380.2073.

(3*S,5*R**)-3-(2-*tert*-Butoxy-2-oxoéthyl)-5-éthoxy-2-(*S*)-1-phényléthyl)isoxazolidine-3-carboxylate de *tert*-butyle 15s**

Selon le mode opératoire général, au départ de **13e** et **14i**. La chromatographie sur colonne de gel de silice (30-50% Et₂O dans le cyclohexane) fournit l'adduit **15s** sous la forme d'une huile jaune pâle (431 mg, 99%). **IR** (film) : $\nu = 1738$ (C=O) cm⁻¹.

Signaux RMN de l'adduit majoritaire :

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.38-7.17 (m, 5H, H-Ar), 5.02 (dd, ³J_{5-4a} = 6.6 Hz, ³J_{5-4b} = 3.0 Hz, 1H, H-5), 4.00 (q, ³J₁₁₋₁₃ = 6.6 Hz, 1H, H-11), 3.44 (dq, ²J_{14a-14b} = 9.6 Hz, ³J₁₄₋₁₅ = 7.1 Hz, 1H, H-14a), 3.37 (dd, ²J_{4a-4b} = 13.6 Hz, ³J_{5-4a} = 6.6 Hz, 1H, H-4a), 3.27 (dq, ²J_{14a-14b} = 9.6 Hz, ³J₁₄₋₁₅ = 7.1 Hz, 1H, H-14b), 3.09 (d, ²J_{8a-8b} = 16.2 Hz, 1H, H-8a), 2.67 (d, ²J_{8a-8b} = 16.2 Hz, 1H, H-8b), 2.19 (dd, ²J_{4a-4b} = 13.6 Hz, ³J_{5-4b} = 3.0 Hz, 1H, H-4b), 1.53 (s, 9H, H-16), 1.45 (d, ³J₁₁₋₁₃ = 6.6 Hz, 3H, H-13), 1.42 (s, 9H, H-17), 1.10 (t, ³J₁₄₋₁₅ = 7.1 Hz, 3H, H-15).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ 169.8 & 169.5 (C-6 & C-9), 145.9 (C-12), 128.0 & 127.3 (C-*o* & C-*m*), 126.3 (C-*p*), 100.6 (C-5), 81.9 & 81.1 (C-7 & C-10), 71.4 (C-3), 63.6 (C-14), 63.0 (C-11), 47.1 (C-4), 42.3 (C-8), 28.1 & 28.0 (C-16 & C-17), 22.7 (C-13), 14.9 (C-15).

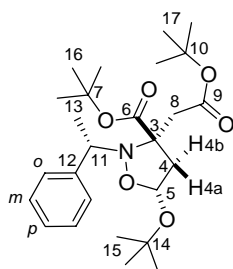
Signaux RMN de l'adduit minoritaire :

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.42-7.22 (m, 5H, H-Ar), 5.16 (dd, ³J_{5-4a} = 6.6 Hz, ³J_{5-4b} = 3.3 Hz, 1H, H-5), 4.00 (q, ³J₁₁₋₁₃ = 6.6 Hz, 1H, H-11), 3.83 (dq, ²J_{14a-14b} = 9.9 Hz, ³J₁₄₋₁₅ = 7.1 Hz, 1H, H-14a), 3.55 (dq, ²J_{14a-14b} = 9.9 Hz, ³J₁₄₋₁₅ = 7.1 Hz, 1H, H-14b), 3.27 (dd, ²J_{4a-4b} = 13.6 Hz, ³J_{5-4a} = 6.6 Hz, 1H, H-4a), 2.15 (d, ²J_{8a-8b} = 16.7 Hz, 1H, H-8a), 2.09 (d, ²J_{8a-8b} = 16.7 Hz, 1H, H-8b), 2.05 (dd, ²J_{4a-4b} = 13.6 Hz, ³J_{5-4b} = 3.3 Hz, 1H, H-4b), 1.53 (s, 9H, H-16), 1.32 (s, 9H, H-17), 1.43 (d, ³J₁₁₋₁₃ = 6.6 Hz, 3H, H-13), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H-15).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ 169.7 & 169.5 (C-6 & C-9), 143.1 (C-12), 127.9 & 127.3 (C-*o* & C-*m*), 126.5 (C-*p*), 99.7 (C-5), 81.9 & 80.6 (C-7 & C-10), 71.6 (C-3), 63.7 (C-11), 61.2 (C-14), 47.5 (C-4), 42.0 (C-8), 28.1 & 27.9 (C-16 & C-17), 23.3 (C-13), 15.3 (C-15).

SMHR (CI+NH₃) calc. C₁₈H₂₅NO₆ [M + H⁺] : 436.2699. Tr. : 436.2703.

(3*S,5*R**)-5-*tert*-Butoxy-3-(2-*tert*-butoxy-2-oxoéthyl)-2-(*S*)-1-phényléthyl)isoxazolidine-3-carboxylate de *tert*-butyle **15t****



Selon le mode opératoire général, au départ de **13e** et **14j**. La chromatographie sur colonne de gel de silice (30-50% Et₂O dans cyclohexane) fournit l'adduit **15t** sous la forme d'une huile jaune pâle (449 mg, 97%). **IR** (film) : $\nu = 1736$ (C=O) cm⁻¹.

Signaux RMN de l'adduit majoritaire :

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.30-7.07 (m, 5H, H-Ar), 5.25 (dd, ³J_{5-4a} = 6.6 Hz, ³J_{5-4b} = 3.8 Hz, 1H, H-5), 3.87 (q, ³J₁₁₋₁₃ = 6.5 Hz, 1H, H-11), 3.21 (dd, ²J_{4a-4b} = 13.4 Hz, ³J_{5-4a} = 6.6 Hz, 1H, H-4a), 2.98 (d, ²J_{8a-8b} = 16.2 Hz, 1H, H-8a), 2.59 (d, ²J_{8a-8b} = 16.2 Hz, 1H, H-8b), 2.04 (dd, ²J_{4a-4b} = 13.4 Hz,

$^3J_{5-4b} = 3.8$, Hz, 1H, H-4b), 1.45 (s, 9H, H-16), 1.40 (d, $^3J_{11-13} = 6.5$ Hz, 3H, H-13), 1.35 (s, 9H, H-17), 0.94 (s, 9H, H-15).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) : δ 169.9 & 169.7 (C-6 & C-10), 145.8 (C-12), 128.0 & 127.9 (C-*o* & C-*m*), 126.8 (C-*p*), 95.8 (C-5), 81.7 & 81.0 (C-7 & C-10), 74.3 (C-14), 71.8 (C-3), 63.2 (C-11), 47.5 (C-4), 42.0 (C-8), 28.5 & 28.1 & 28.0 (C-15 & C-16 & C-17), 22.4 (C-13).

Signaux RMN de l'adduit minoritaire :

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.35-7.14 (m, 5H, H-Ar), 5.38 (dd, $^3J_{5-4a} = 6.8$ Hz, $^3J_{5-4b} = 4.0$ Hz, 1H, H-5), 3.87 (q, $^3J_{11-13} = 6.4$ Hz, 1H, H-11), 3.15 (dd, $^2J_{4a-4b} = 13.4$ Hz, $^3J_{5-4a} = 6.8$ Hz, 1H, H-4a), 2.05 (d, $^2J_{8a-8b} = 16.7$ Hz, 1H, H-8a), 2.03 (d, $^2J_{8a-8b} = 16.7$ Hz, 1H, H-8b), 1.94 (dd, $^2J_{4a-4b} = 13.4$ Hz, $^3J_{5-4b} = 4.0$ Hz, 1H, H-4b), 1.45 (s, 9H, H-16), 1.34 (d, $^3J_{11-13} = 6.4$ Hz, 3H, H-13), 1.25 (s, 9H, H-17), 1.21 (s, 9H, H-15).

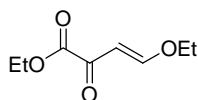
RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) : δ 169.8 & 169.6 (C-6 & C-9), 143.3 (C-12), 127.9 & 127.2 (C-*o* & C-*m*), 126.5 (C-*p*), 94.5 (C-5), 81.7 & 81.5 (C-7 & C-10), 74.3 (C-14), 71.7 (C-3), 61.3 (C-11), 48.4 (C-4), 41.8 (C-8), 29.0 & 28.1 & 27.9 (C-15 & C-16 & C-17), 23.8 (C-13).

SMHR (CI+ NH_3) calc. $C_{18}H_{25}NO_6$ [$M + H^+$] : 464.3012. Tr. : 464.3024.

3. Nitroène aspartique soufrée 13c

3.1. Synthèse de la nitroène aspartique soufrée

3.1.1. (*E*)-Éthoxy-2-oxobut-3-énoate d'éthyle²⁵⁷ **16a**



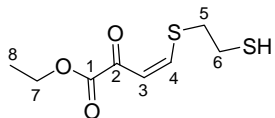
A 0 °C (bain de glace), l'éthyl vinyl éther (26,0 g ; 360 mmol) est ajouté sous argon avec agitation au chlorooxoacétate d'éthyle (20 mL, 180 mmol) pendant 40 min. Deux heures après la fin de l'addition, le bain de glace est enlevé. L'agitation est maintenue pendant 15 h. Le mélange réactionnel est distillé sous pression réduite (90 °C, 0.01 mmHg) pour conduire au produit attendu sous la forme d'une huile jaune pâle (29,7 g, 96%).

3.1.2. 3-(1,3-Dithiolan-2-yl)-2-oxopropanoate d'éthyle **16c**

A TA, à une solution d'(*E*)-éthoxy-2-oxobut-3-énoate d'éthyle (17,2 g, 100 mmol) et d'acide p-toluènesulfonique monohydraté (950 mg, 5 mmol) dans le toluène (10 mL) est ajouté goutte-à-goutte 10,3 g d'éthane-1,2-dithiol sous une forte agitation. Les cristaux blancs précipitent juste après 5 min de contact (les analyses de **RMN** et de **SMHR** de ce produit, après filtration et lavage avec du toluène froid, montrent qu'il s'agit d'un produit intermédiaire (*Z*)-4-(2-mercaptoéthylthio)-2-oxobut-3-énoate d'éthyle). Le mélange réactionnel est chauffé à 50 °C pendant 3 h puis refroidi à TA et dilué avec 100 mL de CH_2Cl_2 . La phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de $NaHCO_3$ (20 mL), séchée ($MgSO_4$) puis évaporé pour conduire à une huile jaune foncée (21,5 g, 98%) qui est

engagée dans l'étape suivante sans aucune purification supplémentaire. Un échantillon analytique sous la forme d'une huile jaune pâle est obtenu par distillation au kugelrohr (130 °C ; 0,01 mmHg).

(Z)-4-(2-Mercaptoéthylthio)-2-oxobut-3-énoate d'éthyle 16b

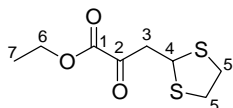


Cristaux incolores. $P_f = 96$ °C (décomposition). **IR** (film) : $\nu = 1724, 1069$ cm^{-1} . **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 5.78 (d, $^3J_{3-4} = 10.4$ Hz, 1H, H-4), 5.58 (d, $^3J_{3-4} = 10.4$ Hz, 1H, H-3), 4.29 (q, $^3J_{7-8} = 7.1$ Hz, 2H, H-7), 3.44-3.23 (m, 4H, H-5 & H-6), 1.34 (t, $^3J_{7-8} = 7.1$ Hz, 3H, H-8).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 191.4 (C-2), 164.9 (C-1), 139.0 (C-4), 113.3 (C-3), 62.4 (C-7), 45.6 (C-5), 39.4 (C-6), 14.0 (C-8).

SMHR (CI+ NH_3) calc. $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_3\text{S}_2$ [$\text{M} + \text{H}^+$] : 221.0306. Tr. : 221.0314.

3-(1,3-Dithiolan-2-yl)-2-oxopropanoate d'éthyle 16c



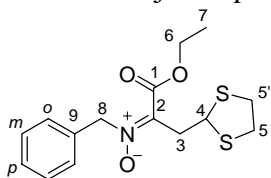
Huile jaune pâle. **IR** (film) : $\nu = 1723, 1068$ cm^{-1} . **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 4.86 (t, $^3J_{3-4} = 7.1$ Hz, 1H, H-4), 4.35 (q, $^3J_{7-8} = 7.1$ Hz, 2H, H-6), 3.43 (d, $^3J_{3-4} = 7.1$ Hz, 2H, H-3), 3.28-3.22 (m, 4H, H-5), 1.37 (t, $^3J_{7-8} = 7.1$ Hz, 3H, H-7).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 191.2 (C-2), 159.9 (C-1), 62.4 (C-6), 49.6 (C-4), 45.9 (C-3), 38.3 (C-5), 13.7 (C-7).

SMHR (CI+ NH_3) calc. $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_3\text{S}_2$ [$\text{M} + \text{H}^+$] : 221.0306. Tr. : 221.0309.

Oxyde de (E)-N-(3-(1,3-Dithiolan-2-yl)-1-éthoxy-1-oxopropan-2-ylidène)(phényl)méthanamine 13c

Un mélange de $\text{BnNH}_2\cdot\text{HCl}$ (8,77g, 55 mmol), de **16c** et de $\text{NaOAc}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (8,16g, 60 mmol) dans 100 mL de méthanol est agité à TA pendant 16 h. Le méthanol est évaporé sous pression réduite. Le résidu semi-solide est repris dans 100 mL de CH_2Cl_2 et 50 mL d' H_2O sous forte agitation. La phase organique est séparée, lavée (20 mL d' H_2O \times 3), séchée (MgSO_4) puis évaporée sous pression réduite. Le résidu huileux est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (~300 g de gel de silice, éluant CH_2Cl_2 , $R_f = 0,52$) pour conduire à la nitrone attendue (15,4 g, 95%) sous la forme d'une huile jaune pâle.

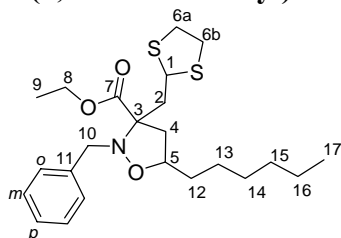


Huile jaune pâle. **IR** (film) : $\nu = 1707, 1169, 1109 \text{ cm}^{-1}$. **RMN** ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.47-7.45 (m, 5H, H-Ar), 5.70 (s, 2H, H-8), 5.06 (t, $^3J_{3-4} = 7.6 \text{ Hz}$, 1H, H-4), 4.30 (q, $^3J_{6-7} = 7.1 \text{ Hz}$, 2H, H-6), 3.29-3.18 (m, 6H, H-5 & H-3), 1.33 (t, $^3J_{6-7} = 7.1 \text{ Hz}$, 3H, H-7).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 162.0 (C-1), 138.8 (C-9), 133.8 (C-2), 128.6 & 128.4 (C-*o* & C-*m*), 128.3 (C-*p*), 67.6 (C-4), 61.8 (C-6), 48.0 (C-3), 38.2 & 38.0 (C-5 & C-5'), 14.0 (C-7). **SMHR** (CI+ NH_3) calc. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{S}_2$ [$\text{M} + \text{H}^+$] : 326.0885. Tr. : 326.0889.

3.2. Adduits issus des nitronne aspartique soufrée 13c et dipolarophiles achiraux 14a,c-1

3-(1,3-Dithiolan-2-yl)méthyl)-2-benzyl-5-hexylisoxazolidine-3-carboxylate d'éthyle **17a**



Selon le mode opératoire général, au départ de **13c** et **14a**. La chromatographie sur colonne de gel de silice (30-50% Et_2O dans le cyclohexane) fournit l'adduit **17a** sous la forme d'une huile incolore (415 mg, 95%). **IR** (film) : $\nu = 1736 \text{ (C=O)} \text{ cm}^{-1}$.

Signaux RMN de l'adduit majoritaire :

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.40-7.16 (m, 5H, H-Ar), 4.57 (t, $^3J_{1-2} = 6.8 \text{ Hz}$, 1H, H-1), 4.25 (q, $^3J_{8-9} = 7.1 \text{ Hz}$, 2H, H-8), 4.15-4.08 (m, 1H, H-5), 4.05 (d, $^2J_{10a-10b} = 14.7 \text{ Hz}$, 1H, H-11a), 3.74 (d, $^2J_{10a-10b} = 14.7 \text{ Hz}$, 1H, H-11b), 3.32-3.15 (m, 4H, H-6a & H-6b), 3.29 (dd, $^2J_{4a-4b} = 12.1 \text{ Hz}$, $^3J_{4a-5} = 8.3 \text{ Hz}$, 1H, H-4a), 2.62 (dd, $^2J_{2a-2b} = 14.4 \text{ Hz}$, $^3J_{1-2a} = 7.1 \text{ Hz}$, 1H, H-2a), 2.26 (dd, $^2J_{2a-2b} = 14.4 \text{ Hz}$, $^3J_{1-2b} = 6.6 \text{ Hz}$, 1H, H-2b), 1.98 (dd, $^2J_{4a-4b} = 12.1 \text{ Hz}$, $^3J_{4b-5} = 5.8 \text{ Hz}$, 1H, H-4b), 1.72-1.63 (m, 1H, H-12a), 1.49-1.39 (m, 1H, H-12b), 1.33 (t, $^3J_{8-9} = 7.1 \text{ Hz}$, 3H, H-9), 1.31-1.20 (m, 8H, H-13 & H-14 & H-15 & H-16), 0.86 (t, $^3J_{16-17} = 7.1 \text{ Hz}$, 3H, H-17).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 170.9 (C-7), 138.4 (C-11), 128.1 & 128.0 (C-*o* & C-*m*), 126.7 (C-*p*), 76.7 (C-5), 72.9 (C-3), 61.2 (C-8), 55.3 (C-10), 49.4 (C-1), 43.1 (C-4), 42.6 (C-2), 38.8 & 38.4 (C-6a & C-6b), 36.0 (C-12), 31.7 & 29.1 & 26.0 & 22.5 (C-13 & C-14 & C-15 & C-16), 14.3 (C-9), 14.0 (C-17).

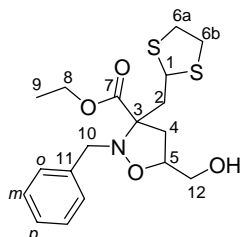
Signaux RMN remarquables de l'adduit minoritaire :

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.40-7.16 (m, 5H, H-Ar), 4.16 (t, $^3J_{1-2} = 6.3 \text{ Hz}$, 1H, H-1), 4.00 (d, $^3J_{8-9} = 14.4 \text{ Hz}$, 1H, H-11a), 3.72 (d, $^3J_{8-9} = 14.4 \text{ Hz}$, 1H, H-11b), 3.32-3.15 (m, 4H, H-6a & H-6b), 2.57 (dd, $^2J_{2a-2b} = 14.4 \text{ Hz}$, $^3J_{1-2a} = 6.3 \text{ Hz}$, 1H, H-2a), 2.51 (dd, $^2J_{4a-4b} = 12.4 \text{ Hz}$, $^3J_{4a-5} = 8.1 \text{ Hz}$, 1H, H-4b), 1.72-1.63 (m, 1H, H-12a), 1.49-1.39 (m, 1H, H-12b), 1.33 (t, $^3J_{8-9} = 7.1 \text{ Hz}$, 3H, H-9), 1.31-1.20 (m, 8H, H-13 & H-14 & H-15 & H-16), (t, $^3J_{16-17} = 7.1 \text{ Hz}$, 3H, H-17).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 171.5 (C-7), 138.1 (C-11), 129.0 & 128.1 (C-*o* & C-*m*), 126.7 (C-*p*), 72.6 (C-3), 61.2 (C-8), 55.4 (C-10), 49.2 (C-1), 42.9 (C-4), 42.6 (C-2), 38.8 & 38.5 (C-6a & C-6b), 31.7 & 29.1 & 26.2 & 22.5 (C-13 & C-14 & C-15 & C-16), 14.3 (C-9), 14.0 (C-17).

SMHR (CI+ NH_3) calc. $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NO}_4\text{S}_2$ [$\text{M} + \text{H}^+$] : 438.2137. Tr. : 438.2129.

3-(1,3-Dithiolan-2-yl)méthyl)-2-benzyl-5-(hydroxyméthyl)isoxazolidine-3-carboxylate d'éthyle
17b



Selon le mode opératoire général, au départ de **13c** et **14c**. La chromatographie sur colonne de gel de silice (30-50% Et_2O dans le cyclohexane) fournit l'adduit **17b** sous la forme d'une huile incolore (356 mg, 93%). **IR** (film) : $\nu = 3320$ (O-H), 1736 (C=O) cm^{-1} .

Signaux RMN de l'adduit majoritaire :

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.37-7.22 (m, 5H, H-Ar), 4.59 (t, $^3J_{1-2} = 6.8$ Hz, 1H, H-1), 4.29 (q, $^3J_{8-9} = 7.1$ Hz, 2H, H-8), 4.29-4.23 (m, 1H, H-5), 4.00 (d, $^2J_{10a-10b} = 14.4$ Hz, 1H, H-10a), 3.60 (d, $^2J_{10a-10b} = 14.4$ Hz, 1H, H-10b), 3.62-3.52 (m, 2H, H-12), 3.35-3.15 (m, 4H, H-6a & H-6b), 2.96 (dd, $^2J_{4a-4b} = 12.4$ Hz, $^3J_{4a-5} = 8.3$ Hz, 1H, H-4a), 2.63 (dd, $^2J_{2a-2b} = 14.1$ Hz, $^3J_{1-2a} = 6.8$ Hz, 1H, H-2a), 2.25 (dd, $^2J_{2a-2b} = 14.1$ Hz, $^3J_{1-2b} = 6.8$ Hz, 1H, H-2b), 2.19 (dd, $^2J_{4a-4b} = 12.4$ Hz, $^3J_{4b-5} = 5.8$ Hz, 1H, H-4b), 1.35 (t, $^3J_{8-9} = 7.1$ Hz, 3H, H-9).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 170.3 (C-7), 138.0 (C-11), 128.2 & 128.0 (C-*o* & C-*m*), 127.1 (C-*p*), 76.3 (C-3), 72.7 (C-5), 65.3 (C-12), 61.4 (C-8), 55.6 (C-10), 49.4 (C-1), 42.6 (C-2), 38.9 & 38.3 (C-6a & C-6b), 37.9 (C-4), 14.3 (C-9).

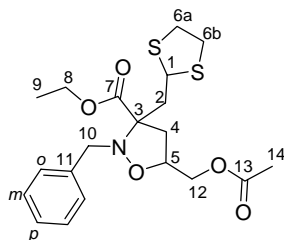
Signaux RMN remarquables de l'adduit minoritaire :

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.37-7.22 (m, 5H, H-Ar), 4.63 (t, $^3J_{1-2} = 6.8$ Hz, 1H, H-1), 4.28 (q, $^3J_{8-9} = 7.1$ Hz, 2H, H-8), 4.23-4.17 (m, 1H, H-5), 4.11 (d, $^2J_{10a-10b} = 14.7$ Hz, 1H, H-10a), 3.78 (d, $^2J_{10a-10b} = 14.7$ Hz, 1H, H-10b), 3.80-3.78 (m, 1H, H-12), 3.35-3.05 (m, 4H, H-6a & H-6b), 2.78 (dd, $^2J_{4a-4b} = 12.9$ Hz, $^3J_{4a-5} = 6.6$ Hz, 1H, H-4a), 2.62 (dd, $^2J_{2a-2b} = 14.4$ Hz, $^3J_{1-2a} = 6.8$ Hz, 1H, H-2a), 2.53 (dd, $^2J_{4a-4b} = 12.9$, $^3J_{4b-5} = 6.8$ Hz, 1H, H-4b), 2.38 (dd, $^2J_{2a-2b} = 14.4$ Hz, $^3J_{1-2b} = 6.8$ Hz, 1H, H-2b), 1.36 (t, $^3J_{8-9} = 7.1$ Hz, 3H, H-9).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 171.5 (C-7), 137.7 (C-11), 128.3 & 128.2 (C-*o* & C-*m*), 127.1 (C-*p*), 77.2 (C-3), 72.4 (C-5), 62.6 (C-12), 61.6 (C-8), 55.3 (C-10), 49.0 (C-1), 42.4 (C-2), 38.5 & 38.3 (C-6a & C-6b), 37.7 (C-4), 14.2 (C-9).

SMHR (CI+ NH_3) calc. $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NO}_4\text{S}_2$ [$\text{M} + \text{H}^+$] : 384.1303. Tr. : 384.1309.

3-(1,3-Dithiolan-2-yl)méthyl)-5-(acétoxyméthyl)-2-benzylisoxazolidine-3-carboxylate d'éthyle
17c



Selon le mode opératoire général, au départ de **13c** et **14d**. La chromatographie sur colonne de gel de silice (30-50% Et₂O/cyclohexane) fournit l'adduit **17c** sous la forme huileuse incolore (404 mg, 95%).

IR (film) : $\nu = 1731$ (C=O), 1229, 1029 cm⁻¹.

Signaux RMN de l'adduit majoritaire :

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.37-7.20 (m, 5H, H-Ar), 4.55 (t, ³J₁₋₂ = 6.8 Hz, 1H, H-1), 4.41-4.35 (m, 1H, H-5), 4.27 (q, ³J₈₋₉ = 7.1 Hz, 2H, H-8), 4.15 (dd, ²J_{12a-12b} = 11.6 Hz, ²J_{12a-5} = 7.6 Hz, 1H, H-12a), 4.11 (d, ²J_{10a-10b} = 14.9 Hz, 1H, H-10a), 4.04 (dd, ²J_{12a-12b} = 11.6 Hz, ²J_{12b-5} = 4.0 Hz, 1H, H-12b), 3.70 (d, ²J_{10a-10b} = 14.9 Hz, 1H, H-10b), 3.32-3.15 (m, 4H, H-6a & H-6b), 3.01 (dd, ²J_{4a-4b} = 12.4 Hz, ³J_{4a-5} = 8.3 Hz, 1H, H-4a), 2.61 (dd, ²J_{2a-2b} = 14.4 Hz, ³J_{1-2a} = 6.8 Hz, 1H, H-2a), 2.22 (dd, ²J_{2a-2b} = 14.4 Hz, ³J_{1-2b} = 6.8 Hz, 1H, H-2b), 2.06 (dd, ²J_{4a-4b} = 12.4 Hz, ³J_{4b-5} = 6.1 Hz, 1H, H-4b), 2.01 (s, 3H, H-14), 1.34 (t, ³J₈₋₉ = 7.1 Hz, 3H, H-9).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ 170.9 & 170.7 (C-7 & C-13), 137.8 (C-11), 128.1 & 127.8 (C-o & C-m), 126.9 (C-p), 73.6 (C-12), 72.3 (C-5), 65.9 (C-12), 61.4 (C-8), 55.1 (C-10), 49.2 (C-1), 42.6 (C-2), 39.3 (C-4), 38.8 & 38.4 (C-6a & C-6b), 20.8 (C-14), 14.3 (C-9).

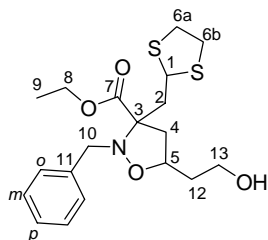
Signaux RMN de l'adduit minoritaire :

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.37-7.20 (m, 5H, H-Ar), 4.58 (t, ³J₁₋₂ = 6.8 Hz, 1H, H-1), 4.27 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H-8), 4.30-4.25 (m, 2H, H-12a & H-5), 4.20 (dd, ²J_{12a-12b} = 11.1 Hz, ³J_{12b-5} = 7.3 Hz, 1H, H-12b), 4.02 (d, ²J_{10a-10b} = 14.7 Hz, 1H, H-10a), 3.80 (d, ²J_{10a-10b} = 14.7 Hz, 1H, H-10b), 3.32-3.15 (m, 4H, H-6a & H-6b), 2.68-2.53 (m, H-4a & H-4b & H-2a), 2.31 (dd, ²J_{2a-2b} = 14.4 Hz, ³J_{1-2a} = 6.8 Hz, 1H, H-2b), 2.04 (s, 3H, H-14), 1.35 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-9).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ 170.7 & 170.3 (C-7 & C-13), 137.8 (C-11), 128.3 & 128.1 (C-o & C-m), 127.0 (C-p), 73.9 (C-12), 72.3 (C-5), 64.9 (C-12), 61.5 (C-8), 55.4 (C-10), 49.1 (C-1), 38.9 & 38.8 & 38.5 (C-6a & C-6b & C-4), 20.8 (C-14), 14.2 (C-9).

SMHR (CI+NH₃) calc. C₂₀H₂₈NO₅S₂ [M + H⁺] : 426.1409. Tr. : 426.1309.

3-((1,3-Dithiolan-2-yl)méthyl)-2-benzyl-5-(2-hydroxyéthyl)isoxazolidine-3-carboxylate d'éthyle **17d**



Selon le mode opératoire général, au départ de **13c** et **14e**. La chromatographie sur colonne de gel de silice (30-50% Et₂O/cyclohexane) fournit l'adduit **17d** sous la forme d'une huile incolore (368 mg, 93%).

IR (film) : $\nu = 3472$ (O-H), 1716, 1182, 1027 cm⁻¹.

Signaux RMN de l'adduit majoritaire :

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.40-7.16 (m, 5H, H-Ar), 4.58 (t, ³J₁₋₂ = 6.8 Hz, 1H, H-1), 4.28 (q, ³J₈₋₉ = 7.1 Hz, 2H, H-8), 4.39-4.31 (m, 1H, H-5), 4.08 (d, ²J_{10a-10b} = 14.1 Hz, 1H, H-10a), 3.62 (d, ²J_{10a-10b} = 14.1 Hz, 1H, H-10b), 3.63-3.57 (m, 2H, H-13), 3.34-3.15 (m, 4H, H-6a & H-6b), 3.05 (dd, ²J_{4a-4b} = 12.4 Hz, ³J_{4b-5} = 8.1 Hz, 1H, H-4a), 2.66 (dd, ²J_{2a-2b} = 14.1 Hz, ³J_{1-2a} = 6.8 Hz, 1H, H-2a), 2.27 (dd, ²J_{2a-2b} = 14.1 Hz, ³J_{1-2b} = 6.8 Hz, 1H, H-2b), 2.10 (dd, ²J_{4a-4b} = 12.4 Hz, ³J_{4b-5} = 6.3 Hz, 1H, H-4b), 1.86 (pic large, 1H, HO), 1.88-1.80 (m, 1H, H-12a), 1.74-1.67 (m, 1H, H-12b), 1.35 (t, ³J₈₋₉ = 7.1 Hz, 3H, H-9).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ 170.4 (C-7), 137.6 (C-11), 128.5 (C-o & C-m), 127.3 (C-p), 75.7 (C-5), 72.6 (C-3), 61.3 (C-8), 60.8 (C-13) 55.8 (C-10), 49.3 (C-1), 42.8 (C-4), 42.6 (C-2), 38.8 & 38.4 (C-6a & C-6b), 37.9 (C-12), 14.3 (C-9).

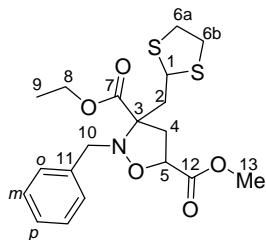
Signaux RMN de l'adduit minoritaire :

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.40-7.16 (m, 5H, H-Ar), 4.62 (dd, ³J_{1-2b} = 7.1 Hz, ³J_{1-2a} = 6.3 Hz, 1H, H-1), 4.28 (q, ³J₈₋₉ = 7.1 Hz, 2H, H-8), 4.25-4.18 (m, 1H, H-5), 4.00 (d, ²J_{10a-10b} = 14.4 Hz, 1H, H-10a), 3.73 (d, ²J_{10a-10b} = 14.4 Hz, 1H, H-10b), 3.73-3.65 (m, 2H, H-13), 3.34-3.15 (m, 4H, H-6a & H-6b), 2.65 (dd, ²J_{4a-4b} = 12.6 Hz, ³J_{5-4a} = 7.1 Hz, 1H, H-4a), 2.59 (dd, ²J_{2a-2b} = 14.7 Hz, ³J_{1-2a} = 6.3 Hz, 1H, H-4a), 2.57 (dd, ²J_{4a-4b} = 12.6 Hz, ³J_{5-2b} = 12.6, 8.3 Hz, 1H, H-4b), 2.36 (dd, ²J_{2a-2b} = 14.7 Hz, ³J_{1-2b} = 7.1 Hz, 1H, H-2b), 1.98-1.88 (m, 2H, H-12), 1.36 (t, ³J₈₋₉ = 7.1 Hz, 3H, H-19), 1.61 (br, 1H, HO).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ 170.4 (C-7), 137.6 (C-11), 128.5 & 128.3 (C-o & C-m), 127.3 (C-p), 75.3 (C-5), 72.5 (C-3), 61.4 (C-8), 60.4 (C-13) 55.6 (C-10), 49.1 (C-1), 42.6 (C-2), 41.7 (C-4), 38.8 & 38.5 (C-6a & C-6b), 35.7 (C-12), 14.3 (C-9).

SMHR (CI+NH₃) calc. C₂₁H₃₂NO₅ [M + H⁺] : 398.1460. Tr. : 398.1461.

3-((1,3-Dithiolan-2-yl)méthyl)-2-benzylisoxazolidine-3,5-dicarboxylate de 3-éthyl 5-méthyle **17e**



Selon le mode opératoire général, au départ de **13c** et **14f**. La chromatographie sur colonne de gel de silice (30-50% Et₂O/cyclohexane) fournit l'adduit **17e** sous la forme d'une huile incolore (362 mg, 88%).

IR (film) : $\nu = 1730$ (C=O) cm^{-1} .

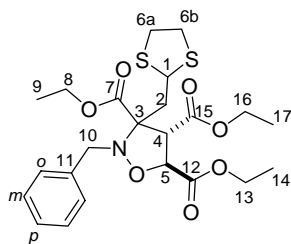
Signaux RMN de deux isomères :

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.45-7.21 (m, 5H, H-Ar), 4.57-4.53 (m, 1H, H-5), 4.35-4.20 (m, 2H, H-8), 4.15 (d, $^2J_{10a-10b} = 15.2$ Hz, 1H, H-10a) & 3.73 (d, $^2J_{10a-10b} = 15.2$ Hz, 1H, H-10b) du même isomère, 4.06 (d, $^2J_{10a-10b} = 14.7$ Hz, 1H, H-10a) & 3.90 (d, $^2J_{10a-10b} = 14.7$ Hz, 1H, H-10b) du même isomère, 3.72 (s, 3H, H-13)/3.74 (s, 3H, H-13), 3.32-3.16 (m, 4H, H-6a & H-6b), 3.28 (dd, $J = 12,6, 3.8$ Hz, 1H)/3.15 (dd, $J = 12,9, 5.3$ Hz, 1H), 2.78 (dd, $J = 12,9, 10.1$ Hz, 1H)/2.63 (dd, $J = 12.6, 6.1$ Hz, 1H), 2.62 (dd, $J = 14.4, 7.1$ Hz, 1H)/2.60 (dd, $J = 14.1, 7.1$ Hz, 1H), 2.26 (dd, $J = 6.8, 5.1$ Hz, 1H), 2.23 (dd, $J = 6.6, 4.8$ Hz, 1H), 1.35/1.30 (t, $^3J_{8-9} = 7.1$ Hz, 3H, H-9).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 172.7 & 170.9 & 170.0 & 169.9 (C-7 & C-12), 137.5 (C-11), 128.3 & 128.1 & 128.0 & 127.7 & 127.1 & 126.9 (C-*o,m,p*), 74.0 & 73.9 (C-5), 72.4 & 71.9 (C-3), 61.6 & 61.5 (C-8), 55.6 & 55.2 (C-10), 52.1 (C-13), 49.0 & 49.1 (C-1), 42.6 & 42.5 (C-4), 40.1 & 39.8 (C-2), 38.7 & 38.5 & 38.4 & 38.3 (C-6a & C-6b), 14.2 & 14.0 (C-9).

SMHR (CI+ NH_3) calc. $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{NO}_5$ [$\text{M} + \text{H}^+$] : 412.1252. Tr. : 412.1238.

(4*S,5*S**)-3-((1,3-Dithiolan-2-yl)méthyl)-2-benzylisoxazolidine-3,4,5-tricarboxylate de triéthyle**
17f



Selon le mode opératoire général, au départ de **13c** et **14g**. La chromatographie sur colonne de gel de silice (30-50% Et_2O /cyclohexane) fournit l'adduit **17f** sous la forme d'une huile incolore (457 mg, 92%).

IR (film) : $\nu = 1728$ (C=O), 1202 cm^{-1} .

Signaux RMN de l'adduit majoritaire :

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.43-7.22 (m, 1H, H-Ar), 4.98 (d, $^3J_{4-5} = 5.1$ Hz, 1H, H-5), 4.77 (dd, $^3J_{1-2b} = 6.7$ Hz, $^3J_{1-2a} = 5.7$ Hz, 1H, H-1), 4.50 (d, $^3J_{4-5} = 5.1$ Hz, 1H, H-4), 4.31-4.15 (m, 6H, H-8 & H-13 & H-16), 4.15 (d, $^2J_{10a-10b} = 15.4$ Hz, 1H, H-10a), 3.59 (d, $^2J_{10a-10b} = 15.4$ Hz, 1H, H-10b), 3.30-3.12 (m, 4H, H-6a & H-6b), 2.80 (dd, $^2J_{2a-2b} = 15.7$ Hz, $^3J_{1-2a} = 5.7$ Hz, 1H, H-2a), 2.64 (dd, $^2J_{2a-2b} = 15.7$ Hz, $^3J_{1-2b} = 6.7$ Hz, 1H, H-2b), 1.30 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H) & 1.27 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H) & 1.26 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H) (H-9 & H-14 & H-17).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 171.4 & 169.2 & 168.4 (C-7 & C-12 & C-15), 136.6 (C-11), 128.1 & 127.7 (C-*o* & C-*m*), 127.0 (C-*p*), 75.6 (C-5), 74.2 (C-3), 62.4 & 61.5 & 61.4 (C-8 & C-13 & C-16), 56.6 (C-4), 55.6 (C-10), 48.6 (C-1), 40.7 (C-4), 38.7 & 38.6 (C-6a & C-6b), 14.0 & 14.1 & 14.2 (C-9 & C-14 & C-17).

Signaux RMN de l'adduit minoritaire :

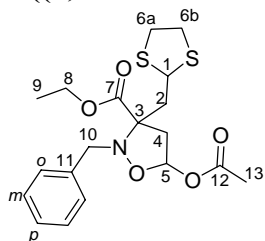
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.43-7.22 (m, 1H, H-Ar), 4.92 (d, $^3J_{4-5} = 7.2$ Hz, 1H, H-5), 4.84 (dd, $^3J_{1-2b} = 7.3$ Hz, $^3J_{1-2a} = 4.5$ Hz, 1H, H-1), 4.53 (d, $^3J_{4-5} = 7.2$ Hz, 1H, H-4), 4.31-4.15 (m, 8H, H-8 &

H-10 & H-13 & H-16), 3.30-3.12 (m, 4H, H-6a & H-6b), 2.54 (dd, $^2J_{2a-2b} = 15.2$ Hz, $^3J_{1-2a} = 4.5$ Hz, 1H, H-2a), 2.45 (dd, $^2J_{2a-2b} = 15.2$ Hz, $^3J_{1-2b} = 7.3$ Hz, 1H, H-2b), 1.32 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H) & 1.28 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H) & 1.24 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3H) (H-9 & H-14 & H-17).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 169.8 & 169.5 & 168.7 (C-7 & C-12 & C-15), 137.1 (C-11), 128.4 & 128.1 (C-*o* & C-*m*), 127.1 (C-*p*), 78.2 (C-5), 75.7 (C-3), 62.3 & 61.9 & 61.7 (C-8 & C-13 & C-16), 56.6 (C-4), 56.5 (C-10), 48.6 (C-1), 42.0 (C-2), 38.9 & 38.3 (C-6a & C-6b), 14.1 & 14.0 & 13.8 (C-9 & C-14 & C-17).

SMHR (CI+ NH_3) calc. $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{NO}_7\text{S}_2$ [$\text{M} + \text{H}^+$] : 498.1620. Tr. : 498.1608.

3-((1,3-Dithiolan-2-yl)méthyl)-5-acétoxy-2-benzylisoxazolidine-3-carboxylate d'éthyle **17g**



Selon le mode opératoire général, au départ de **13c** et **14h**. La chromatographie sur colonne de gel de silice (30-50% Et_2O /cyclohexane) fournit l'adduit **17g** sous la forme d'une huile incolore (370 mg, 90%).

IR (film) : $\nu = 1726$ (C=O), 1203, 1027 cm^{-1} .

Signaux RMN de l'adduit majoritaire :

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.38-7.21 (m, 5H, H-Ar), 6.32 (dd, $^3J_{4a-5} = 6.3$ Hz, $^3J_{4b-5} = 3.3$ Hz, 1H, H-5), 4.56 (t, $^3J_{1-2} = 7.1$ Hz, 1H, H-2), 4.29 (q, $^3J_{8-9} = 7.1$ Hz, 2H, H-8), 4.12 (d, $^2J_{10a-10b} = 15.2$ Hz, 1H, H-10a), 3.71 (d, $^2J_{10a-10b} = 15.2$ Hz, 1H, H-10b), 3.30 (dd, $^2J_{4a-4b} = 13.4$ Hz, $^3J_{4a-5} = 6.3$ Hz, 1H, H-4a), 3.34-3.16 (m, 4H, H-6a & H-6b), 2.61 (dd, $^2J_{2a-2b} = 14.1$ Hz, $^3J_{1-2a} = 7.1$ Hz, 1H, H-2a), 2.50 (dd, $^2J_{4a-4b} = 13.4$ Hz, $^3J_{4b-5} = 3.3$ Hz, 1H, H-4b), 2.29 (dd, $^2J_{2a-2b} = 14.1$ Hz, $^3J_{1-2b} = 7.1$ Hz, 1H, H-2b), 2.05 (s, 3H, H-13), 1.36 (t, $^3J_{8-9} = 7.1$ Hz, 3H, H-9).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 170.5 & 169.8 (C-12 & C-7), 137.3 (C-11), 128.1 & 128.0 (C-*o* & C-*m*), 127.0 (C-*p*), 95.0 (C-5), 73.9 (C-3), 61.6 (C-8), 55.5 (C-10), 49.0 (C-1), 43.7 (C-4), 42.5 (C-2), 38.5 & 38.4 (C-6a & C-6b), 21.2 (C-13), 14.2 (C-9).

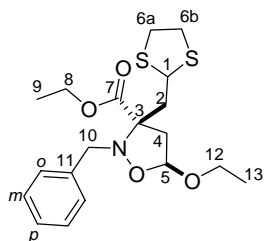
Signaux RMN de l'adduit minoritaire :

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.38-7.21 (m, 5H, H-Ar), 6.30 (dd, $^3J_{4b-5} = 6.6$ Hz, $^3J_{4a-5} = 3.3$ Hz, 1H, H-5), 4.57 (t, $^3J_{1-2} = 7.1$ Hz, 1H, H-1), 4.13-4.29 (m, 2H, H-8), 4.30 (d, $^2J_{10a-10b} = 14.4$ Hz, 1H, H-10), 4.04 (d, $^2J_{10a-10b} = 14.4$ Hz, 1H, H-10), 3.34-3.16 (m, 4H, H-6a & H-6b), 3.06 (dd, $^2J_{4a-4b} = 14.4$ Hz, $^3J_{4a-5} = 3.3$ Hz, 1H, H-4a), 2.95 (dd, $^2J_{4a-4b} = 14.4$ Hz, $^3J_{4b-5} = 6.6$ Hz, 1H, H-4b), 2.62 (dd, $^2J_{2a-2b} = 14.1$, $^3J_{1-2a} = 7.1$ Hz, 1H, H-2a), 2.41 (dd, $^2J_{2a-2b} = 14.1$, $^3J_{1-2b} = 7.1$ Hz, 1H, H-2b), 2.05 (s, 3H, H-13), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H-9).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 170.2 & 169.6 (C-7 & C-12), 137.5 (C-11), 128.7 & 128.3 (C-*o* & C-*m*), 126.9 (C-*p*), 95.6 (C-5), 72.8 (C-3), 62.0 (C-8), 56.0 (C-10), 48.7 (C-1), 46.1 (C-4), 42.3 (C-2), 38.7 & 38.5 (C-6a & C-6b), 21.2 (C-13), 13.9 (C-9).

SMHR (CI+ NH_3) calc. $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{NO}_5$ [$\text{M} + \text{H}^+$] : 412.1252. Tr. : 412.1242.

(3*R,5*S**)-3-((1,3-Dithiolan-2-yl)méthyl)-2-benzyl-5-éthoxyisoxazolidine-3-carboxylate d'éthyle 17h**



Selon le mode opératoire général, au départ de **13c** et **14i**. La chromatographie sur colonne de gel de silice (30-50% Et_2O /cyclohexane) fournit l'adduit **17h** sous la forme d'une huile incolore (361 mg, 91%).

IR (film) : $\nu = 1738$ (C=O) cm^{-1} .

Signaux RMN de l'adduit majoritaire :

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.42-7.20 (m, 1H, H-Ar), 5.15 (dd, $^3J_{4a-5} = 6.3$ Hz, $^3J_{4b-5} = 3.5$ Hz, 1H, H-5), 4.56 (t, $^3J_{1-2} = 6.8$ Hz, 1H, H-2), 4.27 (q, $^3J_{8-9} = 7.1$ Hz, 2H, H-8), 4.15 (d, $^2J_{10a-10b} = 14.9$ Hz, 1H, H-10a), 3.68 (d, $^2J_{10a-10b} = 14.9$ Hz, 1H, H-10b), 3.58 (dq, $^2J_{12a-12b} = 9.9$ Hz, $^3J_{12-13} = 7.1$ Hz, 1H, H-12a), 3.39 (dq, $^2J_{12a-12b} = 9.9$ Hz, $^3J_{12-13} = 7.1$ Hz, 1H, H-12b), 3.29-3.14 (m, 4H, H-6a & H-6b), 3.18 (dd, $^2J_{4a-4b} = 13.1$ Hz, $^3J_{4a-5} = 6.3$ Hz, 1H, H-4a), 2.60 (dd, $^2J_{2a-2b} = 14.1$ Hz, $^3J_{1-a2} = 6.8$ Hz, 1H, H-2a), 2.32 (dd, $^2J_{2a-2b} = 14.1$ Hz, $^3J_{1-2b} = 6.8$ Hz, 1H, H-2b), 2.32 (dd, $^2J_{4a-4b} = 13.1$, $^3J_{4b-5} = 3.5$ Hz, 1H, H-4b), 1.35 (t, $^3J_{8-9} = 7.1$ Hz, 3H, H-9), 1.12 (t, $^3J_{12-13} = 7.1$ Hz, 3H, H-13).

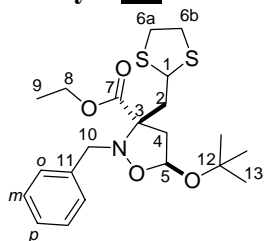
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 170.6 (C-7), 137.9 (C-11), 128.0 & 127.9 (C-*o* & C-*m*), 126.7 (C-*p*), 100.1 (C-5), 72.9 (C-3), 63.7 (C-12), 61.3 (C-8), 55.4 (C-10), 49.2 (C-1), 44.0 (C-4), 42.3 (C-2), 38.7 & 38.3 (C-6a & C-6b), 15.0 (C-13), 14.3 (C-9).

Signaux RMN caractéristiques de l'adduit minoritaire :

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 4.64 (dd, $^3J_{1-2a} = 7.1$ Hz, $^3J_{1-2b} = 5.8$ Hz, 1H, H-1), 4.06 (d, $^2J_{10a-10b} = 13.6$ Hz, 1H, H-10a), 2.98 (dd, $^2J_{4a-4b} = 14.0$ Hz, $^3J_{4a-5} = 3.5$ Hz, 1H, H-4a), 2.75 (dd, $^2J_{4a-4b} = 14.0$ Hz, $^3J_{4b-5} = 6.6$ Hz, 1H, H-4b), 2.58 (dd, $^2J_{2a-2b} = 14.4$ Hz, $^3J_{1-a2} = 7.1$ Hz, 1H, H-2a), 2.38 (dd, $^2J_{2a-2b} = 14.4$ Hz, $^3J_{1-2b} = 5.8$ Hz, 1H, H-2b), 1.29 (t, $^3J_{8-9} = 7.1$ Hz, 3H, H-9), 1.13 (t, $^3J_{12-13} = 7.1$ Hz, 3H, H-13).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 169.9 (C-7), 138.2 (C-11), 64.0 (C-12), 56.6 (C-8), 48.8 (C-1), 42.5 (C-2), 38.6 & 38.5 (C-6a & C-6b), 14.9 (C-13), 13.9 (C-9).

SMHR (CI+ NH_3) calc. $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NO}_4\text{S}_2$ [$\text{M} + \text{H}^+$] : 398.1460. Tr. : 398.1462.

(3*R,5*S**)-3-((1,3-Dithiolan-2-yl)méthyl)-2-benzyl-5-*tert*-butoxyisoxazolidine-3-carboxylate d'éthyle 17i**

Selon le mode opératoire général, au départ de **13c** et **14j**. La chromatographie sur colonne de gel de silice (30-50% Et₂O/cyclohexane) fournit l'adduit **17i** sous la forme d'une huile incolore (378 mg, 89%).

IR (film) : $\nu = 1725$ (C=O), 1094 cm^{-1} .

Signaux RMN de l'adduit majoritaire :

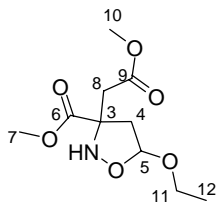
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.41-7.19 (m, 1H, H-Ar), 5.43 (dd, ³*J*_{4a-5} = 5.6 Hz, ³*J*_{4b-5} = 4.0 Hz, 1H, H-5), 4.55 (dd, ³*J*_{1-2a} = 7.1 Hz, ³*J*_{1-2b} = 6.8 Hz, 1H, H-1), 4.35-4.18 (m, 2H, H-8), 4.11 (d, ²*J*_{10a-10b} = 14.4 Hz, 1H, H-10a), 3.65 (d, ²*J*_{10a-10b} = 14.4 Hz, 1H, H-10b), 3.33-3.12 (m, 5H, 2H-6a & 2H-6b & H-4a), 2.62 (dd, ²*J*_{2a-2b} = 14.1 Hz, ³*J*_{1-2a} = 7.1 Hz, 1H, H-2a), 2.33 (dd, ²*J*_{2a-2b} = 14.1 Hz, ³*J*_{1-2b} = 6.8 Hz, 1H, H-2b), 2.25 (dd, ²*J*_{4a-4b} = 13.1, ³*J*_{4b-5} = 4.0 Hz, 1H, H-4b), 1.35 (t, ³*J*₈₋₉ = 7.1 Hz, 3H, H-9), 1.09 (s, 9H, H-13).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ 170.9 (C-7), 138.0 (C-11), 128.5 & 127.8 (C-*o* & C-*m*), 126.7 (C-*p*), 96.1 (C-5), 74.5 (C-3), 73.0 (C-12), 61.2 (C-8), 55.7 (C-10), 49.4 (C-1), 44.9 (C-4), 42.7 (C-2), 38.7 & 38.3 (C-6a & C-6b), 28.7 (C-13), 14.3 (C-9).

SMHR (CI+NH₃) calc. C₂₁H₃₂NO₄S₂ [M + H⁺] : 426.1773. Tr. : 426.1782.

4. Accès aux dérivés α -aminoacides α,α -disubstitués**4.1. Débenzylation par hydrogénéolyse****5-Éthoxy-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)isoxazolidine-3-carboxylate de méthyle rac-19a**

Sous argon, à un ballon de 25 ml contenant 5,00 g (14,8 mmol) de l'adduit **15i** dissous dans 10 ml de méthanol en présence d'1 g de Pd/C (10 %) est ajouté goutte-à-goutte 5 mL d'acide formique avec forte agitation. L'agitation continue à TA pendant 30 min suivie d'une addition supplémentaire d'acide formique (15 mL, goutte-à-goutte). Le mélange résultant est agité à TA pendant 16 h. Le méthanol et l'acide formique en excès sont évaporés sous pression réduite. Le résidu est repris dans 20 mL d'AcOEt et 100 mL d'une solution aqueuse saturée de NaHCO₃. La phase organique est séparée. La phase aqueuse est extraite avec AcOEt (50 mL \times 3). Les phases organiques réunies sont séchées (MgSO₄), concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur SiO₂ (éluant Et₂O : cyclohexane 1 : 1. *R_f* (Et₂O) = 0,50) pour conduire au produit attendu **19a** (3,32 g, 91%) sous la forme d'une huile jaune pâle.



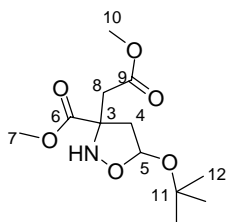
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 6.25 (pic large, 1H, NH), 5.28 (dd, $^3J_{5-4a} = 5.6$ Hz, $^3J_{5-4b} = 1.3$ Hz, 1H, H-5), 3.78 & 3.70 (s, 3H, H-10 & H-7), 3.78-3.71 (m, 1H, H-11a), 3.52-3.44 (m, 1H, H-11b), 3.07 (d, $^2J_{8a-8b} = 16.9$ Hz, 1H, H-8a), 2.98 (pic large, 1H, H-4a), 2.88 (d, $^2J_{8a-8b} = 16.9$ Hz, 1H, H-8b), 2.13 (d, $^2J_{4a-4b} = 13.6$ Hz, 1H, H-4b), 1.20 (t, $^3J_{12-11} = 7.1$ Hz, 1H, H-12).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 172.7 & 170.1 (C-6 & C-9), 104.5 (C-5), 67.1 (C-3), 63.5 (C-11), 52.9 & 52.0 (C-7 & C-10), 45.1 (C-4), 39.5 (C-8).

SMHR (CI+ NH_3) calc. $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NO}_6$ [$\text{M} + \text{H}^+$] : 248.1134. Tr. : 248.1139.

(-)-5-tert-Butoxy-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)isoxazolidine-3-carboxylate de méthyle (-)-19b

Selon le mode opératoire général de débenzylation appliqué pour l'adduit **15i**, au départ de 250 mg (0,65 mmol) d'adduit **15rM**. Le produit brut est purifié par chromatographie sur SiO_2 (éluant Et_2O : cyclohexane 1 : 1. R_f (Et_2O) = 0,50) pour conduire au produit attendu (152 mg, 85%) sous la forme d'une huile jaune pâle.



$[\alpha]_D^{23} = -126.4$ (c 0.82, chloroforme).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 6.17 (pic large, 1H, NH), 5.58 (d, $^3J_{5-4a} = 5.6$ Hz, 1H, H-5), 3.78 & 3.70 (s, 3H, H-10 & H-7), 3.09 (d, $^2J_{8a-8b} = 16.5$ Hz, 1H, H-8a), 2.98 (pic large, 1H, H-4a), 2.87 (d, $^2J_{8a-8b} = 16.9$ Hz, 1H, H-8b), 2.04 (d, $^2J_{4a-4b} = 13.6$ Hz, 1H, H-4b), 1.24 (s, 9H, H-12).

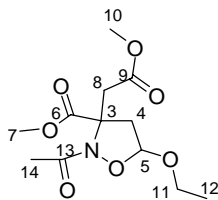
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 172.7 & 170.0 (C-6 & C-9), 99.8 (C-5), 75.0 (C-11), 67.2 (C-3), 52.6 & 51.8 (C-7 & C-10), 45.7 (C-4), 39.3 (C-8), 28.5 (C-12).

SMHR (CI+ NH_3) calc. $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{NO}_6$ [$\text{M} + \text{H}^+$] : 276.1447. Tr. : 276.1442.

4.2. N-Acétylation

rac-2-Acétyle-5-éthoxy-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)isoxazolidine-3-carboxylate de méthyle rac-20a

Une solution de **19a** (1,01 g, 4 mmol) dans Ac_2O (3 mL) est agitée à TA pendant 16 h. L'excès d' Ac_2O est éliminé sous pression réduite (au évaporateur rotatif à 40 °C, 10 mmHg puis au Kugelrohr à 50 °C, 0,01 mmHg) pour conduire à l'acétamide **20a** pur (1,16 g, 100%).



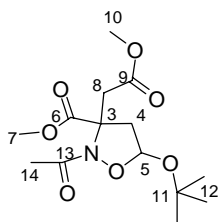
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 5.32 (d, $^3J_{5-4b} = 5.1$ Hz, 1H, H-5), 3.78 (m, 1H, H-11a), 3.75 & 3.71 (2s, 3H \times 2, H-10 & H-7), 3.59 (d, $^2J_{8a-8b} = 16.2$ Hz, 1H, H-8a), 3.57 (m, 1H, H-11b), 3.11 (dd, $^2J_{4a-4b} = 13.4$ Hz, 1H, H-4a), 2.90 (d, $^2J_{8a-8b} = 16.2$ Hz, 1H, H-8b), 2.86 (dd, $^2J_{4a-4b} = 13.4$ Hz, $^3J_{5-4b} = 5.1$ Hz, 1H, H-4b), 2.10 (s, 3H, H-14), 1.23 (t, $^3J_{11-12} = 7.1$ Hz, 3H, H-12).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 170.9 & 170.8 & 167.4 (C-6 & C-9 & C-13), 101.6 (C-5), 64.9 (C-3), 64.3 (C-11), 53.1 & 51.7 (C-7 & C-10), 44.8 (C-4), 37.8 (C-8). 21.4 (C-14), 15.0 (C-12).

SMHR (CI+ NH_3) calc. $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{NO}_7$ [$\text{M} + \text{H}^+$] : 290.1240. Tr. : 290.1242.

(-)-2-Acétyle-5-tert-butoxy-3-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)isoxazolidine-3-carboxylate de méthyle (-)-20b

Selon le mode opératoire général de N-acétylation appliqué pour l'isoxazolidine **19a**, au départ de 150 mg (0,55 mmol) d'isoxazolidine **19b**. Le produit N-acétylé est obtenu sous la forme d'une huile jaune pâle (175 mg ; ~100%).



$[\alpha]_D^{23} = -96.4$ (c 1.11, chloroforme).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : δ 5.63 (dd, $^3J_{5-4b} = 5.1$ Hz, $^3J_{5-4a} = 2.0$ Hz, 1H, H-5), 3.74 & 3.71 (2s, 3H \times 2, H-10 & H-7), 3.56 (d, $^2J_{8a-8b} = 16.2$ Hz, 1H, H-8a), 3.00 (dd, $^2J_{4a-4b} = 13.4$ Hz, $^3J_{5-4a} = 2.0$ Hz, 1H, H-4a), 2.91 (d, $^2J_{8a-8b} = 16.2$ Hz, 1H, H-8b), 2.08 (dd, $^2J_{4a-4b} = 13.4$ Hz, $^3J_{5-4b} = 5.1$ Hz, 1H, H-4b), 2.08 (s, 3H, H-14), 1.28 (s, 9H, H-12).

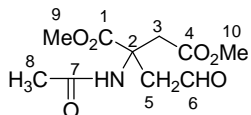
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) : δ 171.0 & 170.9 & 167.1 (C-6 & C-9 & C-13), 97.2 (C-5), 76.0 (C-11), 65.1 (C-3), 53.0 & 51.6 (C-7 & C-10), 45.1 (C-4), 37.9 (C-8). 28.5 (C-12), 21.3 (C-14).

SMHR (CI+ NH_3) calc. $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{NO}_7$ [$\text{M} + \text{H}^+$] : 318.1553. Tr. : 318.1550.

4.3. Ouverture réductrice de l'isoxazolidine N-acétylée

***rac*-2-Acétamido-2-(2-oxoéthyl)succinate de diméthyle *rac*-21**

Un mélange de **20a** (289 mg, 1 mmol) et Mo(CO)₆ (528 mg, 2 mmol) dans CH₃CN (10 mL) et H₂O (3 mL) est chauffé au reflux sous argon pendant 3 jours. Les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le résidu est redissout dans 10 mL d'eau et 50 mL d'AcOEt. La phase organique est séparée, la phase aqueuse est extraite avec AcOEt (50 mL × 2). Les phases organiques réunies sont séchées (MgSO₄), concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur SiO₂ (éluants : Et₂O pur puis AcOEt pur ; R_f (Et₂O) = 0,10) pour conduire au produit attendu (224 g, 91%) sous la forme d'une huile jaune pâle.



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : δ 9.64 (t, ³J₅₋₆ = 1.3 Hz, 1H, H-6), 6.86 (pic large, 1H, NH), 3.82 (dd, ²J_{5a-6a} = 17.4 Hz, ³J_{5a-6} = 1.3 Hz, 1H, H-5a), 3.82 & 3.66 (s, 3H, H-9 & H-10), 3.56 (d, ²J_{3a-3b} = 15.7 Hz, 1H, H-3a), 2.95 (dd, ²J_{5a-6a} = 17.4 Hz, ³J_{5b-6} = 1.3 Hz, 1H, H-5b), 2.84 (d, ²J_{3a-3b} = 15.7 Hz, 1H, H-3b), 1.99 (s, 3H, H-8).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) : δ 198.1 (C-6), 171.7 & 170.0 & 169.9 (C-1 & C-4 & C-7), 57.9 (C-2), 53.3 & 51.8 (C-9 & C-10), 47.6 (C-5), 39.5 (C-3), 23.7 (C-8).

SMHR (CI+NH₃) calc. C₁₀H₁₆NO₆ [M + H⁺] : 246.0978. Tr. : 246.0982.

(-)-2-Acétamido-2-(2-oxoéthyl)succinate de diméthyle énantioenrichi (-)-21

Selon le mode opératoire général de N-acétylation appliqué pour l'isoxazolidine **20a**, au départ de 63,4 mg (0,2 mmol) d'isoxazolidine **20b**. Le produit **21** est obtenu sous la forme d'une huile jaune pâle (40,2 mg ; ~82%). [α]_D²³ = -60.3 (c 0.92, chloroforme).

–ABSTRACT–

This thesis work is dealing with development of new methodologies in the field of 1,3-dipolar cycloaddition and focused on two main aspects :

- Reactivity study of *N*-alkenyloxazolidin-2-ones as new aza-substituted dipolarophiles in an inverse 1,3-dipolar cycloaddition involving nitrones.
- Use of original aspartic nitrones in cycloaddition involving different alkenes to afford a masked form of α -substituted aspartates by a functional chain.

The first chapter describes the one-step synthesis of *N*-alkenyloxazolidin-2-ones using two modified literature methods : (i) copper-catalyzed *N*-vinylation using alkenyl bromides (ii) condensation of aldehyde. These simple, general, high-yield and straightforward methods provide a wide range of *N*-alkenyloxazolidin-2-ones.

The second chapter demonstrates the high reactivity of *N*-alkenyloxazolidin-2-ones toward a variety of nitrones under thermal (with or without solvent) and TMSOTf-mediated conditions. Original diversely substituted 5-aza-isoxazolidines have been obtained in high yields. In contrast, the low stereoselectivities could be explained by *Z*–*E* isomerization of activated nitrones and by conformational flexibility of *N*-alkenyloxazolidin-2-ones. This limitation has been resolved by using the geometry-fixed chiral Tamura's nitronone : the *trans*- β adducts were obtained with excellent selectivities.

The third chapter deals with the transformation of adducts derived from *N*-benzyl- α -carbonyloxyethyl nitronone into carboxy-differentiated aspartates derivatives. This sequence consists in two steps : (i) isoxazolidine ring-opening *via* *N*-quaternization (ii) chemoselective attack of a heteronucleophile on amide function. The carboxy-differentiated aspartates were obtained in high yields, with high enantiomeric excess in non-racemic series, and a high degree of functional diversity at the ω position (ester, amide, acid).

In the fourth chapter, the study is extended to the 1,3-dipolar cycloaddition between original β,β -difluorinated *N*-vinyloxazolidin-2-ones and *N*-benzyl- α -carbonyloxyethyl nitronone. The 4,4-difluoro-5-aza-isoxazolidines were obtained in high yields despite low reactivity, and with low stereoselectivity probably due to a non-concerted mechanism.

The last chapter illustrates an original access to α,α -disubstituted α -amino acids *via* 1,3-dipolar cycloaddition involving new aspartic nitrones of a unique *E*-configuration. This type of nitrones – easily prepared by simple addition of an *N*-benzylhydroxylamine to the corresponding acetylenedicarboxylate – reacts with alkenes of different electronic natures to afford a set of original isoxazolidines in excellent yields and regioselectivities under thermal cycloaddition. In the case of alkyl vinyl ethers, high *trans* selectivities were observed. Asymmetric versions have been tried with chiral nitrones or chiral alkyl vinyl ethers, resulting in excellent yields and good to excellent *trans* selectivities. Starting from these adducts, a first successful asymmetric access to α,α -disubstituted α -amino acids derivatives was achieved in three steps. The diversification of this methodology has been exemplified by using a carboxy-differentiated aspartic nitronone.

Keywords : *N*-vinyloxazolidin-2-one, *N*-alkenyloxazolidin-2-one, nitronone, 1,3-dipolar cycloaddition, isoxazolidine, TMSOTf, *N*-(β,β -difluorovinyl)oxazolidin-2-one, carboxy-differentiated aspartate, aspartic nitronone, α,α -disubstituted α -amino acid.

–RÉSUMÉ–

Lors de ces travaux de thèse, nous nous sommes intéressés à de nouveaux développements méthodologiques en cycloaddition 1,3-dipolaire de nitrones suivant deux axes principaux :

- l'étude de la réactivité des *N*-alcényloxazolidin-2-ones en tant que nouveaux dipolarophiles aza-substitués en cycloaddition 1,3-dipolaire à demande inverse vis-à-vis de nitrones.
- la mise en jeu de nitrones aspartiques originales en cycloaddition vis-à-vis de différents alcènes pour fournir des précurseurs d'aspartates α -substitués par une chaîne fonctionnelle.

Dans un premier temps, nous avons mis au point deux méthodes inspirées de celles de la littérature en partant d'une oxazolidin-2-ones pour synthétiser les *N*-alcényloxazolidin-2-ones: (i) vinylation cupro-catalysée utilisant un bromure d'alcényle, (ii) condensation avec un aldéhyde. Ces méthodes simples, générales, directes et à hauts rendements nous ont permis d'accéder aux *N*-alcényloxazolidin-2-ones de structure diverse.

Ces *N*-alcényloxazolidin-2-ones ont montré une grande réactivité en tant que dipolarophile vis-à-vis de diverses nitrones dans différentes conditions : thermiques (avec/sans solvant) et promues par TMSOTf. Les 5-aza-isoxazolidines diversement substituées originales ont été obtenues avec des rendements élevés mais de faibles stéréosélectivités. Cette limitation – due à l'instabilité configurationnelle des nitrones activées et à la flexibilité conformationnelle des *N*-alcényloxazolidin-2-ones – a été résolue par utilisation de la nitrone chirale à géométrie fixe de Tamura : les adduits *trans*- β sont obtenus avec d'excellents sélectivités

La transformation des adduits issus de la *N*-benzyl- α -carbonyloxyéthylnitronne en dérivés aspartates carboxy-différenciés a été ensuite étudiée par une séquence en deux étapes (i) ouverture du cycle isoxazolidinique en aspartimide *via* N-quaternarisation par benzylation (ii) attaque chimiosélective d'un hétéronucléophile sur la fonction amide. Les aspartates carboxy-différenciés ont été obtenus avec de bons rendements, des excès énantiomériques élevés en version non-racémique, et un grand degré de diversité fonctionnelle en ω (ester, amide, acide).

L'étude a été étendue à la cycloaddition 1,3-dipolaire des *N*-vinyloxazolidin-2-ones β,β -difluorées originales avec la *N*-benzyl- α -carbonyloxyéthylnitronne : les 4,4-difluoro-5-aza-isoxazolidines sont obtenues avec de bons rendements malgré une faible stéréosélectivité probablement due à un mécanisme non-concerté.

Notre étude a été complétée par l'accès à des dérivés d' α -aminoacides α,α -disubstitués *via* cycloaddition 1,3-dipolaire mettant en jeu de nouvelles nitrones aspartiques d'une stabilité configurationnelle inédite. Ce type de nitrones – préparé facilement par addition d'une *N*-benzylhydroxylamine sur un acétylènedicarboxylate – a montré une grande réactivité vis-à-vis d'une large gamme d'alcènes de différents natures électroniques. Les adduits issus des éthers vinyliques ont été obtenus avec de hauts sélectivités *trans*. L'extension asymétrique utilisant soit un éther vinylique chiral, soit une nitrone chirale a été effectuée et a permis l'obtention facile des adduits diastéréomériquement enrichis. A partir de ces adduits, un premier accès réussi aux dérivés aminoacides α,α -disubstitués a été réalisé en trois étapes. La diversification de cette méthodologie a été effectuée en utilisant une nitrone aspartique carboxy-différenciée

Mots-clés : *N*-vinyloxazolidin-2-one, *N*-alcényloxazolidin-2-one, nitrone, cycloaddition 1,3-dipolaire, isoxazolidine, TMSOTf, *N*-(β,β -difluorovinyl)oxazolidin-2-one, aspartate carboxy-différencié, nitrone aspartique, α -aminoacide α,α -disubstitué.