



Aziridine-2-carboxylates et leurs dérivées : Nouvelles perspectives en synthèse hétérocycliques et chimie des peptides.

Oussema Ouerfelli

► To cite this version:

Oussema Ouerfelli. Aziridine-2-carboxylates et leurs dérivées : Nouvelles perspectives en synthèse hétérocycliques et chimie des peptides.. Chimie analytique. Université de Cergy Pontoise; Université de Tunis El Manar, 2018. Français. NNT : 2018CERG0973 . tel-02285887

HAL Id: tel-02285887

<https://theses.hal.science/tel-02285887>

Submitted on 13 Sep 2019

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

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

**UNIVERSITÉ
PARIS-SEINE**

Université Paris-Seine



Université de Tunis El Manar



LCB-UFR EA 4505 / LCAE-FST LR99ES15



Laboratoire de Chimie Biologique
Laboratoire de Chimie Analytique et Electrochimie

THÈSE

Présentée en vue de l'obtention du grade de
**DOCTEUR DE L'UNIVERSITE PARIS-SEINE
& L'UNIVERSITE DE TUNIS EL MANAR**

Spécialité: CHIMIE ORGANIQUE

Par

Dussema QUERFELLI

Aziridine-2-Carboxylates et Leurs Dérivés: Nouvelles Perspectives en Synthèse Hétérocyclique et Chimie des Peptides

Le 21 Décembre 2018

Devant le jury composé de

M. Thierry BRIGAUD
M. Rafâa BESBES
M. Julien PYTKOWICZ
M. Farhat REZGUI
M. Emmanuel MAGNIER
M. Mohamed BEJI

Directeur de Thèse
Directeur de Thèse
Directeur de Thèse
Examineur
Rapporteur
Rapporteur

REMERCIEMENTS

Ce travail de thèse en cotutelle a été réalisé au « Laboratoire de Chimie Biologique » de l'Université Paris-Seine, sous la direction de Monsieur Thierry BRIGAUD et Monsieur Julien PYTKOWICZ et au « laboratoire de chimie analytique et d'Electrochimie » de l'université de Tunis El Manar, sous la direction de Monsieur Rafâa BESBES.

Je souhaiterais tout d'abord remercier les membres du jury, Monsieur Emmanuel MAGNIER, Professeur à l'Université de Versailles et Monsieur Mohamed BEJI, Professeur à l'Université de Tunis pour avoir accepté d'être rapporteurs de mon travail de thèse. Je remercie également Monsieur Farhat REZGUI, Professeur à l'Université de Tunis El-Manar, pour avoir accepté d'être examinateur de mon travail de thèse.

Mes remerciements s'adressent en premier lieu à mes directeurs de thèse, Monsieur Rafâa BESBES professeur à la Faculté des Sciences de Tunis, Monsieur Thierry BRIGAUD et Monsieur Julien PYTKOWICZ, Professeurs à l'UFR des sciences et techniques de Cergy-Pontoise pour leur disponibilité, pour les nombreuses et enrichissantes conversations que nous avons eues ensemble et pour la confiance qu'ils m'ont accordée tout au long de mes années de thèse. Je dois avouer que j'ai beaucoup appris à leurs côtés, de plus, je tiens à souligner leurs qualités humaines exceptionnelles. Qu'ils trouvent dans ces quelques mots l'expression de toute ma gratitude.

Je remercie vivement le Docteur Evelyne CHELAIN pour sa motivation et sa joie de vivre. Ses conseils judicieux au quotidien ainsi que sa bonne humeur ont fait de cette thèse un réel plaisir.

Je remercie le Docteur Nathalie LENSEN, Maître de Conférences, pour sa gentillesse et sa compassion, ses nombreux conseils. Je tiens également à remercier le Docteur Grégory CHAUME, Maître de Conférences pour ses conseils, sa bonne humeur. Je remercie tous les membres du laboratoire, Mme Anna Maria PAPINI Mme Nadège LUBIN-GERMAIN, Mme Elisa PERONI, Mme Maud LARREGOLA, Mme Angélique FERRY, M. Florian GALLIER, M. Mme Nancy LINDER et M. Jacques UZIEL ainsi que notre secrétaire Mme Jocelyne GOUGEROT.

J'adresse mes remerciements chaleureux à Chiara Zanato ingénieur de recherche en charge de tous les appareillages du laboratoire. Merci pour ton écoute, ton soutien et ton aide précieuse. Un très grand merci à tous mes amis mastères, thésards, ex-thésards, ATER:

Delel DRIDI, Simon GONZALEZ, keyvan RAHGOSHAY, Benjamin LE TOHIC, Omar CAMARA, Sitan DIARRA, Camille LOZADA, Aissata DIASSANA.

Je remercie bien évidemment les docteurs de l'équipe LCAE, en particulier Amani, Soumaya, Kaouther et Mohamed Ali et bien évidemment les doctorants.

Je me dois également de citer dans ces remerciements mes amis, qui m'ont supporté, écouté et aidé en de multiples occasions.

Enfin, la famille reste un pilier et permet de garder les pieds sur terre, j'adresse mes profonds remerciements à mes parents sans qui cette aventure n'aurait pu avoir lieu, mais également ma soeur et mon frère. Trouvez ici l'expression de ma reconnaissance et de mon amour le plus sincère.

"La fin de la thèse peut être en soi une fin d'un long cursus scolaire, mais en vrai ce n'est que le point de départ d'une carrière à construire"

RÉSUMÉ

L'objectif de cette thèse est d'élargir la gamme des composés issus des aziridine-2-carboxylates, obtenues par leur utilisation comme matière première pour la synthèse d'azahétérocycles ciblés diversement substitués, via des réactions d'ouvertures nucléophiles et d'expansions de cycle.

Le projet qui m'a été confié a consisté, d'une part, à élargir la gamme des composés hétérocycliques issus des aziridine-2-carboxylates obtenues à partir des aminoalcools. La mise au point de nouvelles synthèses de synthons aminés précurseurs de structures polyfonctionnelles originales a été aussi abordé. D'autre part, la synthèse d'aziridines trifluorométhylées énantiopures abordée à partir d'acides aminés trifluorométhylés énantiopures dont la synthèse a déjà été décrite dans la littérature et l'étude de leurs réactivités par leurs incorporations au sein d'une chaîne peptidique a été également étudiée.

Mots clés: Aziridine-2-carboxylate, chimie de fluor, acides aminés, peptides, chimie hétérocyclique.

Abstract

Our purpose in this thesis is to widen the range of compounds from aziridine-2-carboxylate, which obtained by its use as a feedstock for the synthesis of new heterocycles through nucleophilic reactions openings and expansions cycle.

The project that has been entrusted to me has been to expand the range of heterocyclic compounds derived from aziridine-2-carboxylates obtained from aminoalcohols. The development of new syntheses of amino synthons that are precursors of original polyfunctional structures was discussed. On the other hand, the synthesis of trifluoromethylated aziridines from the corresponding amino acids which has already been described in the literature. The reactivity of these small heterocycles has also been studied by their incorporation with a peptide chain.

Key words: Aziridines, peptides, heterocyclic chemistry, fluorine, ring expansion

Table des matières

Introduction Générale	10
 Chapitre I: Synthèse de 4-hydroxyméthyl-1,3-Oxazolidin-2-ones plurifonctionnelles à partir de 2-hydroxyméthylaziridines	
I- Synthèse des aziridines	13
I-1- Introduction	13
I-2- Applications des aziridines.....	14
I-2-1- Propriétés biologiques des aziridines	14
I-2-2- Les aziridines comme précurseurs de synthèse	15
I-3- Rappel bibliographique sur les méthodes de synthèse des aziridines.....	17
I-4- Travaux personnels	26
II- Synthèse de 1,3-Oxazolidin-2-ones.....	33
II-1- Introduction	33
II-2- Applications des 1,3-Oxazolidin-2-ones	33
II-2-1- Intérêt synthétique	33
II-2-2- Intérêt biologiques.....	34
II-2-3- Les 1,3-Oxazolidin-2-ones précurseurs de synthèse	36
II-3- Rappel bibliographique sur les méthodes de synthèse des Oxazoldin-2-ones	38
II-4- Travaux personnels.....	45
III- Conclusion	53
IV- Experimental part	62
IV-1- General information	62
IV-2- Computational details	62
IV-3- General procedure and Product descriptions	63

Chapitre II: Synthèse de nouveaux hétérocycles fonctionnels type 1,3-imidazolidin-2-ones à partir d'aziridine-2-carboxylates diversement substituées

I- Synthèse des 1,3-imidazolidin-2-ones	79
I-1- Introduction	79
I-2- Applications des 1,3-imidazolidin-2-ones.....	80
I-2-1- Propriétés synthétiques des 1,3-imidazolidin-2-ones	80
I-2-2- Propriétés biologiques des 1,3-imidazolidin-ones	80
I-2-3- Les 1,3-imidazolidin-2-ones comme précurseurs de synthèse.....	82
I-3- Rappel bibliographique sur les méthodes de synthèses des imidazolidin-2-ones.	84
II- Réactions d'ouverture des aziridines par des nucléophiles azotés et oxygénés	101
II-1- Introduction	102
II-2- Rappel bibliographique sur les réactions d'ouvertures des <i>N</i> -alkylaziridines.....	102
III- Travaux personnels	105
IV- Conclusion	114
V- Experimental Part.....	119
V-1- General procedures and Product descriptions.....	120

Chapitre III: Stratégie de synthèse de (*S*) et (*R*)-Tfm-aminoacide cycliques type aziridiniques à partir d'oxazolidines trifluorométhylées chirales

I-Synthèse sur les conséquences de l'introduction d'atome du fluor au sein des molécules	
I.1- Introduction	128
I.2- Généralité sur les propriétés de l'atome de Fluor	128
I-2-1- Effets structuraux	128
I-2-2- Effets sur les propriétés électroniques et la réactivité	129
I.3- Principale applications des composés organofluorés.....	130

I. 4- Analogues fluorés des molécules naturelles.....	131
I-5- Les médicaments fluorés	134
I-6- Intérêt de l'introduction des AAs fluorés au sein des peptides	137
I-6-1- Augmentation de la stabilité métabolique	137
I-6-2- Stabilisation des différentes interactions protéine-protéine	139
I-6-2-1- Stabilisation de peptides par des liaisons hydrogènes.....	139
I-6-2-2- Stabilisation des peptides par des interactions Fluor-Fluor.....	139
I-6-2-3- Stabilisation des peptides par des interactions hydrophobes	140
II- Rappel bibliographique sur la synthèse des aminoacides trifluorométhylés.....	141
III- Rappel bibliographique sur les aziridines trifluorméthylées	147
IV- Résultats et discussion	151
IV-1- Travaux antérieur du laboratoire	151
IV-2- Travaux personnels	152
IV-2-1- Première voie de synthèse impliquant une séquence cyclisation en aziridines bicyclique suivie d'une réaction de Strecker	153
IV-2-2- Deuxième voie de synthèse d'aziridine-2-carboxylates	158
IV-2-3- Troisième voie de synthèse d'aziridine-2-carboxyliques	167
IV-2-4- Stratégie d'incorporation de l' α -Tfm-aziridine au sein de dipeptides	173
V- Conclusion	173
VI- Experimental Part	178
VI-1- General information	188
VI-2- General procedures and Product descriptions	188
Conclusion Générale et Perspectives	208

Liste des Abréviations, des Unités et des Symboles

A°	Angström
Ac	Acétyle
Ala	Alanine
APTS	Acide <i>para</i> -toluène sulfonique
Ar	Aryle
Asp	Aspartique
Bn	Benzyle
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonane
BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle
Boc	<i>Tert</i> -butyloxycarbonyle
BoP-Cl	Chlorure de bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphorodiamidique
°C	Degré Celsius
Cat	Catalyseur
Cbz	Carboxybenzyle
CCM	Chromatographie sur couche mince
CDI	Carbonyldiimidazole
COD	Cyclooctadiène
Coll.	Collaborateurs
m-CPBA	Acide <i>mét</i> achlorobenzoïque
d	Doublet
DAST	Diéthylaminosulfur trifluoride
DIBAL-H	Hydruure de diisobutylaluminium
DBU	1,8-diazabicyclo [5.4.0] undéc-7-ène
DCC	<i>N, N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide
DCM	Dichlorométhane
DCE	1,2-dichloroéthane
dd	doublet dédoublé
DEAD	Azodicarboxylate de diéthyle
DFT	Théorie de la fonctionnelle de la densité
DIAD	Azodicarboxylate de diisopropyle
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropyléthylamine
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMF	Diméthylformamide

DMSO	Diméthylsulfoxyde
dr	rapport diastéréoisomérique
Eb	Ebullition
EDC	1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
équiv	équivalent
Et	Ethyle
g	Gramme
GP	Groupe protecteur
h	Heure
HAUT	2-(1H-7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyl uronium
HIV	Virus de l'immunodéficience humaine
HMBC	Heteronuclear multiple bond correlation
HOBt	<i>N</i> -hydroxybenzotriazole
Hz	Hertz
IMes	1,3-dimethylimidazol-2-ylidène
<i>i</i> -Pr	<i>isopropyle</i>
IR	Spectroscopie infrarouge
J	Constante de couplage
LDA	Diisopropylamidure de Lithium (Lithium diisopropylamide)
Log	Logarithme
m	Multiplet
<i>m</i>	<i>méta</i>
Me	Méthyle
Min	Minute
mL	Millilitre
MTBD	7-méthyl-1,5,7-Triazabicyclo [4.4.0] dec-1-ène
Ms	Mésyle
NHC	<i>N</i> -hétérocycle carbène
NHS	<i>N</i> -hydroxysuccinimide
NMO	<i>N</i> -méthyl- <i>N</i> -méthylmorpholinone
Ns	Nosyle
<i>p</i>	<i>Para</i>
Pf	Point de fusion
PH	Potentiel hydrogène
Pka	Constante de dissociation d'un acide

PMB	<i>Para</i> -méthoxybenzyle
PMP	<i>Para</i> -méthoxyphényle
ppm	Partie par million
PPTS	<i>p</i> -toluène sulfonate de pyridinium
q	quadruplet
R _f	Rapport frontal
RMN	Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire
s	Singulet
SIPr	1,3-bis(2,6-diisopropylphényl)imidazolidin-2-ylidène
SItBu	1,3-bis(<i>tert</i> -butyl)imidazolidin-2-ylidène
SM	Spectrométrie de masse
SMHR	Spectrométrie de masse haute résolution
SNi	Substitution nucléophile intramoléculaire
SN2	Substitution nucléophile bimoléculaire
SN1	Substitution nucléophile monomoléculaire
SPPS	Synthèse peptidique sur support solide (solid phase peptide synthesis)
t	triplet
t.a	température ambiante
TBAB	bromure de de tétra- <i>n</i> -butylammonium
TBAF	Fluorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
TBD	1,5,7-triazabicyclo[4.4.0] dec-2-ène
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphénysilyle
TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TEA	triéthylamine
TEBAC	Chlorure de benzyltriéthylammonium
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyle
TFA	Acide trifluoroacétique
TFAA	Anhydride trifluoroacétique
Tf	triflate
THF	Tétrahydrofurane
TMS	Tétraméthylsilane
TMSCN	Cyanure de triméthylsilyle
Ts	Tosyle
Tol	Tolyle
δ	Déplacement chimique



Introduction Générale

Introduction Générale

La chimie des composés hétérocycliques a connu ces dernières décennies un essor énorme qui s'est traduit par le nombre impressionnant des publications consacrés à l'étude de diverses structures renfermant au moins un hétérocycle. Ces composés sont devenus de plus en plus utiles dans la chimie organique moderne en raison de leurs diverses applications dans les domaines biologiques, pharmaceutiques et industriels. En effet, certains de ces composés se sont révélés puissants pour traiter quelques infections. En particulier, les aza-hétérocycles fluorés occupent de nos jours une place prépondérante dans notre vie pour leurs applications en chimie médicinale. Dans ce cadre, la mise au point de nouvelles méthodes de synthèse de ce type de composés est une thématique de recherche en plein essor, offrant ainsi des perspectives prometteuses dans la chimie médicale. L'enjeu pour les chimistes organiciens n'est pas seulement de faire de la synthèse pour la synthèse, mais d'être tout autant capable de trouver des applications inédites pour pouvoir moduler leurs propriétés.

L'une des thématiques de recherche de notre laboratoire s'est réservé à la synthèse de composés hétérocycliques tels que les isoxazolidinones, les sulfamidates, les sulfamidites, les imidazolidin-2-thiones,... tout en respectant les concepts de la chimie verte.

Les aziridine-2-carboxylates et leurs dérivés constituent une plateforme multifonctionnelle pour accéder à des motifs structuraux innovants comme en témoigne plusieurs travaux parus ces dernières années.

Le projet qui m'a été confié a consisté, d'une part, à élargir la gamme des composés hétérocycliques issus des aziridine-2-carboxylates obtenues à partir des aminoalcools. La mise au point de nouvelles synthèses de synthons aminés précurseurs de structures polyfonctionnelles originales sera aussi abordé. D'autre part, la synthèse d'aziridines trifluorométhylées énantiopures et l'étude de leurs réactivités par leurs incorporations au sein d'une chaîne peptidique sera étudiée.

Les substrats de base choisis pour entamer ce travail sont les aziridine-2-carboxylates d'éthyles et une oxazolidine chirale dérivée du trifluoropyruvate d'éthyle alors que les cibles sont des édifices moléculaires aminés fluorés et non fluorés.

Ce mémoire est subdivisé en trois grandes parties:

- Dans le premier chapitre nous avons montré que les aminoalcools monoesters sont des précurseurs de choix des aziridine-2-carboxylates. La réduction de ces derniers a permis de synthétiser une série de 2-hydroxyméthylaziridines. Sur le plan synthétique ces petits cycles tendus serviront par la suite à l'accès à des 1,3-oxazolidin-2-ones diversement substitués sous l'action du chloroformiate de méthyle. En outre, nous avons effectué des calculs théoriques afin d'élucider le mécanisme de cette transformation par la méthode de DFT sur les deux intermédiaires *cis* et *trans* des oxazolidinones.
- Au cours du deuxième chapitre, nous avons mis au point une synthèse facile et efficace de nouvelles d'imidazolidin-2-ones par l'action du carbamates d'éthyle sur les aziridine-2-carboxylates. L'intermédiaire formé au cours de la réaction subit une cyclisation intramoléculaire régiosélective pour aboutir aux composés cycliques désirés. Nous avons prouvé aussi que le déroulement efficace de la réaction nécessite l'utilisation du chlorure de ruthénium comme catalyseur et le micro-onde comme technique de chauffage.
- Le troisième chapitre sera dédié dans un premier temps au développement d'une synthèse asymétrique d'une α -aziridine trifluorométhylée, ainsi que leur incorporation au sein d'une chaîne peptidique sera aussi étudié. L'existence d'un atome de fluor affaiblie fortement la réactivité des deux fonctions acide et amine adjacentes. De plus, l'incorporation de tels aminoacides est un enjeu majeur pour nous, vu les modifications structurales engendrées par cet atome.

La première voie débute par une réduction sélective du groupement éthoxycarbone de l'oxazolidine sous l'action du borohydrure de sodium suivie d'une cyclisation intramoléculaire des oxazolidines *O*-mésylées après activation, pour conduire aux aziridines trifluorométhylées bicycliques souhaitées. L'échec de la réaction de Strecker appliquée sur les composés bicycliques nous a amené à adopter une deuxième stratégie qui repose essentiellement sur une protection sélective du (*R*) et (*S*)- α -Tfm-sérines. Cette synthèse fait intervenir une étape clé la cyclisation via le mésylate pour fournir des aziridines carboxylates énantipures. Puisque les deux groupes protecteurs des aziridines synthétisées ne sont pas orthogonaux, nous avons élaboré une autre voie de synthèse plus efficace. En effet, une réaction de type Strecker a été réalisée sur les composés *O*-mésylés suivie d'une cyclisation intramoléculaire en aziridines. L'hydrolyse

de la fonction nitrile a conduit l' α -aminoacide trifluorométhylé aziridinique énantio pur. Après cette étape, mon travail a alors consisté, dans un premier temps, à optimiser les conditions de couplage en solution afin de mettre au point une stratégie d'incorporation de l' α -Tfm- α -carboxy-aziridines au sein de l'alanine, permettant ainsi l'accès à un nouveau dipeptide originale.

Chaque chapitre se terminera par une partie expérimentale où seront détaillés les protocoles synthétiques adoptés ainsi que les analyses effectuées.

Ce mémoire s'achèvera par une conclusion générale qui comportera un bilan des résultats trouvés et les perspectives ouvertes par ce travail.



Chapitre I

Synthèse de 4-hydroxyméthyl-1,3-Oxazolidin-2-ones
plurifonctionnelles à partir de 2-hydroxyméthylaziridines

I. Synthèse des aziridines

I.1. Introduction

Les aziridines sont des petits aza-hétérocycles à trois chaînons renfermant deux atomes de carbones et un atome d'azote. Ces cycles tendus extrêmement récurrents, ont suscité l'intérêt de plusieurs équipes de recherche, grâce à la multiplicité de leur utilisation en chimie organique. En effet, ces composés peuvent être des intermédiaires intéressants pour un grand nombre de transformations, conduisant à divers produits azotés.¹⁻² Il a été aussi démontré que ces composés sont susceptibles d'être ouverts par divers nucléophiles³ pour conduire à de nouveaux produits cycliques ou acycliques (Figure 1). La facilité de leurs préparation ainsi que leurs aptitude à réagir avec divers nucléophiles rendent ces petits cycles utiles pour le développement de nouvelles stratégies de synthèse, conduisant à des aza-hétérocycles multifonctionnels diversement substitués.⁴

Le travail de recherche de ce chapitre s'inscrit dans la continuité des résultats obtenus au laboratoire et concerne plus particulièrement la synthèse de nouvelles 1,3-oxazolidin-2-ones plurifonctionnelles afin d'élargir la gamme des composés hétérocycliques issus des aziridine-2-carboxylates et leurs dérivés. Un nouveau mécanisme réactionnel a été proposé et discuté en s'appuyant sur une étude théorique détaillée.

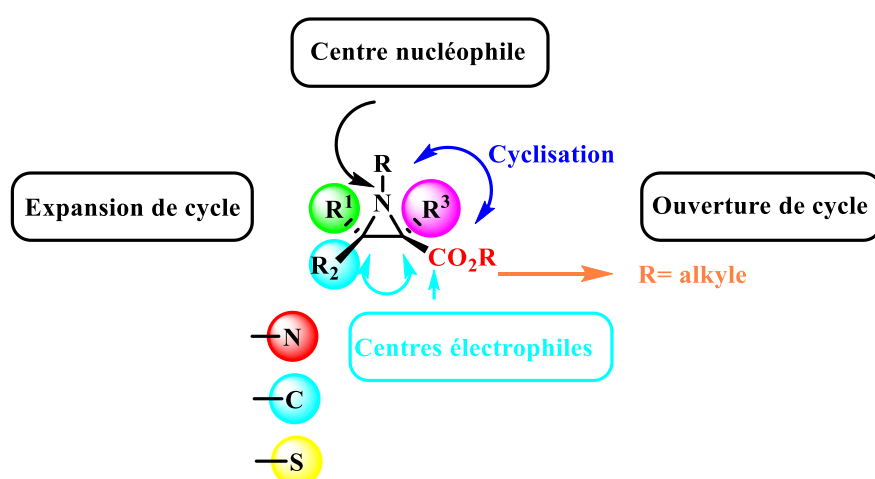


Figure 1: Structure d'une aziridine-2-carboxylate

Nous avons investigué la littérature⁵ qui montre que les aziridines sont connues comme étant des synthons importants en synthèse asymétrique⁶, ainsi qu'elles sont présentes dans le squelette de divers produits naturels biologiquement actifs.⁷

I.2. Applications des aziridines

I.2.1. Propriétés biologiques des aziridines

Le large spectre des activités biologiques et pharmacologiques affichées par les aziridines a séduit plusieurs chercheurs.⁸ Le motif aziridine présent dans le squelette de plusieurs produits naturels et synthétiques est généralement responsable de l'activité biologique de ces derniers.

Parmi les familles des composés naturels les plus connues et incorporant le motif aziridine dans leurs structures nous pouvons citer:

- ❖ Les mitosanes:⁹ sont des molécules isolées de la *streptomyce verticillatus* et dotées d'une activité antitumorale importante. Nous citons à titre d'exemple la mitomycine C qui est classée parmi les plus puissants agents antitumoraux utilisés en chimiothérapie grâce à un mécanisme spécifique d'alkylation d'ADN (Figure 2).
- ❖ Les azinomycines:¹⁰ possèdent une activité cytotoxique contre les cellules tumorales, ainsi qu'une activité antibiotique contre les bactéries Gram-positives et Gram-négatives (Figure 2).
- ❖ Les aziridines portant une ou plusieurs fonctions carboxyliques peuvent être douées d'une activité biologique puissante. A titre d'exemple, le diacide, isolé à partir de *streptomyces*, possède une activité antibactérienne contre *Aeromonas Salmonicida*¹¹ (Figure 2). La Miraziridine A agit comme inhibiteur de protéase à cystéine, tandis que le Peristol et la mitiromycine agissent comme anticancéreux¹² (Figure 2).
- ❖ les *N*-alcoxy-2-hydroxyméthylaziridinesont pour rôle d'inhiber la protéase.¹³ En effet, les inhibiteurs de la protéase VIH, constituent une classe thérapeutique d'antirétroviraux ayant pour cible la protéase du VIH. Cette protéase est une enzyme qui participe à la synthèse des protéines du virus.

Lorsqu'elle est bloquée, les nouveaux virus produits seront défectueux et ne pourront plus infecter de nouvelles cellules (Figure 2).

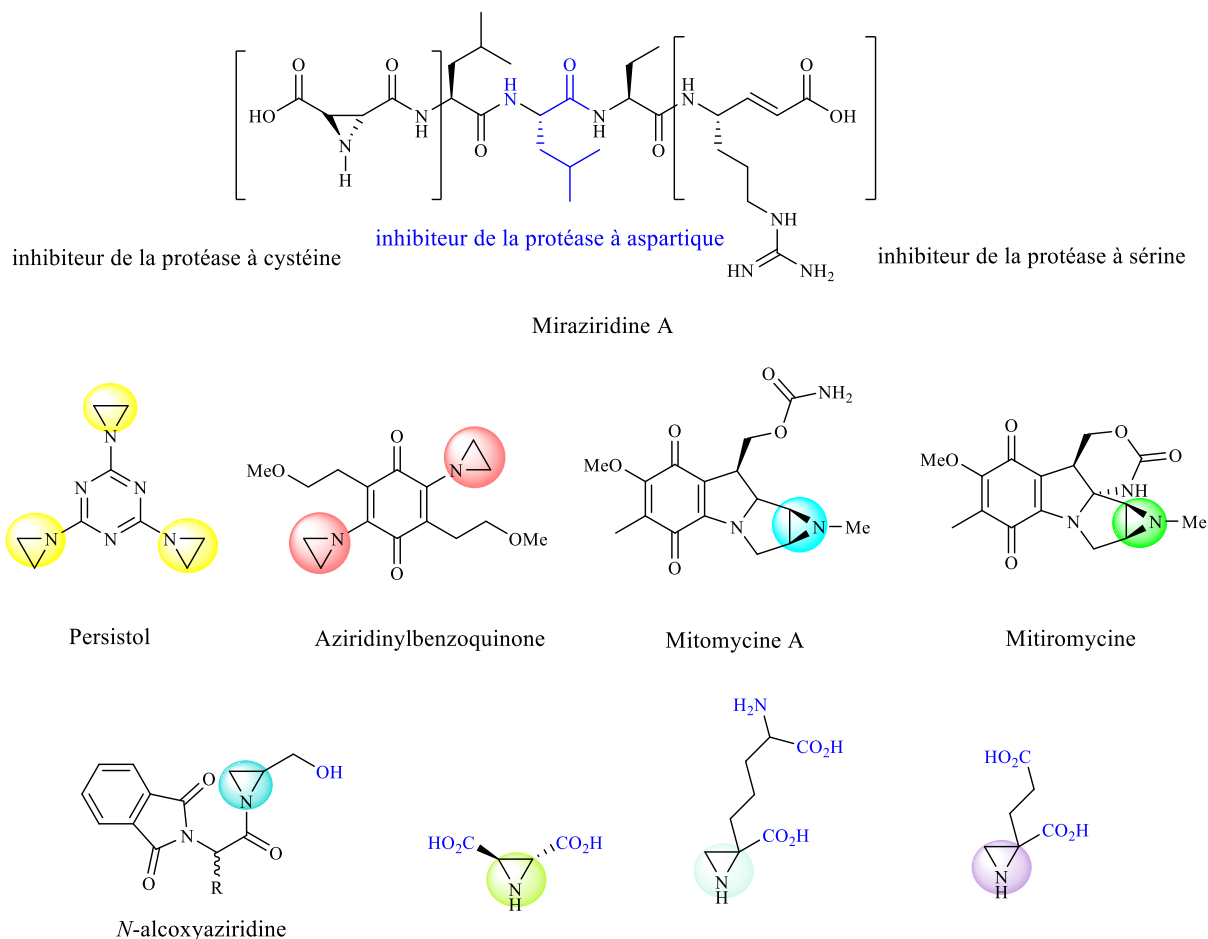


Figure 2 : molécules biologiquement actives comportant le motif aziridine-2-carboxylate

I.2.2. Les aziridines comme précurseurs de synthèse

Grâce à leur aptitude à subir plusieurs transformations, telles que les expansions de cycle, les réactions d'ouverture de cycle et les réactions de cycloaddition, les aziridines sont utilisées comme précurseurs de plusieurs composés biologiquement actifs.

Par exemple, Fenget *coll.*¹⁴ ont réussi à synthétiser une aziridine chirale à partir du L-Homosérine. Cette dernière est considérée comme étant un intermédiaire clé pour la synthèse du phosphate de stigliptine. Une biomolécule qui présente une activité inhibitrice du dipeptidyl peptidase-4 (DPP4).

Chapitre I: Synthèse de 4-hydroxyméthyl-1,3-Oxazolidin-2-ones plurifonctionnelles à partir de 2-hydroxyméthylaziridines

La réaction commence par une ouverture régiosélective de l'aziridine par un réactif de Grignard en présence de $\text{CuBr} \cdot \text{Me}_2\text{S}$, suivie d'une déprotection de la fonction alcool. L'oxydation de cette fonction alcool a fourni un aminoacide qui s'est couplé immédiatement avec une amine hautement fonctionnalisée pour conduire à la formation du phosphate de sitagliptine, après déprotection du groupe *tert*-butoxycarbonyl (Schéma 1).

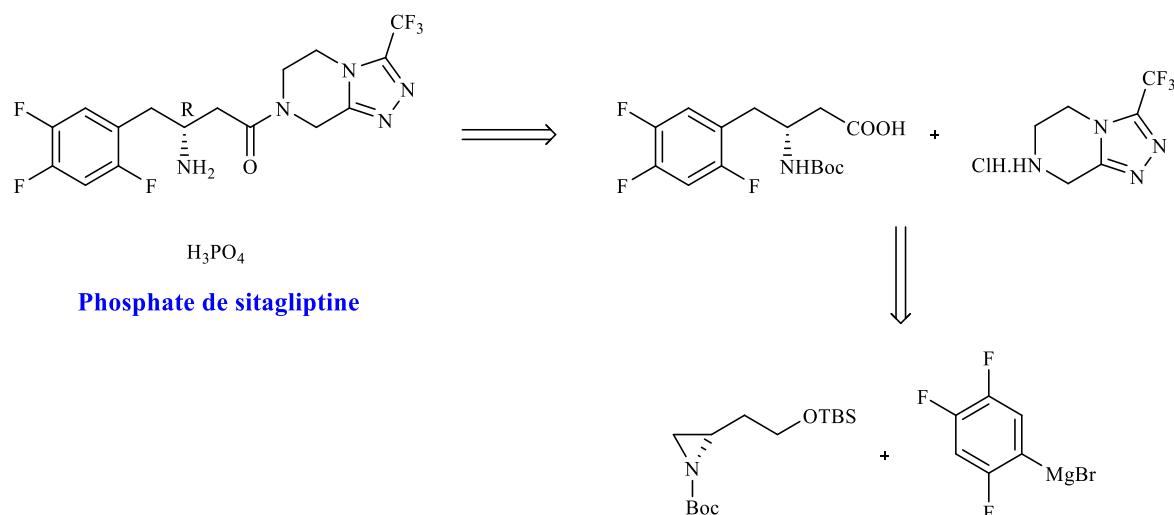


Schéma 1

Des vinylaziridines sont également utilisées pour la préparation de nouveaux hétérocycles tels que les β -lactames¹⁵ et les pyrrolidines.¹⁶ Les premiers se sont révélés utiles pour une synthèse totale du (+)-PS 5, qui constitue une classe très connue d'antibiotiques (Schéma 2).

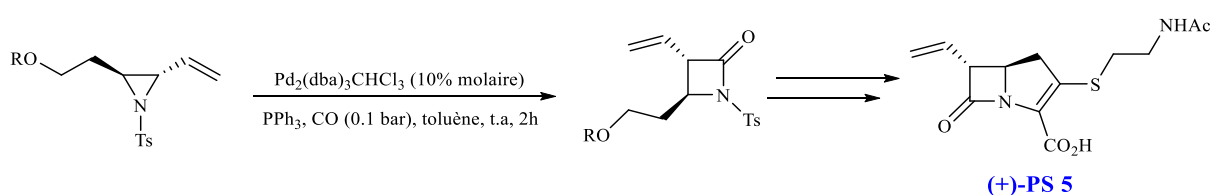


Schéma 2

A leurs tours les pyrrolidines sont utilisées comme précurseurs pour réaliser une synthèse totale multi-étapes du (-)-Acide kainique. Ce produit naturel est connu pour son utilisation en tant qu'agent neuroexcitateur (Schéma 3).

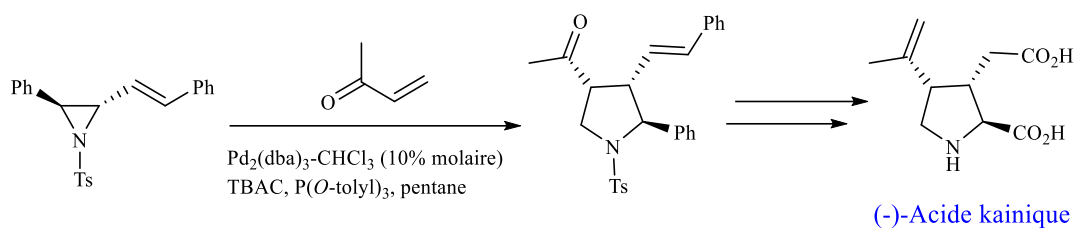


Schéma 3

I.3. Rappel bibliographique sur les méthodes de synthèse des aziridines

L'examen de la littérature montre qu'il existe de nombreuses méthodes de synthèse des aziridines. Nous présentons dans ce qui suit les approches de synthèse les plus récentes décrites dans la littérature qui traitent les différentes méthodes de synthèse des aziridines.

A partir des époxydes

Parmi les premières publications rapportant la synthèse des aziridines à partir de leurs homologues oxygénés, nous trouvons le travail de Zwanenburg.¹⁷ La réaction commence par l'ouverture des esters glycidiques par l'azoture de sodium selon une réaction de substitution nucléophile d'ordre deux S_N2 pour fournir les azidoalcools correspondants sous forme d'un mélange des deux régioisomères. Les azidoalcools ainsi isolés ont été par la suite traités par la triphénylphosphine pour donner les aziridines souhaitées via un intermédiaire oxazophosphine. Avec cette méthode, les produits ont été isolés avec une bonne énantiosélectivité (Schéma 4).

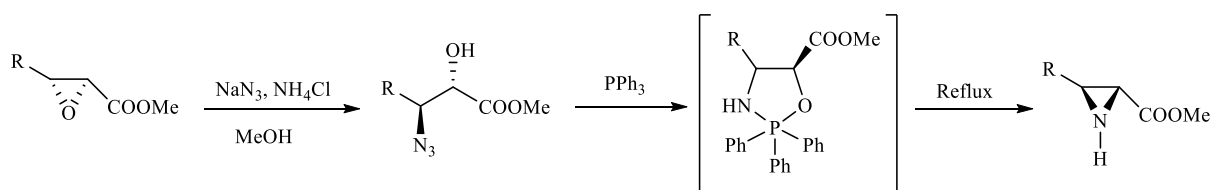


Schéma 4

A partir des aminoacides et leurs dérivés

Les aminoacides commercialisés ou disponibles dans la nature constituent une source intéressante pour la synthèse des aziridines.

Zwanenburg *et Coll.*¹⁸ ont élaboré une méthode de synthèse simple des aziridines dans la forme énantiopure. Le protocole décrit, consiste à transformer le (1*S*, 2*R*)- thréonine en une aziridine-2-carboxylate.

La réaction implique l'activation de l'atome d'azote par le chlorure de tosyloxy en présence de *i*-Pr₂NEt, suivie d'une réaction d'éthanololyse, avant de procéder à une cyclisation selon Mitsunobu (Schéma 5).

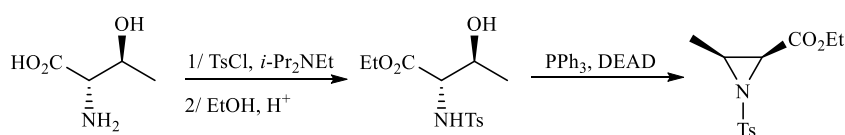


Schéma 5

Feng *et coll.*¹⁴ ont développé une méthode de synthèse des aziridines chirales avec un bon rendement à partir du L-Homosérine en empruntant un chemin réactionnel simple. La synthèse commence par la protection de la fonction alcool de la L-Homosérine suivie d'une protection de la fonction amine sous forme de NHBoc dans le dichlorométhane en présence de la triéthylamine et de l'anhydride de *tert*-butyloxycarbonyl. Le *N*-Boc aminoacide obtenu a été condensé avec le *N*-hydroxysuccinimide pour donner lieu à la formation de l'ester correspondant qui a été réduit ensuite en alcool. La formation de l'aziridine correspondante en présence de chlorure de mésyle étant instantanée, le mésylate intermédiaire formé s'intracyclise d'une manière stéréosélective en présence de l'hydruure de sodium (Schéma 6).

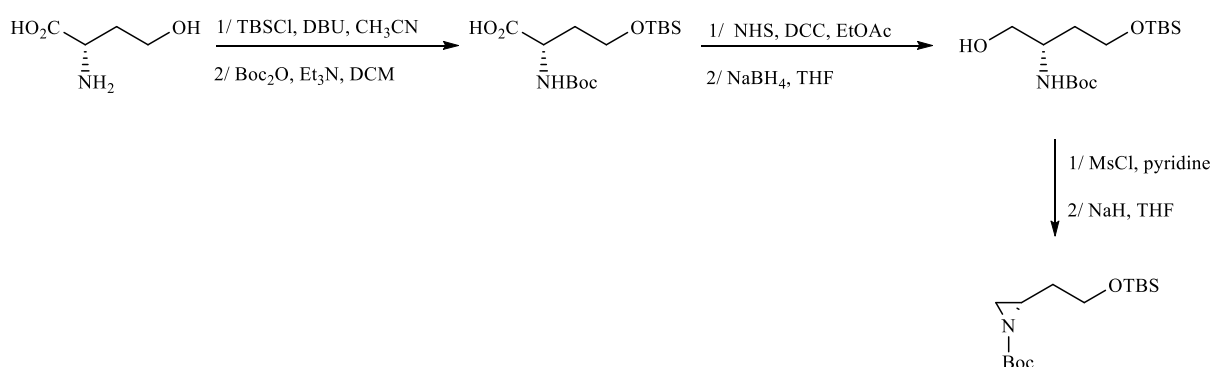


Schéma 6

Récemment,¹⁹ une réaction d'aziridination d'aminoalcools chiraux en présence de chlorures sulfoniques a permis de préparer des *N*-sulfonylaziridines chirales, en une seule étape, par irradiation aux micro-ondes. Cette réaction a été généralisée sur des aminoalcools portant un groupe électrodonneur ou attracteur. Elle a permis d'obtenir des aziridines en une durée de temps très courte et avec de bons rendements. Cette technique est considérée comme étant l'une des voies de synthèse les plus efficaces (Schéma 7).

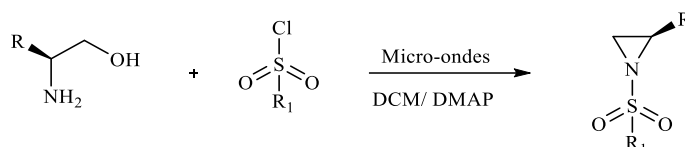


Schéma 7

L'équipe de Spivey²⁰ a rapporté une méthode qui permet de préparer des aziridines carboxylates activées à partir de la *N*-Z-(*S*)-sérine en adoptant une stratégie de synthèse multi-étapes. La stratégie débute par une réaction d'estérification chimiosélective de la fonction acide. L'hydrogénolyse du groupe Z libère la fonction amine pour donner les aminoalcools monoesters dont la cyclisation en aziridines s'effectue en présence de la diéthoxytriphenylphosphine DTPP. La protection de ces dernières est réalisée *in situ* en dérivés *N*-Boc (Schéma 8).

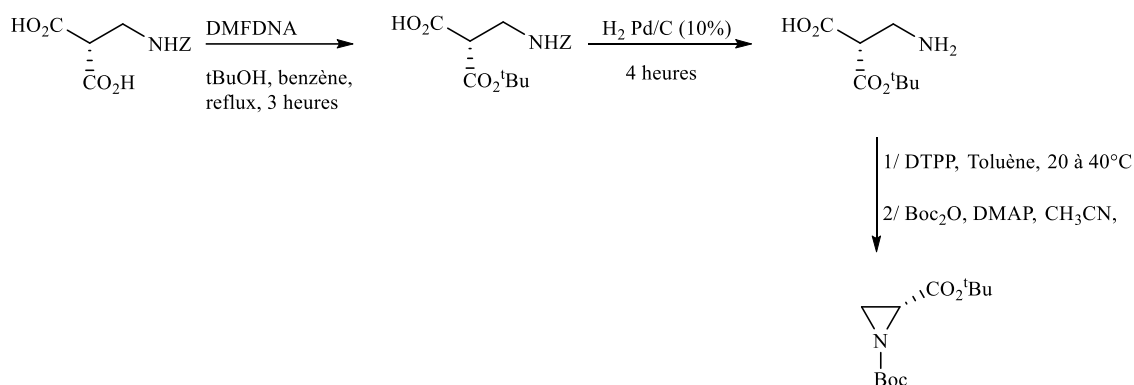


Schéma 8

En 1996, l'équipe de De Kimpe²¹ a montré que l'utilisation du pentachlorure de phosphore comme agent de chloration constitue une méthode de choix pour convertir des alcools en chlorures correspondants. La condensation de la β -chloroamine sur un aldéhyde substitué en présence de la triéthylamine et du sulfate de magnésium, conduit à la formation d'une imine. Cette dernière est transformée en une aziridine *cis* après sa réduction par le NaBH_4 (Schéma 9).

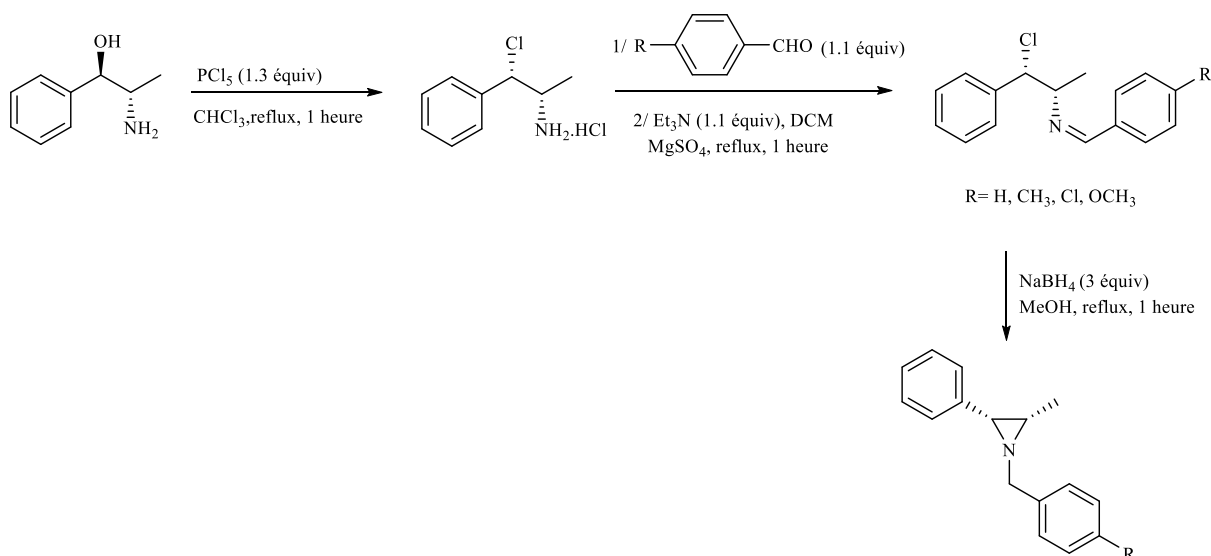


Schéma 9

A partir des imines

L'utilisation des imines et leurs dérivés comme précurseurs des aziridines a connu un essor considérable ces dernières années se traduisant par la parution de nombreuses publications qui décrivent la préparation de ces dernières à partir de ce substrat de base. Cela tient sans doute de l'efficacité et de la simplicité de cette méthode prometteuse. A titre d'exemple, nous citons les travaux de Reddy *et coll.*²² dans lesquels, les auteurs se sont intéressés à la synthèse d'une nouvelle variété de *cis* aziridine-2-carboxylates via une réaction d'addition diastéréosélective entre les aldimines, obtenues *in situ* suite à la condensation des amines avec des aldéhydes, et un diazoacétate d'éthyle en présence d'une proportion catalytique de perchlorate de lithium (Schéma 10).



Schéma 10

Mondal *et coll.*²³, quant à eux, ont proposé un protocole synthétique similaire pour préparer des aziridine-2-carboxylates *cis* en utilisant cette fois-ci le chlorure d'indium comme acide de Lewis. La réaction est réalisée en un temps très court et avec une bonne diastéréosélectivité (Schéma 11).

Chapitre I: Synthèse de 4-hydroxyméthyl-1,3-Oxazolidin-2-ones plurifonctionnelles à partir de 2-hydroxyméthylaziridines

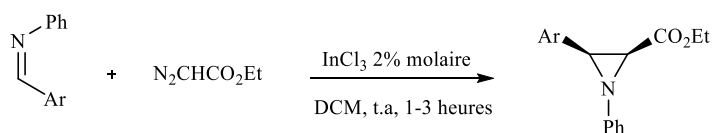


Schéma 11

Dans une approche similaire, Maruoka *et coll.*²⁴ ont réussi la synthèse d'une aziridine à partir d'une imine et d'un composé α-diazocarbonylé, en présence d'une quantité catalytique d'acide de Brönsted (Schéma 12).

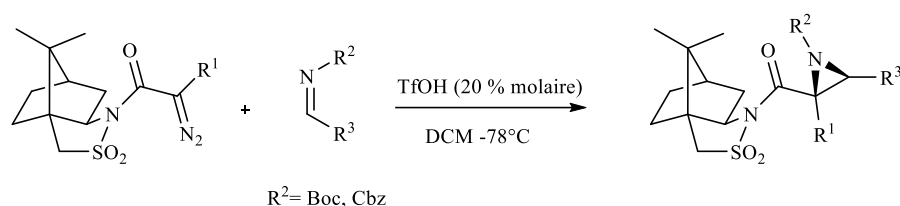


Schéma 12

Dans une autre alternative séduisante, l'équipe de Rajpoot²⁵ a rapporté une méthode de synthèse des aziridine-2-carboxylates. La base de schiff, substrat de départ de cette réaction, est le résultat d'une condensation entre des aldéhydes et la glycine ester. Celle-ci, traitée par une base forte telle que l'hydrure de sodium, génère un carbanion qui conduit après cyclisation aux aziridines correspondantes sous formes d'un mélange *cis/trans* (Schéma 13).

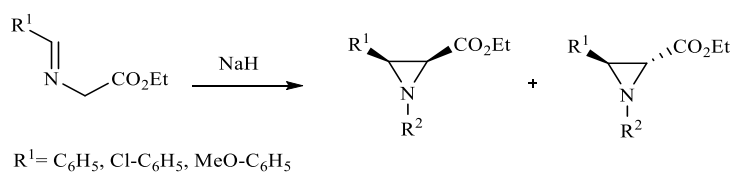


Schéma 13

Guigen *et coll.*²⁶ ont développé une méthode facile pour la synthèse asymétrique d'aziridine-2-carboxylates en utilisant des *N*-phosphonyl imines comme électrophiles. L'avantage d'utiliser ces réactifs se manifeste essentiellement par leur inoxydation et par leur stabilité thermolytique importante. L'utilisation de la *N,N*-dibenzylphosphonyl imine comme auxiliaire dans cette réaction, se caractérise par un faible contrôle de la diastéréosélectivité (Schéma 14).

Chapitre I: Synthèse de 4-hydroxyméthyl-1,3-Oxazolidin-2-ones plurifonctionnelles à partir de 2-hydroxyméthylaziridines

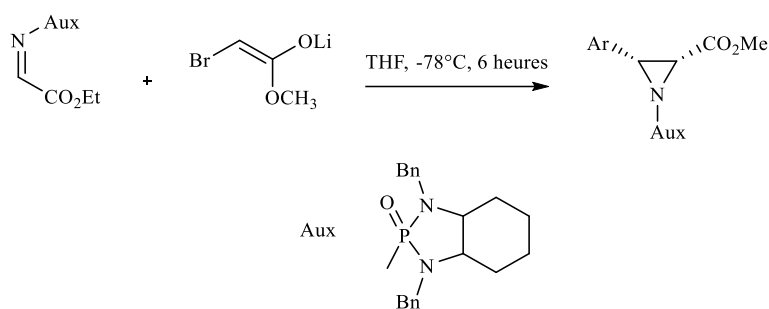


Schéma 14

De nombreux travaux décrivent la formation des aziridines par le biais d'une réaction aza-Darzens, comme le montre le travail suivant publié par l'équipe de Mori.²⁷ Dans ce travail, une aziridine *cis* a été synthétisée avec une excellente énantiosélectivité utilisant le phénylglyoxal monohydrate, la *p*-anisidine et un diazoacétate. Le choix de l'acide phosphorique chiral comme catalyseur de la réaction est fondamental pour obtenir les aziridines souhaitées avec de bons rendements (Schéma 15).

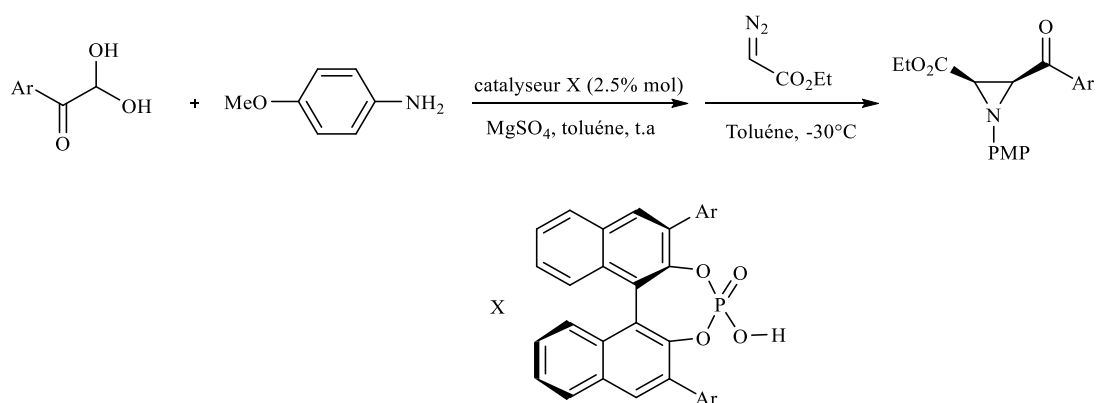


Schéma 15

A partir des β -lactames

Récemment, l'équipe de Kimpe.²⁸ a développé une méthode qui consiste à faire réagir l'hydruure de lithium et d'aluminium avec des 3-chloro- β -lactames dans l'éther. La formation des 2-hydroxyméthylaziridines s'effectue en une seule étape et d'une façon régiosélective. L'utilisation d'un seul équivalent de l'agent réducteur est suffisante pour isoler les produits souhaités avec des rendements acceptables (Schéma 16).

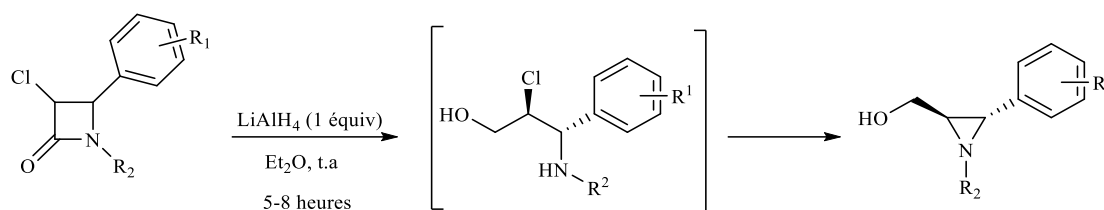


Schéma 16

A partir des alcènes

Parmi les méthodes d'aziridination décrites dans la littérature, celle à partir des alcènes restera la plus prometteuse. Cette voie originale qui réunit deux caractéristiques importantes à savoir la simplicité et l'efficacité, a attiré l'attention de plusieurs chercheurs.

➤ des vinyltriflates

Génisson *et coll.*²⁹ ont proposé une stratégie efficace d'aziridination utilisant une 2-furanone substituée comme produit de départ. Le composé bicyclique comportant le motif aziridine intermédiaire est obtenu suite à une séquence addition-substitution.³⁰ Ce dernier est traité par la *N,O*-diméthylhydroxylamine en présence du triméthylaluminium pour aboutir à une hydroxyméthyl aziridine substituée par un groupe amide, appelée amide de Weinreb (Schéma 17).

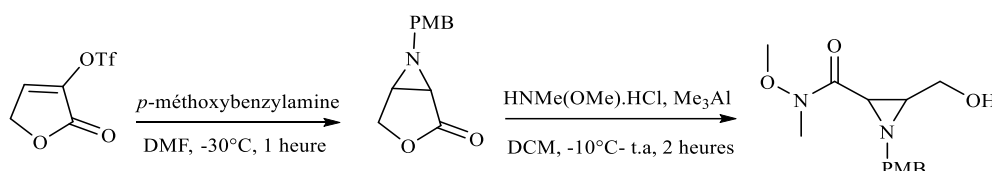


Schéma 17

Une autre méthode développée par l'équipe de Decroix³¹ implique la synthèse d'aziridines carboxylates à partir d'amines primaires et du 1-alcoxycarbonylvinyltriflate.

Cette voie de synthèse, considérée parmi les méthodes les plus simples pour préparer les aziridines, se fait selon la séquence addition conjuguée-substitution nucléophile intramoléculaire. Les auteurs ont testé plusieurs solvants pour cette réaction et c'est l'acétonitrile (Schéma 18) qui a donné le meilleur rendement (88%).

Chapitre I: Synthèse de 4-hydroxyméthyl-1,3-Oxazolidin-2-ones plurifonctionnelles à partir de 2-hydroxyméthylaziridines

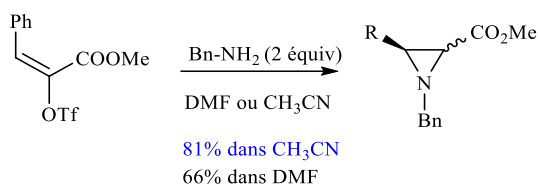


Schéma 18

➤ des alcools allyliques

Un nouveau protocole efficace pour l'aziridination des alcools allyliques a été décrit par l'équipe de Yan.³²

Plusieurs agents oxydants ont été testés dans cette réaction, mais seul le 2-iodoxybenzoate de sodium (IBX) s'est montré efficace. En effet, l'utilisation de l'IBX comme oxydant spécifique en présence du PhthNH₂, permet d'accéder à l'hydroxyméthylaziridine correspondante d'une manière hautement chimiosélective. L'aziridine est obtenue avec un rendement de 84%, accompagnée d'un produit secondaire ayant un faible rendement (Schéma 19).

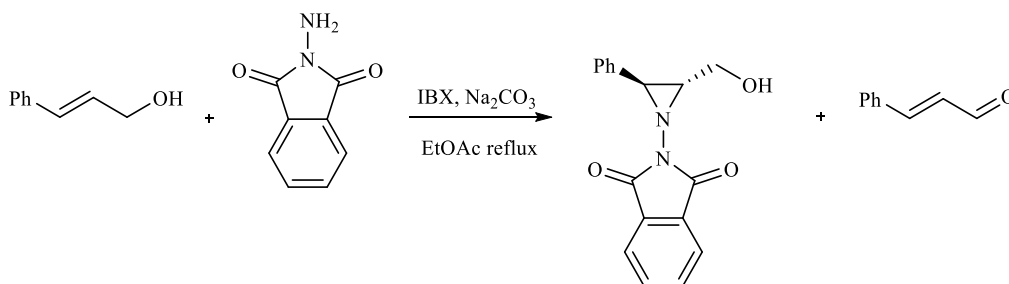


Schéma 19

➤ des esters α, β -insaturés

Dans une approche de synthèse décrite par Rajpoot *et coll.*²⁵, la préparation des aziridines carboxylates commence par l'addition du dibrome sur l'ester α, β -insaturé, suivie d'une cyclisation du composé dibromé, obtenu sous l'action de diverses amines primaires. Cette approche conduit à la synthèse d'un mélange d'aziridines de configurations *cis* et *trans* (Schéma 20).

Chapitre I: Synthèse de 4-hydroxyméthyl-1,3-Oxazolidin-2-ones plurifonctionnelles à partir de 2-hydroxyméthylaziridines

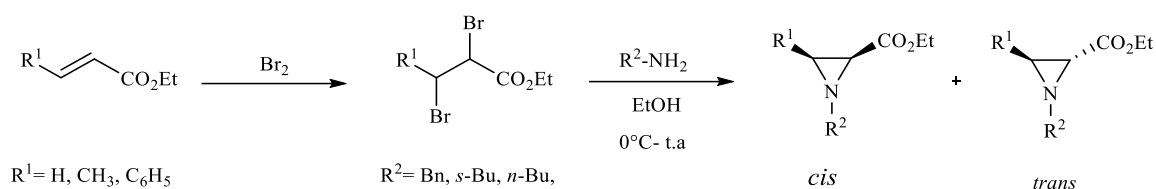


Schéma 20

A partir des dérivés carbonylés

Une approche publiée par De kimpe *et coll.*²¹ en 2000, met en jeu une séquence réactionnelle: chloration-condensation-réduction. Cette approche a permis l'accès à un mélange d'aziridines diastéréoisomères diversement substituées avec de bons rendements (Schéma 21).

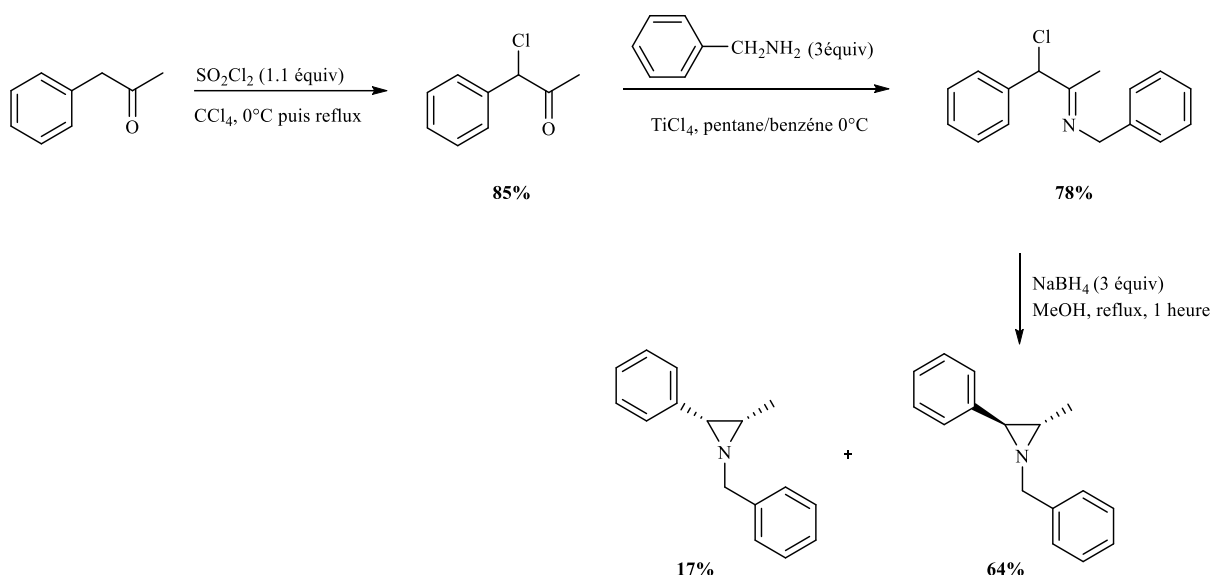


Schéma 21

Plus tard, un protocole simple pour la synthèse des *N*-alkylaziridines fonctionnalisées a été décrit par Lindsley *et coll.*³³ Le protocole consiste à réaliser une chloration asymétrique organocatalysée suivie d'une réduction *in situ* par le NaBH₄ de l'aldéhyde pour donner des β-chloroalcool. Ces derniers sont cyclisés ensuite en aziridines en trois étapes: activation de la fonction alcool-formation de β-chloroamines-cyclisation (Schéma 22).

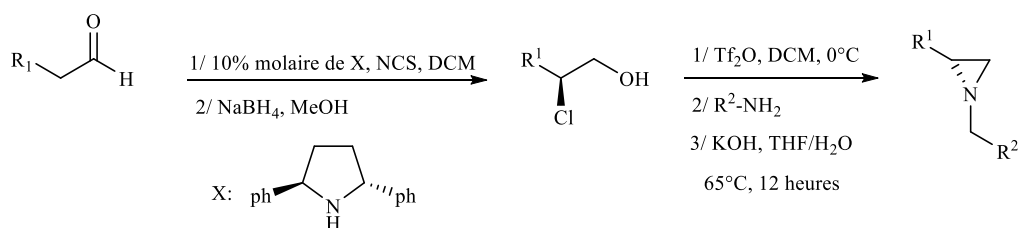


Schéma 22

I.4. Travaux personnels

Dans le but de synthétiser des aziridine-2-carboxylates d'éthyle, une approche utilisant le cinnamate d'éthyle comme substrat de départ a été envisagée.

La stratégie commence par une oxydation stéréospécifique du cinnamate d'éthyle sous l'action du *m*-CPBA. L'ouverture régiosélective de l'époxyde obtenu, par des amines primaires fournit des β -aminoalcools monoesters. Par la suite, la cyclisation de ces β -aminoalcools monoesters fournit les aziridine-2-carboxylates correspondantes de configuration *trans* seulement (Schéma 23).

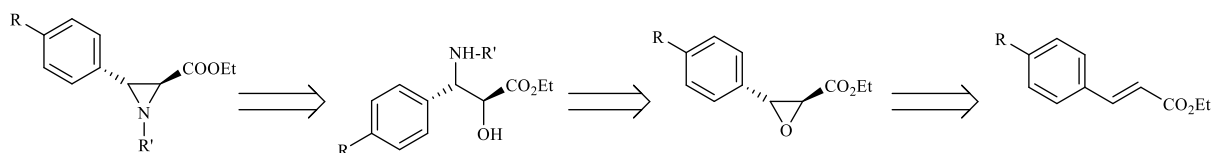


Schéma 23: Stratégie de synthèse de *trans*-aziridine-2-carboxylates

La deuxième méthode repose essentiellement sur la bromation du cinnamate d'éthyle suivie d'une cyclisation du composé dibromé, réalisée en présence d'amines pour obtenir un mélange d'aziridines carboxylates de configurations *cis* et *trans* (Schéma 24).

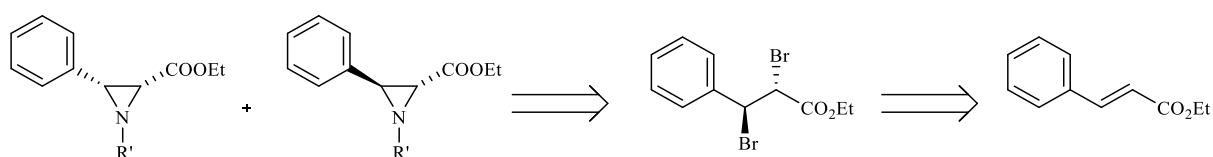


Schéma 24: Stratégie de synthèse d'aziridine-2-carboxylates (*cis*+*trans*)

I.4. Approche de synthèse d'aziridine-2-carboxylates

❖ Synthèse de *trans*-β-phénylglycidates d'éthyle

La préparation des cinnamates d'éthyle substitués en *para* sur le phényle, nécessite une étape d'estérification des acides cinnamiques commerciaux correspondants par l'action du chlorure de thionyle dans l'éthanol (Schéma 25).

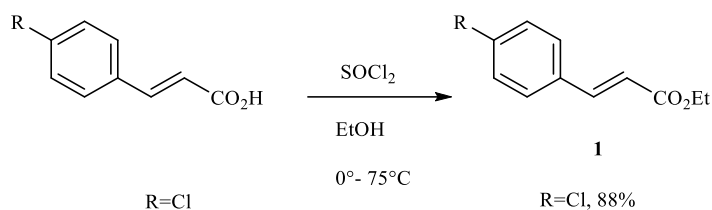


Schéma 25: Réaction d'estérification de l'acide cinnamique

Le β-arylglycidate d'éthyle obtenu est le résultat d'une *cis* addition du *m*-CPBA sur le cinnamate d'éthyle de configuration géométrique *E*. Nous parlons alors d'une oxydation stéréospécifique, puisque nous avons obtenu l'ester glycidique de configuration *trans* uniquement. Le (*trans*)-β-phénylglycidate d'éthyle est isolé sous forme d'un mélange racémique (Schéma 26).

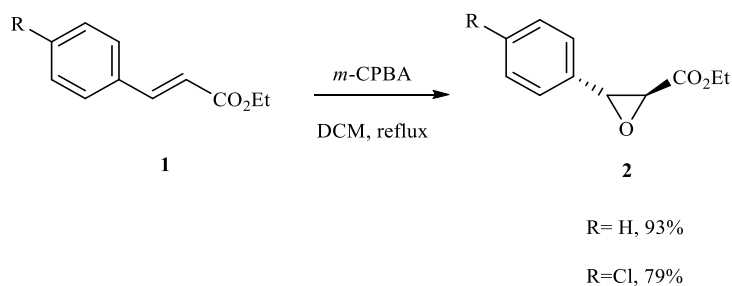
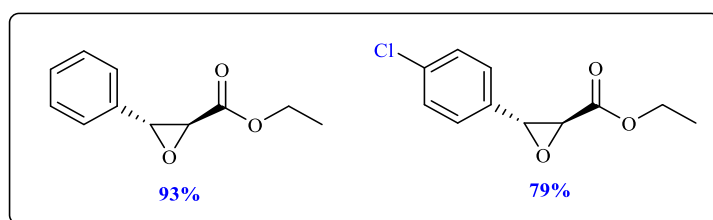


Schéma 26: Synthèse de (*trans*)-β-phénylglycidates d'éthyle



❖ Synthèse de β -aminoalcools monoester

Dans le but de préparer des β -amino alcools racémiques de configuration érythro, nous avons suivi le protocole synthétique décrit par notre équipe de recherche (Schéma 27). Ainsi, nous avons réalisé une synthèse hautement régio-, chimio- et stéréosélective des aminoalcools monoesters à partir du (*trans*)- β -phénylglycidate d'éthyle **2**, en faisant réagir ce dernier, au reflux de l'alcool tertiobutylique, avec diverses amines primaires (Tableau 1).

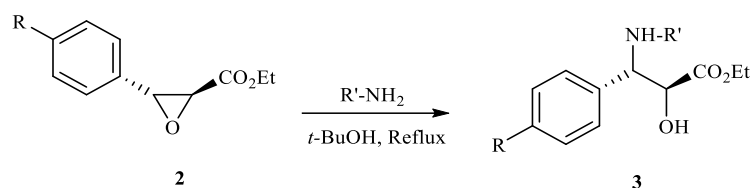


Schéma 27: Synthèse de 1,2-aminoalcools monoesters

Tableau 1: Synthèse d'aminoalcools monoesters **3(a-h)**

Entrée	1	2	3	4
Produit				
	3a	3b	3c	3d
Rendement (%)	93	88	77	90
Entrée	5	6	7	8
Produit				
	3e	3f	3g	3h
Rendement (%)	85	82	89	88

La réussite de cette synthèse peut être expliquée par le rôle primordial du tertiobutanol. En effet, il s'établit une chélation entre le proton de ce dernier et l'oxygène du pont

époxydique, ce qui a affaibli davantage la liaison C-O et a facilité l'attaque nucléophile par l'amine. Cette attaque a eu lieu en *trans* exclusivement sur le carbone benzylique.

L'utilisation d'un solvant moins encombrant tel que l'éthanol fournit, à côté de l'aminoalcool souhaité, l'amide correspondant, formé suite à l'attaque de la fonction ester par l'amine (Schéma 28).

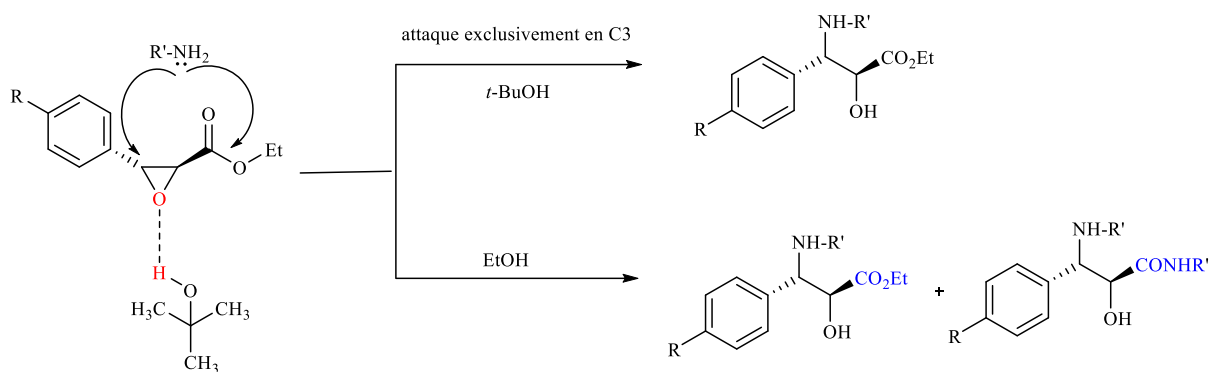


Schéma 28

❖ Synthèse d'aziridine-2-carboxylates

Dans le but de synthétiser des aziridine-2-carboxylates à partir des aminoalcools **3** nous avons pu transformer la fonction alcool en mésylate, par l'action de 1.8 équivalents de chlorure de mésyle et 2.4 équivalents de triéthylamine. La réaction étant instantanée, le mésylate intermédiaire s'intracyclise d'une façon stéréosélective donnant naissance à des aziridine-2-carboxylates de configuration *trans* (Schéma 29). La réaction a été effectuée à basse température ($-20^\circ C$) afin d'éviter la double mésylation de l'aminoalcool de départ, d'où sa chimiosélectivité. Les aziridines ont été isolées par chromatographie sur colonne de gel de silice avec de bons rendements (Tableau 2).

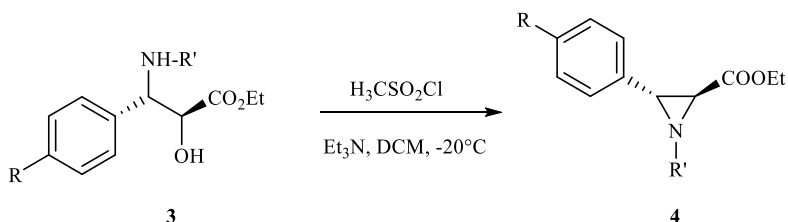
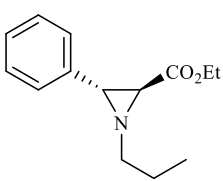
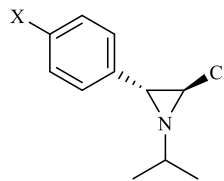
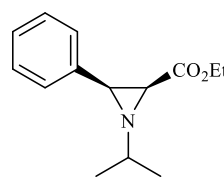
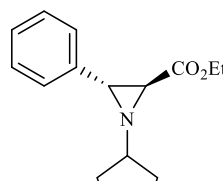
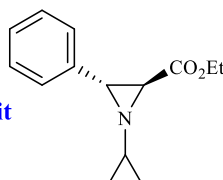
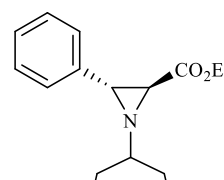
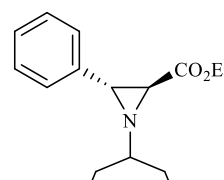
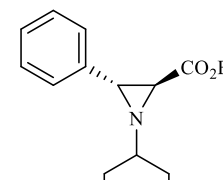


Schéma 29

Tableau 2: Synthèse des aziridine-2-carboxylates 4(a-h) et 4a'

Entrée	1	2	3	4
Produit				
	4a	X= H, 4b, X= Cl, 4c	4a'	4d
Rendement (%)	72	95 88	88	81

Entrée	5	6	7	8
Produit				
	4e	4f	4g	4h
Rendement (%)	91	87	79	77

Sur le plan mécanistique, la formation des aziridine-2-carboxylates peut être expliquée par l'intracyclisation instantanée du mésylate intermédiaire suite à une substitution intramoléculaire du groupe OMs par l'atome d'azote voisin selon un mécanisme d'ordre deux (S_N2), fournissant un ion aziridinium. Ce dernier est rapidement déprotoné par la triéthylamine pour donner les aziridine-2-carboxylates **4** (Schéma 30).

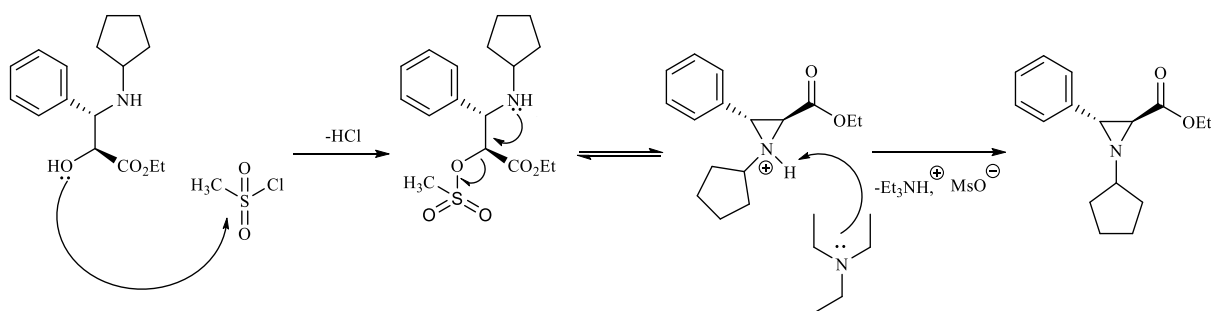


Schéma 30 : Mécanisme de formation de l'aziridine-2-carboxylate 4d

Les aziridine-2-carboxylates ont été isolées dans la majorité des cas avec de bons rendements et les analyses spectroscopiques de RMN ^1H et RMN ^{13}C effectuées, confirment les structures proposées.

Remarque: Au cours de ce chapitre nous avons eu besoin de préparer une *cis* N-isopropylaziridine-2-carboxylate **4a'** avec une méthode déjà citée dans la bibliographie pour confirmer le mécanisme de formation de l'oxazolidinones **6**. Nous exposerons dans ce qui suit la méthode envisagée.

L'approche envisagée pour la synthèse d'une aziridine carboxylate *cis* fait intervenir une réaction de bromation du cinnamate d'éthyle par le dibrome. La réaction est menée pendant 24 heures au reflux du tétrachlorocarbène. Après épuisement du substrat de départ, nous avons réussi à isoler une poudre blanche après traitement par le thiosulfate de sodium, afin d'éliminer les traces de Br_2 restantes (Schéma 31).

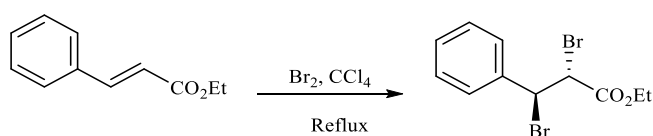


Schéma 31

La cyclisation du composé dibromé obtenu sous l'action d'une amine primaire est effectuée dans un solvant protique tel que l'éthanol pour éviter la transestérification. Cette approche nous a amené à la préparation d'un mélange d'aziridines carboxylates de configurations *cis* et *trans* (Schéma 32).

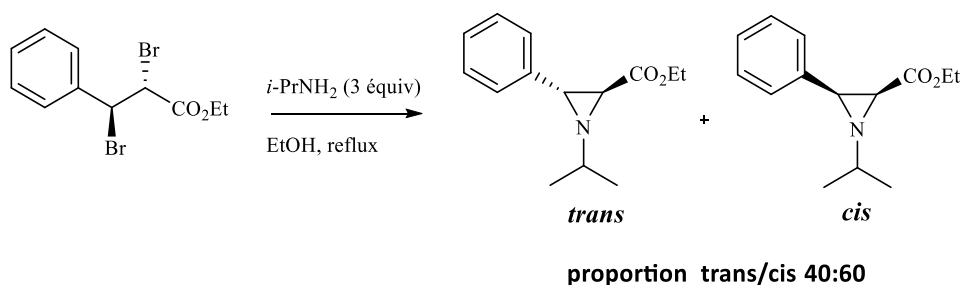


Schéma 32

❖ Synthèse de 2-hydroxyméthylaziridines

Après avoir préparé les aziridine-2-carboxylates **4**, nous nous sommes intéressés à réduire la fonction carbonyle de ces petits cycles afin de synthétiser de nouvelles 2-hydroxyméthylaziridines (Tableau 3). Les aziridines hydroxylées ont été préparées via l'action de l'aluminohydruure de lithium sur les *N*-alkylaziridine-2-carboxylates suite à une réaction hautement régiosélective. En effet, aucune trace de produits d'ouverture des aziridines n'a été détectée (Schéma 33).

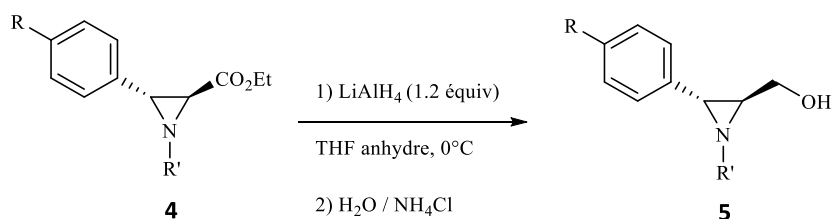


Schéma 33

Tableau 3: Synthèse des 2-hydroxyméthylaziridines 5(a-f) et 5a'

Entrée	1	2	3	4
Produit				
	5a	5b	5a'	5c
Rendement (%)	80	82	71	77

Entrée	5	6	7
Produit			
	5d	5e	5f
Rendement (%)	70	70	76

II. Synthèse de 1,3-oxazolidin-2-ones

II.1. Introduction

L'un des objectifs de la chimie thérapeutique, réside essentiellement dans la découverte de nouvelles biomolécules ayant des activités biologiques intéressantes. L'un des motifs auquel nous nous sommes intéressés dans ce travail est le cycle carbamique et plus particulièrement le cycle oxazolidinone. En effet, les 1,3-oxazolidin-2-ones sont des hétérocycles à cinq chaînons renfermant un atome d'oxygène et un atome d'azote liés entre eux par un groupe carbonyle.

Ce motif est rencontré dans des molécules qui sont très répandues dans la nature et très utilisées en synthèse organique, vu leurs potentialités thérapeutiques importantes.³⁴ Ces propriétés sont devenues la cible privilégiée des chimistes organiciens.³⁵⁻³⁶

Dans la deuxième partie de ce chapitre, nous avons réalisé la synthèse des 1,3-oxazolidin-2-ones via une expansion du cycle aziridinique en présence du chloroformiate de méthyle, tout en interprétant les différents résultats obtenus.

En premier lieu, nous avons investigué la littérature dans le but de découvrir les réactions d'expansion des cycles qui sont des outils précieux pour la synthèse d'hétérocycles azotés de tailles supérieures. Ensuite, nous avons mis l'accent sur les différentes interprétation et conclusions bibliographiques concernant la réactivité des aziridines *vis-à-vis* du chloroformiate de méthyle.

II.2. Applications des oxazolidinones

II.2.1. Intérêt synthétique

Ces aza-hétérocycles récurrents ont montré une grande utilité en synthèse asymétrique³⁷ et surtout en tant qu'auxiliaires chiraux. Ces synthons chiraux ont été impliqués dans des transformations asymétriques comme les réactions de Diels-Alders, les réactions de codensation des aldols et les réactions d'alkylation des énolates.³⁸⁻⁴⁰

Parmi les composés les plus connus et les plus utilisés en synthèse asymétrique chirale, on cite à titre d'exemple les oxazolidinones de Sibi,³⁸ les auxiliaires de Kunieda³⁹ et les auxiliaires d'Evans⁴⁰ qui sont connus aussi sous le nom de copules chirales d'Evans (Figure3).

Ainsi, les composés incluant ces différents auxiliaires présentent dans une très large mesure, des intérêts biologiques ou synthétiques⁴¹ aussi prometteurs que variés.

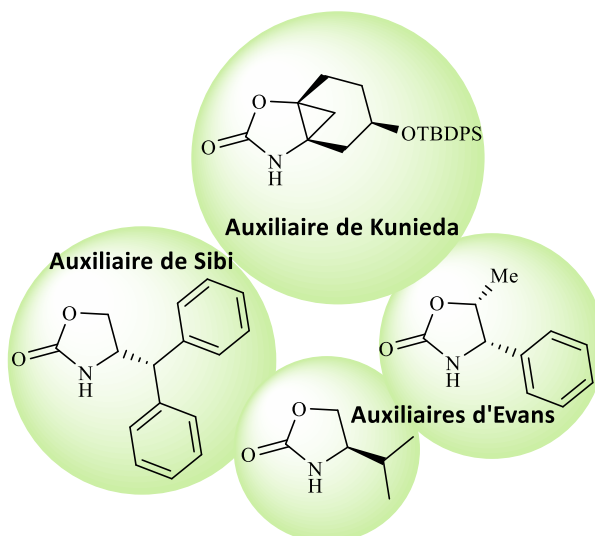


Figure 3: Exemple d'oxazolidinones utilisées comme auxiliaires chiraux

II.2.2. Intérêt biologique

Le motif 1,3-oxazolidin-2-one est également important en tant que synthon pour la synthèse de molécules à activité pharmaceutique, en particulier pour la synthèse d'antibiotiques, d'analgésiques et de composés antitumoraux, ou en tant que substrat de départ pour la synthèse de produits naturels.⁴²

Parmi les familles des biomolécules naturelles ou synthétiques les plus connues et comportant le motif 1,3-oxazolidin-2-one dans leurs squelettes nous pouvons citer:

- ❖ Le Linézolide:⁴³ Ce premier représentant synthétique commercialisé sous le nom de Zyvox, représente une classe d'antibiotiques utilisée en clinique depuis une trentaine d'année. Il empêche l'interaction de l'ARN ribosomale 30S et de la formyl méthionine, bloquant ainsi la synthèse de la protéine. Il est actif *vis-à-vis* des bactéries gram-positives, en particulier le *Staphylocoque aureus* résistant à la méthicilline et le *streptocoque pneumocoque* résistant à la pénicilline (Figure 4).



Figure 4: Staphylocoque aureus

- ❖ La Cytoxzone⁴⁴ est une molécule isolée à partir des *Streptomyces sp*, possède une activité immunomodulatrice de cytokines qui agissent sur les processus d'autorégulation du système immunitaire (Figure 9).
- ❖ La Streptzoline⁴⁵ est un composé tricyclique isolé à partir des *Streptomyces viridochromogène* par l'équipe de Drautz en 1981, elle est dotée de propriétés antibiotiques et antifongiques (Figure 5).



Figure 5: *Streptomyces viridochromogène*

- ❖ L'Artabonatine⁴⁶ est une biomolécule qui possède une activité anticancéreuse, isolée à partir de l'*Artabotrys uncinatus*, (Figure 6) une plante à usage thérapeutique. Elle est utilisée en médecine traditionnelle pour le traitement du carcinome nasopharyngien (Figure 9).



Figure 6: *Artabotrys uncinatus*

- ❖ Le SB-253514⁴⁷ est un inhibiteur de lipoprotéines associées à la phospholipase A₂. Il est isolé d'une cellule souche connue sous le nom de *Pseudomonas fluorescens* (Figure 7). Le SB-253514 constitue la structure majeure retrouvée au sein de la famille des métabolites (Figure 9).



Figure 7: *Pseudomonas fluorescens*

- ❖ L'Anacetrapibe⁴⁸ est un inhibiteur potentiel de CETP qui est une protéine de transfert des esters du cholestérol (Figure 8).

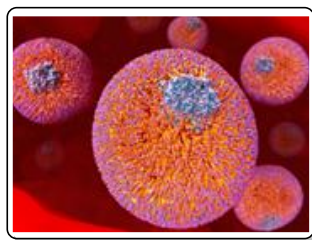


Figure 8: Mode d'action de l'anacetrapibe

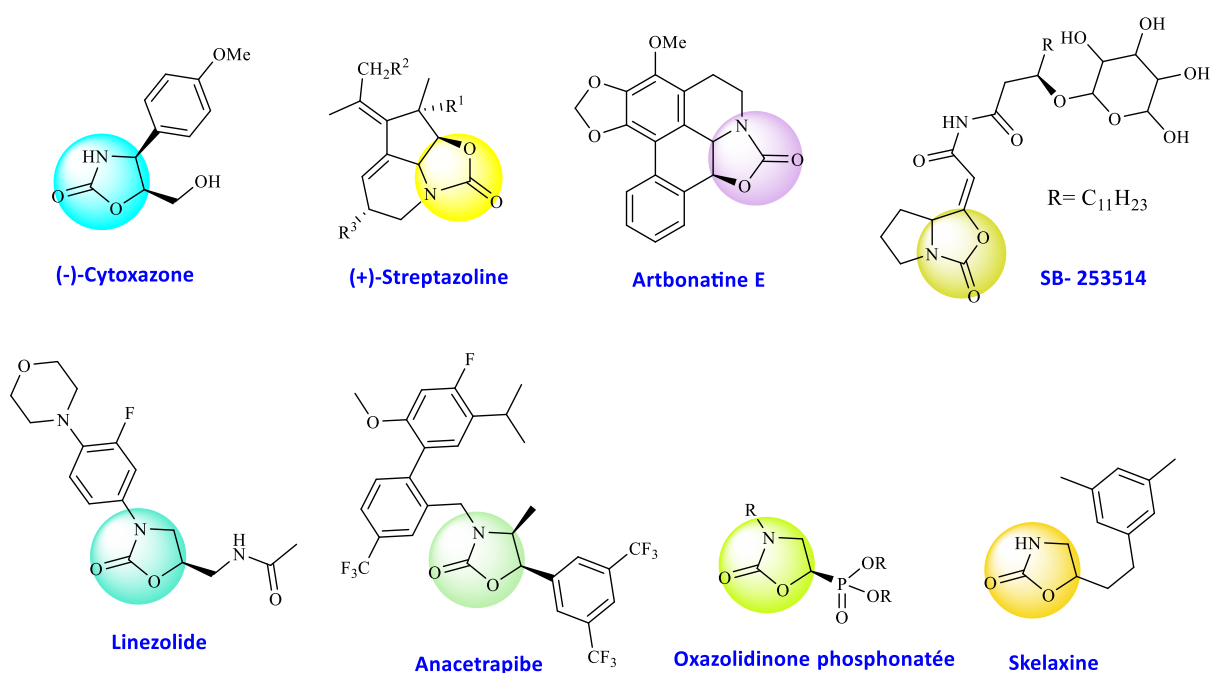


Figure 9: Exemples d'oxazolidinones naturelles et synthétiques

En plus de leurs propriétés antibactériennes, antifongiques, et anticancéreuses, les cycles carbamiques possèdent des intérêts très divers en tant qu'agents antiallergiques, antiplasmodiques, antidépresseurs et antituberculeux.⁴⁹

II.2.3. les 1,3-oxazolidinones précurseurs de synthèse

Vu leurs multiples propriétés, de nouvelles voies sont recherchées pour la synthèse stéréosélective de produits naturels, ou de composés à nouvelles activités biologiques, en utilisant les 1,3-oxazolidinones comme intermédiaires clés.

Chapitre I: Synthèse de 4-hydroxyméthyl-1,3-Oxazolidin-2-ones plurifonctionnelles à partir de 2-hydroxyméthylaziridines

L'équipe de Kim⁵⁰ a réussi la synthèse du (2*S*, 3*S*, 4*S*) acide 3,4-dihydroxyglutamique à partir d'une oxazolidinone fonctionnelle. Cet acide bioactif très utile en biochimie est connu en tant que neurotransmetteur qui a pour rôle de stimuler le système nerveux central (Schéma 34).

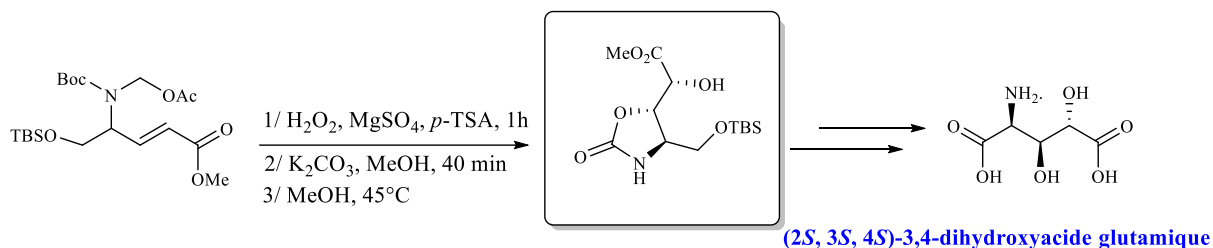


Schéma 34

L'équipe de Pyne⁵¹ a examiné d'abord la cyclisation de l'oxazolidinone dans les conditions de métathèse en utilisant un catalyseur de Grubbs de deuxième génération. La réaction a fourni un composé bicyclique contenant le motif oxazolidinone. Ce dernier s'est avéré utile pour une synthèse multi-étapes d'une nouvelle classe d'alkaloïdes dotée d'une activité biologique importante.

La forme *S* du composé bicyclique aboutit à une Hyacinthacine B3 tandis que la forme *R* donne une Hyancinthacine B7. Ces produits synthétiques sont connus pour leurs utilisations en tant qu'inhibiteurs de la lactase et de l'amyloglycosidase (Schéma 35).

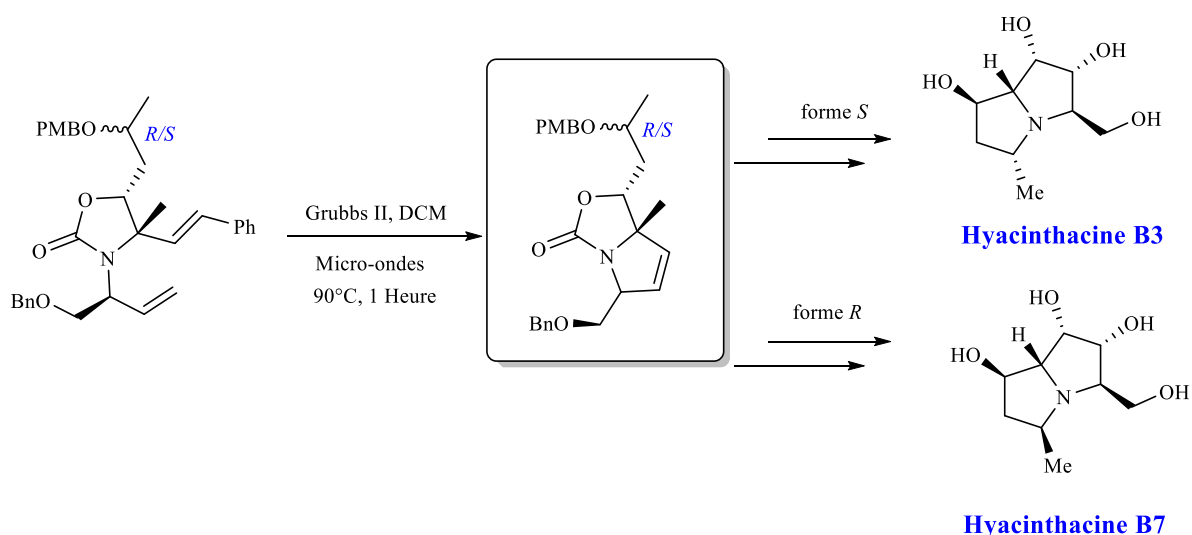


Schéma 35

méthode donne généralement des rendements modestes et parfois des produits de dégradation.

C'est pour cette raison que plusieurs chercheurs ont essayé de trouver de nouveaux protocoles synthétiques en utilisant des conditions de réaction plus douces. De plus, une variété de systèmes catalytiques performants ayant pour objet d'améliorer les rendements des réactions ont été utilisés récemment pour la synthèse de nouveaux carbamates cycliques.

➤ Action de diverses amines

Les cycles tendus comme les époxydes et les aziridines sont de meilleurs candidats pour la réaction d'expansion. En effet, la méthode décrite par Maria *et coll.*⁵⁴ consiste à faire réagir l'hydroxyméthylloxirane avec des amines primaires dans le méthanol. La réaction a fourni un diol intermédiaire, qui s'est cyclisé en présence de l'oxalate d'éthyle et du méthanoate de sodium donnant l'oxazolidinone correspondante (Schéma 37).

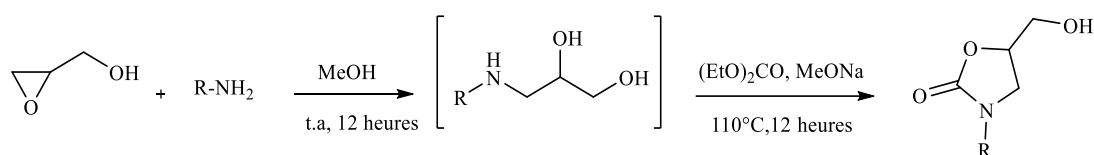


Schéma 37

Une autre approche a été décrite par Karczewski *et coll.*⁵⁶ pour la synthèse des carbamates cycliques. La réaction d'ouverture du phényloxirane est effectuée par un carbamate allylique d'une manière régiosélective et la cyclisation a été facilitée par le *tert*-butylate de potassium dans des conditions douces (Schéma 39).

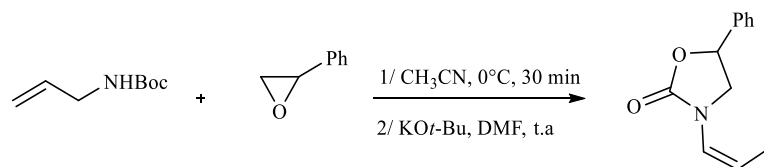


Schéma 38

Récemment, Deng *et coll.*⁵⁵ sont parvenu, à mettre en place une nouvelle méthode catalytique utilisant l'oxyde mixte de Magnésium et de Fer (MgFe₂O₄) comme catalyseur solide hétérogène pour la synthèse des oxazolidinones. L'emploi de MgFe₂O₄ comme catalyseur s'est

révélé être le système catalytique le plus performant pour cette transformation vue sa séparation aisée du milieu réactionnel (Schéma 38).

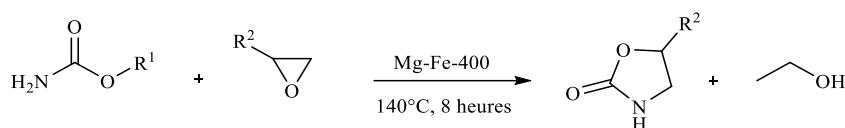


Schéma 39

➤ Action des isocyanates

La réaction de cycloaddition des époxydes avec les isocyanates a été largement rapportée dans les travaux de divers groupes de recherche pour accéder aux oxazolidinones. Il a été aussi montré que plusieurs catalyseurs tel que les trialkyl phosphites,⁵⁷ les chlorures de lanthanide,⁵⁸ les halogénures d'ammonium quaternaires,⁵⁹ les halogénures de lithuim,⁶⁰ et les acides et les bases de Lewis⁶¹ ont été utilisés dans ces réaction avec succès. Néanmoins, ces travaux étaient limités par leur faible régiosélectivité, par les conditions opératoires drastiques adoptées (chauffage supérieur à 150°C), par des rendements faibles et par des réactions secondaires qui peuvent se produire tel que la polymérisation et la trimérisation de l'isocyanate.

Citons à titre d'exemple, la méthode de synthèse décrite par Sucheck *et coll.*^{59b} en 2008, et qui utilise le bromure de tétrabutylammonium comme catalyseur (Schéma 40). Les auteurs ont optimisé les conditions opératoires de la réaction, mais les rendements sont restés modestes allant de 3% à 65%.

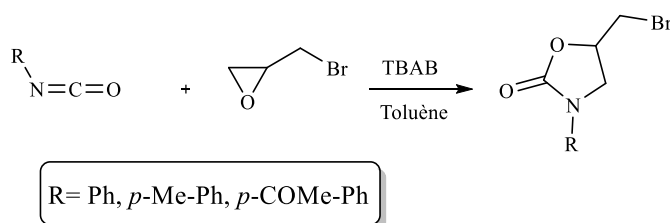


Schéma 40

Quelques années plus tard, Philips *et coll.*^{49a} ont réalisé une synthèse hautement régiosélective des oxazolidinones phosphonaté. L'action des arylisocyanates sur les époxydes

phosphonaté, en présence de cations lanthanides comme catalyseurs, a fourni des carbamates cycliques avec de bons rendements (Schéma 41).

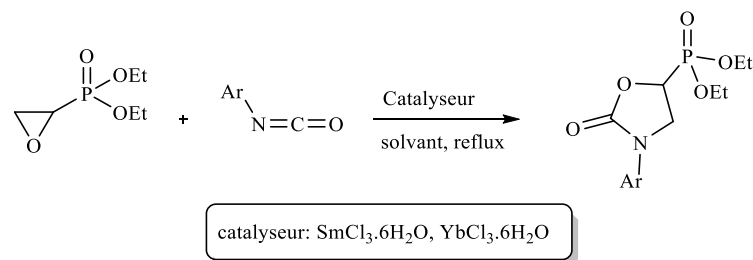


Schéma 41

A partir des aziridines

Les réactions d'expansion et d'ouverture du cycle aziridinique ont suscité depuis longtemps l'intérêt des chimistes organiciens.

➤ Cyclisation intramoléculaire catalysée par les acides de Lewis

Le réarrangement des *N*-butoxycarbonylaziridines en 1,3-oxazolidinones a été largement étudié par plusieurs équipes de recherche, ainsi qu'une variété de catalyseurs de type acide de Brønsted et acide de Lewis a été testé.⁶² Il s'est avéré que les acides de Lewis montrent une bonne activité catalytique par rapport à celle des acides de Brønsted. C'est dans ce contexte que l'équipe de Castelluci^{36d} a décrit la transformation des *N*-Boc-aziridines en 1,3-oxazolidinones par l'action d'un acide Lewis. Cette méthode constitue une nouvelle variante stéréosélective pour la préparation des carbamates cycliques. La réaction commence par la chélation de l'aziridine par le $\text{Cu}(\text{OTf})_2$. Il s'établit alors une chélation entre l'atome d'azote du cycle aziridinique et l'oxygène du groupe méthoxycarbonyl facilitant le réarrangement intramoléculaire (Schéma 42).

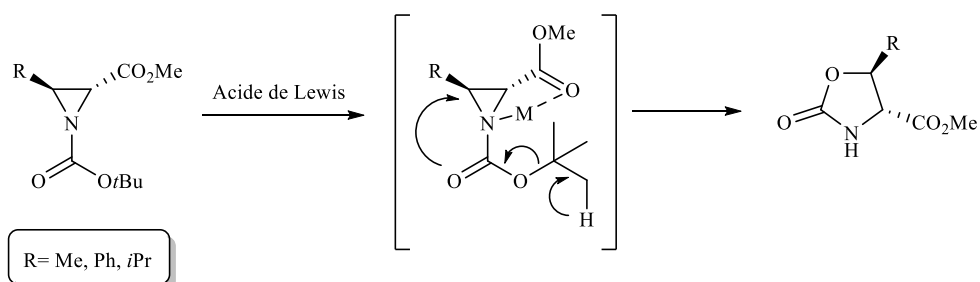


Schéma 42

➤ Insertion de CO₂

Bhalchandra *et coll.*⁶³ ont publié une synthèse hautement régiosélective des 5-aryloxazolidin-2-ones en suivant une stratégie incluant le concept de la chimie verte. Elle consiste en un couplage entre le dioxyde de carbone et les aziridines. Cette transformation a été réalisée sur un support silicique mésoporeux type MCM-41, greffé par des groupes amines. Ce catalyseur peut être recyclé pendant plusieurs cycles consécutifs sans perte de son pouvoir catalytique. Cette méthodologie a acquis une importance supplémentaire puisqu'elle a permis la formation des oxazolidin-2-ones dans des conditions douces.

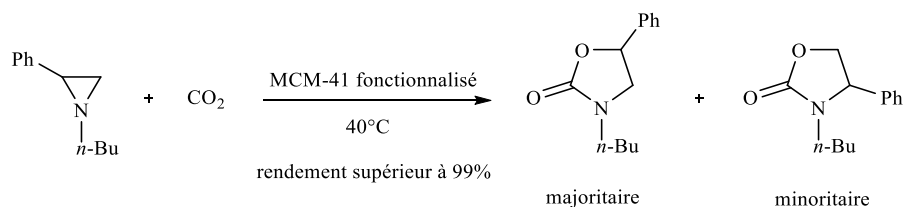


Schéma 43

Le groupe Liu⁶⁴, par exemple, a montré qu'en présence du 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ène (DBN) comme organocatalyseur et de l'iodure de lithium comme additif, le CO₂ se fixe sur les aziridines à la température ambiante et sous pression atmosphérique (1 atm), pour fournir les 1,3-oxazolidinones correspondantes (Schéma 44).

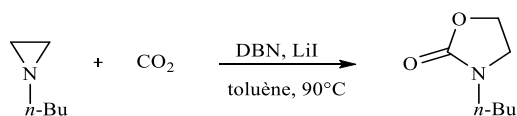


Schéma 44

A partir des hydroxyacides et des hydroxy amides

➤ Selon la dégradation de Curtius

Afin de préparer la (-)-cytoxazone, une séquence réactionnelle multi-étapes énantiosélective a été développé par Marco *et coll.*⁶⁵ Le processus débute par une réaction d'aldolisation suivie d'un

clivage oxydatif de l'aldol par l'acide périodique H_5IO_6 pour aboutir à un β -formyloxyacide, un intermédiaire qui est converti en β -hydroxyacide suite à une hydrolyse alcaline.

L'hydroxyacide obtenu est transformé en isocyanate selon la dégradation de Curtis avant de s'intracycliser en oxazolidinone (Schéma 45).

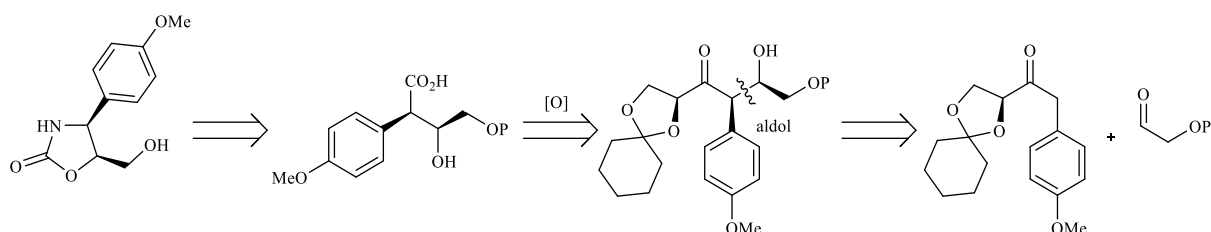


Schéma 45

➤ Selon le réarrangement d'Hoffman

Hu *et coll.*⁶⁶ ont publié une méthode de synthèse d'oxazolidin-2-ones à partir d'hydroxyamides en utilisant le bis(trifluoroacétoxy)iodobenzène (PIFA) dans des conditions douces. Ce dernier permet de générer *in situ* un intermédiaire clé qui se réarrange spontanément en isocyanate pour donner les carbamates cycliques souhaités avec rétention de configuration (Schéma 46).

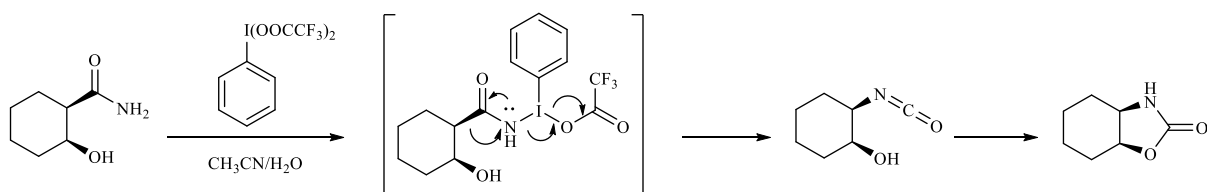


Schéma 46

A partir des acides aminés et leurs dérivés

Un protocole synthétique décrit la synthèse des oxazolidinones par Rivero *et coll.*⁶⁷ La méthodologie de synthèse commence par une réduction de l'ester de départ pour fournir un aminoalcool. Après oxydation de la fonction alcool primaire en aldéhyde, une réaction de Strecker en présence du cyanure de triméthylsilyle et de l'iodure de zinc comme catalyseur a été réalisée. L'aminonitrile obtenu est réduit en aminoalcool correspondant qui

Chapitre I: Synthèse de 4-hydroxyméthyl-1,3-Oxazolidin-2-ones plurifonctionnelles à partir de 2-hydroxyméthylaziridines

se cyclise spontanément en oxazolidinone suite à l'ajout du triphosgène dans le milieu réactionnel à basse température (Schéma 47).

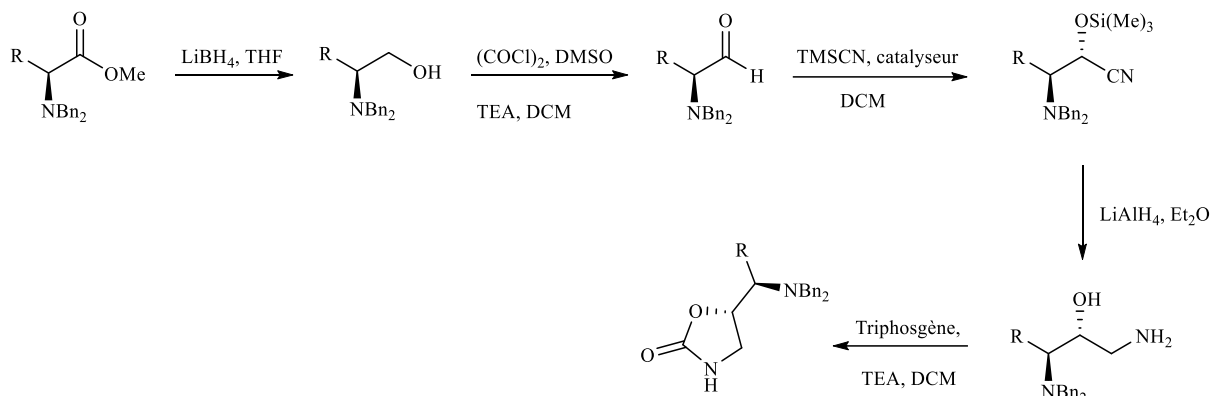


Schéma 47

Pour accéder à de nouvelles oxazolidinones phosphonatéés, dotées d'une activité antibactérienne, Jung *et coll.*^{52a} ont utilisé une suite réactionnelle qui fait intervenir les 4-hydroxyméthyl-1,3-oxazolidin-2-ones comme intermédiaires clés.

La synthèse de cette dernière à partir d'acides aminés nécessite une protection préalable et sélective des deux fonctions acide et amine. Ainsi, après une acylation de la fonction amine, suivie d'une estérification de la fonction acide, les auteurs ont mis le composé protégé en contact avec un agent de réduction dans le THF pour conduire à la formation d'un amino diol. Ce dernier s'est cyclisé en oxazolidinone en présence du *tert*-butylate de potassium (Schéma 48).

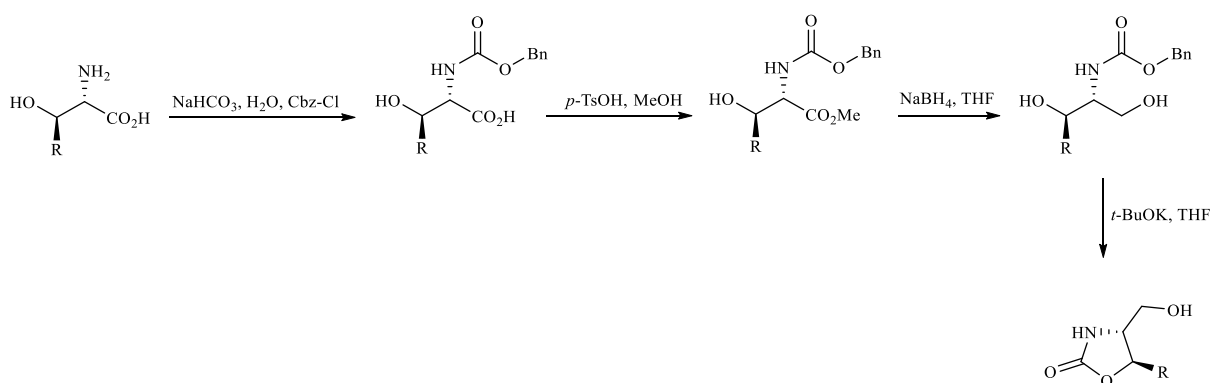
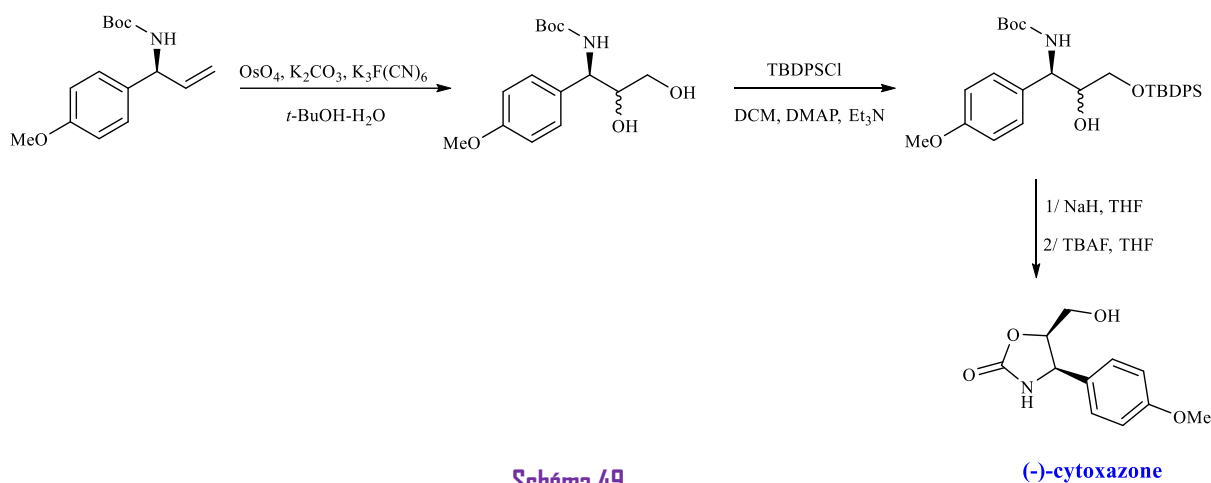


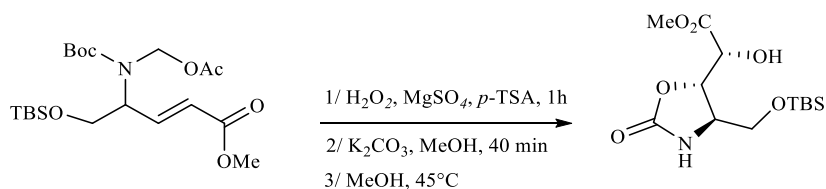
Schéma 48

Le groupe de Han⁶⁸ a publié une approche de synthèse des oxazolidinones à partir d'amines allyliques. La synthèse consiste à faire une dihydroxylation pour obtenir un

aminoalcool, qui s'intracyclise en oxazolidinone après une protection sélective du groupe hydroxyle primaire (Schéma 49).



Un an plus tard, l'équipe de Kim *et coll.*⁶⁹ a proposé une méthode de synthèse élégante en une seule étape des 1,3-oxazolidinones en utilisant le peroxyde d'hydrogène comme agent de dihydroxylation. La réaction a eu lieu dans des conditions douces et le carbamate souhaité a été isolé avec un bon rendement (Schéma 50).



II.4. travaux personnels

Les travaux réalisés dans notre laboratoire concernant la conversion des aminoalcools et des aziridine-2-carboxylates en 1,3-oxazolidin-2-ones par simple phosgénation,⁷⁰ ou en utilisant le chloroformiate de méthyle⁷¹, respectivement, permettent une synthèse hautement stéréosélective de ces composés. Dans le présent travail nous avons synthétisé des 2-hydroxyméthylaziridines, qui possèdent à la fois les caractères d'un aminoalcool et d'une aziridine-2-carboxylate. En prospectant les potentialités synthétiques de ces 2-hydroxyméthylaziridines, nous envisageons d'amorcer une

étude de leur réactivité en préparant de nouvelles 1,3-oxazolidin-2-ones par l'action du chloroformiate de méthyle.

Il a été démontré dans des travaux antérieurs⁷² que l'action du chloroformiate sur les aziridines carboxylates d'éthyle de configuration *trans* permet un accès facile aux oxazolidin-2-ones de configuration *trans*. La transformation a débuté par la formation d'un intermédiaire ion aziridinium, initiée par l'acylation de l'atome d'azote de l'aziridine. L'attaque nucléophile de cet intermédiaire par l'ion chlorure, exclusivement sur la position benzylique, a fourni le β -chlorocarbamate correspondant qui s'est réarrangé spontanément selon un mécanisme de substitution nucléophile d'ordre deux S_N2 , en carbamate cyclique de configuration *trans*.

Dans cette deuxième partie de ce chapitre, nous proposons un nouveau mécanisme pour la préparation des 1,3-oxazolidin-2-ones. Le mécanisme que nous proposons découle des travaux de notre laboratoire publiés en 2015.⁴ Ces travaux montrent que la réaction de cycloaddition des aziridines avec les isocyanates passe par un intermédiaire zwitterionique cyclique qui conduit finalement à une *trans*-imidazolidine-2-one après cyclisation. Ceci prouve que la formation de l'urée cyclique a lieu via une réaction de substitution nucléophile de type S_N1 , qui implique forcément le passage par un intermédiaire zwitterionique linéaire. Ce dernier a subi une attaque nucléophile par l'atome d'azote de l'isocyanate sur le carbocation benzylique.

Afin d'accéder à une 1,3-oxazolidin-2-one, la *trans*-hydroxyméthylaziridine **5a**, dissoute dans l'acétonitrile, est mise en présence de deux équivalents de chloroformiate de méthyle, ensuite le mélange est agité pendant dix minutes à reflux. Après épuisement total de l'aziridine de départ, le produit obtenu est isolé avec succès avec un rendement de 95% (Schéma 51). Sa structure et sa configuration *trans* ont été confirmées par la RMN unidimensionnelle du proton et du carbone 13 et par la RMN bidimensionnelle HMBC ^1H - ^{13}C , COSY ^1H - ^1H et le DEPT-135.

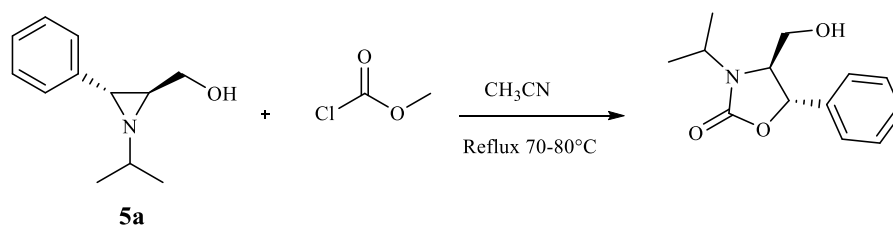


Schéma 51: Synthèse de la *trans*-1,3-oxazolidin-2-one **6a**

Dans un essai similaire, nous avons repris le même protocole mais avec une *cis*-hydroxyméthylaziridine **5a'** cette fois-ci. Nous avons obtenu une *trans*-1,3-oxazolidinone identique à celle synthétisée à partir de **5a**.

Suite à ce résultat plus au moins attendu, le mécanisme de formation de l'oxazolidinone **6a** peut être expliqué comme suit: l'atome d'azote de l'hydroxyméthylaziridine, doué d'un caractère basique et nucléophile prononcé, favorise la formation d'un intermédiaire chlorure d'aziridinium, suite à son acylation. La rupture de la liaison C3-N de l'ion aziridinium donne naissance à un carbocation benzylique très stable. Ce dernier se cyclise ensuite via une attaque nucléophile intramoléculaire par l'oxygène du groupe carbonyle pour fournir la *trans* oxazolidin-2-one **6a**.

la réaction d'une aziridine de configuration *cis* sur le chloroformiate de méthyle a permis de confirmer la formation de ce carbocation benzylique (Schéma 52).

Ce résultat exclu d'une façon catégorique un mécanisme invoquant deux S_N2 successives via un intermédiaire chloré acyclique qui donnerait après cyclisation une rétention de configuration dans les deux cas.

Un mécanisme S_Ni est aussi exclu car la réaction donnerait exclusivement dans ce cas la *trans* ou la *cis* oxazolidinone avec rétention de la configuration initiale à partir de la *trans* ou la *cis* aziridine.

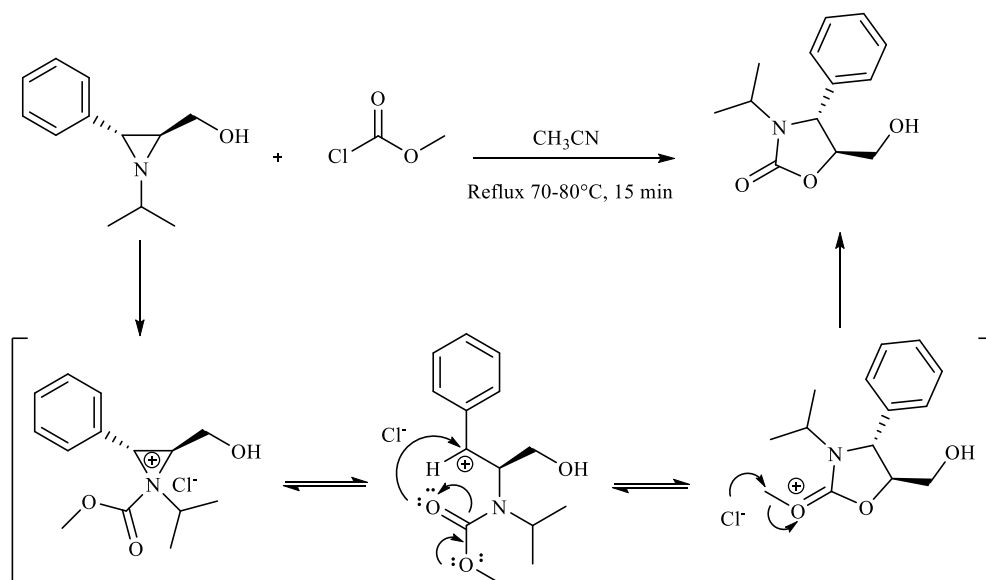


Schéma 52: Mécanisme plausible pour la formation d'une 1,3-oxazolidin-2-one

D'autre part, la réaction n'a fourni qu'un seul régioisomère: le 4-hydroxyméthyl-5-phényl-1,3-oxazolidin-2-one. Aucune trace d'un régioisomère issu de l'attaque sur le carbone C2 n'a été détecté (Schéma 53). Ceci peut être expliqué par la plus grande stabilité d'un carbocation sur le C3 qu'un carbocation sur le C2.

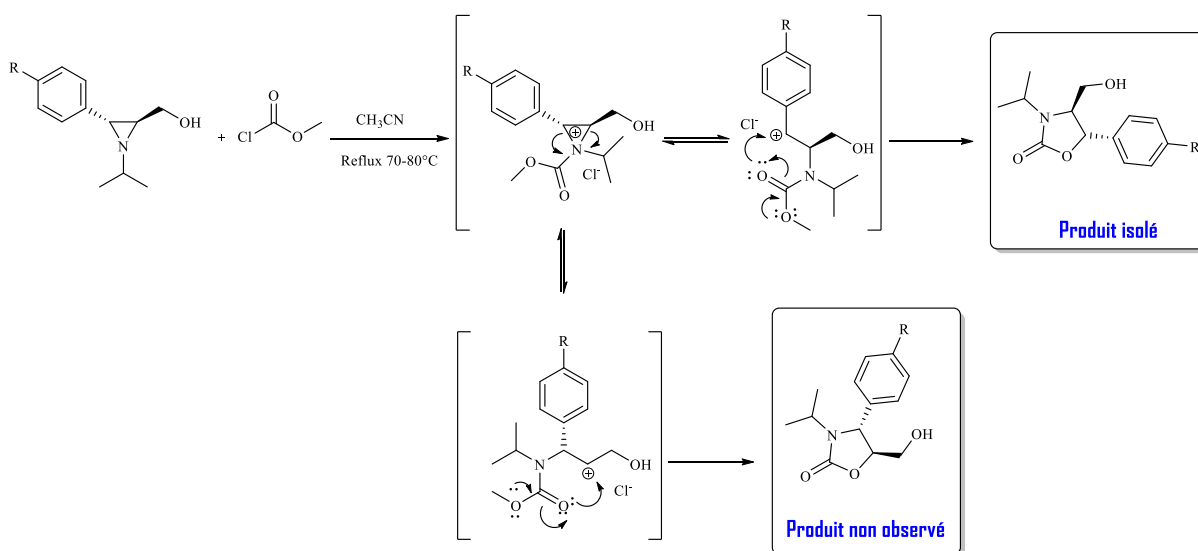


Schéma 53

Afin de confirmer avec certitude la connectivité des différents groupes CH_n et la stéréochimie du composé souhaité, nous avons été amenés à réaliser une RMN bidimensionnelle: la HMBC (Heteonuclear MultiBond Correlation).

Cette technique permet d'obtenir une carte de corrélation hétéronucléaire entre les protons et les carbones non chimiquement liés via les couplages $^2J_{\text{CH}}$ et $^3J_{\text{CH}}$. Cette technique est un outil puissant pour la résolution des structures et l'identification des carbones quaternaires. L'analyse du spectre de la RMN-2D HMBC du composé 4-hydroxyméthyl-3-isopropyl-5-phényl-1,3-oxazolidin-2-one **6a** montre que le signal correspondant au proton (6) du groupe isopropyle, présente une tâche de corrélation avec le carbone (4). De même, le proton porté par le carbone (4) montre une tâche de corrélation avec le carbone (5) porteur du groupe phényle. Nous constatons l'absence aussi de tâches de corrélation entre le proton (6) et le carbone (5) et entre le proton (5) et le carbone (6). Toutes ces constatations confirment la structure que nous proposons (Figure 10).

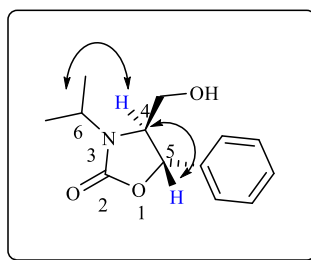


Figure 10: Corrélation proton-carbone de la *N*-isopropyl-1,3-oxazolidin-2-one 6

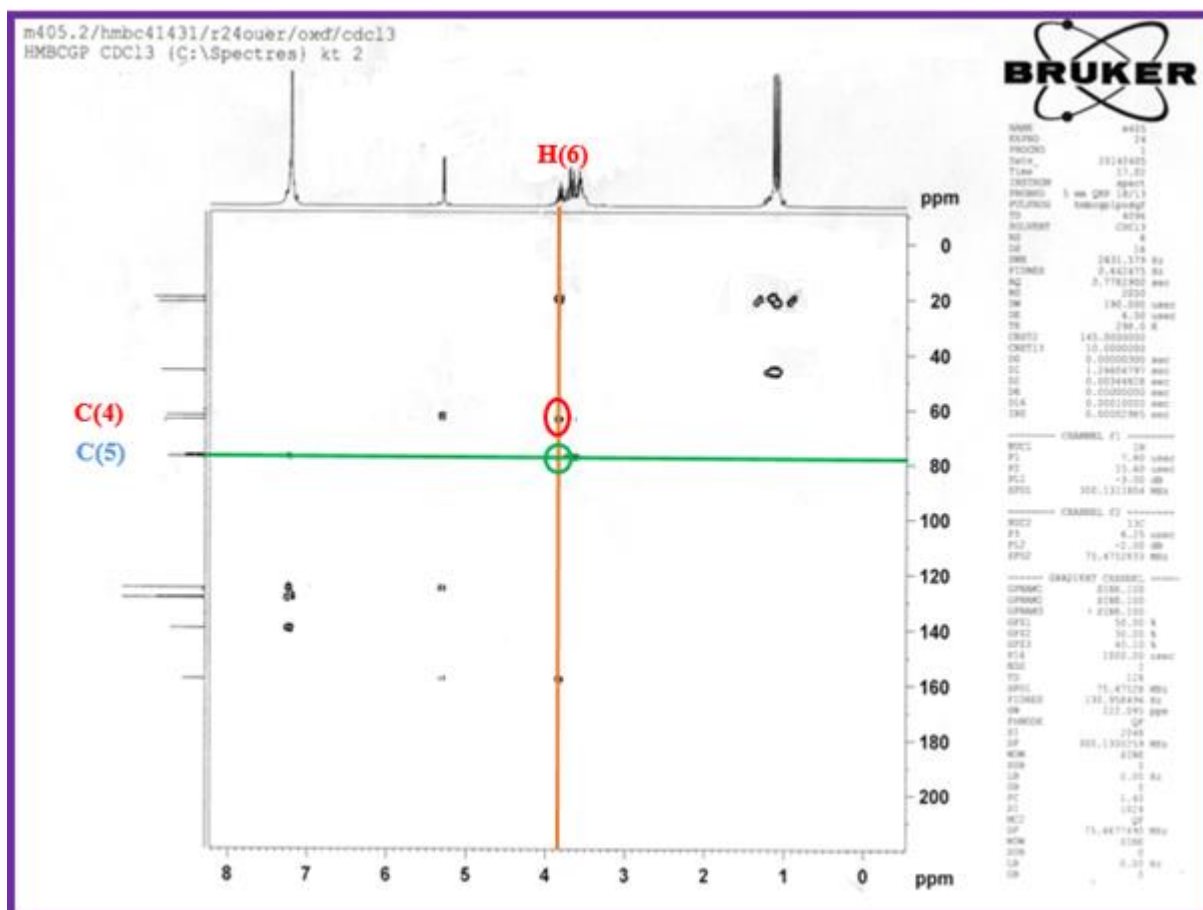


Figure 11: Spectre RMN bidimensionnelle HMBC du *N*-isopropyl-1,3-oxazolidin-2-one

La constante de couplage entre les deux protons portés, respectivement par les carbones C4 et C5 du composé isolé est égale à 4,1 Hz ce qui confirme, d'après la littérature⁷² (J_{trans} = 3,5-4,5 Hz), la configuration *trans* de l'oxazolidin-3-one **6a**. Les oxazolidinones synthétisées sont rassemblées dans le tableau 4. Il convient de dire donc que cette réaction est hautement stéréosélective car aucune trace du produit de configuration *cis*, n'a été détectée.

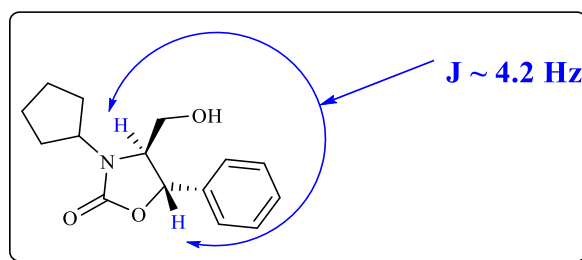


Figure 12: *Trans*-1,3-oxazolidin-2-one 6c

Tableau 4: Synthèse des 1,3-oxazolidin-2-ones 6(a-f)

Entrée	1	2	3
Produit			
	6a	6b	6c
Rendement (%)	95	92	88
Entrée	4	5	6
Produit			
	6d	6e	6f
Rendement (%)	82	85	85

✚ Assignation du mécanisme de la synthèse des oxazolidinones par calcul théorique

Les calculs théoriques ont été effectués à l'état gaz en utilisant le programme GAUSSIAN 09 et la méthode de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) au niveau B3LYP, la base utilisée est la base 6-31G+(d+p). Tous les points stationnaires de la surface d'énergie potentielle: réactifs, états de transition et produits ont été optimisés sans aucune restriction géométrique et caractérisés par un calcul vibrationnel de fréquence. Ce calcul a montré que les

minimas sont caractérisés par des fréquences positives, cependant les TS comportent une fréquence imaginaire unique.

Des études ultérieures⁷² ont montré que dans ce type de réactions, la présence d'un groupe aromatique sur le carbone C(3) oriente l'attaque nucléophile sur ce carbone.

Pour mieux expliquer la régiosélectivité de cette réaction, des calculs théoriques avec la méthode DFT ont été menés.

Les résultats obtenus ont montré que l'acylation de l'atome d'azote a provoqué l'allongement de la liaison C(3)-N. Cette valeur est de 1.49 Å dans l'aziridine **5a**, alors qu'elle est égale à 1.58 Å dans l'ion aziridinium. De même, la liaison C(2) a subi un léger allongement et est passée de la valeur 1.46 Å à la valeur 1.52 Å (Figure 13). Ces résultats montrent qu'une éventuelle ouverture du cycle aziridinique se fait préférentiellement du côté du carbone benzylique. Bien que le produit d'acylation présente deux sites d'attaques. C'est, le carbone C(3) qui est le site le plus favorable à une attaque nucléophile.

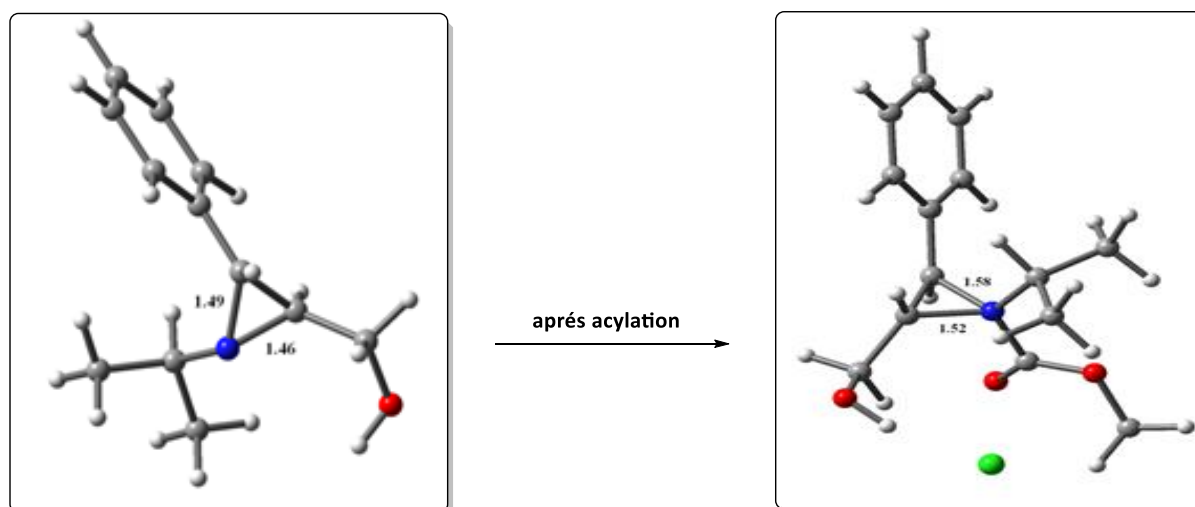


Figure 13

L'indice d'électrophilie f_k^+ du carbone benzylique C(3) est de 0.078 tandis que celui du carbone C(2) est de 0.029. Ceci montre que l'attaque nucléophile sur le carbone (3) est plus facile que celle sur le carbone (2), d'où la régiosélectivité de la réaction.

La barrière énergétique relative à la forme *trans* est plus basse de 10.5 KJ mol⁻¹ par rapport à la forme *cis*. De plus, l'écart énergétique entre les deux formes *cis* et *trans* est de 18 KJ mol⁻¹.

Ces résultats confirment que le produit *trans* est à la fois le produit cinétique et le produit thermodynamique de la réaction (Figure 14).

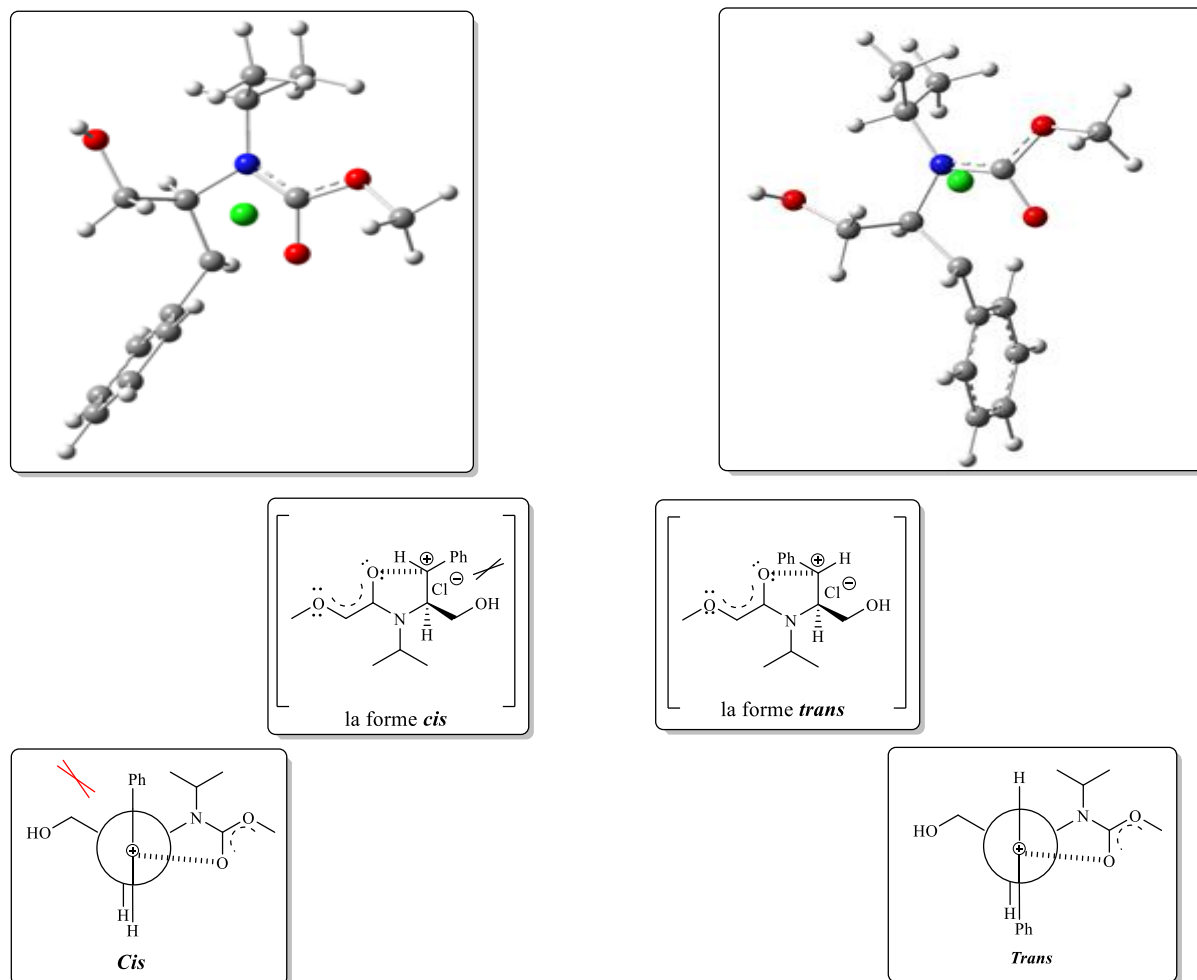


Figure 14: Structure géométrique des deux intermédiaires *cis* et *trans*

L'étude de cette réaction nous a amené à souligner quelques constatations:

- D'après les résultats portés au tableau 4, nous constatons que les oxazolidinones préparées, ont été isolées avec de bons rendements et une bonne régiosélectivité. La légère diminution du rendement pour les oxazolidinones qui portent un cycle plus au moins volumineux, à priori, due à l' encombrement stérique autour de l'atome d'azote, diminuant ainsi sa nucléophilie.
- La régiochimie de la réaction est bien confirmée par la spectroscopie RMN-2D.

- La fonction alcool primaire des oxazolidinones **6** pourra éventuellement, être transformée en d'autres groupes permettant ainsi l'introduction de nouvelles fonctionnalités dans la structure de ces composés.
- L'étude théorique effectuée par la méthode DFT confirme le mécanisme que nous avons proposé.
- Aucun produit secondaire n'a été détecté à côté des oxazolidinones *trans* synthétisées lors du contrôle chromatographique par CCM, et sur les spectres RMN.

III. Conclusion

Dans une première partie de ce travail, nous avons montré que les aminoalcools monoesters sont des précurseurs de choix des aziridine-2-carboxylates. En variant les groupes alkyles portés par l'atome d'azote des aminoalcools, nous avons pu synthétiser des aziridine-2-carboxylates **4** de configuration *trans*, d'une manière hautement stéréosélective et avec d'excellents rendements. La réduction de ces derniers par le LiAlH_4 a permis de synthétiser une série de nouvelles 2-hydroxyméthylaziridines **5**.

L'importance des 2-hydroxyméthylaziridines **5** réside essentiellement dans leur présence dans plusieurs produits naturels ayant une large gamme d'applications dans le domaine organique et biologique. De même, sur le plan synthétique, l'utilité de ces hétérocycles est principalement due à la facilité des réactions d'expansion du cycle.

En effet, dans une deuxième partie, nous avons montré que les 2-hydroxyméthylaziridines permettent l'accès à diverses structures hétérocycliques de tailles supérieures à partir de leurs petits hétérocycles tendus. Ainsi, nous avons mis au point une synthèse facile et simple qui permet un accès direct aux 1,3-oxazolidin-2-ones, dont le besoin médical n'a cessé de croître ces dernières années. De plus, nous avons effectué des calculs théoriques pour bien élucider le mécanisme de cette transformation par la méthode de DFT sur les deux intermédiaires carbocations *cis* et *trans* des oxazolidinones **6a** et **6a'** indiquant que la forme *trans* est plus stable que la forme *cis*. Un écart énergétique de $4.3 \text{ kcal mol}^{-1}$ entre ces deux formes peut expliquer la formation exclusive d'un seul régioisomère *trans*.

Liste de références

- 1- Pelissier, H., *Tetrahedron.*, **2010**, 66, 1509-1555.
- 2- (a) Ghorai, M. K.; Tiwari, D. P., *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 6173-6181. (b) Ghorai, M. K.; Sahoo, A. K.; Kumar, S., *Org. Lett.*, **2011**, 13. (c) Ghorai, M. K.; Nanji, Y.; Yadav, A. K., *Org. Lett.*, **2011**, 13. (d) Wang, L.; Liu, Q.; Wang, D.; Li, X.; Han, W.; Xiao, W.; Zhou, Y., *Org. Lett.*, **2009**, 11, 1119-1122.
- 3- (a) Hu, X. L., *Tetrahedron Lett.*, **2002.**, 43, 5315. (b) Reddy, M. A.; Reddy, L. R.; Bhanumathi, N.; Rao, K. R., *Chem. Lett.*, **2001**, 246. (c) Sabitha, G.; Babu, R. S.; Rajkumar, M.; Reddy, G. M., *Synlett.*, **2001**, 1417. (d) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Kumar, G. M., *Synlett.*, **2001**, 42, 3955. (e) Righi, G.; Franchini, T.; Bonini, C., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 2385. (f) Bassindale, A. B.; Kyle, P. A.; Soobramanien, M. C.; Taylor, P. G. J., *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **2000**, 439. (g) Righi, G.; Potini, C.; Bovicelli, P., *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 5867.
- 4- Tabarki, M. A.; Besbes, R., *Tetrahedron Lett.*, **2015**, 56, 1837-1839.
- 5- Beijnen, J. H.; Lingeman, H.; Van Muster, H. A.; Underberg, W. J. M., *J. Phar. Bio. Ana.*, **1986**, 4, 275.
- 6- Olafsson, B.; Wijtmans, R.; Somfai, P., *Tetrahedron.*, **2002**, 58, 5979-5982.
- 7- (a) Nagaoka, K.; Matsumoto, M.; Ono, J.; Yokoi, K.; Ishizeki, S.; Nakashima, T., *J. Antibiot.*, **1986**, 39, 1527-1532. (b) Shizeki, S.; Ohtsuka, M.; Irinoda, K.; Kukita, K.; Nagaoaka, K.; Nakashima, T., *J. Antibiot.*, **1987**, 40, 60-65.
- 8- (a) Tannner, D., *Angew. Chem.; Int. Ed. Engl.*, **1994**, 33, 599-601. (b) McCoull, W.; Davis, F. A., *Synthesis.*, **2000**, 1347-1365.

- 9- (a) Lefemine, D. V.; Dann, M.; Barbatschi, F.; Hausmann, W. K.; Zbinovsky, V.; Monnikendam, P.; Adam, J.; Bohnos, N., *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, 34, 3184. (b) Kasai, M.; Kono, M., *Synlett.*, **1992**, 778.
- 10- Yokoi, K.; Nagaoka, K.; Nakasshima, T., *Chem. Pharm. Bull.*, **1986**, 34, 4554.
- 11- Tanner, M. E.; Miao, S., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 4073.
- 12- (a) Singh, G. S.; D'Hooghe, M.; De Kimpe, N., *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 2080-2135. (b) Nakao, H.; Arakawa, M.; Nakamura, T.; Fukushima, M., *Chem. Pharm. Bull.*, **1972**, 20, 1968-1979. (c) Wystrach, V. P.; Kaiser, D. W.; Schaefer, F.C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, 77, 5915-5918.
- 13- Medjahed, W.; Tabet, Z. A.; Mulengi, K.; Baba Ahmed, F. Z.; Merzouk, H., *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 1211.
- 14- Pan, X.; Li, X., Lu, Q., Yu, W., Li, W., Zhang, Q., Deng, F., Liu, Feng., *Tetrahedron Lett.*, **2013**, 54, 6807-6809.
- 15- Tanner, D.; Somfai, P. Palladium-catalyzed transformation of a chiral vinylaziridine to a β -lactam. An enantioselective route to the carbapenem (+)-PS-5. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1993**, 3, 2415–2418.
- 16- Lowe, M.A.; Ostovar, M.; Ferrini, S.; Chen, C.C.; Lawrence, P.G.; Fontana, F.; Calabrese, A.A.; Aggarwal, V.K. Palladium-mediated annulation of vinylaziridines with michael acceptors: Stereocontrolled synthesis of substituted pyrrolidines and its application in a formal synthesis of (–)- α -kainic acid., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2011**, 123, 6494–6498.
- 17- Zwanenburg, B., *Pure Appl. Chem.*, **1999**, 71, 423.
- 18- Starmans, W. A. J.; Thijis, L.; Zwanenburg, B., *Tetrahedron.*, **1998**, 54, 629.
- 19- Xu, H.; Tian, H.; Zheng, L.; Liu, Q.; Wang, L.; Zhang, S., *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 33, 6267.
- 20- Baldwin, J. E.; Farthing, C. N.; Russell, A. T.; Schofield, C. J.; Spivey, A. C., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 3761.
- 21- Nguyen Van, N. T.; De Kimpe, N., *Tetrahedron.*, **2000**, 56, 7299-7304.
- 22- Yadav, J. S., Reddy, B. V. S.; Shesha Rao, M.; Reddy, P. N., *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 5275-5278.
- 23- Sengupta, S.; Mondal, S., *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 5275-5278.

- 24- Hashimoto, T.; Nakatsu, H.; Watanabe, S.; Maruoka, K., *Org. Lett.*, **2010**, 12, 1668-1671.
- 25- Sharma, S. D.; Kanwar, S.; Rajpoot, S., *J. Heterocyclic Chem.*, **2006**, 43.
- 26- Padmanabha, V. K.; Yiwen, X.; Pan, Y.; Guigen, L., *Org. Bio. Chem.*, **2013**, 11, 3400.
- 27- Akiyama, T.; Suzuki, T.; Mori, K., *Org. Lett.*, **2009**, 11, 2445-2447.
- 28- Stankovic, S.; D'hooghe, M.; De Kimpe, N., *Org. Bio. Chem.*, **2010**, 8, 607.
- 29- Ballereau, S.; Abadie, N. A.; Saffon, N.; Génisson, Y., *Tetrahedron.*, **2011**, 67, 2570-2578.
- 30- De Saint-Fuscien, C.; Tarrade, A.; Dauban, P.; Dodd, R. H., *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 6393-6397.
- 31- Tranchant, M. J.; Dalla, V.; Jabin, I.; Decroix, B., *Tetrahedron.*, **2002**, 58, 8425.
- 32- Bakthavachalam, A.; Chuang, H.; Yan, T. H., *Tetrahedron.*, **2014**, 70, 5884.
- 33- Senter, T. J.; O'Reilly, M. C.; Chong, K. M.; Sulikowski, G. A.; Lindsley, C. W., *Tetrahedron lett.*, **2015**, 56, 1276-1279.
- 34- (a) Cardillo, G.; Orena, M.; Sandri, S.; Tomashini., *Tetrahedron.*, **1987**, 43, 2505-2512. (b) Rama Rao, A. V.; Murali Dhar, T. G.; Chakraborty, T. K.; Gurjar, M. k., *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 2069-2072., (c) Barbachyn, M. R.; Hutchinson, D. K.; Brickner, S. J.; Cynamon, M. H.; Kilburn, J. O.; Klemens, S. P.; Glickerman, S. E.; Grega, K. C.; Hendges, S. K.; Toops, D. S.; Ford, C. W.; Zurenko, G. E., *J. Med. Chem.*, **1996**, 39, 680-685. (d) Barbachyn, M, R.; Ford, C. W., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42, 2010-2023. (e) Hoellman, D. B.; Lin, G.; Rattan, L. M. A.; Jacobs, M. R.; Appelbaum, P.C., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2003**, 47, 1148-1150.
- 35- (a) Ménand, M.; Dalla, V., *Synlett.*, **2005**, 95-98. (b) Xu, X.; Kotti, S.R.S.S.; Canon, J. F.; Headly, A. D.; Li, G. G., *Org. Lett.*, **2004**, 6, 4881-4884.
- 36- (a) Mukhtar, T. A.; Wright, G. D., *Chem. Rev.*, **2005**, 105, 529-542; (b) Srivastava, B. K.; Soni, R.; Patel, J. Z.; Jain, M. R.; Patel, P. R., *Anti-Infect. Agents Med. Chem.*, **2008**, 7, 258-280. (c) Nagiec, E. E.; Luping, W.; Swaney, S. M.; Chosay, J. G.; Ross, D. E.; Brieland, J. K.; Leach, K. L., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2005**, 49, 3896-3902. And references cited herein. (d) Tomasini, C.; Angelici, G.; Castellucci, N., *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 3648-3669. And references cited herein. (e) Winkler, J. D.; M^c, Coull., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 4935-4936; (f) Riegel, U.; Weismantel, M.; Frenz, V.; Daniel, T.; Engelhardt, F. U. S. Patent 6, 559, 239, chem. Abstr. **2003**.

- 37- (a) Hintermann, T.; Seebach, D., *Helv., Chim. Acta.*, **1998**, 81, 2093-2126; (b) Gaul, C.; Scharer, K.; Seebach, D., *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 3059-3073; (c) Gibson, C. L.; Gillon, K.; Cook, S., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 6733-6736; (d) Alexander, K.; Cook, S.; Gibson, C. L.; Kennedy, A. R., *J. Chem. Soc, Perkin Trans.*, **2001**, 1538-1549; (e) Davies, S. G.; Doisneau, G. J. M.; Prodger, J. C.; Sanganee, H. J., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 2369-2372; (f) Bull, S. D.; Davies, S. G.; Jones, S.; Polywka, M. E. C.; Prasad, R. S.; Sanganee, H. J., *Synlett.*, **1998**, 519-521; (g) Bull, S. D.; Davies, S. G.; Key, M. S.; Nicholson, R. L.; Savory, E. D., *Chem. Commun.*, **2000**, 1721-1722; (h) Ghosh, A. K.; Duong, T. T.; Mckee, S. P., *J. Chem. Soc, Chem. Commun.*, **1992**, 1673-1676; (i) De Parodi, C. A.; Clara Sosa, A.; Pérez, L.; Quintero, L.; Maranon, V.; Toscano, R. A.; Avina, J. A.; Rojas-Lima, S.; Juaristi, E., *Tetrahedron: Asymmetry.*, **2001**, 12, 69-79.
- 38- (a) Sibi, M. P.; Deshpande, D. K.; La Loggia, A. J.; Christensen, J. W., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 8961. (b) Sibi, M. P.; Deshpande, P. K.; Ji, J., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 8965. (c) Sibi, M. P.; Jasperse, C. P.; Ji, J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 10779. (d) Sibi, M. P.; Ji, J.; Sausker, J. B.; Jasperse, C. P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 7517.
- 39- (a) Nakamura, T.; Hashimoto, N.; Ishizuka, T.; Kunieda, T., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 559. (b) Matsunaga, H.; Ishizuka, T.; Kunieda, T., *Tetrahedron.*, **2005**, 61, 8073.
- 40- (a) Davies, S. G.; Sanganee, H. J., *Tetrahedron: Asymmetry.*, **1995**, 6, 671. (b) Davies, S. G.; Sanganee, H. J.; Szolcsanyi, P., *Tetrahedron.*, **1999**, 55, 3337. (c) Bull, S. D.; Davies, S. G.; Nicholson, R. L.; Sanganee, H. J.; Smith, A. D., *Tetrahedron: Asymmetry.*, **2000**, 11, 3475. (d) Bew, S. P.; Davies, S. G.; Fukuzawa, S.-I., *Chirality.*, **2000**, 12, 483. (e) Bull, S. D.; Davies, S. G.; Garner, A. C.; Kruchinin, D.; Key, M.-S.; Roberts, P. M.; Savory, E. D.; Smith, A. S.; Thomson, J. E., *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, 4, 2945. (f) Lei, N.; Rui, Y.; Conghai, Z.; Haichuan, Y.; Shengjiao, Y.; Jun, L., *Chin. J. Chem.*, **2012**, 30, 460. (g) Davies, S. G.; Fletcher, A. M.; Thomson, J. E., *Chem. Commun.*, **2013**, 49, 8586.
- 41- (a) Evans, D. A.; Takacs, J. M.; McGee, L. R.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J.; Bartroli, J., *Pure Appl. Chem.*, **1981**, 53, 1109. (b) Evans, D. A.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 1737. (c) Evans, D. A., *Aldrichimica Acta.*, **1982**, 15, 23. (d) Evans, D. A.; Mathre, D. J.; Scott, W. L., *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 1830. (e) Evans, D. A.; Dow, R. L.; Shih, T. L.; Takacs, M.; Zahler, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 5290. (f) Evans, D. A.; Gage, J. R.; Leighton, J. L.; Kim, A. S., *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 1961. (g) Evans, D. A.; Gage,

- J. R.; Leighton, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 9434. (g) Phoon, C. W.; Abell, C., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 2655. (h) Prashad, M.; Liu, Y.; Kim, H.-Y.; Repic, O.; Blacklock, T. J., *Tetrahedron: Asymmetry.*, **1999**, 10, 3479. (i) Fresno, N.; Fernandez, R. P.; Goya, P.; Jimeno, M. L.; Alkorta, I.; Elguero, J.; Menendez-Taboada, L. B.; García-Granda, S., *Tetrahedron.*, **2011**, 67, 9104. (j) Peng, Z.; Maxwell, D.; Sun, D.; Ying, Y.; Schnuber, J. P. T. S.; Prasad, B. A. B.; Gelovani, J.; Yung, W.-K. A.; Bornmann, W. G., *Tetrahedron.*, **2014**, 70, 984.
- 42- (a) Nagiec, E. E.; Luping, W.; Swaney, S. M.; Chosay, J. G.; Ross, D. E.; Brieland, J. K.; Leach, K. L., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **2005**, 49, 3896-3902. And references cited herein.
- 43- (a) Moellering, R. C., *Ann. Intern. Med.*, **2003**, 138, 135. (b) Zappia, G.; Gacs-Baitz, E.; Monache, G. D.; Misiti, D.; Nevola, L.; Botta, B., *Curr. Org. Synth.*, **2007**, 4, 81. (c) Srivastava, B. K.; Soni, R.; Patel, J. Z.; Jain, M. R.; Patel, P. R., *Anti-Infect. Agents Med. Chem.*, **2008**, 7, 258. (d) Stefani, S.; Bongiorno, D.; Mongelli, G.; Campanile, F., *Pharmaceuticals.*, **2010**, 3, 1988. (e) Shaw, K. J.; Barbachyn, M. R. *Ann. N. Y., Acad. Sci.*, **2011**, 1241, 48. (f) Leach, K. L.; Brickner, S. J.; Noe, M. C.; Miller, P. F. *Ann. N. Y., Acad. Sci.*, **2011**, 1222, 49. (g) Li, Y.-W.; Liu, Y.; Jia, Y.-C.; Yuan, J.-Y., *Chin. Chem. Lett.*, **2013**, 24, 230. (h) Garcia-Prats, A. J.; Rose, P. C.; Hesseling, A. C.; Schaaf, H. S., *Tuberculosis.*, **2014**, 94, 93.
- 44- (a) Hakeya, H.; Morishita, M.; Kobinata, K.; Osono, M.; Ishizuka, M.; Osada, H., *J. Antibiot.*, **1998**, 51, 1126. (b) Hakeya, H.; Morishita, M.; Koshino, H.; Morita, T.; Kobayashi, K.; Osada, H., *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 1052.
- 45- (a) Drautz, H.; Zahner, H.; Kupfer, E.; Keller-Schierlein, W., *Helv. Chem. Acta.*, **1981**, 64, 1752. (b) Puder, C.; Loya, S.; Hizi, A.; Zeeck, A., *J. Nat. Prod.*, **2001**, 64, 42.
- 46- Hsieh, T. J.; Chang, F. R.; Chia, Y. C.; Lin, H. C.; Chiu, H. F.; Wu, Y. C., *J. Nat. Prod.*, **2001**, 64, 1157.
- 47- Thirkettle, J.; Alvarez, E.; Boyd, H.; Brown, M.; Diez, E.; Hueso, J.; Elson, S.; Fuslton, M.; Gershater, C.; Morata, M. L.; Perez, P., *J. Antibiot.*, **2000**, 53, 670.
- 48- Lu, Z.; Chen, Y.-H.; Napolitano, J. B.; Taylor, G.; Ali, A.; Hammond, M. L.; Deng, Q.; Tan, E.; Tong, X.; Xu, S. S.; Latham, M. J.; Peterson, L. B.; Anderson, M. S.; Eveland, S. S.; Guo,

- Q.; Hyland, S. A.; Milot, D. P.; Chen, Y.; Sparrow, C. P.; Wright, S. D.; Sinclair, P. J., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, 22, 199.
- 49- (a) Barros, M. T.; Philips, A. M. F., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2010**, 21, 2746-2756. (b) Kobarfard, F.; Yardley, V.; Little, S.; Daryaei, F.; Chibale, K., *Chem. Biol. Drug Des.*, **2012**, 79, 326. (c) Brickners, S., *Curr. Pharm. Design.*, **1996**, 2, 175. (d) Pandit, N.; Singla, R. K.; Shrivastava, B., *Indo glob. J. pharm. Sci.*, **2012**, 2, 245. (e) Zappia, G.; Ingallina, C.; Ghirga, F.; Botta, B., *Antimicrobials*, **2014**, 247.
- 50- Kim, H.; Yoo, D.; Choi, S. Y.; Chung, Y. K.; Kim, Y. G., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, 19, 1965-1969.
- 51- Au, C. W. G.; Nash, R. J.; Pyne, S. G., *Chem. Commun.*, 2010, 713-715
- 52- (a) Hwang, J.; Yeom, S.; Jung, K., *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2007**, 28, 821-826; (b) Chang-Ching, L.; Yi-shin, P.; Laxmikant, N. P.; Hsiu-Mei, L.; Der-Lii, M. T.; Thangaiah, S.; Chun-Cheng, L., *Bioorg & Medicinal Chemistry*, **2004**, 12, 3259-3267.
- 53- Fernando, C.; Rodrigo, C. R., *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 2797.
- 54- Ortensia, I. P.; Marco F.; Anna C.; Anna R. C.; Carmela, S.; Francesco P.; Antonella, P.; Vincenza, D.; Hussein, K.; Maria, S.S., *Int. J. Pharm.*, **2014**, 461, 163.
- 55- Shang, J.; Liu, S.; Lu, L.; Ma, X.; He, Y.; Deng, Y., *Catal. Commun.*, **2012**, 28, 13.
- 56- Wrobel, Z.; Bobin, M.; Karczewski, R., *Pol. J. Chem.*, **2006**, 80, 907-912.
- 57- Trost, B. M.; Sudhakar, A. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 3933.
- 58- Qian, C.; Zhu, D., *Synlett*, **1994**, 129.
- 59- (a) Speranza, G. P.; Peppel, W. J., *J. Org. Chem.* 1958, 23, 1922. (b) Demaray, J. A.; Thener, J. E.; Dawson, M. N.; Suchek, S. J., *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, 18, 4868.
- 60- Herweh, J. E.; Foglia, T. A.; Swern, D., *J. Org. Chem.*, **1968**, 33, 4029
- 61- Shibata, I.; Baba, A.; Iwasaki, H.; Matsuda, H., *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 2177. (b) Shibata, I.; Yoshimura, N.; Baba, A.; Matsuda, H., *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 7149.
- 62- (a) Quinze, K.; Laurent, A.; Mison, P., *J. Fluorine*, **1989**, 44, 233-265. (b) Alvernhe, G.; Lacombe, S.; Laurent, A., *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 21, 289-292.
- 63- Deepak, B. N.; Surjakanta, R.; Kulamani, P.; Bhalchandra, M. B., *Appl. Catal. A: Gen.*, **2014**, 469, 340.
- 64- Wu, Y.; Liu, G., *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 6450-6452.

- 65- Carda, M.; Gonzalez, F.; Sanchez.; Marco, J. A., *Tetrahedron: Asymmetry.*, **2002**, 13, 1005-1010.
- 66- Yu, C.; Jiang, Y.; Liu, B.; Hu, L., *Tetrahedron lett.*, **2001**, 42, 1449.
- 67- Ochoa-Teran, A.; Rivero, I. A., *Arkivoc.*, **2008**, 330-343.
- 68- Singh, O. V.; Han, H., *Tetrahedron lett.*, **2007**, 48, 7094-7098.
- 69- Kim, H.; Yoo, D.; Choi, S. Y.; Chung, Y. K.; Kim, Y. G., *Tetrahedron: Asymmetry.*, **2008**, 19, 1965-1969.
- 70- Park, C. S.; Kim, M. S.; Sim, T. B.; Pyun, D. K.; Lee, C. H.; Choi, D.; Lee, W. K., *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 43.
- 71- Sim, T. B.; Kang, S. H.; Lee, K. S.; Lee, W. K., *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 104.
- 72- Kaabi, A.; Besbes, R., *Synth. Commun.*, **2015**, 45, 111.

Experimental Part

VI. Experimental part

VI.1. General information

All reagents were purchased from Sigma-Aldrich. Reaction progress was monitored by TLC on silica gel plates (Fluka Kieselgel 60 F254). For column chromatography, Fluka Kieselgel 70-230 mesh was used. The infrared (IR) spectra were determined on a Perkin-Elmer Paragon 1000 PC. ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded on a Bruker AV 300 spectrometer in CDCl_3 as solvent and TMS as the internal standard. Mass spectra (GC-MS) were measured on a HP 5890 A mass spectrometer at 70 eV. High-resolution mass spectra were obtained using an Autoflex III (Bruker) with electron impact (EI) ionization methods.

VI.2. Computational details

All the calculations were performed using the Gaussian 09 program. The geometries of all reactants, transition states, intermediates, and products were fully optimized at the B3LYP²² level of theory using the 6-31G+(d,p) basis set for all atoms except for Cl atom; and LANL2DZ basis set is employed for Cl atom. A vibrational frequencies calculation were performed at the optimized geometry belonging to each reactant, intermediate, product and transition state. We confirm that all reactants, intermediates and products have no imaginary frequencies, and each transition state has only one imaginary frequency. The intrinsic reaction coordinate (IRC) calculations, at the same level of theory, have been performed to ensure that the transition states lead to the expected reactants and products. In practice, the condensed Fukui functions (f_k) at the atom k are usually evaluated from differences in atomic charges:

$$f_k^+ = q_k(N+1) - q_k(N) \quad (1)$$

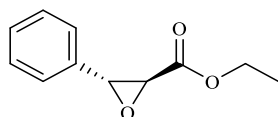
$$f_k^- = q_k(N) - q_k(N-1) \quad (2)$$

Where q_k is the electronic charge of atom k and N is the number of electrons. The two condensed Fukui functions characterize the reactivity preferences of nucleophilic and electrophilic attacks, respectively. In general, the larger the value of a condensed Fukui function, the greater the reactivity of the corresponding atom.

IV. General procedures and product descriptions

Preparation of *trans*-ethyl β -arylglycidate 1 (a-b)

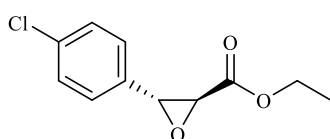
To a solution of ethyl cinnamate (14.6 g) in 150 mL of dichloromethane was added *m*-chloroperbenzoïque acid (24.6 g). The mixture was stirred at reflux for 72 hours. After completion of the reaction, the mixture was cooled and filtered. The filtrate is successevely washed by a saturated aqueous solution of Na₂SO₃, a saturated solution NaHCO₃ and a saturated solution of NaCl. The organic phase was dried with MgSO₄, dichloromethane was evaporated and the remaining oil was distilled under reduced pressure ($E_b=95^\circ$ under 0,01 mmHg).



Chemical Formula: C₁₁H₁₂O₃
Molecular weight: 192.2

trans-2-Ethoxycarbonyl-3-phenylglycidate

Yield 85%; colorless oil; $R_f=0.91$ (95:5 *n*-hexane/ethyl acetate); IR (cm⁻¹): 1721; RMN ¹H (300 MHz CDCl₃) δ : 1.32 (t, 3H, $J=7.2$ Hz); 3.50 (d, 1H, $J=1.6$ Hz); 4.09 (d, 1H, $J=1.6$ Hz); 4.26 (m, 2H); 7.29-7.35 (m, 5H); RMN ¹³C (75 MHz CDCl₃) δ : 14.1; 62.6; 63.8; 74.6; 127.9; 128.5; 128.7; 137.6; 171.2. HRMS calcd for C₁₁H₁₃O₃ [M+H]⁺193.0860 found 193.0865.



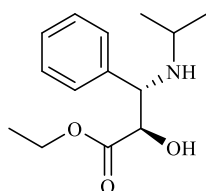
Chemical Formula: C₁₁H₁₁ClO₃
Molecular weight: 226.7

trans-2-Ethoxycarbonyl-3-*para*-chlorophenylglycidate

Yield 79%; colorless oil; $R_f=0.88$ (95:5 *n*-hexane/ethyl acetate); IR (cm⁻¹): 1717; RMN ¹H (300 MHz CDCl₃) δ : 1.33 (t, 3H, $J=7,2$ Hz); 3.45 (d, 1H, $J=1.7$ Hz); 4.07 (d, 1H, $J=1.7$ Hz); 4.29 (m, 2H); 7.23-7.33 (m, 4H); RMN ¹³C (75 MHz CDCl₃) δ : 14.1; 56.7; 57.2; 61.8; f: 127.2; 128.5; 133.6; 134.9; 167.8. HRMS calcd for C₁₁H₁₂ClO₃ [M+H]⁺227.0471 found 227.0475.

Preparation of Ethyl (erythro)-3-phenyl-3-alkylamino-2-hydroxypropionate 3 (a-h)

To a solution of β -phenylglycidic ester (5 mmol) in alcohol solvent (10 mL) (*tert*-butyl alcohol), amine (15 mmol) was added. The solution was stirred at reflux for the time indicated in Table 1. When the epoxide disappearance was completed (monitored by TLC), the solvent was removed and the residue was purified by flash chromatography using $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$ (70:30) as eluent.

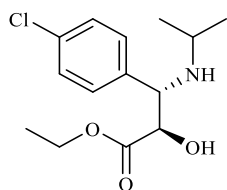


Chemical Formula: $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_3$

Molecular weight: 251.3

Ethyl (erythro)-3-phenyl-3-isopropylamino-2-hydroxypropionate

Yield 86%; white solid; $R_f=0.38$ (70:30 *n*-hexane/ethyl acetate); IR (cm^{-1}): 1731 (C=O); 3525 (OH); 3331 (NH); RMN ^1H (300 MHz CDCl_3) δ : 0.97 (d, 3H, $J=6.3$ Hz); 1.05 (d, 3H, $J=6.3$ Hz); 1.12 (t, 3H, $J=7.1$ Hz); 2.65-2.69 (m, 1H); 2.90 (brs, 2H); 3.9 (q, 2H, $J=7.1$ Hz); 4.10 (d, 1H, $J=4.0$ Hz); 4.42 (d, 1H, $J=4.1$ Hz); 7.17-7.22 (m, 5H); RMN ^{13}C (75 MHz CDCl_3) δ : 17.0; 22.0; 25.0; 45.0; 61.3; 61.0; 73.4; 127.7; 128.0; 128.2; 138.2; 172.5. HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{H}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 251.1521 found 251.1525.

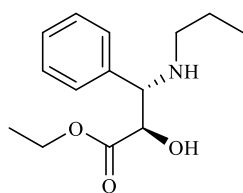


Chemical Formula: $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ClNO}_3$

Molecular weight: 285.8

Ethyl(erythro)-3-*para*chlorophenyl-3-isopropylamino-2-hydroxypropionate

Yield 76%; white solid; $R_f=0.42$ (70:30 *n*-hexane/ethyl acetate); IR (cm^{-1}): 1720 (C=O); 3500 (OH); 3325 (NH); RMN ^1H (300 MHz CDCl_3) δ : 0.87 (d, 3H, $J=6.7$ Hz); 1.11 (d, 3H, $J=6.7$ Hz); 1.18 (t, 3H, $J=6.9$ Hz); 2.67 (m, 1H); 2.77 (brs, 2H); 3.75 (q, 2H, $J=7.1$ Hz); 4.16 (d, 1H, $J=4.3$ Hz); 4.40 (d, 1H, $J=4.3$ Hz); 7.16-7.21 (m, 4H); RMN ^{13}C (75 MHz CDCl_3) δ : 17.6; 22.5; 25.0; 44.2; 61.9; 61.2; 73.8; 127.9; 128.4; 138.2; 137.4; 170.5. HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 252.1598 found 252.1600.

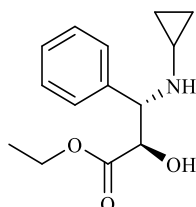


Chemical Formula: $C_{14}H_{21}NO_3$

Molecular weight: 251.3

 Ethyl (erythro)-3-phenyl-3-n-propylamino-2-hydroxypropionate

Yield 82%; white solid; $R_f=0.40$ (90:10 *n*-hexane/ethyl acetate); IR (cm^{-1}): 1725 (C=O); 3550 (OH); 3345 (NH); RMN 1H (300 MHz $CDCl_3$) δ : 1.13 (t, 3H, $J=7.4$ Hz); 2.48 (m, 2H); 1.53 (m, 2H); 0.90 (t, 3H, $J=7.4$); 4.04 (m, 2H); 4.52 (d, 1H, $J=4.1$ Hz); 4.08 (d, 1H, $J=4.1$ Hz); δ : 7.25-7.31 (m, 5H); RMN ^{13}C (75 MHz $CDCl_3$) δ : 11.8; 23.6; 14.0; 49.2; 61.3; 64.6; 73.1; 127.7; 127.8; 128.3; 138.1; 172.6. HRMS calcd for $C_{14}H_{22}NO_3[M+H]^+$: 252.1593 found 252.1600.

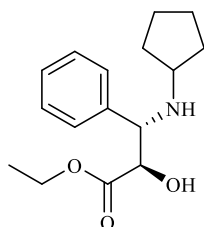


Chemical Formula: $C_{14}H_{19}NO_3$

Molecular weight: 249.3

 Ethyl (erythro)-3-phenyl-3-cyclopropylamino-2-hydroxypropionate

Yield 86%; white solid; $R_f=0.45$ (70:30 *n*-hexane/ethyl acetate); IR (cm^{-1}): 1725 (C=O); 3530 (OH); 3330 (NH); RMN 1H (300 MHz $CDCl_3$) δ : 1.11 (t, 3H, $J=7.2$ Hz); 0.42 (m, 4H); 2.00 (m, 1H); 4.02 (q, 2H, $J=7.2$ Hz); 4.10 (d, 1H, $J=4.1$ Hz); 4.52 (d, 1H, $J=4.1$ Hz); 7.23-7.29 (m, 5H); RMN ^{13}C (75 MHz $CDCl_3$) δ : 14.0; 6.4; 28.1; 64.5; 73.4; 61.2; 127.7; 127.9; 128.1; 138.1; 173.0. HRMS calcd for $C_{14}H_{20}NO_3[M+H]^+$: 250.1440 found 250.1443.



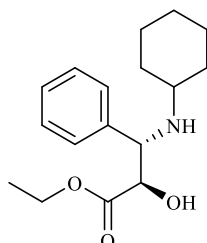
Chemical Formula: $C_{16}H_{23}NO_3$

Molecular weight: 277.4

 Ethyl (erythro)-3-phenyl-3-cyclopentylamino-2-hydroxypropionate

Yield 90%; white solid; $R_f=0.45$ (70:30 *n*-hexane/ethyl acetate); IR (cm^{-1}): 1732 (C=O); 3524 (OH); 3334 (NH); RMN 1H (300 MHz $CDCl_3$) δ : 1.10 (t, 3H, $J=7.0$ Hz); 1.42-1.47 (m, 4H); 1.72-1.78

(m, 4H); 2.75 (brs, OH et NH); 2.85 (m, 1H); 3.91-3.94 (m, 2H); 4.11 (d, 1H, $J=4.1$ Hz); 4,4 (d, 1H, $J=4.1$ Hz); 7.24-7.28 (m, 5H); RMN ^{13}C (75 MHz CDCl_3) δ : 13.9; 24.1; 33.0; 33.9; 56.4; 62.0; 62.7; 73.5; 127.9; 128.4; 128.5; 138.1; 173.1. HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NO}_3[\text{M}+\text{H}]^+$: 278.1755 found 278.1756.

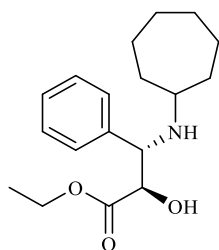


Chemical Formula: $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_3$
Molecular weight: 291.4



Ethyl (erythro)-3-phenyl-3-cyclohexylamino-2-hydroxypropionate

Yield 70%; white solid; $R_f=0.42$ (70:30 *n*-hexane/ethyl acetate); IR (cm^{-1}): 1720 (C=O); 3520 (OH); 3325 (NH); RMN ^1H (300 MHz CDCl_3) δ : 1.10 (t, 3H, $J=6.9$ Hz); 1.20-2.33 (m, 11H); 3.02 (brs, 2H, OH et NH); 3.95 (q, 2H, $J=6.9$ Hz); 4.12 (d, 1H, $J=4.1$ Hz); 4.45 (d, 1H, $J=4.1$ Hz); 7.22-7.26 (m, 5H); RMN ^{13}C (75 MHz CDCl_3) δ : 14.1; 23.9; 24.6; 26.0; 32.7; 34.1; 53.1; 61.0; 61.2; 72.9; 127.3; 127.9; 128.3; 138.3; 173.2. HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 292.1910 found 292.1913.

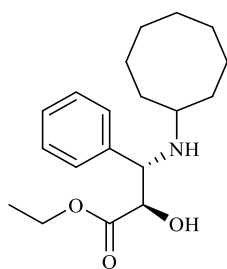


Chemical Formula: $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_3$
Molecular weight: 305.4



Ethyl (erythro)-3-phenyl-3-cycloheptylamino-2-hydroxypropionate

Yield 80%; white solid; $R_f=0.42$ (70:30 *n*-hexane/ethyl acetate); IR (cm^{-1}): 1732 (C=O); 3524 (OH); 3334 (NH); RMN ^1H (300 MHz CDCl_3) δ : 1.10 (t, 3H, $J=6.9$ Hz); 1.20-2.71 (m, 12H); 2.47-2.51 (m, 1H); 2.74 (brs, 2H, OH et NH); 4.03-4.07 (m, 2H); 4.10 (d, 1H, $J=4.2$ Hz); 4.42 (d, 1H, $J=4.2$ Hz); 7.15-7.35 (m, 5H); RMN ^{13}C (75 MHz CDCl_3) δ : 14.0; 23.7; 24.3; 28.2; 33.3; 34.5; 35.9; 55.3; 61.3; 73.2; 61.8; 127.8; 127.9; 128.4; 137.7; 172.5. HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_3[\text{M}+\text{H}]^+$: 306.2066 found 306.2069.



Chemical Formula: $C_{19}H_{29}NO_3$

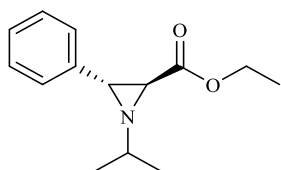
Molecular weight: 319.4

Ethyl (erythro)-3-phenyl-3-cyclooctylamino-2-hydroxypropionate

Yield 84%; white solid; $R_f=0.50$ (90:10 *n*-hexane/ethyl acetate); IR (cm^{-1}): 1730 (C=O); 3550 (OH); 3300 (NH); RMN 1H (300 MHz $CDCl_3$) δ : 1.10 (t, 3H, $J=7.1$ Hz); 2.53-2.56 (m, 1H), 1.27-1.72 (m, 14H); 3.30 (brs, 2H, OH et NH); 3.99-4.03 (m, 2H); 4.12 (d, 1H, $J=4.2$ Hz); 4.42 (d, 1H, $J=4.2$ Hz); 7.20-7.30 (m, 5H); RMN ^{13}C (75 MHz $CDCl_3$) δ : 14.0; 30.8; 27.6; 25.6; 23.7; 23.8; 25.6; 27.3; 54.1; 61.2; 61.7; 73.5; 127.6; 127.7; 128.0; 138.5; 172.7. HRMS calcd for $C_{19}H_{30}NO_3$ $[M+H]^+$: 320.2224 found 320.2226.

Preparation of 2-ethoxycarbonyl-3-phenyl-1-alkylaziridine 4(a-h) and 4a'

Methanesulfonyl chloride was slowly added (1.8 mmol) to a stirred solution of amino alcohols **3** (1.11 mmol) and triethylamine (2.3 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL), cooled at $-20^\circ C$. The solution was allowed to warm to room temperature and stirred for 30 minute. The reaction mixture was concentrated in vacuo, and the residue was chromatographed on silica gel to give **4** as colorless oils.

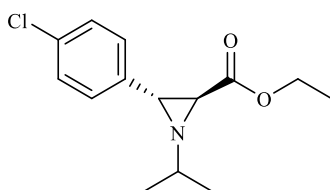


Chemical Formula: $C_{14}H_{19}NO_2$

Molecular weight: 233.3

trans-2-ethoxycarbonyl-1-isopropyl-3-phenylaziridine

Yield 95%; colorless oil; $R_f=0.8$ (90:10 *n*-hexane/ethyl acetate); IR (cm^{-1}): 1720; RMN 1H (300 MHz $CDCl_3$) δ : 0.96 (brs, 3H); 1.11 (d, 3H, $J=6.0$ Hz); 1.23 (t, 3H, $J=7.5$ Hz); 2.64 (brs, 1H); g: 2.96 (brs, 1H); 3.11 (brs, 1H); 4.12-4.15 (m, 2H); 7.22-7.25 (m, 5H); RMN ^{13}C (75 MHz $CDCl_3$) δ : 14.1; 22.0; 22.6; 44.5; 47.7; 51.0; 61.0; 126.4; 127.4; 128.2; 138.8; 168.9. HRMS calcd for $C_{14}H_{20}NO_2$ $[M+H]^+$ 234.1493 found 234.1494.

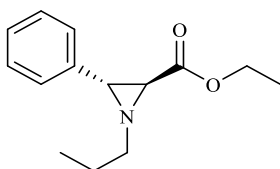


Chemical Formula: $C_{14}H_{18}ClNO_2$

Molecular weight: 267.8

 ***trans*-2-ethoxycarbonyl-1-isopropyl-3-*para*chlorophenylaziridine**

Yield 88%; colorless oil; $R_f=0.8$ (90:10 *n*-hexane/ethyl acetate); IR (cm^{-1}): 1700; RMN 1H (300 MHz $CDCl_3$) δ : 0.94; 1.06 (2d, 6H, $J=6.0$ Hz); 1.20 (t, 3H, $J=7.1$ Hz); 2.57 (brs, 1H); 2.93-2.89 (m, 1H); 3.06 (brs, 1H); 4.07-4.18 (m, 2H); 7.08-7.21 (m, 4H); RMN ^{13}C (75 MHz $CDCl_3$) δ : 14.2; 22.0; 22.6; 44.6; 46.8; 61.2; 127.7; 128.4; 137.4; 137.4; 168.6. HRMS calcd for $C_{14}H_{19}ClNO_2$ $[M+H]^+$ 268.1100 found 268.1104.

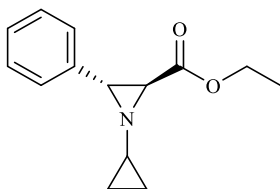


Chemical Formula: $C_{14}H_{19}NO_2$

Molecular weight: 233.3

 ***trans*-2-ethoxycarbonyl-1-*n*-propyl-3-phenylaziridine**

Yield 72%; colorless oil; $R_f=0.90$ (90:10 *n*-hexane/ethyl acetate); IR (cm^{-1}): 1730; RMN 1H (300 MHz $CDCl_3$) δ : 1.11 (t, 3H, $J=6.7$ Hz); 1.29 (t, 3H, $J=7.3$ Hz); 1.50-1.56 (m, 2H); 3.45-3.51 (m, 2H); 3.39 (brs, 1H); 2.75 (brs, 1H); 4.20-4.24 (m, 2H); 7.22-7.26 (m, 5H); RMN ^{13}C (75 MHz $CDCl_3$) δ : 13.9; 20.5; 30.1; 42.6; 45.1; 53.3; 61.9; 127.4; 128.0; 128.2; 139.0; 170.1. HRMS calcd for $C_{14}H_{20}NO_2$ $[M+H]^+$ 234.1490 found 234.1494.

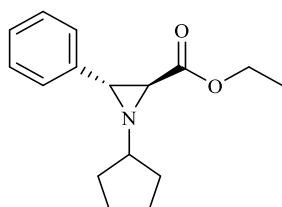


Chemical Formula: $C_{14}H_{17}NO_2$

Molecular weight: 231.3

 ***trans*-2-ethoxycarbonyl-1-cyclopropyl-3-phenylaziridine**

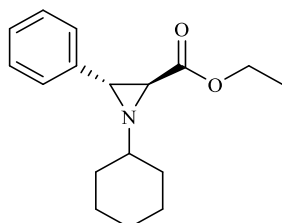
Yield 91%; colorless oil; $R_f=0.82$ (90:10 *n*-hexane/ethyl acetate); IR (cm^{-1}): 1715; RMN ^1H (300 MHz CDCl_3) δ : 1.31 (t, 3H, $J=7.1$ Hz); 1.75-1.47 (m, 4H); 2.52-2.57 (m, 1H); 2.70 (brs, 1H); 3.42 (brs, 1H); 4.23-4.25 (m, 2H); 7.25 (s, 5H); RMN ^{13}C (75 MHz CDCl_3) δ : 5.6; 6.8; 14.3; 30.4; 48.3; 45.2; 61.1; 126.3; 127.5; 128.3; 138.4; 168.7. HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 232.1337 found 232.1338.



Chemical Formula: $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2$
Molecular weight: 259.3

 trans-2-ethoxycarbonyl-1-cyclopentyl-3-phenylaziridine

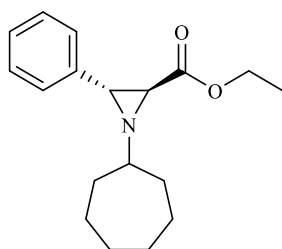
Yield 81%; colorless oil; $R_f=0.85$ (90:10 *n*-hexane/ethyl acetate); IR (cm^{-1}): 1724; RMN ^1H (300 MHz CDCl_3) δ : 1.28 (t, 3H, $J=7.1$ Hz); 1.50-1.89 (m, 8H); 2.65 (brs, 1H); 3.22 (brs, 1H); 3.36 (brs, 1H); 4.17-4.25 (m, 2H); 7.15-7.30 (m, 5H); RMN ^{13}C (75 MHz CDCl_3) δ : 13.2; 23.5; 32.4; 43.7; 47.2; 60.0; 60.8; 125.3; 126.3; 127.5; 137.9; 167.8. HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 260.1649 found 260.1651.



Chemical Formula: $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_2$
Molecular weight: 273.2

 trans-2-ethoxycarbonyl-1-cyclohexyl-3-phenylaziridine

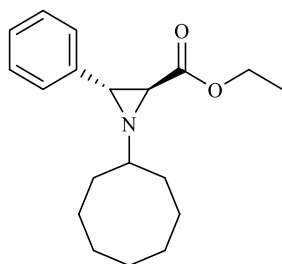
Yield 77%; colorless oil; $R_f=0.80$ (90:10 *n*-hexane/ethyl acetate); IR (cm^{-1}): 1724; RMN ^1H (300 MHz CDCl_3) δ : 1.28 (t, 3H, $J=7.5$ Hz); 1.20-1.59 (m, 6H); 1.68-1.83 (m, 4H); d: 2.69 (brs, 1H); 2.71 (brs, 1H); 3.19 (brs, 1H); 4.2 (q, 2H, $J=7.5$ Hz); 7.27-7.29 (m, 5H); RMN ^{13}C (75 MHz CDCl_3) δ : 14.2; 24.2; 25.8; 32.4; 33.0; 43.9; 47.0; 58.4; 61.3; f: 126.4; 127.3; 128.0; 138.9; 168.9. HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 274.1728 found 274.1730.



Chemical Formula: $C_{18}H_{25}NO_2$
Molecular weight: 287.4

 trans-2-ethoxycarbonyl-1-cycloheptyl-3-phenylaziridine

Yield 87%; colorless oil; $R_f=0.74$ (90:10 *n*-hexane/ethyl acetate); IR (cm^{-1}): 1710; RMN 1H (300 MHz $CDCl_3$) δ : 1.19 (t, 3H, $J=7.1$ Hz); 1.45-1.61 (m, 12H); 2.60 (brs, 1H); 2.84 (brs, 1H); 3.10 (brs, 1H); 4.11 (m, 2H); 7.15-7.19 (m, 5H); RMN ^{13}C (75 MHz $CDCl_3$) δ : 14.3; 24.2; 24.6; 28.2; 28.5; 34.4; 35.2; 44.7; 48.0; 60.7; 61.1; 126.3; 127.4; 128.3; 139.0; 169.0. HRMS calcd for $C_{18}H_{26}NO_2$ $[M+H]^+$ 288.1962 found 288.1964.



Chemical Formula: $C_{19}H_{27}NO_2$
Molecular weight: 301.4

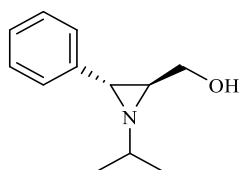
 trans-2-ethoxycarbonyl-1-cyclooctyl-3-phenylaziridine

Yield 79%; colorless oil; $R_f=0.77$ (90:10 *n*-hexane/ethyl acetate); IR (cm^{-1}): 1720; RMN 1H (300 MHz $CDCl_3$) δ : 1.29 (t, 3H, $J=7.5$ Hz); 1.39-1.80 (m, 14H); 2.69 (brs, 1H); 2.95 (brs, 1H); 3.21 (brs, 1H); 4.11-4.26 (m, 2H); 7.28-7.30 (m, 5H). RMN ^{13}C (75 MHz $CDCl_3$) δ : 14.3; 24.1; 26.1; 27.4; 44.7; 32.5; 33.4; 48.2; 60.0; 61.2; 126.5; 127.5; 128.4; 139.2; 169.3. HRMS calcd for $C_{19}H_{28}NO_2$ $[M+H]^+$ 302.2122 found 302.2120.

Procedure for the synthesis of trans-2-hydroxymethyl-3-arylaziridines 5(a-f) and 5a'

Lithium aluminium hydride (1.2 mmol) was added slowly to a stirred solution of aziridine-2-carboxylates **4** (1 mmol) in anhydrous THF (10 mL) under nitrogen at $-20^\circ C$ and the mixture was kept to stir for 30 min at room temperature. After completion of the reaction, the mixture was quenched with aqueous solution of ammonium chloride and extracted with CH_2Cl_2 . The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel

column chromatography using a mixture of *n*-hexane/ethyl acetate (50:50) as eluent to afford **5** as colorless oils.

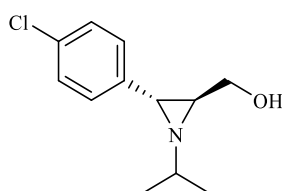


Chemical Formula: $C_{12}H_{17}NO$

Molecular weight: 191.3

 2-hydroxymethyl-1-isopropyl-3-phenylaziridine

Yield (153 mg, 80%); Colorless oil, $R_f=0.50$ (50:50 *n*-hexane/ethyl acetate); IR (cm^{-1}): 3361; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.29 (s, 5H), 3.89 (dd, 1H, $J=11.8$ and 3.5 Hz), 3.58 (dd, 1H, $J=11.8$ and 5.9 Hz), 3.57 (br, 1H, OH), 3.20 (d, 1H, $J=3.5$ Hz), 2.43-2.38 (m, 1H), 2.01-1.93 (heptet, 1H, $J=6.2$ Hz), 1.12 (d, 3H, $J=6.2$ Hz), 0.74 (d, 3H, $J=6.2$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 132.4, 129.7, 127.4, 127.2, 62.0, 49.3, 43.8, 42.0, 21.9, 20.9; HRMS(ESI/APCI) calcd for $[M+H]^+C_{12}H_{18}NO$: 192.1383, found 192.1384.

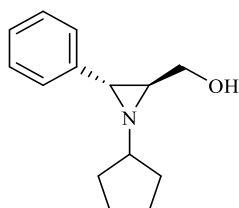


Chemical Formula: $C_{12}H_{16}ClNO$

Molecular weight: 225.7

 2-hydroxymethyl-1-isopropyl-3-*para*chlorophenylaziridine

Yield (184 mg, 82%); Colorless oil; $R_f=0.55$ (50:50 *n*-hexane/ethyl acetate); IR (cm^{-1}): 3136; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.22-7.15 (m, 4H), 3.81 (dd, 1H, $J=11.4$ and 3.0 Hz), 3.52 (dd, 1H, $J=11.8$ and 5.2 Hz), 3.10 (d, 1H, $J=3.0$ Hz), 2.35-2.25 (m, 2H), 1.88-1.83 (heptet, 1H, $J=6.3$ Hz), 1.05 (d, 3H, $J=6.1$ Hz), 0.68 (d, 1H, $J=6.1$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 133.0, 130.7, 127.3, 126.9, 61.4, 49.2, 42.8, 42.0, 21.6, 20.7; HRMS (ESI/APCI) calcd for $[MH]^+C_{12}H_{17}ClNO$: 226.0993, found 226.0994.

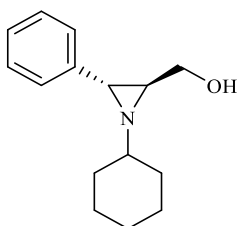


Chemical Formula: $C_{14}H_{19}NO$

Molecular weight: 217.3

 2-hydroxymethyl-1-cyclopentyl-3-phenylaziridine

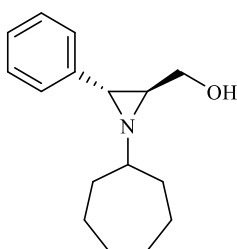
Yield (167 mg, 77%); Colorless oil; $R_f=0.57$ (50:50 *n*-hexane/ethyl acetate); IR (cm^{-1}): 3375; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.32(s, 5H), 3.92 (dd, 1H, $J=11.5$ and 3.0 Hz), 3.61 (dd, 1H, $J=11.5$ and 5.1 Hz), 3.26 (br, 1H, OH), 3.21 (d, 1H, $J=3.3$ Hz), 2.47-2.36 (m, 1H), 2.30-2.22 (m, 1H), 1.93-1.15 (m, 8H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 133.8, 130.2, 128.0, 127.6, 62.3, 61.2, 44.2, 43.0, 33.3, 32.0, 24.7, 24.4; HRMS (ESI/APCI) calcd for $[\text{M}+\text{H}]^+\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}$: 218.1539, found 218.1544.



Chemical Formula: $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}$
Molecular weight: 231.3

 2-hydroxymethyl-1-cyclohexyl-3-phenylaziridine

Yield (175 mg, 76%); Colorless oil; $R_f=0.60$ (50:50 *n*-hexane/ethyl acetate); IR (cm^{-1}): 3331; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.30 (s, 5H), 3.89 (dd, 1H, $J=11.5$ and 3.2 Hz), 3.56 (dd, 1H, $J=11.5$ and 5.6), 3.21 (d, 1H, $J=3.3$ Hz), 3.03 (br, 1H, OH), 2.45-2.41 (m, 1H), 1.85-0.98 (m, 11H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 133.6, 130.5, 128.3, 128.1, 63.1, 58.0, 44.3, 42.2, 33.3, 32.6, 26.2, 25.2, 24.7; HRMS (ESI/APCI) calcd for $[\text{M}+\text{H}]^+\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}$: 232.1696, found 232.1698.

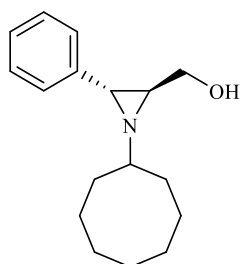


Chemical Formula: $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}$
Molecular weight: 245.4

 2-hydroxymethyl-1-cycloheptyl-3-phenylaziridine

Yield (171 mg, 70%); Colorless oil; $R_f=0.50$ (50:50 *n*-hexane/ethyl acetate); IR (cm^{-1}): 3331; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.30 (s, 5H), 3.91 (dd, 1H, $J=11.6$ and 3.5 Hz), 3.59 (dd, 1H, $J=11.6$ and 5.6), 3.50 (br, 1H, OH), 3.21 (d, 1H, $J=3.7$ Hz), 2.43-2.39 (m, 1H), 2.27-2.19 (heptet, 1H, $J=5.7$ Hz), 1.80-1.18 (m, 13H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 134.0, 130.7, 128.4, 128.1, 62.6, 61.6, 44.6,

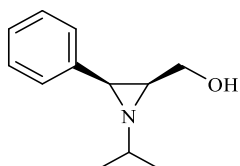
43.5, 33.6, 32.3, 25.1, 24.8; HRMS (ESI/APCI) calcd for $[M+H]^+C_{16}H_{24}NO$: 246.1852, found 246.1850.



Chemical Formula: $C_{17}H_{25}NO$
Molecular weight: 259.4

2-hydroxymethyl-1-cyclooctyl-3-phenylaziridine

Yield (181 mg, 70%); Colorless oil; $R_f=0.55$ (50:50 *n*-hexane/ethyl acetate); IR (cm^{-1}): 3068; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ : 7.29 (s, 5H), 4.05 (br, 1H, OH), 3.86 (dd, 1H, $J=11.7$ and 3.3 Hz), 3.56 (dd, 1H, $J=11.7$ and 5.4 Hz), 3.19 (d, 1H, $J=3.9$ Hz), 2.44-2.40 (m, 1H), 1.92-1.84 (m, 1H), 1.81-1.08 (m, 14H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 133.3, 130.4, 128.0, 127.9, 62.7, 58.8, 44.5, 43.0, 33.9, 32.6, 26.9, 26.3, 26.0, 24.7, 24.0; HRMS(ESI/APCI) calcd for $[M+H]^+ C_{17}H_{26}NO$: 260.2009, found 260.2005.



Chemical Formula: $C_{12}H_{17}NO$
Molecular weight: 191.2

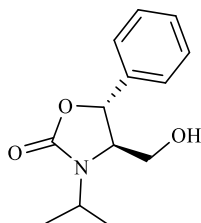
cis-2-hydroxymethyl-1-isopropyl-3-phenylaziridine

Yield (136 mg, 71%); Colorless oil; $R_f=0.50$ (50:50 *n*-hexane/ethyl acetate); IR (cm^{-1}): 3361; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.26-7.12 (m, 5H), 3.36 (dd, 1H, $J=7.0$ and 3.3 Hz), 3.09 (dd, 1H, $J=7.0$ and 4.5 Hz), 2.65 (d, 1H, $J=3.9$ Hz), 2.23 (br, 1H, OH), 1.96-1.93 (m, 1H), 1.71-1.69 (heptet, 1H, $J=3.8$ Hz), 1.13 (d, 3H, $J=3.8$ Hz), 1.12 (d, 3H, $J=3.8$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 137.1, 128.2, 127.6, 126.9, 60.9, 60.7, 46.2, 45.7, 22.3, 22.0.

Preparation of *trans*-2-hydroxymethyl-1,3-oxazolidin-2-ones 6(a-f)

To a solution of 2-hydroxymethyl aziridine **5** (1 mmol) in acetonitrile (10 mL) was added methyl chloroformate (2 mmol). The mixture was refluxed for 15 minute. After completion of

the reaction, the mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by silica gel column chromatography using a mixture of *n*-hexane/EtOAc (5:5) as eluent to afford oxazolidin-2-ones **6** as colorless oils.

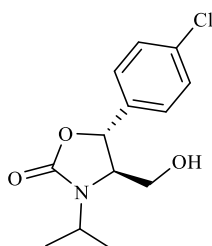


Chemical Formula: $C_{13}H_{17}NO_3$

Molecular weight: 235.3

4-hydroxymethyl-3-isopropyl-5-phenyl-1,3-oxazolidin-2-one

Yield (223 mg, 95%); Colorless oil; $R_f=0.50$ (50:50 *n*-hexane/ethyl acetate); IR (cm^{-1}): 3420, 1714; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.29-7.16 (m, 5H), 5.31 (d, 1H, $J=4.2$ Hz), 3.92-3.78 (heptet, 1H, $J=6.9$ Hz), 3.73 (dd, 1H, $J=11.2$ and 3.8 Hz), 3.67 (dd, 1H, $J=11.2$ and 5.7 Hz), 3.62-3.57 (m, 1H), 3.32 (br, 1H, OH), 11.16 (d, 3H, $J=6.6$ Hz), 11.11 (d, 3H, $J=6.9$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 157.9, 139.6, 128.9, 128.6, 125.2, 77.4, 63.8, 62.3, 46.1, 21.3, 19.6; HRMS(ESI/APCI) calcd for $[M+Na]^+C_{13}H_{17}NNaO_3$: 258.1101, found 235.1106.

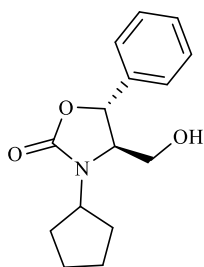


Chemical Formula: $C_{13}H_{16}ClNO_3$

Molecular weight: 269.7

4-hydroxymethyl-3-isopropyl-5-parachlorophenyl-1,3-oxazolidin-2-one

Yield (247 mg, 92%); Colorless oil; $R_f=0.57$ (50:50 *n*-hexane/ethyl acetate); IR (cm^{-1}): 3446, 1728; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.37-7.28 (m, 5H), 5.39 (d, 1H, $J=4.5$ Hz), 3.81 (heptet, 1H, $J=6.9$ Hz), 3.87-3.76 (m, 2H), 3.67-3.62 (m, 1H), 2.99 (br, 1H, OH), 1.27 (d, 3H, $J=6.9$ Hz), 1.22 (d, 3H, $J=6.9$ Hz); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 157.5, 138.2, 134.5, 129.1, 126.6, 76.6, 63.6, 62.5, 46.2, 21.4, 19.7; HRMS (ESI/APCI) calcd for $[MNa]^+C_{13}H_{16}ClNNaO_3$: 292.0711, found 292.0716.

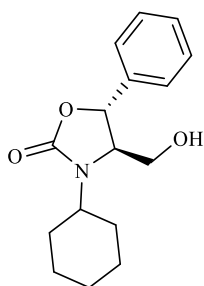


Chemical Formula: $C_{15}H_{19}NO_3$

Molecular weight: 261.3

 4-hydroxymethyl-3-cyclopentyl-5-phenyl-1,3-oxazolidin-2-one

Yield (229 mg, 88%); Colorless oil; $R_f=0.52$ (50:50 *n*-hexane/ethyl acetate); IR (cm^{-1}): 3367, 1700; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.40-7.26 (m, 5H), 5.40 (d, 1H, $J=4.0$ Hz), 3.98-3.87 (quintet, 1H, $J=8.4$ Hz), 3.80 (m, 2H), 3.69-3.65 (m, 1H), 3.42 (br, 1H, OH), 2.01-1.43 (m, 8H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 158.0, 139.6, 128.9, 128.6, 125.2, 77.2, 64.6, 62.1, 55.6, 30.3, 28.7, 23.6; HRMS (ESI/APCI) calcd for $[MNa]^+ C_{15}H_{19}NNaO_3$: 284.1257, found 284.1259.

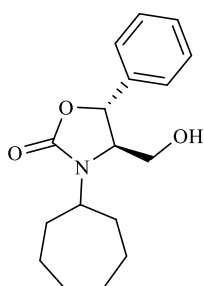


Chemical Formula: $C_{16}H_{21}NO_3$

Molecular weight: 275.3

 4-hydroxymethyl-3-cyclohexyl-5-phenyl-1,3-oxazolidin-2-one

Yield (233 mg, 85%); Colorless oil; $R_f=0.50$ (50:50 *n*-hexane/ethyl acetate); IR (cm^{-1}): 3367, 1700; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.43-7.22 (m, 5H), 5.41 (d, 1H, $J=3.9$ Hz), 3.88-3.73 (m, 2H), 3.71-3.66 (m, 1H), 3.59-3.49 (m, 1H), 2.96 (br, 1H, OH), 1.93-0.97 (m, 10H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 158.1, 140.0, 128.8, 128.5, 125.1, 77.5, 63.8, 62.5, 54.2, 31.8, 30.3, 25.8, 25.7, 25.2; HRMS (ESI/APCI) calcd for $[MNa]^+ C_{16}H_{21}NNaO_3$: 298.1414, found 298.1414.

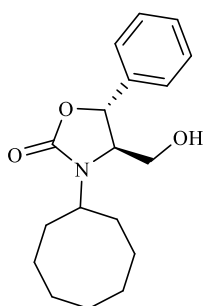


Chemical Formula: $C_{17}H_{23}NO_3$

Molecular weight: 289.4

 4-hydroxymethyl-3-cycloheptyl-5-phenyl-1,3-oxazolidin-2-one

Yield (245 mg, 85%); Colorless oil; $R_f=0.50$ (50:50 *n*-hexane/ethyl acetate); IR (cm^{-1}): 3404, 1710; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.26-7.18 (m, 5H), 5.32 (d, 1H, $J=3.9$ Hz), 3.90 (br, 1H, OH), 3.87-3.76 (quintet, 1H, $J=8.4$ Hz), 3.72 (dd, 1H, $J=11.4$ and 3.6 Hz), 3.66 (dd, 1H, $J=11.4$ and 6.0 Hz), 3.60-3.55 (m, 1H), 1.84-1.05 (m, 12H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 158.2, 139.6, 128.9, 128.6, 125.2, 77.4, 64.7, 62.0, 55.6, 30.3, 28.8, 23.6; HRMS (ESI/APCI) calcd for $[\text{MNa}]^+\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NNaO}_3$: 312.1570, found 312.1574.



Chemical Formula: $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_3$

Molecular weight: 303.4

 4-hydroxymethyl-3-cyclooctyl-5-phenyl-1,3-oxazolidin-2-one

Yield (248 mg, 82%); Colorless oil; $R_f=0.50$ (50:50 *n*-hexane/ethyl acetate); IR (cm^{-1}): 3404, 1711; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.32-7.19 (m, 5H), 5.31 (d, 1H, $J=4.5$ Hz), 3.80-3.56 (m, 4H), 2.97 (br, 1H, OH), 1.87-1.25 (m, 14H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 156.7, 138.7, 127.8, 127.6, 124.2, 76.1, 63.3, 61.2, 54.0, 31.7, 30.4, 25.4, 25.2, 24.7, 24.2, 23.5; HRMS (ESI/APCI) calcd for $[\text{MNa}]^+\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NNaO}_3$: 327.1727, found 327.1720.

Chapitre II

Synthèse de nouveaux hétérocycles fonctionnels type 1,3-
imidazolidin-2-ones à partir d'aziridine-2-carboxylates
diversement substitués

I. Synthèse des 1,3-imidazolidin-2-ones

I.1. Introduction

La prospection des potentialités synthétiques des aziridine-2-carboxylates a pour but d'accéder à des composés hétérocycliques diversement substitués présentant un profil biologique important. Nous envisageons dans cette partie d'étudier la réactivité des aziridine-2-carboxylates *vis-à-vis* de nucléophiles azotés qui permettent d'ouvrir régiosélectivement le cycle aziridinique pour accéder à de nouvelles structures cycliques.

Séduits par la diversité structurale et fonctionnelle des 1,3-imidazolidin-2-ones, décrites dans la littérature, ainsi que par leurs propriétés biologiques étendus¹⁻², ces composés seront étudiés dans ce chapitre.

En soumettant les aziridine-2-carboxylates à l'action de l'uréthane dans un solvant polaire et protique, deux nouveaux composés ont été isolés. Leur caractérisation a montré qu'il s'agit d'un aminoéther linéaire majoritaire et d'une imidazolidinone minoritaire. Ce résultat contraignant nous a amené à orienter la réaction vers l'un ou l'autre des deux composés.

De point de vue synthétique, les 1,3-imidazolidin-2-ones souhaitées pourraient provenir d'une simple ouverture régiosélective des aziridine-2-carboxylates **4** par une amine fonctionnelle telle que l'uréthane, via la formation de diamines vicinales qui s'intracyclisent, par la suite, en donnant ces hétérocycle à cinq chaîons (Schéma 1).

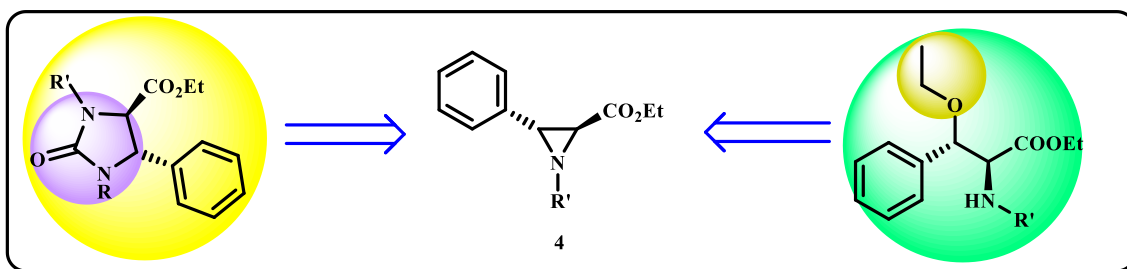


Schéma 1: Synthèses envisagées pour l'accès à des imidazolidinones et à des aminoéthers.

Un bref aperçu sur les principales applications ainsi que les voies d'accès aux 1,3-imidazolidinones, précédera l'exposé de nos travaux personnels qui s'intéresseront surtout à la synthèse stéréosélective de ces hétérocycles à cinq chaîons.

I.2. Applications des 1,3-imidazolidin-2-ones

I.2.1. Propriétés synthétiques des 1,3-imidazolidin-2-ones

Les 1,3-imidazolidinones sont des composés hétérocycliques à cinq chaînons comportant deux atomes d'azotes liés entre eux par un groupe carbonyle. Vu son vaste champ d'application en chimie médicinale², ce motif a attiré l'attention de la communauté scientifique et plus particulièrement les chimistes organiciens et les biochimistes. L'importance de ces urées cycliques provient aussi de leur utilité en tant qu'intermédiaires potentiels en synthèse organique. Parmi leurs nombreuses applications, ces adduits sont utilisés dans la synthèse des glycoluriles³ et des nutlines⁴ qui sont des imidazolidines hautement fonctionnalisées, ayant une activité antitumorale.⁵ En plus, ces aza-hétérocycles ont montré une grande utilité en synthèse asymétrique⁶ et surtout en tant qu'auxiliaires chiraux.⁷ En effet ils ont été impliqués dans des transformations asymétriques comme les réactions de Diels-Alders⁸ et les réactions d'alkylations diastéréosélectives.⁹

I.2.2. Propriétés biologiques des 1,3-imidazolidin-2-ones

L'imidazolidin-2-one constitue le squelette de base de plusieurs composés naturels et synthétiques biologiquement actifs. Elle est également utilisée comme précurseur pour synthétiser des biomolécules présentant une activité pharmaceutique, tel que les antiviraux,¹⁰ les anti-angiogénèses,¹¹ les antifongiques,¹² les antitumoraux,¹³ et les antileishmanioses.¹⁴

Nous citons dans cette section quelques exemples des 1,3-imidazolidinones, ayant des propriétés pharmacologiques intéressantes:

- ❖ L'imidacloprid-urea¹⁵ est un produit phytosanitaire utilisé dans le domaine de l'agriculture comme pesticide (Figure 1).
- ❖ La 1,3-bis(Arylsulfonyl)imidazolidin-2-one¹⁶ a été utilisée pour bloquer la prolifération des cellules cancéreuses et plus précisément contre le cancer des poumons de type HOP-92 et le cancer des reins de type CAKI-1 (Figure 1).
- ❖ DW2282 et DW2143¹⁷ leurs actions cytotoxiques inhibent plusieurs types de cellules cancéreuses et de diverses tumeurs solides comme le cancer du sein (Figure 1).

- ❖ KVI-020 /WYE-160020¹⁸ est un traitement puissant pour l'arythmie auriculaire qui est une maladie cardiaque qui accélère le rythme du cœur et le fait battre de manière irrégulière (Figure 1).
- ❖ DBPR103¹⁹ possède des activités antivirales remarquables contre le virus EV71 (Figure 1).
- ❖ La Carboxybiotine²⁰ (vitamine H ou B8) est un coenzyme de carboxylase qui participe au métabolisme des acides gras, des glucides et des acides aminés ainsi qu'à la biosynthèse des vitamines B9 et B12. Cet intermédiaire est essentiel pour plusieurs systèmes enzymatiques où il exerce une fonction spécifique pour le transfert du CO₂ vers un accepteur carbanionique (Figure 1).
- ❖ L'oxoimidazolidinepyrrolidine-2-carbonitrile²¹, est une classe d'inhibiteurs sélectifs du dipeptidyl peptidase (DDP-IV) (Figure 1).
- ❖ CGRP²² sont considérés comme des produits thérapeutiques très prometteurs qui agissent comme récepteurs antagonistes sur des cibles privilégiés (Figure 1).
- ❖ Les imidazolidinones²³ polyfonctionnelles sont des antagonistes des récepteurs dopaminergiques D4. Elles possèdent une activité psychotrope mais n'entraînent pas de troubles extrapyramidaux (Figure 1).
- ❖ Des 5-phényl-*N*-alkyl imidazolidin-2-ones²⁴ ont été synthétisées et évaluées en tant qu'antioxydants. Elles sont aussi utiles pour traiter des patients souffrant de défaillances de la mémoire (Figure 1).
- ❖ Ro20-1724²⁵ inhibe l'activité enzymatique de l'IPDE (Calcium-indépendant phosphodiesterase) (Figure 1).
- ❖ La CCR5²⁶ est un composé doté de propriétés antivirales prometteuses contre le virus HIV (Figure 1).
- ❖ La Sch 425078²⁷ est une biomolécule qui a été évaluée comme antagoniste des récepteurs neurokinines (NK1) (Figure 1).

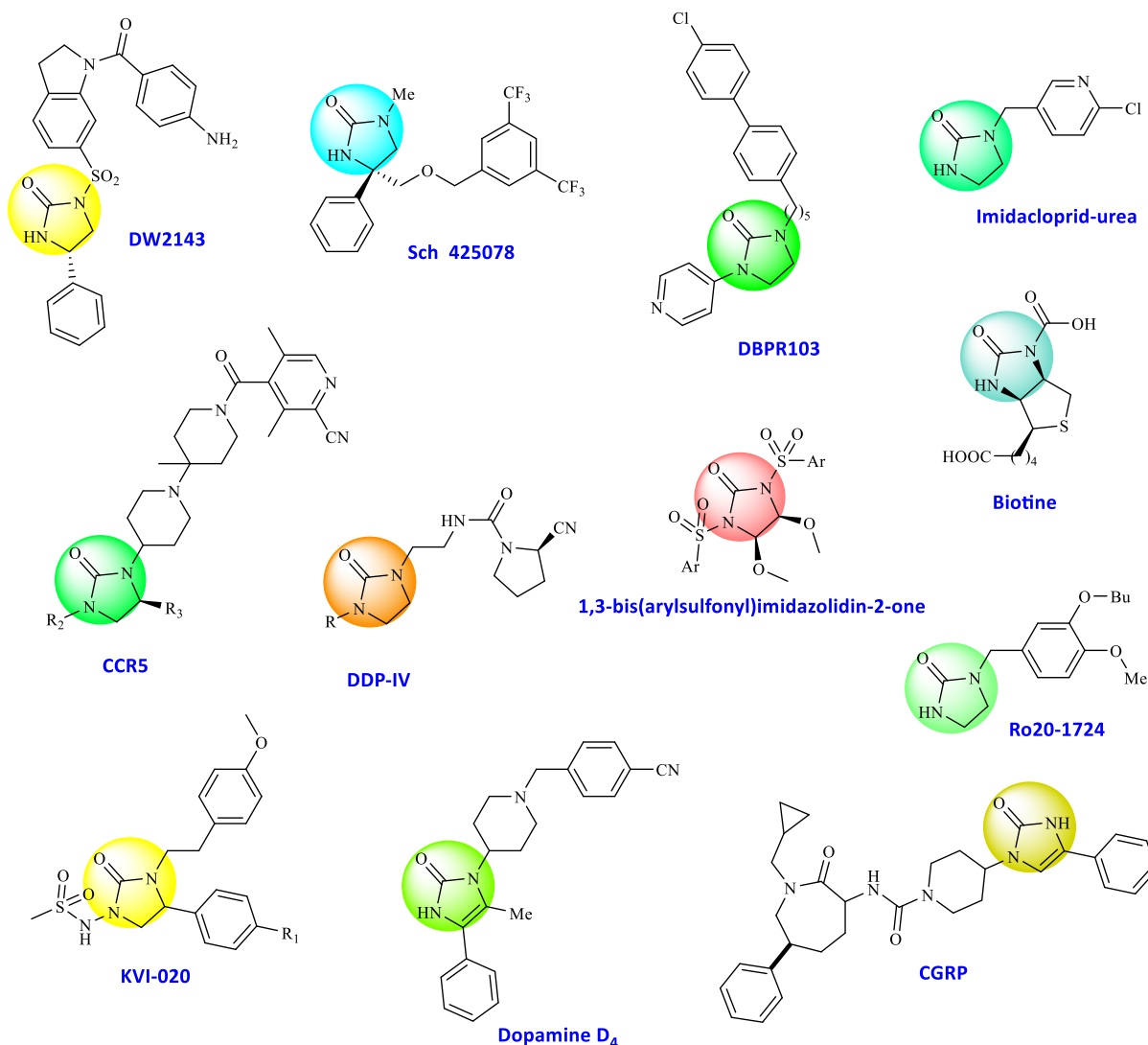


Figure 1: Exemples d'imidazolidin-2-ones naturelles et synthétiques

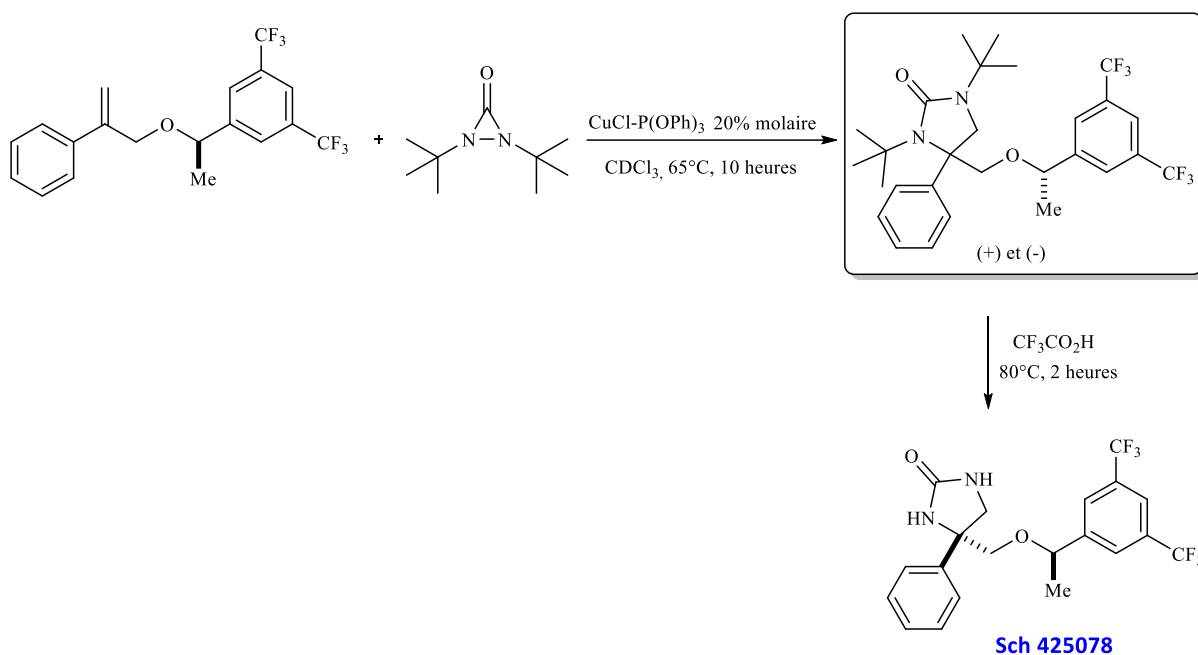
I.2.3. Les 1,3-imidazolidin-2-ones comme précurseurs de synthèse

Grâce à leur utilité en synthèse asymétrique et aussi en tant qu'intermédiaires clés pour accéder à de nouvelles biomolécules, les imidazolidin-2-ones sont connues comme étant des précurseurs de choix pour la synthèse de nouvelles gammes de produits synthétiques dotés d'activités biologiques diverses tel que la Sch 425078 et la (+)-CP- 99,994.

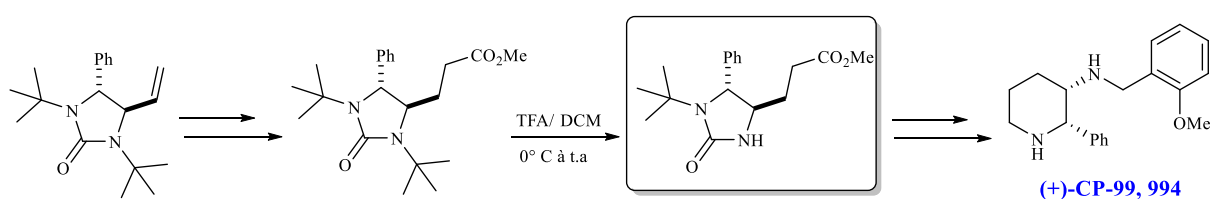
Par exemple, Shi *et coll.*²⁸ ont pu préparer une imidazolidinone via une diamination asymétrique directe d'une oléfine fonctionnalisée en utilisant la di-*tert*-butylaziridinone. Cette réaction a été catalysée par un complexe de cuivre (I). La déprotection des deux groupes *tert*-

Chapitre II: Synthèse de nouveaux hétérocycles fonctionnels types 1,3-Imidazolidin-2-ones à partir d'aziridine-2-carboxylates diversément substitués

butyle de l'imidazolidinone, a été effectuée par l'acide trifluoroacétique pour conduire à la formation d'une imidazolidinone chirale Sch 425078 (Schéma 2).



Dans une approche similaire, la même équipe²⁸ a développé une méthode de synthèse multi-étapes de la (+)-CP-99,994 à partir d'une imidazolidinone monoprotégée. Le composé obtenu est un antagoniste sélectif du récepteur de neurokinine (NK1) (Schéma 3).



I.3. Rappel bibliographique sur les méthodes de synthèse des 1,3-imidazolidin-2-ones

En raison de leurs propriétés biologiques, les 1,3-imidazolidin-2-ones ont suscité un grand intérêt au sein de la communauté des chimistes qui a cherché à développer des approches synthétiques rapides et efficaces pour accéder à ces biomolécules.

Nous nous limiterons ici à la description des synthèses les plus représentatives des différentes stratégies utilisées pour accéder aux 1,3-imidazolidinones (Figure 2).

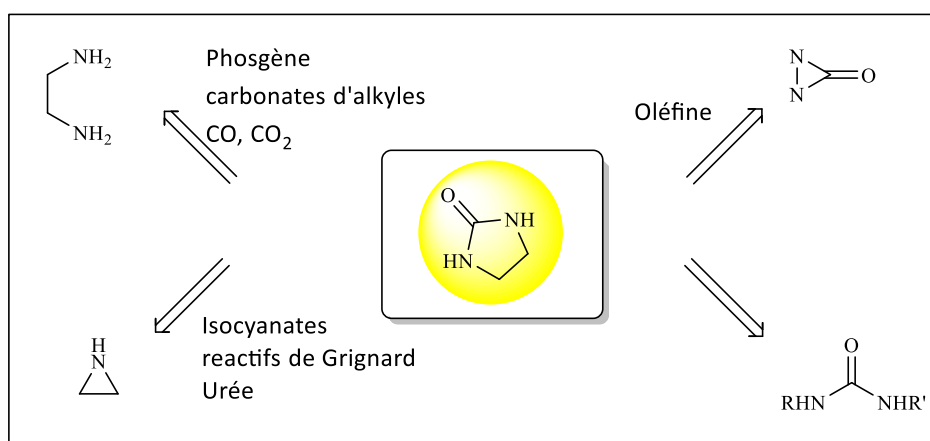


Figure 2: Modes de synthèse du motif 1,3-imidazolidin-2-one

A partir des aziridines

Parmi les diverses méthodes développées dans la littérature on trouve celles qui utilisent les aziridines comme substrats de base pour accéder aux 1,3-imidazolidinones. En effet, la réaction d'expansion du cycle aziridinique en présence des isocyanates est l'une des méthodes les plus rapportées par les équipes de recherche.²⁹⁻³⁴ La cycloaddition a été menée au début dans des conditions drastiques et a souvent donné plus qu'un produit. C'est pour cela que les chercheurs ont diversifié les protocoles expérimentaux en adoptant des conditions douces (systèmes catalytiques, température ambiante...).

➤ Action des isocyanates

Dans une étude récente, Saito *et coll.*²⁹ ont montré que le choix du solvant influence significativement la sélectivité de la réaction de cycloaddition d'une aziridine vinylique avec le tosylisocyanate, en l'absence de catalyseur. Les auteurs ont prouvé que le choix du diméthylformamide comme solvant de réaction permet de fournir l'imidazolidinone correspondante majoritairement, via une réaction de substitution nucléophile d'ordre 1 (S_N1). Tandis que l'utilisation

d'un solvant moins polaire tel que le dichlorométhane conduit à la formation d'une urée cyclique à sept chaînons (Schéma 4).

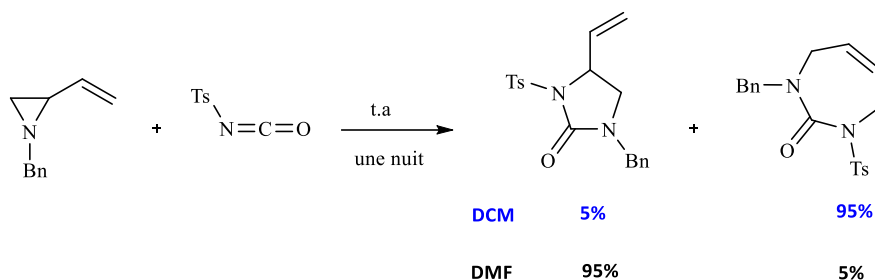


Schéma 4

Dans un autre travail, le groupe de Louie³¹ a étudié la réactivité des aziridines vinyliques *vis-à-vis* du phénylisocyanate. La réaction a été réalisée au reflux du toluène pour conduire aux trois composés suivants, la 1,3-imidazolidin-2-one sous forme de traces, une urée cyclique à sept chaînons diversement substituée accompagnée d'une oxazolidin-2-imine comme produit majoritaire, avec un rendement modeste (Schéma 5).

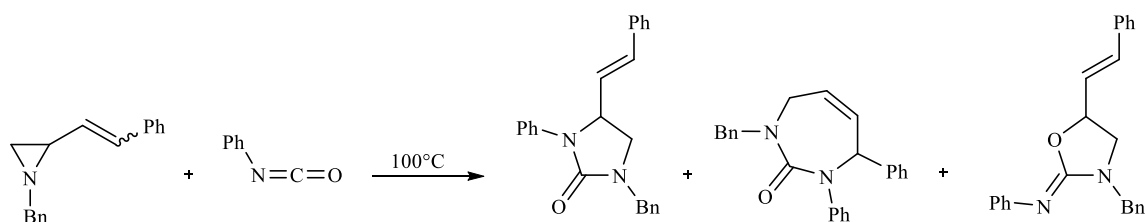


Schéma 5

Dans le même contexte, le même groupe a essayé d'améliorer la sélectivité de la réaction en l'orientant vers la formation de l'imidazolidinone seule. Pour ce faire, les auteurs ont réussi à trouver une synergie entre le Nickel et des ligands appropriés (Figure 3). Cette combinaison a pu faciliter le couplage entre les aziridines vinyliques et l'isocyanate d'une manière sélective pour fournir exclusivement des imidazolidin-2-ones (Schéma 6).

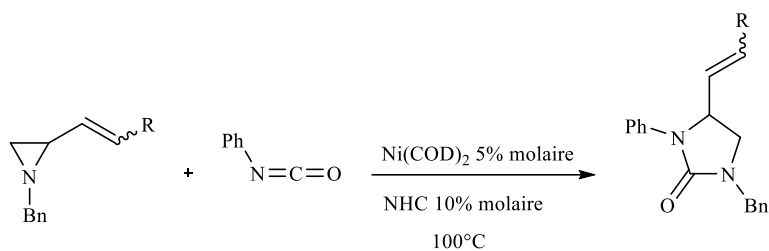


Schéma 6

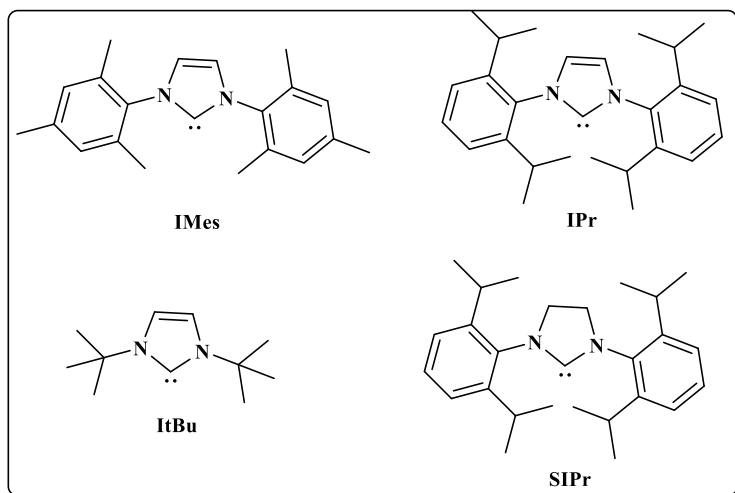


Figure 3: Exemples des ligands type NHC

Les réactions d'expansion du cycle aziridinique avec des hétérocumulènes ont été largement étudiées dans la littérature³² permettant un accès facile à des composés hétérocycliques hautement fonctionnalisés, telles que les imidazolidinones et les imidazolidimines. Un travail publié en 2006 par l'équipe de Saito,³³ montre que le couplage entre les isocyanates et les aziridines catalysé par l'iodure de nickel (NiI_2) donne des imidazolidimines. En prolongeant le temps de la réaction, cette dernière, s'isomérise sous l'effet de NiI_2 pour conduire à la formation d'imidazolidin-2-ones (Schéma 7).

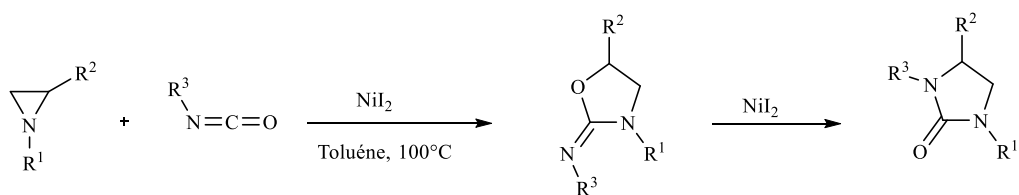


Schéma 7

Alper *et coll.*³⁴ ont développé également une voie de synthèse asymétrique des 1,3-imidazolidinones. La réaction s'effectue en une seule étape en utilisant le (S)-BINAP comme ligand chiral combiné avec le système catalytique: chlorure de cérium et $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (Schéma 8).

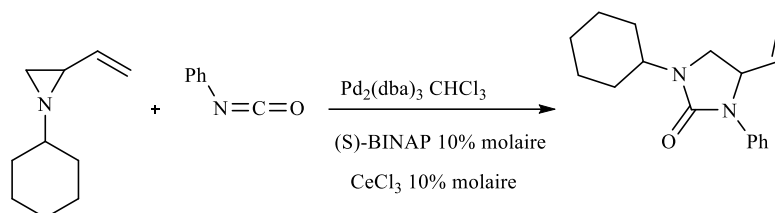


Schéma 8

L'équipe d'Ohno³⁰ a publié en 2010 une alternative de synthèse des imidazolidinones à partir des 2-alkynylaziridines via une réaction d'expansion du cycle en présence d'un arylisocyanate et catalysée par le palladium. En effet, par l'ajout du palladium (0) dans la réaction, ces aziridines subissent une cyclisation domino intramoléculaire pour conduire à des imidazolidin-2-ones différentes, selon la température mise en jeu, et avec de bons rendements (Schéma 9).

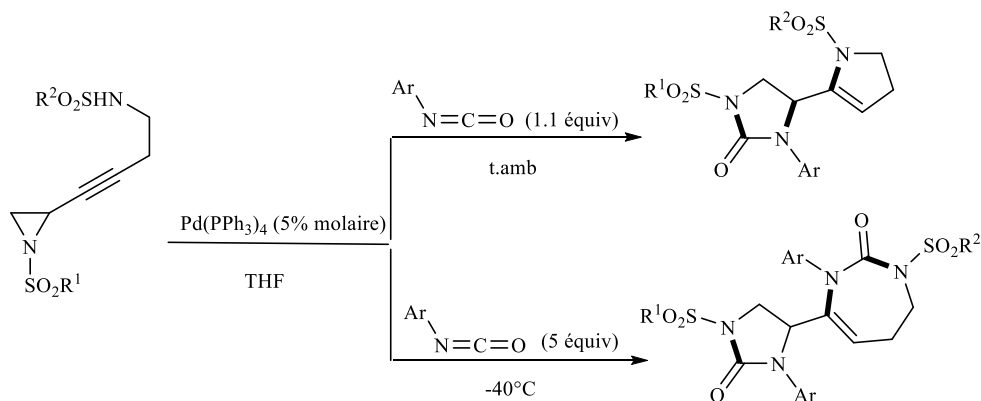


Schéma 9

➤ Action des urées

L'ouverture des aziridines par l'urée suivie d'une intracyclisation, a fait l'objet de diverses études visant la synthèse du noyau imidazolidinone. L'obtention des fulleroimidazolidinones par l'action d'urées variées sur des *N*-tosylaziridinofullerènes s'effectue selon une double substitution nucléophile et se termine par la libération d'une unité *N*-Ts. Les *N*-

alkyles urées montrent une bonne tolérance par rapport aux *N*-aryles urées. Ces travaux ont été décrits en 2014 par Yang *et coll.*³⁵ (Schéma 10).

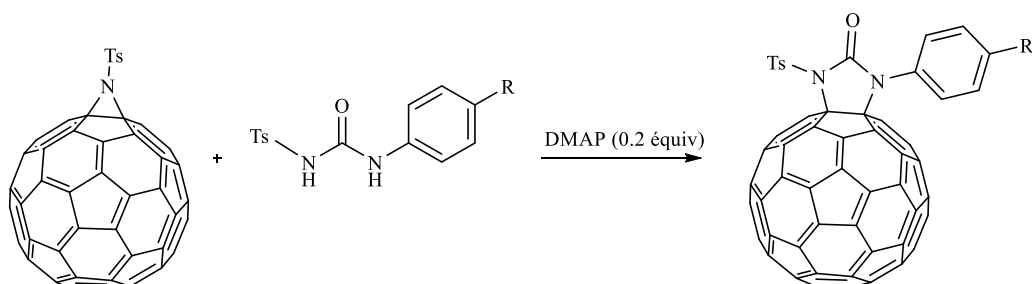


Schéma 10

Cependant, le groupe Minakata³⁶ a testé à son tour, la réactivité des tosylaziridinofullerènes *vis-à-vis* des arylisocyanates. La formation des imidazolidinones dans ce cas, s'accompagne de la fixation de l'unité *N*-Ts.

➤ Action du triphosgène

L'étude de la réactivité d'aziridines chirales permettant un accès facile aux imidazolidin-2-ones de configuration *cis* et *trans*, a été réalisée par l'équipe de Lee.³⁷ Une série d'imidazolidin-2-ones a été synthétisée via une réaction de phosgénation. La réaction est conduite à basse température en présence du triphosgène et d'une base forte (NaH).

La transformation a débuté par la formation d'un intermédiaire ion aziridinium, initiée par l'acylation de l'atome d'azote de l'aziridine. L'attaque nucléophile de cet intermédiaire par l'ion chlorure provenant du triphosgène, a eu lieu exclusivement sur la position la moins encombrée et a fourni l'imidazolidinone chlorée correspondante avec un bon rendement (Schéma 11).

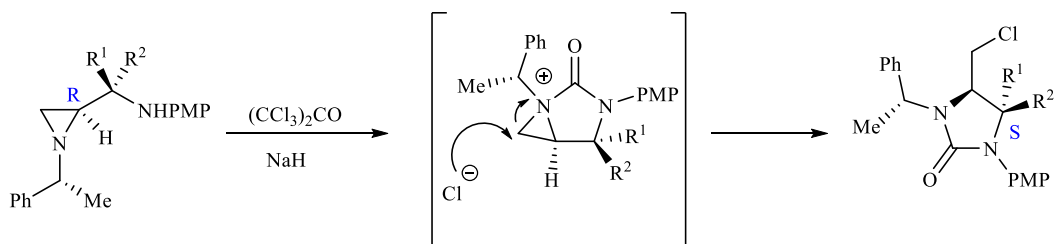


Schéma 11

➤ Action du carbamate de méthyle

Une méthode de synthèse brièvement décrite par Rees *et coll.*³⁸ consiste à préparer une imidazolidin-2-one en présence du carbamate de méthyle. Cette dernière est le résultat d'une ouverture nucléophile par le carbamate suivie d'une cyclisation intramoléculaire. La réaction étant lente et s'effectue dans des conditions dures (Schéma 12).

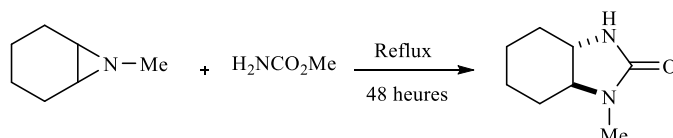


Schéma 12

A partir des diamines vicinales

Le caractère binucléophile des diamines vicinales leur confèrent une bonne réactivité, surtout *vis-à-vis* des synthons biélectrophiles, aboutissant à des composés hétérocycliques ayant des propriétés pharmacologiques et synthétiques multidisciplinaires inédites.

➤ Action du 1,1'-carbodiimidazole CDI

En se référant aux travaux d'Ian *et coll.*³⁹, la préparation des imidazolidinones est le résultat d'une cyclisation intramoléculaire d'une diamine par le biais du 1,1'-carbodiimidazole (CDI). Cette diamine est obtenue par réduction de la fonction nitrile de l'aminonitrile, obtenu à son tour par condensation entre un aldéhyde, une amine et le cyanure de sodium (Schéma 13).

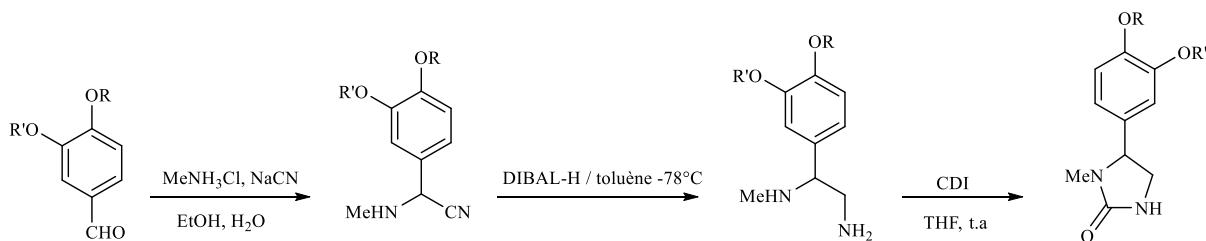


Schéma 13

➤ Action du phosgène

Dans le même contexte, le groupe de Pennell⁴⁰ a rapporté une synthèse hautement stéréosélective de 1,2-diamines en deux étapes: addition du *N*-benzylidène benzylamine sur le composé résultant d'une déprotonation du nitropropane, suivie d'une réduction du groupe nitro. La phosgénation des diamines obtenues a fourni des imidazolidin-2-ones substituées (Schéma 14).

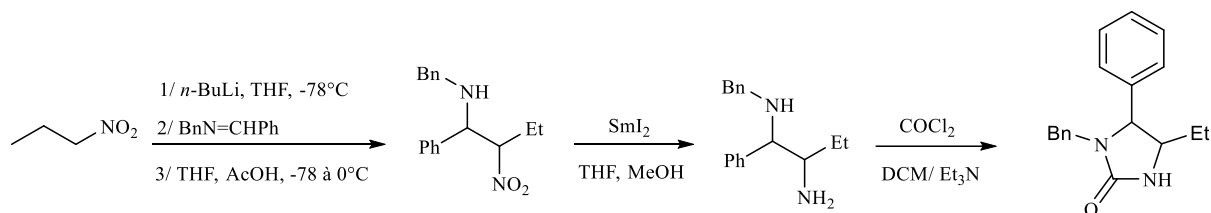


Schéma 14

➤ Action de l'anhydride de *tert*-butyloxycarbonyl

Parmi les variantes de préparation des imidazolidinones qui reposent sur l'utilisation des 1,2-diamines comme précurseurs, nous citons la réaction rapportée par Braxmier *et coll.*⁴¹ Cette réaction consiste à faire réagir une diamine aromatique avec le (Boc)₂O, en présence de la diméthylaminopyridine. Sur le plan mécanistique, la réaction a eu lieu en deux étapes. La première consiste à transformer une fonction amine en isocyanate sous l'action du (Boc)₂O. L'intermédiaire obtenu se transforme en imidazolidinone suite à une deuxième attaque de la deuxième fonction amine sur le carbone électrophile de la fonction isocyanate (Schéma 15).

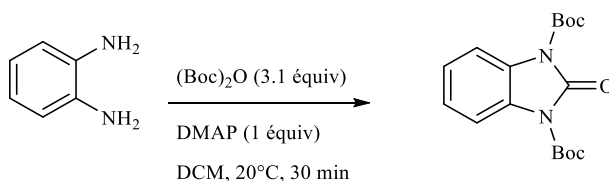


Schéma 15

A partir des 2-chloroanilines

Lu *et coll.*⁴² ont mis en évidence une procédure originale en une seule étape pour la synthèse d'indoles polycycliques renfermant le motif 1,3-imidazolidin-2-one.

Sur le plan mécanistique, le cycle catalytique commence d'abord par la formation de l'espèce catalytique Pd(0), issue de la réduction du Pd(OAc)₂ par le ligand (DtBPF).

Ensuite, une addition oxydante, au cours de laquelle le palladium s'insère dans la liaison halogène-aromatique, a lieu. L'espèce organopalladiée obtenue, forme un complexe π avec la triple liaison de la chloroaniline en question, avant qu'une addition-*syn* ait lieu et conduise à un intermédiaire organopalladié instable. Ce dernier, après une élimination réductrice, fournit l'indole polycyclique porteur de l'imidazolidinone souhaitée.

L'optimisation de la réaction montre que l'utilisation du DtBPF comme ligand, le bicarbonate de potassium comme base et le NMP comme solvant est le meilleur choix pour obtenir un bon rendement. Les auteurs ont généralisé cette réaction sur une série de dérivés aromatiques plurifonctionnels (Schéma 16).

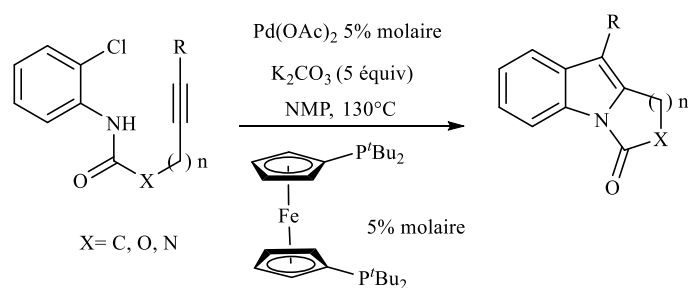


Schéma 16

A partir d'hétérocycles diversement substitués

La synthèse des dérivés de l'urée cyclique à partir de dérivés hétérocycliques a fait l'objet de plusieurs publications. Les chlorures d'imidazoles, les oxazolidines et les oxazoles comptent parmi eux.

➤ Les oxazolidines

Une synthèse totale de la (4S)-4-(hydroxyméthyl)imidazolidinone a été décrite par l'équipe de Kozikowski⁴³ à partir de la D-Sérine. La molécule synthétique préparée a été évaluée comme modulateur des protéines kinase type C.

Les auteurs ont adopté une stratégie de synthèse qui repose essentiellement sur une amination réductrice. Cette étape est considérée comme l'étape clé de cette synthèse. En effet, l'addition d'un organomagnésien sur la fonction aldéhyde de l'oxazolidine fournit un alcool

Chapitre II: Synthèse de nouveaux hétérocycles fonctionnels types 1,3-Imidazolidin-2-ones à partir d'aziridine-2-carboxylates diversement substituées

secondaire qui sera oxydé par la suite en une cétone substituée. Ensuite, une amination réductrice a eu lieu.

L'imidazolidinone obtenue est le résultat d'une cyclisation de la diamine obtenue en présence de triphosgène en milieu basique, après déprotection (Schéma 17).

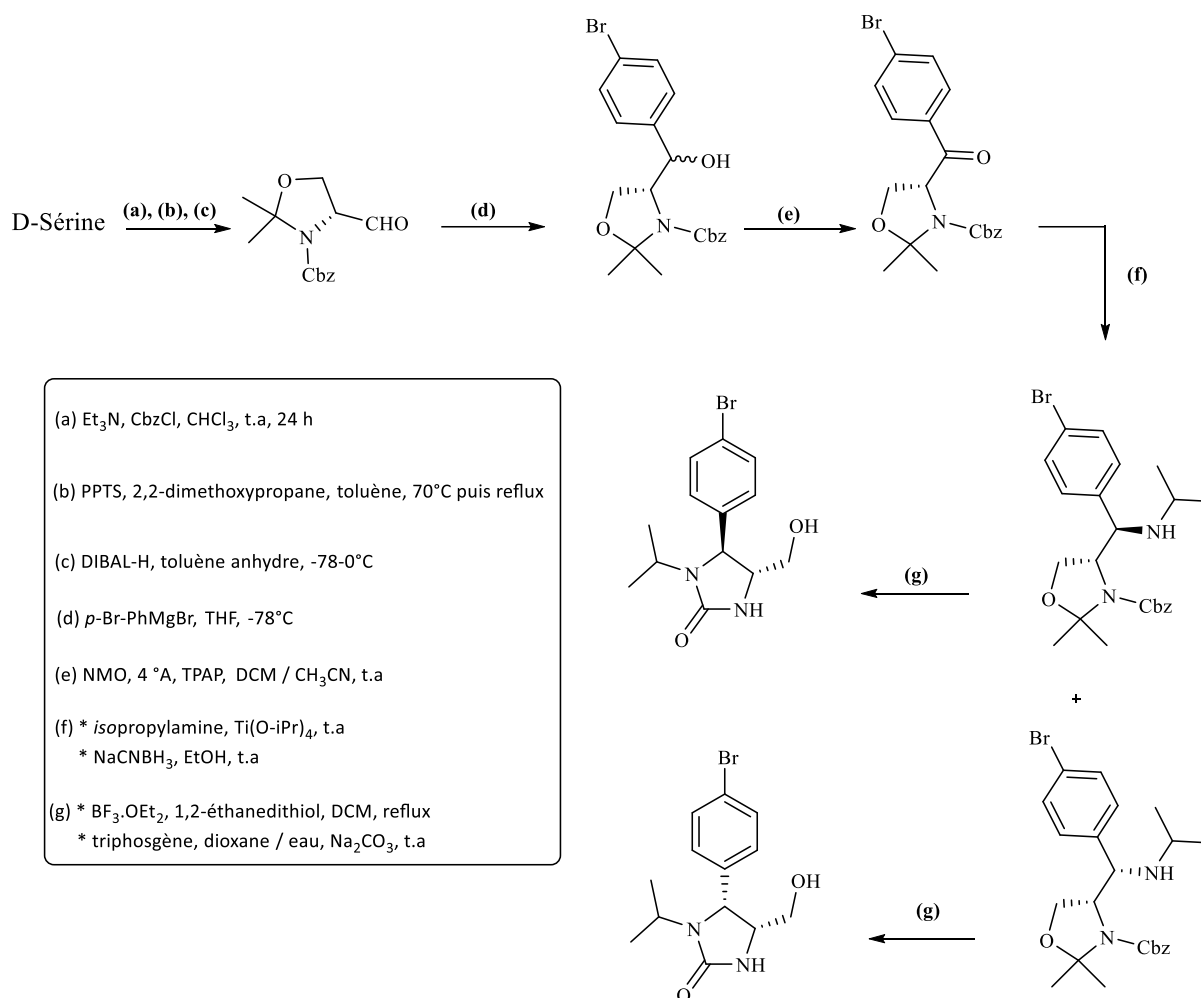


Schéma 17

➤ Des 2H-2-imidazolines

La fonctionnalisation des 2-imidazolines est l'une des voies de synthèse les plus faciles permettant l'obtention des imidazolidinones. La réaction a eu lieu suite à une alkylation de l'imidazoline par le PMBBR, suivie d'une oxydation du sel de l'imidazolinium intermédiaire par un peracide.⁴ (Schéma 18).

Chapitre II: Synthèse de nouveaux hétérocycles fonctionnels types 1,3-Imidazolidin-2-ones à partir d'aziridine-2-carboxylates diversément substitués

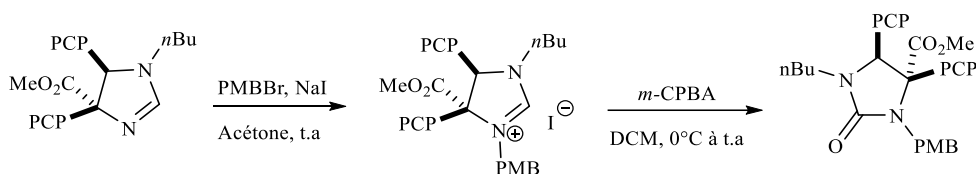
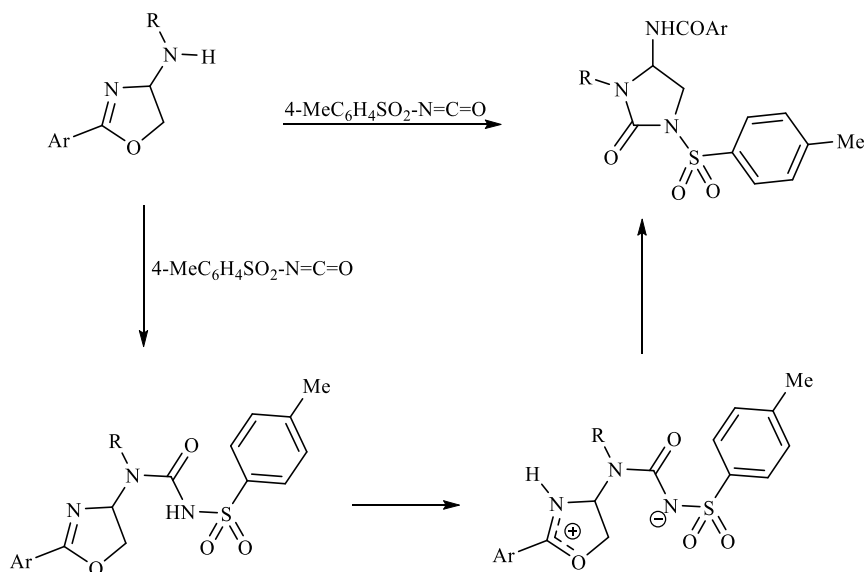


Schéma 18

➤ Des 4-amino- 4,5-dihydroxazoles

En 2006, Jones *et coll.*⁴ ont développé une synthèse rapide des imidazolidinones à partir des oxazolines. La stratégie adoptée implique une seule étape et consiste à faire réagir le *p*-toluènesulfonyl isocyanate avec une oxazoline porteuse d'un groupe amine. La réaction s'effectue en passant par deux intermédiaires non isolables en deux étapes clés pour cette transformation. L'électrophilie du carbone C5 peut être expliqué par la migration du proton acide porté par l'azote en α du groupe sulfonyle vers l'azote de l'oxazoline, favorisant ainsi son ouverture (Schéma 19).



A partir des aminoalcools

La réactivité des aminoalcools est similaire à celle des diamines vicinales. En effet, l'existence de deux sites nucléophiles dans ces molécules facilite la préparation de diverses structures hétérocycliques. La stratégie prometteuse décrite ci-dessous, est rapportée par le groupe de Berry²⁶ en 2010. La séquence réactionnelle débute par une protection sélective du groupe amine par le *tert*-butyloxycarbonyle. Les auteurs ont procédé par l'activation du groupe hy-

Chapitre II: Synthèse de nouveaux hétérocycles fonctionnels types 1,3-Imidazolidin-2-ones à partir d'aziridine-2-carboxylates diversement substitués

droxyle par le chlorure de mésyle, suivie d'un traitement par l'azoture de sodium. Une amination réductrice du composé obtenu accompagnée d'une hydrogénation catalytique fournit une diamine. Cette dernière se cyclise en imidazolidinone présentant un profil thérapeutique important (Schéma 20).

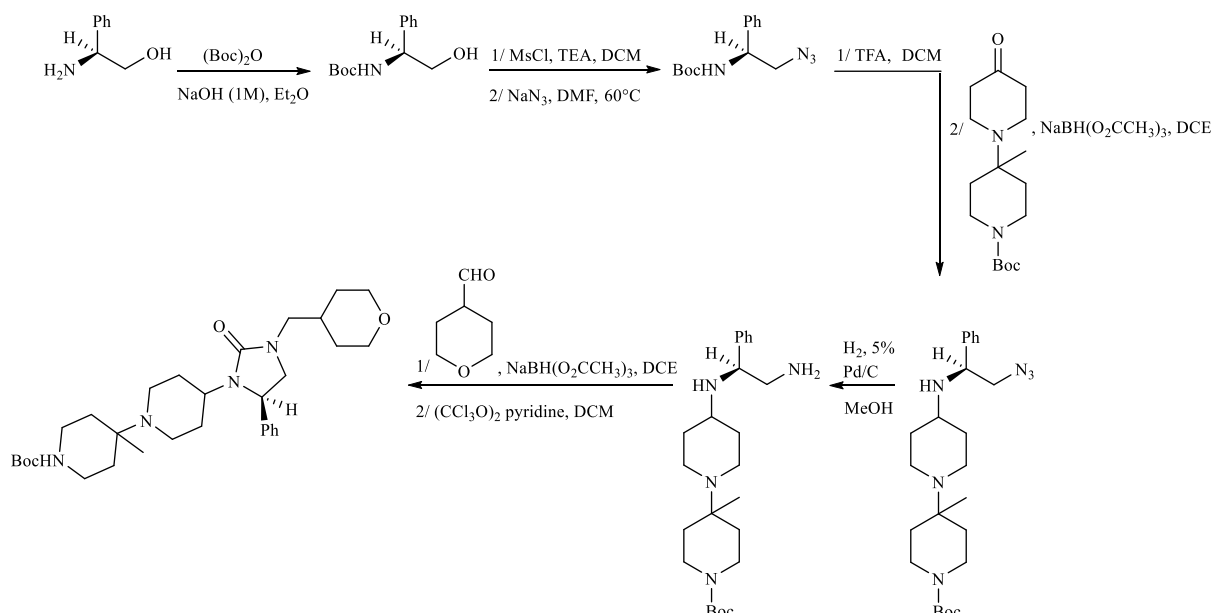


Schéma 20

Gue-Jae *et coll.*⁴⁵ ont développé une procédure pour préparer des imidazolidin-2-ones à partir des aminoalcools, mettant en jeu une séquence réactionnelle tandem qui débute par l'addition d'une grande variété d'aminoalcools substitués sur le phénylisocyanate.

Une cyclisation intramoléculaire des produits isolés est ensuite réalisée par activation du groupe hydroxyle par le chlorure de tosyle, donnant ainsi des imidazolidinones avec de bons rendements (Schéma 21).

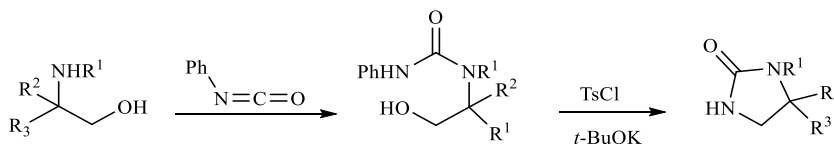


Schéma 21

Plusieurs sont les réactifs toxiques utilisés pour échafauder le motif imidazolidinone: le phosgène, les isocyanates et le carbamide. Pour contourner ce problème, l'équipe Arai⁴⁶ a réussi la synthèse de nouvelles urées cycliques de type imidazolidinone en utilisant le dioxyde de carbone (CO₂) comme source de carbonylation. La réaction nécessite des conditions de travail dras-

tiques (pression élevée). La stratégie consiste en l'action du CO₂ sur un aminoalcool donnant une oxazolidinone dans une première étape et qui se réarrange en imidazolidine en présence d'un deuxième équivalent du même aminoalcool (Schéma 22).

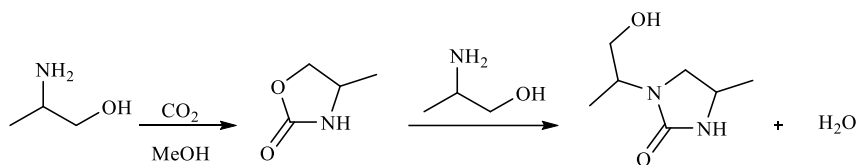


Schéma 22

A partir des dérivés phosphonaté

Tsolis *et coll.*⁴⁷ ont montré que la réaction de carbamide et d'un aldéhyde phosphonaté, se fait selon la séquence addition-élimination pour conduire à une urée cyclique avec de bons rendements (Schéma 23).

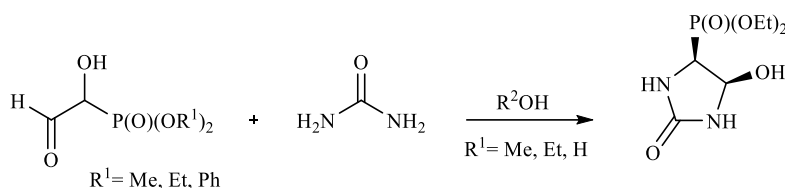


Schéma 23

Stevens *et coll.*⁴⁸ ont réussi la synthèse des imidazolidinones à partir d'énamides en passant par des β-aminophosphonates. En effet, la transformation a commencé par la formation d'un phosphonate vinylique, sur lequel s'est effectuée une addition conjuguée de diverses amines. Le composé intermédiaire obtenu s'est cyclisé en imidazolidinone sous reflux du toluène (Schéma 24).

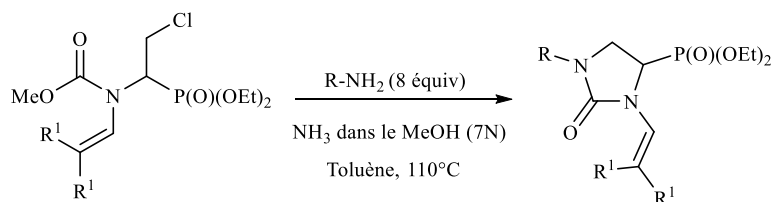


Schéma 24

A partir de dérivés carbonylés

Dans le but d'accéder aisément aux hétérocycles recherchés, de nombreuses réactions impliquant les dérivés carbonylés ont été envisagées.

➤ Des α -iminocétones

Tamariz *et coll.*⁴⁹ ont développé une approche de synthèse d'imidazolidinones symétriques. Ces dernières sont très utiles de point de vue synthétique en tant qu'adduit de Diels-Alder. La réaction se fait selon la séquence condensation-cyclisation assistée par une base (Schéma 25)

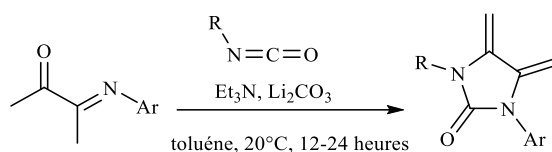


Schéma 25

➤ Des α -hydroxy acétophénone

Une synthèse totale des 1,3-imidazolidinones à partir des α -hydroxy acétophénone, comme synthons de départ, a été rapporté par Shih *et coll.*⁵⁰ La synthèse a débuté par une alkylation de la fonction alcool primaire, suivie de la cyclisation du composé obtenu et a donné une hydantoïne hautement fonctionnalisée. Cette dernière s'est transformée en une imidazolidinone via une réduction sélective de la fonction carbonyle par l'hydrure de lithium, catalysée par le trichlorure d'aluminium (Schéma 26).

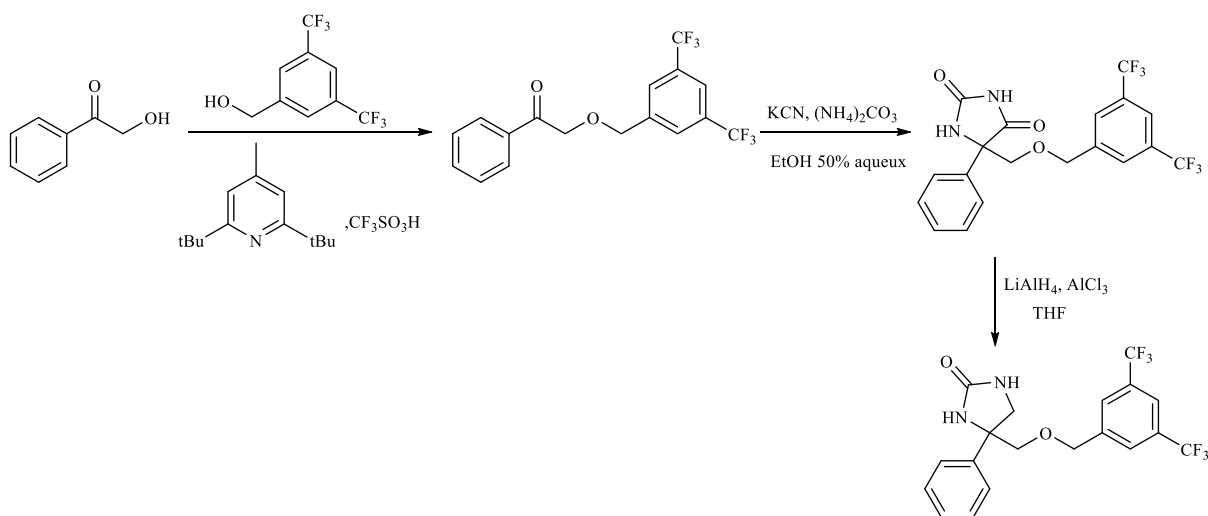


Schéma 26

➤ Des aminoesters

La même équipe⁵⁰ a rapporté une stratégie synthétique efficace pour la préparation d'imidazolidinones à partir d'aminoesters. La suite réactionnelle commence par une alkylation diastéréosélective d'une imidazolidin-4-one pour créer un centre chiral, suivie d'une ouverture hydrolytique pour donner un aminoacide disubstitué chiral. Ce synthon azoté se cyclise par la suite en une hydantoïne intermédiaire qui se transforme ensuite en imidazolidin-2-one.

La biomolécule synthétique obtenue lors de cette synthèse est connue sous le nom de Sch 425078 et a été évaluée comme antagoniste des récepteurs neurokinines (NK1) (Schéma 27).

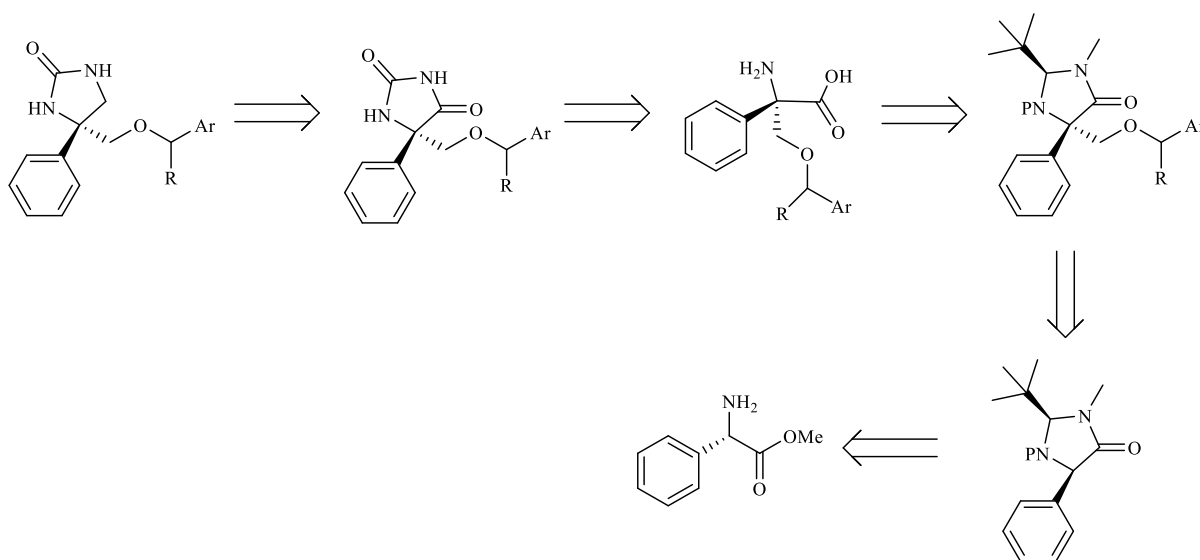


Schéma 27

A partir d'une diamination catalytique des oléfines

Les diamines vicinales sont des motifs très peu répandus dans la nature ainsi que la diamination directe des oléfines a fait l'objet d'un nombre restreint de publications.

➤ Diamination palladocatalysée

L'équipe de Shi²⁸ a montré que la réaction commence par une déhydrogénéation de l'oléfine terminale pour aboutir à un diène intermédiaire, qui sera diaminé par la suite pour former l'imidazolidinone souhaitée. Les auteurs ont employé des catalyseurs à base de palladium qui sont nécessaires pour cette transformation (Schéma 28).

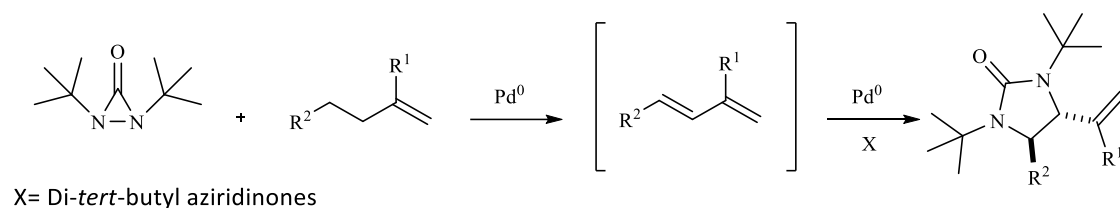


Schéma 28

➤ Diamination catalysée par le cuivre

Dans des travaux similaires effectués par la même équipe²⁸ sur la diamination directe des oléfines, catalysée par divers systèmes catalytiques, les auteurs ont également testé de nouveaux systèmes catalytiques à base de cuivre. Dans ce cas la réaction s'est déroulée selon le processus "diamination-déhydrogénation" pour conduire à deux nouvelles urées cycliques types imidazolone et imidazolidinone (Schéma 29).

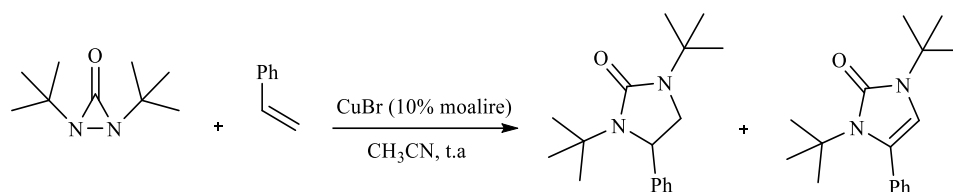


Schéma 29

A partir d'urées acycliques

Les urées acycliques sont des précurseurs de choix pour accéder à des structures hétérocycliques telles que les imidazolidin-2-ones.

➤ Une carboamination organopalladiée des alcènes

Une synthèse des imidazolidinones à partir d'urées allyliques a été rapportée par Wolfe *et coll.*⁵¹ cette synthèse repose sur une carboamination palladocatalysée par le $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$. L'urée allylique, substrat de départ, a été préparée en utilisant des amines allyliques et des isocyanates. Cette transformation a généré deux liaisons C-C et C-N en une seule étape et avec une bonne diastéréosélectivité (Schéma 30).

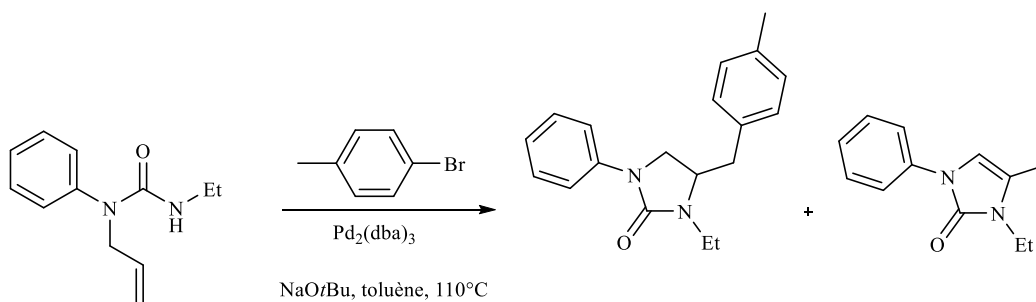


Schéma 30

➤ Une substitution nucléophile intramoléculaire

En empruntant le même chemin réactionnel adopté par l'équipe précédente, pour préparer les urées acyclique de départ mais avec des amines à extrémité C-terminale hydroxylée, les auteurs⁵² ont réussi à isoler l'imidazolidinone désirée après bromation des deux groupes hydroxyles. L'intracyclisation se fait en milieu basique pendant une nuit (Schéma 31).

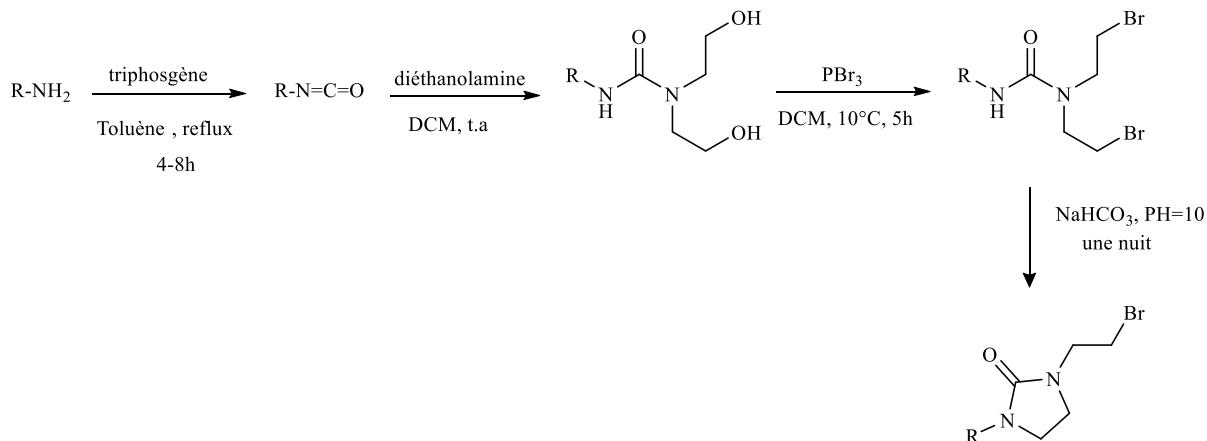


Schéma 31

A partir d'amines propargyliques

Le développement de nouvelles méthodologies utilisant des amines propargyliques organocatalysées pour la synthèse de divers hétérocycles azotés, a suscité l'intérêt de plusieurs équipes de recherche.

Une méthodologie décrite par Della Ca *et coll.*⁵³, consiste à faire réagir la propargylamine et le dioxyde de carbone. Cette réaction est catalysée par la MTBD qui est une guanidine bicyclique facilitant la formation d'une oxazolidinone à partir des deux réactifs de départ. La réaction a eu lieu en une seule étape et dans des conditions douces.

La réaction se déroule selon deux voies de synthèse différentes menant au carbamate cyclique souhaité (Schéma 32).

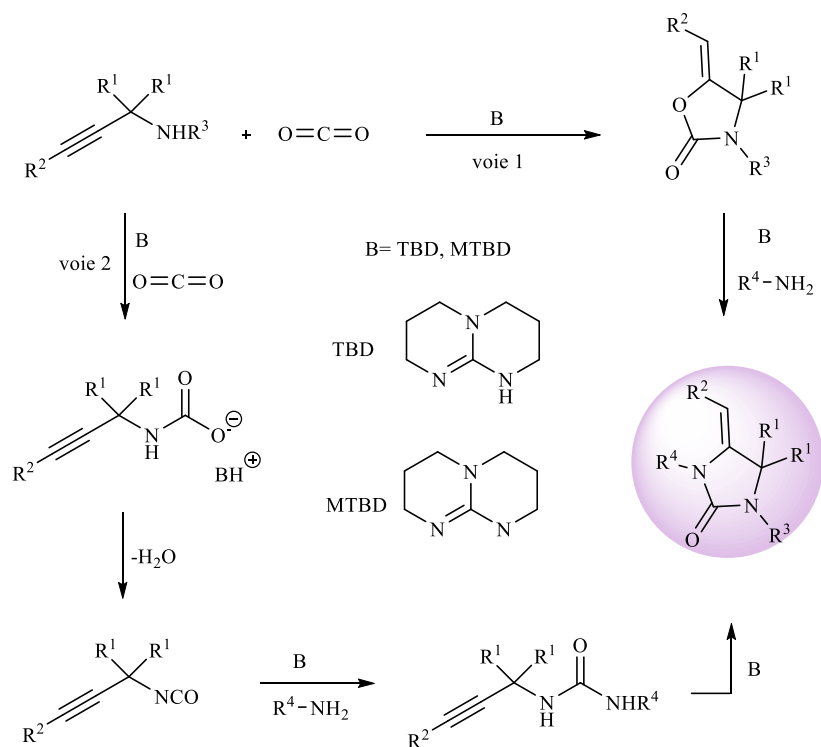


Schéma 32

II. Réactions d'ouverture des aziridines par des nucléophiles azotés et oxygénés

II.1. Introduction

La transformation des aziridine-2-carboxylates constitue une approche puissante permettant la préparation d'une grande variété de composés cycliques ou acycliques. Les réactions d'ouverture de ces petits cycles tendus sont largement explorées dans la littérature.⁵⁴ (Figure 3). Il existe deux types d'aziridines qui dépendent de la nature du groupe protecteur porté par l'atome d'azote; elles sont classées en aziridines activées et aziridines non activées.

La plupart des travaux cités dans la littérature s'intéressent aux aziridines dont l'atome d'azote porte un groupe activant (tosyle, nosyle...). Toutefois, Notre équipe de recherche compte parmi les rares équipes à travailler sur des aziridines portant des groupes alkyles ou cycloalkyles (cyclooctyle, cyclohexyle...).

Les β -aminoéthers et les diamines fonctionnelles comptent parmi les composés pouvant être synthétisés en utilisant les aziridines comme précurseurs. Ces composés sont faciles à préparer, mais leur importance réside dans leur diversité structurale en plus de leur intérêt synthétique et biologique. C'est pour ces raisons que les réactions d'ouverture des aziridines non activées doivent être explorées davantage. Nous avons alors entamé dans cette partie une étude approfondie sur la réactivité de ces aziridines ainsi qu'une optimisation de la réaction a été effectuée.

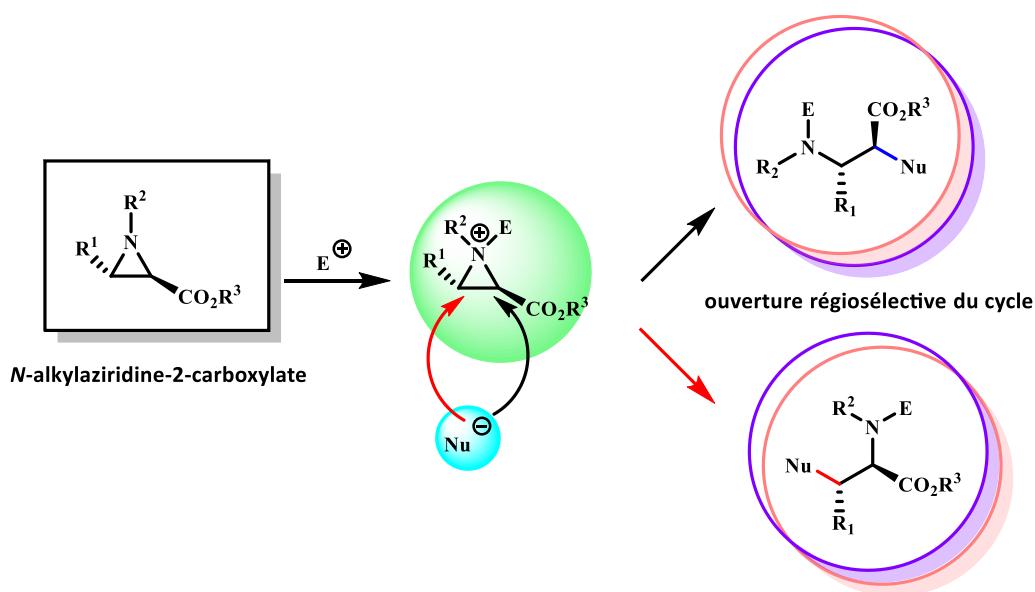


Figure 4: Processus activation-ouverture du cycle aziridinique

II.2. Rappel bibliographique sur les réactions d'ouverture des *N*-alkyl-aziridines

Nous présentons dans ce qui suit quelques méthodes de synthèse des aminoéthers décrites dans la littérature et qui traitent les réactions d'ouverture du cycle aziridinique *N*-alkylés par des nucléophiles azotés et oxygénés.

Les aziridines activées, qui sont des cycles tendus ayant une forte réactivité, ont tendance à compenser leur instabilité par des réactions d'ouverture de leur cycle, réalisées généralement dans des conditions douces. Par contre, le groupe électro-donneur (alkyle par exemple), lié à l'atome d'azote, augmente la basicité de l'aziridine non activée. Cette dernière nécessite généralement une activation pour promouvoir son ouverture et passe par un ion aziridinium ou par un adduit en présence d'un acide de Lewis, facilitant ainsi l'ouverture du cycle en augmentant l'électrophilie des carbones du cycle aziridinique.

Les méthodologies de synthèse adoptées pour la *N*-activation des aziridines comme la *N*-alkylation⁵⁵, la *N*-acylation⁵⁶ ou la *N*-complexation⁵⁷ par des acides de Lewis, donnent des espèces hautement électrophiles capables d'être ouvertes facilement par des nucléophiles.

A partir de nucléophiles oxygénés

Les nucléophiles oxygénés sont considérés parmi les nucléophiles les plus utilisés dans les réactions d'ouverture des aziridines. Contrairement à leurs homologues oxygénés, les aziridines possèdent une réactivité différente. Les réactions d'ouvertures sont généralement assistées par les acides de Lewis,⁵⁷ les acides de Brønsted⁵⁸ ou par alkylation⁵⁸ de l'azote de l'aziridine quand il s'agit d'une *N*-alkyl aziridine.

➤ Formation d'un ion aziridinium via une *N*-complexation par un acide de Lewis

Depuis des années, l'emploi de systèmes catalytiques performants dans les réactions d'ouverture des aziridines avec divers nucléophiles a été largement décrit par plusieurs équipes. Chaque méthode s'est avérée être bonne en terme de sélectivité et rendement selon l'activité catalytique du catalyseur. Dans le même contexte, l'équipe de Concellón.⁵⁴ a rapporté la synthèse des aminoéthers via une ouverture régiosélective des aziridines, en utilisant le trifluorure de bore comme catalyseur de la réaction. Cet acide facilite l'ouverture du pont aziridinique en complexant l'atome d'azote doté d'un caractère basique prononcé (Schéma 33).

Chapitre II: Synthèse de nouveaux hétérocycles fonctionnels types 1,3-Imidazolidin-2-ones à partir d'aziridine-2-carboxylates diversément substitués

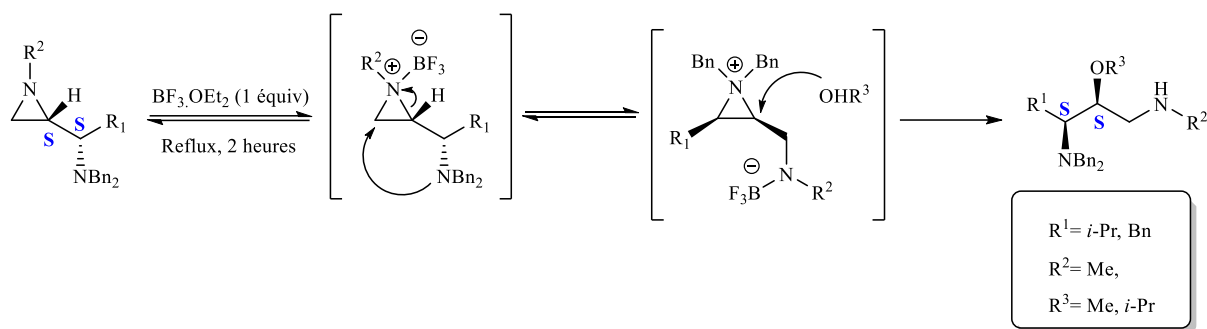


Schéma 33

➤ Formation d'un ion aziridinium via une *N*-alkylation

Il est important de mentionner que les réactions d'ouverture sont souvent influencées non seulement par la nature du nucléophile mais aussi par le type de l'électrophile utilisé pour activer l'aziridine. Dans ce qui suit, nous citons à titre d'exemple, une méthodologie de synthèse décrite par le groupe de Lee⁵⁵ à partir d'une aziridine substituée. La réaction débute par une *N*-méthylation suivie d'une ouverture de l'ion aziridinium obtenu, par un nucléophile. Cette étape est cruciale pour pouvoir ouvrir le cycle d'une manière hautement régiosélective.

Récemment, dans des travaux réalisés par De Kimpe⁵⁶, une variété d'halogénures d'ammonium quaternaires a été utilisée comme source d'halogènes dans les réactions d'ouverture de triflates d'aziridinium (Schéma 34).

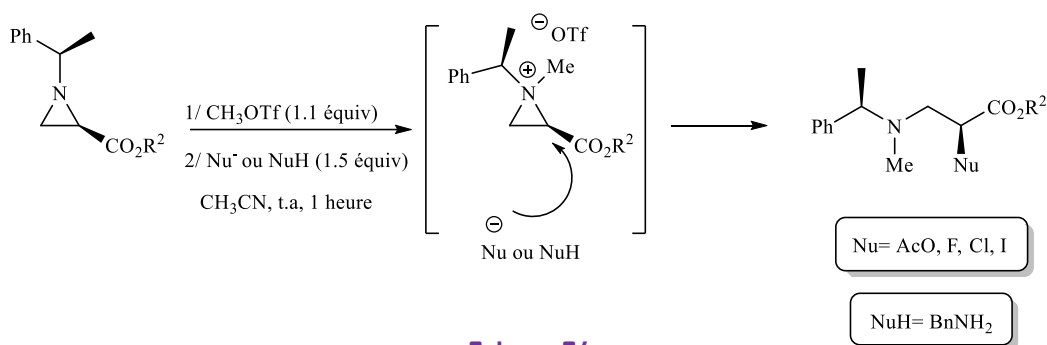


Schéma 34

A partir des nucléophiles azotés

Depuis des années, des travaux de recherche focalisés sur la synthèse de diamines, issues d'une ouverture du cycle aziridinique, ont attiré l'attention de plusieurs équipes. Ce sujet a fait l'objet de plusieurs articles scientifiques.⁵⁹

➤ Formation d'un ion aziridinium via une N-complexation par un acide de Lewis

Peu de travaux ont été publiés sur les réactions d'ouverture des aziridines *N*-alkylées avec des amines. L'équipe de Singh⁵⁷ est l'une des équipes qui s'est intéressée à ce type de réactions. En effet, elle a développé une méthodologie élégante utilisant le triflate de cuivre ou le triflate d'étain pour catalyser la réaction, permettant ainsi la synthèse d'une diamine fonctionnelle. Plusieurs types de catalyseurs ont été testés mais ce sont les acides de Lewis qui ont montré une bonne performance par rapport aux autres (Schéma 35).

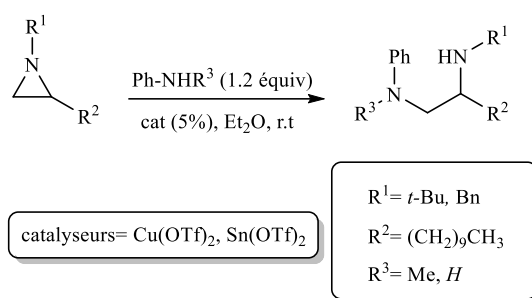


Schéma 35

➤ Formation d'un ion aziridinium via une N-alkylation ou une N-protonation

Dans une autre alternative, De Kimpe *et coll.*⁶⁰ ont pu synthétiser des triamines régioisomères en faisant réagir le chlorhydrate d'une amine secondaire sur une aminométhyl aziridine en opérant aux micro-ondes. Les auteurs ont proposé un mécanisme avec passage par un ion aziridinium (Schéma 36).

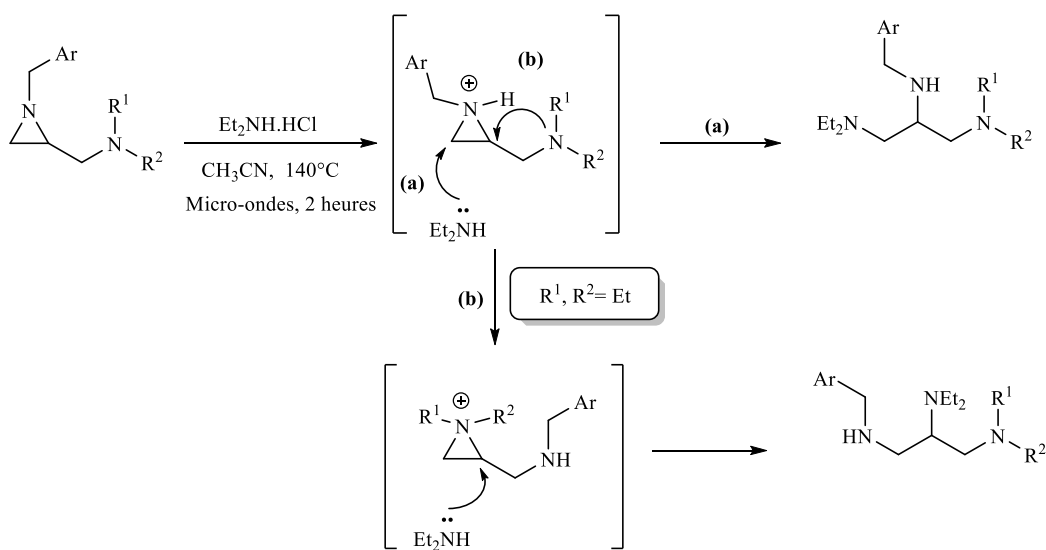


Schéma 36

III. Travaux personnels

Les synthèses des 1,3-imidazolidin-2-ones rapportées dans la littérature utilisent dans la plupart des cas des isocyanates portant un groupe électroattracteur, généralement un tosyle en présence d'un catalyseur et dans des conditions douces, afin d'orienter les réactions vers la formation de ces structures hétérocycliques.

Dans le même contexte, notre laboratoire a réussi à mettre au point une synthèse élégante de nouvelles 1,3-imidazolidinones à partir d'aziridine-2-carboxylates via une cycloaddition de ces dernières avec des isocyanates *N*-substitués.⁶¹ En effet, il a été montré que la nature du groupe (alkyle, aryle) porté par les isocyanates *N*-substitués peut orienter sélectivement la réaction vers la formation des imidazolidin-2-ones ou celle des oxazolidin-2-imines. Sans doute que l'intermédiaire formé au cours de la réaction aurait subi une intracyclisation par l'atome d'oxygène ou par l'atome d'azote.

Les travaux se rapportant à l'ouverture nucléophile des aziridines par une variété de nucléophiles ont été largement décrits dans la littérature, mais l'utilisation de nucléophiles conjugués dans ces travaux est très rare.⁵⁴⁻⁶⁰

Au début de ce travail notre objectif principal consistait à préparer des 1,2-diamines vicinales à partir d'aziridine-2-carboxylates. Ces nouveaux composés acycliques sont susceptibles de s'intracycliser en 1,3-imidazolidin-2-ones.

Comme nous l'avons indiqué dans le chapitre précédant, les aziridine-2-carboxylates sont d'une importance synthétique capitale et leur réactivité est fortement influencée par la nature de substituant porté par l'atome d'azote qu'elles renferment. Cette dernière offre de nombreux champs d'application pour accéder à des structures azotées par attaque nucléophile sur les deux sites électrophiles du pont aziridinique. En effet, cette propriété intrinsèque intéressante des aziridines nous a incité à étudier la réactivité électrophile et nucléophile de ces petits cycles dans le but de synthétiser de nouvelles gammes de composés cycliques ou acycliques.

Pour ce faire, des études préliminaires ont été effectuées en faisant réagir l'aziridine-2-carboxylate **4h** avec un équivalent de carbamate d'éthyle dans l'éthanol et en présence d'une quantité catalytique de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ avec une charge catalytique de 5% molaire. Le mélange est agité pendant deux heures à la température ambiante, sous atmosphère inerte.

Le contrôle de la réaction par CCM, nous a montré qu'elle évolue vers la formation de deux nouveaux produits inconnus. Après purification et analyse spectroscopique, nous avons pu déterminer la structure des deux composés formés dans le milieu réactionnel. Après ce premier essai, nous avons pu constater que l'utilisation de l'éthanol comme solvant de réaction favorise la formation majoritaire d'un β -aminoéther **7b** acyclique et d'une 1,3-imidazolidin-2-one **8a** minoritaire (Schéma 37).

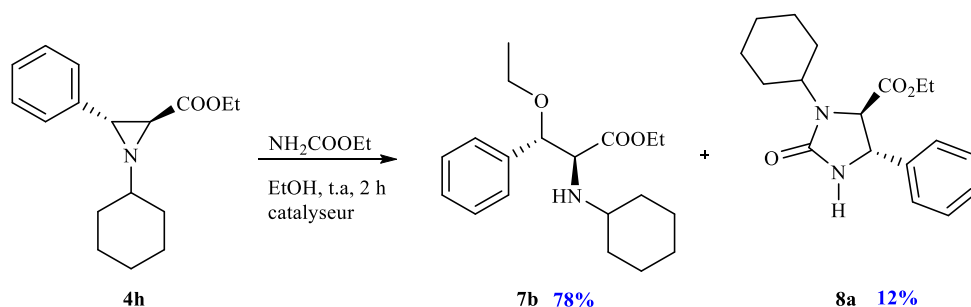


Schéma 37: Synthèse du mélange β -aminoéther **7b** et 1,3-imidazolidin-2-one **8a**

Suite à ce résultat contrariant, nous avons décidé de chercher les conditions expérimentales qui permettent d'accéder à des β -aminoéthers et des 1,3-imidazolidin-2-ones séparément.

Dans un premier temps, nous avons repris le même protocole synthétique précédent sans mettre le carbamate d'éthyle dans le milieu réactionnel. L'aziridine **4h** dissoute dans l'éthanol est mise en présence d'une quantité catalytique d'un acide de Lewis (5% molaire) et le mélange est agité pendant deux heures à la température ambiante sous atmosphère inerte. Après épuisement total de l'aziridine de départ, le produit obtenu est isolé avec succès avec un rendement de 92%. La structure de l'aminoéther a été confirmée par les analyses spectrales correspondantes (Schéma 38).

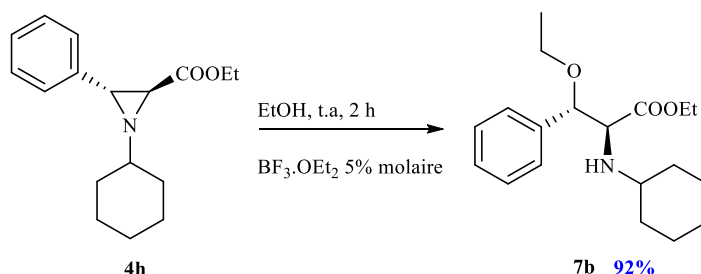
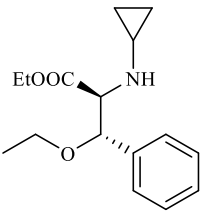
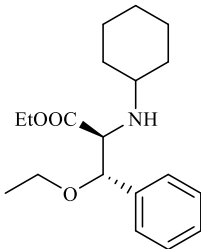
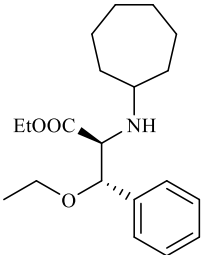
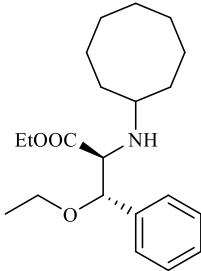


Schéma 38: Synthèse du β -aminoéther **7b**

Cette synthèse a permis d'accéder à un β -aminoéther d'une manière hautement régio-et stéréosélective. En essayant de généraliser l'action de l'éthanol sur le reste de la série des

aziridine-2-carboxylates **4**, nous avons réussi à préparer quatre nouveaux β -aminoéthers avec d'excellents rendements (tableau 5).

Tableau 5: Synthèse d'aminoéthers monoesters **7(a-d)**

Entrée	1	2	3	4
Produit				
	7a	7b	7c	7d
Rendement (%)	93	92	77	85

A la lumière de ces résultats, nous pouvons conclure que:

- Tous les aminoéthers sont obtenus avec une haute stéréosélectivité et avec de bons rendements.
- Les imidazolidin-2-ones ne peuvent pas être synthétisées sélectivement dans l'éthanol sans la formation de l'aminoéther acyclique.
- L'utilisation d'un acide de Lewis est indispensable pour catalyser la réaction d'ouverture du cycle aziridinique.

Ces constatations nous ont amenés à réexaminer la réactivité des aziridines *vis-à-vis* du carbamate d'éthyle en réalisant la réaction dans un solvant autre que l'éthanol.

Sachant que le carbamate d'éthyle est peu réactif, nous avons essayé la synthèse des imidazolidinones en réalisant différents essais et ceci en variant les conditions opératoires (température, solvants, catalyseurs...).

Dans un premier temps, nous avons soumis l'aziridine-2-carboxylate **4h** à l'action du carbamate d'éthyle dans l'acétonitrile en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (5% molaire) à la température ambiante pendant une nuit d'agitation, mais le résultat s'est avéré négatif. Aucun nouveau produit n'a été isolé et le substrat de départ a été récupéré intégralement.

En prolongeant le temps de contact et en augmentant la température de la réaction, une nette amélioration du profil réactionnel a été observée et la réaction a fourni un seul produit. Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice, nous avons recueilli un composé dont l'analyse spectroscopique a montré qu'il s'agit de la 1,3-imidazolidin-2-one **8a** mais avec un faible taux de conversion. Nous avons effectué ensuite un deuxième essai dans un solvant ayant une température d'ébullition encore plus élevée, tel que le toluène. Dans ces conditions la réaction n'a donné que des produits de dégradation. Le même résultat a été enregistré dans le diméthylformamide.

D'après la bibliographie⁵⁴⁻⁶⁰, de nombreux acides de Lewis, dérivés pour la plupart de triflates et de chlorures de métaux de transition, ont été testés à savoir: $\text{Cu}(\text{OTf})_3$, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, RuCl_3 . Ces espèces acides servent à activer à la fois l'atome d'azote de l'aziridine et le groupe carbonyle du carbamate d'éthyle.

Nous avons réalisé alors de nouveaux essais afin de tester l'efficacité de quelques catalyseurs dans la réaction d'ouverture des aziridines et leur cyclisation en imidazolidinones (Schéma 39).

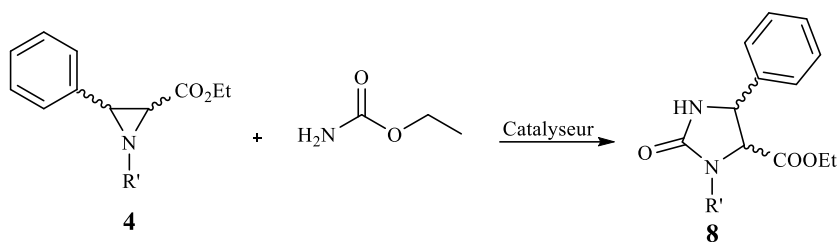


Schéma 39: Synthèse de 1,3-imidazolidin-2-ones **8**

Au début de cette étude, l'utilisation de triflates de scandium et d'ytterbium s'est révélée assez satisfaisante puisqu'elle a permis d'obtenir le produit attendu avec des rendements compris entre 32% et 48% après purification (Tableau 6). Par contre, les meilleurs résultats ont été obtenus en mettant en jeu des dérivés du ruthénium III avec une charge catalytique de 20% molaire. La réaction a été réalisée au reflux de l'acétonitrile pendant 72 heures avec un rendement de 56%. Ce rendement moyen peut être expliqué par l'excès du catalyseur utilisé, entraînant la dégradation de l'imidazolidinone formée (tableau 6).

Chapitre II: Synthèse de nouveaux hétérocycles fonctionnels types 1,3-Imidazolidin-2-ones à partir d'aziridine-2-carboxylates diversement substitués

Entrée	Catalyseur	Solvant	Température	Temps de réaction	Rendement
1	BF ₃ .OEt ₂	CH ₃ CN	t.a	2h	-
2	BF ₃ .OEt ₂	CH ₃ CN	70°C	48h	10%
3	BF ₃ .OEt ₂	Toluène	70 à 110 °C	2h	-
4	NiCl ₂ .6H ₂ O	CH ₃ CN	70°C	96h	12%
5	Yb(OTf) ₃	CH ₃ CN	70°C	72h	32%
6	Sc(OTf) ₃	CH ₃ CN	70°C	72h	48%
7	ZnCl ₂	CH ₃ CN	70°C	48h	-
8	RuCl ₃ (5%)	CH ₃ CN	70°C	72h	66%
9	RuCl ₃ (5%)	CH ₃ CN	micro-ondes	15 min	95%

Tableau 6: Optimisation des conditions opératoires

Afin de déterminer la charge optimale du catalyseur, nous avons effectué cette même réaction en utilisant successivement 2%, 5%, puis 10% molaire de RuCl₃. Les meilleurs rendements sont alors obtenus pour une charge catalytique de 5% molaire (66%).

Le temps de contact assez long nous a amené à chercher une autre méthode pour réaliser cette synthèse et qui soit efficace et en même temps rapide. Pour cela, nous avons pensé à chauffer notre réaction aux micro-ondes et c'est ainsi que nous avons réussi à isoler l'imidazolidinone désirée au bout de 15 minutes.

La synthèse chimique sous micro-ondes constitue donc une technique puissante très utilisée depuis 1990 en synthèse organique. Elle présente de nombreux avantages en termes de sélectivité, de mise en œuvre et de rapidité de la réaction. De plus, au cours d'un chauffage classique, nous pouvons atteindre le point de surébullition des solvants. En effet, la chaleur émise par la plaque est transférée à l'extérieur (récipient puis échantillon) provoquant ainsi une perte de chaleur. Tandis qu'en chauffant aux micro-ondes l'échantillon est exposé à un champ électromagnétique ce qui fait que les composantes de ce dernier s'arrangent unidirectionnellement induisant une rotation des dipôles.

L'activation micro-onde résulte de deux contributions:⁶²

- une d'origine purement thermique résultant de l'agitation moléculaire causée par l'inversion des dipôles avec les alternances du champ électrique.
- une contribution spécifique, d'origine électrostatique résultant d'interactions de type dipôles-dipôles entre les molécules polaires et le champ électrique.

Pour mieux expliquer la sélectivité d'une réaction produite par micro-ondes, il nous semble nécessaire de se baser sur la Loi d'Arrhénius qui englobe des termes thermodynamiques et cinétiques en même temps (figure 5).

$$k = A e^{-\Delta G^\ddagger / RT}$$

Loi d'Arrhénius

A partir de cette relation on peut tirer la déduction suivante: Une augmentation de la température où du facteur préexponentiel A induit à une augmentation de la constante de vitesse K. Cependant une augmentation de l'énergie d'activation entraîne une diminution de la constante de vitesse autrement dit que l'énergie d'activation et la constante de vitesse sont inversement proportionnelles. Donc les micro-ondes stabilisent l'état de transition selon sa polarité (Figure 6).

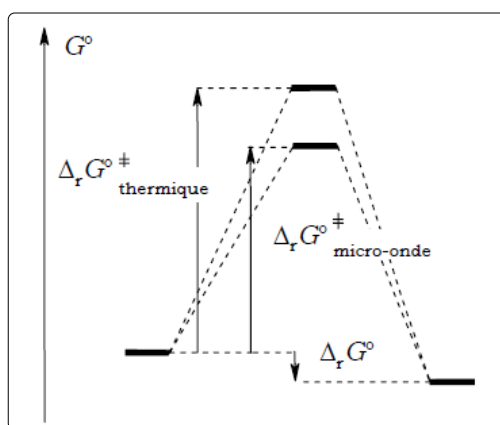


Figure 6: Effet des micro-ondes sur la sélectivité de la réaction

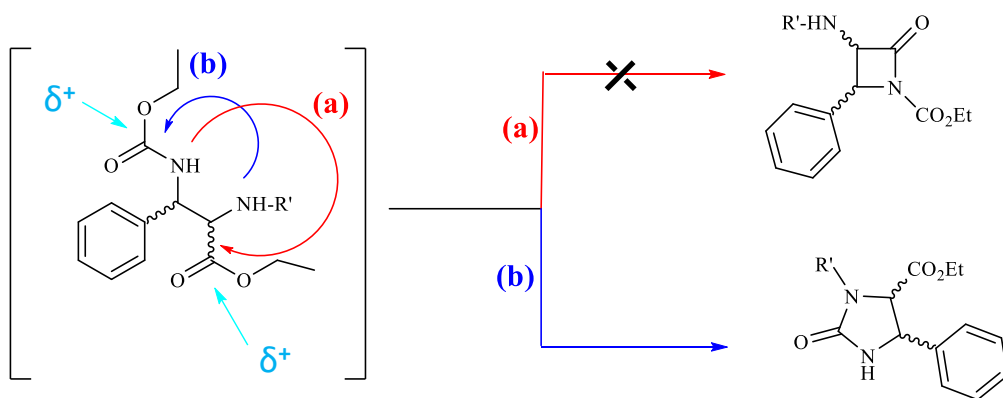
Le dernier essai visant la synthèse d'une 1,3-imidazolidinone à partir de l'aziridine-2 carboxylate **4h** a été effectué sous micro-ondes en utilisant le chlorure de ruthénium (5% molaire) comme catalyseur. Le nouveau produit de cyclisation est isolé avec un excellent rendement (95%).

Les données spectrales du composé **8a** confirment bien la structure de l'imidazolidin-2-one correspondante. En effet, un signal large vers 9.1 ppm sur le spectre RMN ^1H et un signal vers 167.8 ppm sur le spectre RMN ^{13}C sont respectivement caractéristiques d'un groupe NH et d'un groupe carbonyle du noyau imidazolidine-2-one. Aussi une bande vers 1700 cm^{-1} sur le spectre infrarouge caractérise la liaison C=O.

Etude mécanistique de la synthèse de l'imidazolidin-2-one **8a**

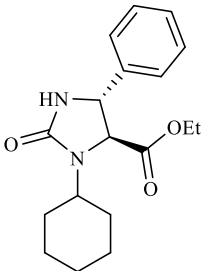
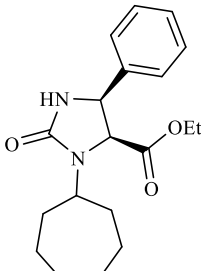
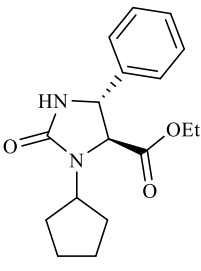
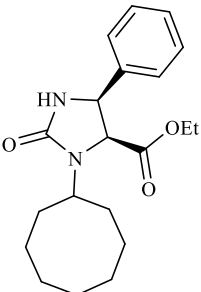
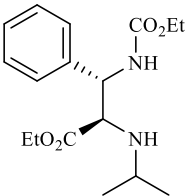
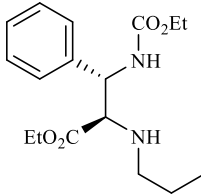
L'obtention de l'imidazolidinone **8a** peut être expliquée par la formation d'une diamine pluri-fonctionnelle intermédiaire qui se cyclise spontanément pour donner l'imidazolidinone correspondante. En effet, le chlorure de ruthénium se coordine avec l'atome d'azote de l'aziridine, dotée d'un caractère basique, et permet par conséquent de l'activer pour donner un ion aziridinium. Ce dernier subit une ouverture régiosélective sur le carbone benzylique C(3) par l'atome d'azote du carbamate pour fournir une diamine fonctionnelle. Cet intermédiaire diaminé s'intracyclise rapidement pour aboutir à une imidazolidinone **8a** de configuration *trans*. Dans la majorité des cas où R= *c*-C₅H₉, *c*-C₆H₁₁, *c*-C₇H₁₃, *c*-C₈H₁₅ on a pu isoler exclusivement des imidazolidinones seules, sauf dans les cas où R= *i*-Pr et *n*-Pr, nous avons réussi à isoler les intermédiaires diaminés avec un faible rendement. Ceci pourrait être expliqué par une éventuelle instabilité des imidazolidinones formées, portant des groupes *isopropyle* et *n*-propyle sur l'un des deux atomes d'azote.

D'un autre côté, théoriquement, deux composés régioisomères peuvent être obtenus: une imidazolidinone et un lactame selon les voies (a) et (b) (Schéma 40). Cependant, la réaction n'a fourni que l'imidazolidinone. En effet, pour la voie (a) le doublet de l'atome d'azote est conjugué avec le carbonyle voisin d'où sa faible nucléophilie tandis que pour la voie (b) le doublet d'azote n'est pas conjugué donc plus nucléophile (Schéma 40).



Les imidazolidinones synthétisées sont regroupées dans le tableau 7. Il convient de dire donc que cette réaction est hautement stéréosélective.

Tableau 7: Synthèse de 1,3-imidazolidin-2-ones **8(a-d)**

Entrée	1	2	3
Produit			
	8a	8b	8c
Rendement (%)	95	92	88
Entrée	4	5	6
Produit			
	8d	8'e	8'f
Rendement (%)	82	trace	trace

Quelques constatations importantes ont été faites lors de la préparation des imidazolidinones **8**:

- Les résultats du tableau **7** montrent que les 1,3-imidazolidin-2-ones, sont isolés avec de bons rendements et une haute stéréo-et régiosélectivité, sauf pour les diamines synthétisées à partir d'aziridines portant des groupes alkyles de petites tailles sur l'atome d'azote et qui sont isolées en très petites quantités..
- Les réactions (entrées 1, 3, 5 et 6) ont été réalisées à partir d'aziridines de configuration *trans* alors que les réactions (entrée 2 et 4) ont été réalisées à partir d'aziridines de configuration *cis*.
- Avec une telle activation par des micro-ondes, nous avons développé une méthode stéréosélective d'accès aux 1,3-imidazolidin-2-ones fonctionnalisées avec de bons rendements et en réduisant considérablement le temps de la réaction de 72 heures à 15 min.

- Les imidazolidinones **8 (a-d)** sont obtenues sous la forme d'un mélange racémique.

Le spectre RMN ^1H du composé **8a** obtenu à partir de l'aziridine *trans* **4h** met également en évidence une constante de couplage de l'ordre de 3.6 Hz reliant les deux protons vicaux H4 et H5 ($J_{\text{H4-H5}}$). Cette valeur est en faveur d'une disposition *trans* de ces deux protons (Figure 7). Par contre, cette valeur est de 9.6 Hz pour le composé **8b** qui a été synthétisé à partir d'une aziridine *cis*. Cette valeur est en faveur d'une configuration *cis* pour **8b**.

Ces stéréochimies sont établies sur la base d'une comparaison des données spectroscopiques avec celles de la littérature pour des produits analogues.⁶³

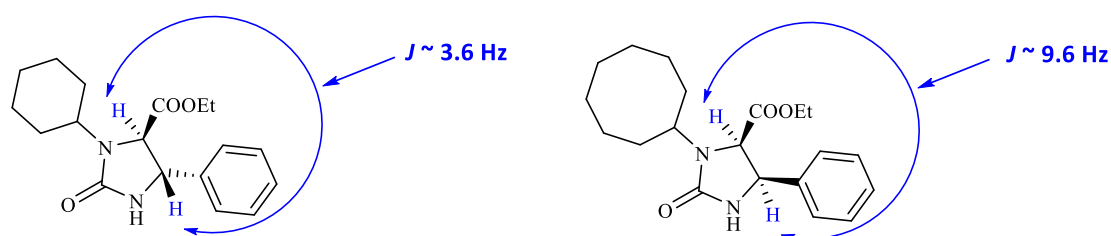


Figure 7: *trans* et *cis*-1,3-imidazolidin-2-ones

IV. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons mis au point une synthèse simple et efficace de nouvelles imidazolidin-2-ones par l'action du carbamate d'éthyle sur des aziridine-2-carboxylates. Dans les synthèses rapportées dans la littérature, les auteurs utilisent généralement des isocyanates, de l'urée ou du phosgène pour effectuer une ouverture du cycle.

Dans notre cas, nous avons montré que l'utilisation d'une amine conjuguée type carbamate peut influencer le résultat final et conduire sélectivement aux imidazolidin-2-ones. Dans cette réaction, l'intermédiaire diaminé formé subit une cyclisation intramoléculaire hautement régiosélective pour conduire au composé souhaité.

Nous avons montré aussi que le déroulement de la réaction dans de bonnes conditions nécessite l'utilisation du chlorure de ruthénium comme catalyseur et le chauffage aux micro-ondes comme technique afin de réduire le temps réactionnel.

L'utilité des 1,3-imidazolidin-2-ones **8** réside essentiellement dans leur caractère complexant. Il serait donc particulièrement intéressant d'étudier ces propriétés.

Liste de références

- 1-2- (a) Theophanides, T.; Harvey, P. D., *Coord. Chem. Rev.*, **1987**, 76, 237. (b) Meyers, J. K.; Pace, C. N.; Scholtz, J. M., *Protein Sci.*, **1995**, 4, 2138.
- 3- Kravchenko, A.N.; Kadrokina, G.K.; Sigachev, A.S.; Maksareva, E.Y.; Lyssenko, K.A.; Belyakov, P.A.; Lebedev, O.V.; Kharybin, O.N.; Makhova, N.N.; Kostyanovsky, R. G., *Mendeleev Comm.*, **2003**, 13, 114.
- 4- Bon, R. S.; Sprenkels, N. E.; Koningstein, M. M.; Schmitz, R. F.; de Kanter, F. J. J.; Domling, A.; Groen, M. B.; Orru, R. V. A., *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, 6, 130.
- 5- Thanigaimalai, P.; Lee, K-C.; Bang, S-C.; Lee, J. H.; Yun, C. Y.; Roh, E.; Hwang, B. Y.; Kim, Y.; Jung, S. H., *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, 18, 1135.
- 6- Abdel-Aziz, A. A. M.; Okuno, J.; Tanaka, S.; Ishizuka, T.; Matsunaga, H.; Kunieda, T., *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 8533.
- 7- Knolker, H. J.; Braxmeler, T., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 9407.
- 8 Roos, G. H. P.; Balasubramaniam, S., *Tetrahedron: Asymmetry.*, **1998**, 9, 923.
- 9- Kim, T. H.; Lee, G. J., *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 2941.
- 10- Chen, T-C.; Lui, S-C.; Huang, P-N. ; Chang, H-Y. ; Chern, J-H. ; Shih, S-R., *J. Biomed. Sci.*, **2008**, 15, 291–300.
- 11- Gong, L.; Wilhelm, R. S., US. Patent 2005090504, **2005**.
- 12- Ichikawa, T.; Yamada, M.; Yamaguchi, M.; Kitazaki, T.; Matsushita, Y.; Higashikawa, K.; Itoh, K., *Chem. Pharm. Bull.*, **2001**, 49, 1110.
- 13- Choo, H-Y. P.; Choi, S.; Jung, S-H; Koh, Y. H.; Pae, A. N., *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, 11, 4585.
- 14- Robert, J-M. H.; Sabourin, C., Alvarez, N.; Robert-Piessard. S.; Le Baut, G. ; Le Pape, P., *J. Eur. Med. Chem.*, **2003**, 38, 711-718.
- 15- Papiernik, S.K.; Koskinen, W. C.; Cox, L.; Rice, P. J.; Clay, S. A.; Werdin-Pfisterer, N. R.; Norberg, K. A., *J. Agric. Food Chem.*, **2006**, 54, 8163.
- 16- Abdel-Aziz, A. A. M.; El-Azab, A. S.; El-Subbagh, H. I.; Al-Obaid, A. M.; Alanazi, A. M.; Al-Omar, M. A., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, 22, 2008.
- 17- (a) Lee, C. W.; Hong, D. H.; Han, S. B.; Jung, S. H.; Kim, H. C.; Fine, R. L.; Lee, S. H.; Kim, H. M., *Biochem. Pharmacol.*, **2002**, 64, 473. (b) Lee, K. C.; Venkateswararao, E.; Sharma, V. K.; Jung, S. H., *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, 80, 439.

- 18- Blass, B. E.; Fensome, A.; Trybulski, E.; Magolda, R.; Gardell, S. J.; Liu, K.; Samuel, M.; Feingold, I.; Huselton, C.; Jackson, C. M.; Djandjighian, L.; Ho, D.; Hennan, J.; Janusz, J. M., *J. Med. Chem.*, **2009**, 52, 6531.
- 19- Chang, C-S.; Lin, Y. T.; Shih, S. R.; Lee, C. C.; Lee, Y. C.; Tai, C. L.; Tseng, S. N.; Chern, J. H., *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 3522.
- 20- (a) Rahil, J.; You, S.; Kluger., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 12495. (b) Gao, D.; Pan, Y. K., *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 1151.
- 21- Wang, L.; Zhang, B.; Ji, J.; Li, B.; Yan, J.; Zhang, W.; Wu, Y.; Wang, X., *Eur. J. Chem.*, **2009**, 44, 3318.
- 22- Shaw, A. W.; Paone, D. V.; Nguyen, D. N.; Stump, C. A.; Burgey, C. S.; Mosser, S. D.; Salvatore, C. A.; Rutledge, R. Z.; Kane, S. A.; Koblan, K. S.; Graham, S. L.; Vacca, J. P.; Williams, T. M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, 17, 4795-4798.
- 23- Carling, R. W.; Moore, K.W.; Moyes, C. R.; Jones, E. A.; Bonner, K; Emms, F; Marwood, R.; Patel, S.; Fletcher, A. E.; Beer, M.; Sohal, B.; Pike, A.; Leeson, P. D., *J. Med. Chem.*, **1999**, 42, 2706-2715.
- 24- Watanabe, K.; Morinaka, Y.; Hayashi, Y.; Shinoda, M.; Nishi, H.; Fukushima, N.; Watanabe, T.; Ishibashi, A.; Yiki, S.; Tanaka, M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, 18, 1478-1483.
- 25- Saccomano, N. A.; Vinick, F. B.; Koe, K.; Nielsen, J. A.; Whalen, W. M.; Meltz, M.; Phillips, D.; Thaddeo, P. F.; Jung, S.; Chapin, D. S.; Lebel, L. A.; Russo, L. L.; Helweg, D. A.; Johnson, J. L.; Ives, J. J. L.; Williams, I. H., *J. Med. Chem.*, **1991**, 34, 291-298.
- 26- Rotstein, D. M.; Gabriel, S. D.; Manser, N.; Filonova, L.; Padilla, F.; Sankuratri, S.; Ji C.; deRosier, A.; Dioszegi, M.; Heilek, G.; Jekle, A.; Weller, P.; Berry, P., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, 20, 3219.
- 27- Shih, N.-Y.; Shue, J.-H.; Reichard, G. A.; Paliwal, S.; Blythin, D. J.; Piwinski, J. J.; Xiao, D.; Chen, X., *PCT Int. App.* WO 0144200, **2001**.
- 28- Zhu, Y.; Cornwall, R. G.; Du, H.; Zhao. B.; Shi, Y., *Acc. Chem. Res.*, **2014**, 12, 3665-3678.
- 29- Kanno, E.; Yamanoi, K.; Koya, S.; Azumaya, I.; Masu, H.; Yamasaki, R.; Saito, S., *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 2142.
- 30- Okano, A.; Oishi, S.; tanaka, T.; Nobutaka, F.; Ohno, H., *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 3396- 3400.
- 31- Zhang, K.; Chopade, P. R.; Louie, J., *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49, 4306.
- 32- (a) El Ali, B.; Alper, H. in *Transition Metal Catalyzed Reactions*; (b) Murahashi, S.-I., Davies, S. G., Eds.; Blackwell Science: Malden, MA, 999; p 261, and references therein. See also (b)

- Katrizky, A. R., Rees, C. W., In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Pergamon Press: Oxford., **1984**; Parts 1 and 4B.
- 33- Munegumi, T.; Azumaya, I.; Kato, T.; Masu, H.; Saito, S., *Org. Lett.*, **2006**, 8, 379.
- 34- Dong, C.; Alper, H., *Tetrahedron: Asymmetry.*, **2004**, 15, 1537.
- 35- Xiang, M.-L.; Lu, X.-W.; Miao, C.-B. ; Li, J.-X.; Sun, X.-Q.; Yang, H.-T., *J. Org. Chem.*, **2014**, 79, 11774-11779.
- 36- Takeda, Y.; Kawai, H.; Minakata, S., *Chem. Eur. J.*, **2013**, 19, 13479-13483.
- 37- Noh, H.-Y.; Kim, S.-W.; In Paek, S.; Ha, H.-J. ; Yun, H.; Lee, W.-K., *Tetrahedron.*, **2005**, 61, 9281-9290.
- 38- Rees, D. C., *J. Heterocycl. Chem.*, **1982**, 24, 1297.
- 39- Saccomano, N. A.; Vinick, F. B.; Koe, K.; Nielsen, J. A.; Whalen, W. M.; Meltz, M.; Phillips, D.; Thaddeo, P. F.; Jung, S.; Chapin, D. S.; Lebel, L. A.; Russo, L. L.; Helweg, D. A.; Johnson, J. L.; Ives, J. J. L.; Williams, I. H., *J. Med. Chem.*, **1991**, 34, 291-298.
- 40- Adams, H.; Anderson, J. C.; Peace, S.; Pennell, A. M. K., *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 9932.
- 41- Knolker, H. J.; Braxmeler, T., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 9407.
- 42- Liu, J.; Shen, M.; Zhang, Y ; Li, G.; Khodabocus, A.; Rodriguez, S.; Qu, B.; Farina, V.; Senanayake, C. H.; Lu, B. Z., *org. lett.*, **2006**, 16, 3573-3575.
- 43- Zhao, L. ; Qiao, L. Rong, L. Q.; Kozikowski, A. P., *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 8711-8715.
- 44- Guirado, A.; Andreu, R.; Martiz, B.; Bautista, D.; de Arellano, C. R.; Jones, P. G., *Tetrahedron.*, **2006**, 62, 6172.
- 45- Kim, T. H.; Lee, G. J., *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 2941.
- 46- Bhanage, B. M.; Fujita, S.-I.; Ikushima, Y.; Arai, M, *Green Chem.*, 2004,6, 78-80.
- 47- (a) Mikroyannidis, J. A.; Tsolis, A. K., *J. Heterocycl. Chem.*, **1982**, 19, 1179-1183. (b) Mikroyannidis, J. A.; Tsolis, A. K., *Appl. Spectrosc.*, **1982**, 36, 466-471.
- 48- Vanderhoydonck, B.; Stevens, C., *Tetrahedron.*, **2007**, 63, 7679-7689.
- 49- Bautista, R.; Bernal, P.; Herrera, R.; Santoyo, B. M.; Lazcano-Seres, J. M.; Delgado, F.; Tamariz, J., *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 7901-7911.
- 50- Reichard, G. A.; Stengone, C.; Paliwal, S.; Mergelsberg, I.; Majmundar, S.; Wang, C.; Tiberi, T. Mcphail, A. ; J. Piwinski, J.; Shih, N.-Y., *Org. Lett.*, **2003**, 23, 4249-4251.
- 51- Fritz, J. A.; Wolfe, J. P., *Tetrahedron.*, **2008**, 64, 6838-6852.
- 52- Wang, L.; Zhang, B.; Ji, J.; Li, B.; Yan, J.; Zhang, W.; Wu, Y.; Wang, X., *Eur. J. Chem.*, **2009**, 44, 3318.

- 53- Marchegiani, M.; Nodari, M.; Tansini, M.; Massera, C.; Mancuso, R.; Gabriele, B.; Costa, M.; Della Caia, N., *Journal of CO₂ utilization*, **2017**, 21, 553-561.
- 54- Concellón, J. M.; Riego, E.; Suarez, J. R., *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 9242-9246.
- 55- Kim, Y.; Ha, H. J.; Yun, S. Y.; Lee, W. K., *Chem. Commun.*, **2008**, 4363-4365.
- 56- D'hooghe, M.; Catak, S.; Stanković, S.; Waroquier, M.; Kim, Y.; Ha, H. J.; Van Speybroeck, V.; De Kimpe, N., *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 4920-4931.
- 57- Sekar, G.; Singh, V. K., *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 2537-2539.
- 58- Alezra, V.; Bonin, M.; Micouin, L.; Policar, C.; Husson, H.-P., *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 2589-2594.
- 59- (a) Scheuermann, J. E. W.; Ilyashenko, G.; Griffiths, V. D.; Watkinson, M., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2002**, 13, 269. (b) Thierry, J.; Servajean, V., *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 821. (c) D'hooghe, M.; Van Speybroeck, V.; Van Nieuwenhove, A.; Waroquier, M.; De Kimpe, N., *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 4733. (d) Lu, P., *Tetrahedron*, **2010**, 66, 2549. (e) Kelley, B. T.; Joulia, M. M., *Org. Lett.*, **2010**, 12, 4244. (f) Nakamura, S.; Hayashi, M.; Kamada, Y.; Sasaki, R.; Hiramatsu, Y.; Shibata, N.; Toru, T., *Tetrahedron Lett.*, **2010**, 51, 3820. (g) Takehiro, Y.; Hirotsuki, K.; Takeshita, C.; Furuno, H.; Hanamoto, T., *Tetrahedron*, **2013**, 69, 7448.
- 60- D'hooghe, M.; Kennis, S.; Vervisch, K.; Lategan, C.; Smith, P. J.; Chibale, K.; De Kimpe, N., *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, 46, 579-587.
- 61- Tabarki, M. A.; Besbes, R., *Tetrahedron Lett.*, **2015**, 56, 1837-1839.
- 62- Perreux, L.; Loupy, A., **2001** - A tentative rationalization of microwave effects in organic synthesis according to the reaction medium, and mechanistic considerations - *Tetrahedron* (report n°588), 57, 9199-9223.
- 63- Cruz, A.; Padilla-Martinez, I. I.; Garcia-Baez, E. V.; Contreras, R., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, 18, 123.

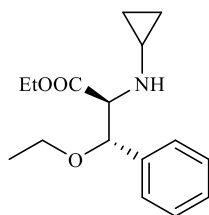
Experimental Part

V. Experimental part

V.1. General procedures and products descriptions

Preparation of β -aminoethers **7**

To a stirred solution of aziridine-2-carboxylates **4** (0.50 g), in EtOH (10 mL), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (20%) was added at room temperature during two hours. After completion, the reaction mixture was quenched with NaHCO_3 (2×20 mL). The aqueous solution was extracted with ethyl acetate (3×10 mL) and the combined organic layers were saturated with NaCl solution (2×20 mL). The organic extracts were dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by silica gel chromatography using *n*-hexane/ethyl acetate (80/20) as an eluant gives the corresponding β -aminoether **7** as colorless oil.

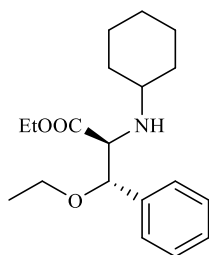


Chemical Formula: $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_3$

Molecular weight: 277.4

Ethyl (erythro)-2-cyclopropylamino-3-ethoxypropionate

Yield 93%; White oil; R_f 0.70 (80:20 *n*-hexane/ethyl acetate); IR (cm^{-1}): 1720; 3000; RMN ^1H (400 MHz CDCl_3) δ : 0.02-0.23 (m, 4H); 1.03 (t, 3H, $J=6.8$ Hz); 1.13 (t, 3H, $J=6.8$ Hz); 1.90-1.92 (m, 1H); 2.07 (brs, 1H, NH); 3.19-3.22 (m, 2H); 3.29-3.34 (m, 2H); 3.45 (d, 1H, $J=7.7$ Hz); 4.45 (d, 1H, $J=7.7$ Hz); 7.17-7.28 (m, 5H); RMN ^{13}C (75 MHz CDCl_3) δ : 5.6; 6.7; 13.9; 14.8; 28.8; 60.2; 64.5; 67.4; 82.3; 127.1; 127.8; 128.0; 138.9; 173.2. HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 278.1850 found 278.1756.

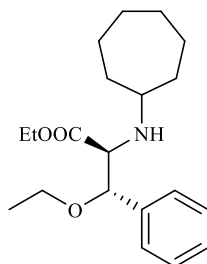


Chemical Formula: $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}_3$

Molecular weight: 319.4

Ethyl (erythro)-2-cyclohexylamino-3-ethoxypropionate

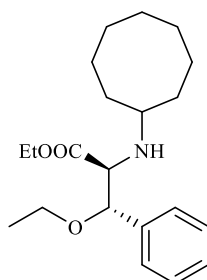
Yield 90%; White oil; R_f = 0.75 (80:20 *n*-hexane/ethyl acetate); IR (cm^{-1}): 1731; 3320; RMN ^1H (400 MHz CDCl_3) δ : 0.72-1.02 (m, 4H); 1.04 (t, 3H, $J=7.2$ Hz); 1.12 (t, 3H, $J=7.2$ Hz); 1.41-1.61 (m, 6H); 2.15-2.20 (m, 1H); 3.18-3.25 (m, 1H); 3.29-3.37 (m, 1H); 3.46 (d, 1H, $J=7.6$ Hz); 4.05-4.11 (m, 2H); 4.30 (d, 1H, $J=7.6$ Hz); 7.19-7.26 (m, 5H); RMN ^{13}C (75 MHz CDCl_3) δ : 13.9; 14.8; 24.1; 24.4; 25.6; 33.0; 33.7; 54.6; 60.1; 64.5; 82.8; 127.1; 127.6; 127.8; 139.0; 173.7. HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 320.2222 found 320.2226.



Chemical Formula: $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NO}_3$
Molecular weight: 333.5

Ethyl (erythro)-2-cycloheptylamino-3-ethoxypropionate

Yield 77%; White oil; R_f = 0.8 (80:20 *n*-hexane/ethyl acetate); IR (cm^{-1}): 1731; 3525; 3331 (NH); RMN ^1H (400 MHz CDCl_3) δ : 1.10 (t, 3H, $J=6.9$ Hz); 1.18 (t, 3H, $J=6.9$ Hz); 1.26-1.68 (m, 12H); 2.39-2.44 (m, 1H); 3.23-3.31 (m, 1H); 3.35-3.43 (m, 1H); 3.46 (d, 1H, $J=7.6$ Hz); 4.17-4.24 (m, 2H); 4.35 (d, 1H, $J=7.6$ Hz); 7.27-7.32 (m, 5H); RMN ^{13}C (75 MHz CDCl_3) δ : 14.1; 15.0; 23.5; 27.9; 28.1; 33.1; 35.7; 56.9; 60.4; 64.7; 64.9; 82.9; 127.3; 127.8; 128.0; 139.2; 173.8. HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{NO}_3\text{H}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 334.2379 found 334.2382.



Chemical Formula: $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{NO}_3$
Molecular weight: 347.5

Ethyl (erythro)-2-cycloheptylamino-3-ethoxypropionate

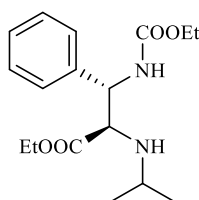
Yield 85%; White oil; R_f = 0.70 (80:20 *n*-hexane/ethyl acetate); IR (cm^{-1}): 1725; 3330; RMN ^1H (400 MHz CDCl_3) δ : 1.10 (t, 3H, $J=7.0$ Hz); 1.21 (t, 3H, $J=7.0$ Hz); 1.31-1.52 (m, 14H); 2.40-2.44 (m, 1H); 3.24-3.31 (m, 1H); 3.36-3.42 (m, 1H); 3.48 (d, 1H, $J=7.8$ Hz); 4.12-4.20 (m, 2H); 4.34 (d, 1H, $J=7.8$ Hz); 7.31-7.33 (m, 5H); RMN ^{13}C (75 MHz CDCl_3) δ : 14.3; 15.2; 23.6; 23.6;

25.6; 27.1; 27.5; 30.6; 33.5; 56.0; 60.5; 64.8; 65.1; 83.1; 127.5; 128.0; 128.2; 138.4; 174.0.

HRMS calcd for $C_{21}H_{34}NO_3$ $[M+H]^+$: 348.2535 found 348.2539.

Preparation of 1,3-imidazolidin-2-ones 8

To a solution of aziridine-2-carboxylates **4** (0.205 g) in CH_3CN (10 mL) were added $RuCl_3 \cdot 3H_2O$ (5% molar) and ethyl carbamate (1.0 equiv). The solution was stirred at room temperature for 5 min and then under microwave irradiation (140 W) at $80^\circ C$. After 15 min, the reaction mixture was washed with brine (20 mL), organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel chromatography to give the corresponding 1,3-imidazolidin-2-ones **8(a-d)** or the diamines **8'(e-f)**.

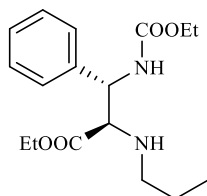


Chemical Formula: $C_{17}H_{26}N_2O_4$

Molecular weight: 322.4

Ethyl-2-(ethoxycarbonylamino)-2-(isopropylamino)-3-phenyl propionate

Yield 12%; White oil; R_f 0.55 (70:30 *n*-hexane/ethyl acetate); RMN 1H (400 MHz $CDCl_3$) δ : 1.02 (t, 3H, $J=6.9$ Hz); 1.17 (t, 3H, $J=7.1$ Hz); 1.22 (t, 6H, $J=6.2$ Hz); 1.78 (brs, 1H); 2.68-2.74 (m, 1H); 3.66 (d, 1H, $J=4.3$ Hz); 4.02-4.09 (m, 4H); 5.12 (dd, 1H, $J=9.1$ and 4.3 Hz); 6.14 (d, 1H, $J=8.2$ Hz); 7.17-7.28 (m, 5H); RMN ^{13}C (75 MHz $CDCl_3$) δ : 14.2; 14.7; 22.3; 23.9; 55.3; 61.6; 61.1; 62.7; 126.8; 127.9; 128.4; 138.4; 155.9; 172.6.



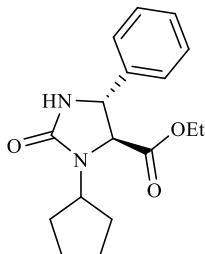
Chemical Formula: $C_{17}H_{26}N_2O_4$

Molecular weight: 322.4

Ethyl-2-(ethoxycarbonylamino)-2-(n-propylamino)-3-phenyl propionate

Yield 9%; White oil; R_f 0.60 (70:30 *n*-hexane/ethyl acetate); RMN 1H (400 MHz $CDCl_3$) δ : 0.85 (t, 3H, $J=7.3$ Hz); 1.17 (t, 3H, $J=6.8$ Hz); 1.30 (t, 3H, $J=7.1$ Hz); 1.53-1.60 (m, 2H); 3.49-3.53 (m, 2H); 4.07 (dd, 1H, $J=14.1$, 7.3 Hz); 4.01 (dd, 1H, $J=14.2$, 7.3 Hz); 4.26-4.34 (m, 2H);

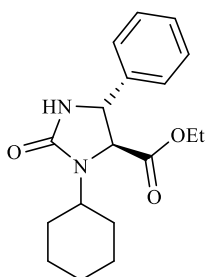
4.44 (d, 1H, $J=6.5$ Hz); 5.28 (d, 1H, $J=6.5$ Hz); 7.25-7.38 (m, 5H); 9.20 (brs, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz CDCl_3) δ : 11.2; 14.1; 14.3; 21.2; 47.1; 61.1; 61.6; 69.9; 70.9; 126.5; 127.7; 128.8; 142.8; 164.2; 171.9.



Chemical Formula: $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$
Molecular weight: 302.4

3-cyclopentyl-4-ethoxycarbonyl-phenyl-1,3-imidazolidin-2-one

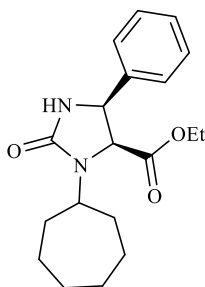
Yield 88%; White oil; $R_f=0.75$ (70:30 *n*-hexane/ethyl acetate); IR (cm^{-1}): 1700; 3300; RMN ^1H (400 MHz CDCl_3) δ : 1.32 (t, 3H, $J=7.1$ Hz); 1.61-2.22 (m, 8H); 3.73-3.79 (m, 1H); 4.29-4.34 (m, 2H); 4.41 (d, 1H, $J=5.3$ Hz); 5.08 (d, 1H, $J=5.3$ Hz); 7.22-7.40 (m, 5H); 9.11 (brs, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz CDCl_3) δ : 14.1; 30.6; 31.3; 57.2; 63.2; 63.4; 67.6; 125.8; 129.7; 136.9; 173.8. HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 303.1701 found 303.1709.



Chemical Formula: $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$
Molecular weight: 316.4

3-cyclohexyl-4-ethoxycarbonyl-phenyl-1,3-imidazolidin-2-one

Yield 95%; white oil; $R_f=0.70$ (70:30 *n*-hexane/ethyl acetate); IR (cm^{-1}): 1720; 3300; RMN ^1H (400 MHz CDCl_3) δ : 1.34 (t, 3H, $J=7.1$ Hz); 1.52-2.03 (m, 10H); 3.58-3.64 (m, 1H); 4.14 (d, 1H, $J=3.6$ Hz); 4.27-4.33 (m, 2H); 5.10 (d, 1H, $J=3.6$ Hz); 7.19-7.39 (m, 5H); 9.11 (brs, 1H) RMN ^{13}C (75 MHz CDCl_3) δ : 12.4; 14.1; 25.2; 25.4; 31.0; 31.5; 56.1; 62.7; 66.4; 66.8; 125.3; 128.7; 129.3; 139.9; 167.8; 169.6. HRMS calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 317.1860 found 317.1865.

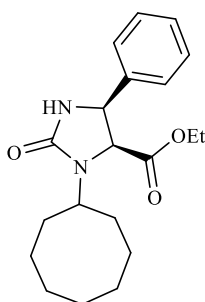


Chemical Formula: $C_{19}H_{26}N_2O_3$

Molecular weight: 330.4

 3-cycloheptyl-4-ethoxycarbonyl-phenyl-1,3-imidazolidin-2-one

Yield 92%; White oil; R_f 0.70 (70:30 *n*-hexane/ethyl acetate); IR (cm^{-1}): 1700; 3320; RMN 1H (400 MHz $CDCl_3$) δ : 0.82 (t, 3H, $J=6.7$ Hz); 1.21-1.93 (m, 12H); 3.39-3.45 (m, 1H); 3.50-3.55 (m, 1H); 3.58-3.62 (m, 1H); 4.60 (d, 1H, $J=12.2$ Hz); 5.47 (d, 1H, $J=12.2$ Hz); 7.20-7.28 (m, 5H); RMN ^{13}C (75 MHz $CDCl_3$) δ : 13.6; 14.6; 25.0; 27.3; 27.5; 33.5; 33.7; 58.4; 60.9; 65.1; 69.6; 128.2; 128.1; 128.0; 137.4; 166.0; 170.3. HRMS calcd for $C_{19}H_{27}N_2O_3$ $[M+H]^+$: 331.2015 found 331.2022.



Chemical Formula: $C_{20}H_{28}N_2O_3$

Molecular weight: 344.4

 3-cyclooctyl-4-ethoxycarbonyl-phenyl-1,3-imidazolidin-2-one

Yield 82%; White oil; R_f 0.70 (70:30 *n*-hexane/ethyl acetate); IR (cm^{-1}): 1700; 3320 (NH); RMN 1H (400 MHz $CDCl_3$) δ : 0.85 (t, 3H, $J=7.2$ Hz); 1.24-1.86 (m, 14H); 3.52-3.61 (m, 1H); 3.63-3.71 (m, 1H); 3.79-3.86 (m, 1H); 4.52 (d, 1H, $J=9.6$ Hz); 5.05 (d, 1H, $J=9.6$ Hz); 7.25-7.33 (m, 5H); RMN ^{13}C (75 MHz $CDCl_3$) δ : 13.6; 24.6; 25.0; 25.8; 26.5; 26.9; 31.1; 31.6; 127.4; 128.5; 128.8; 139.3; 161.3; 169.6. HRMS calcd for $C_{19}H_{27}N_2O_3$ $[M+H]^+$: 331.2019 found 331.2022.

Chapitre III

Stratégie de synthèse de (*S*)-ET (*R*)-Tfm-Aminoacides cycliques
type aziridiniques à partir d'oxazolidines trifluorométhylées chirales

I. Synthèse bibliographique sur les conséquences de l'introduction d'atome du fluor au sein des molécules

I.1. Introduction

Depuis la découverte du fluor par Henri Moissan en 1886,¹ la chimie des composés organofluorés n'a cessé de se développer, jusqu'à constituer un domaine essentiel de la chimie médicinale. L'introduction de l'élément le plus électronégatif de la classification du tableau périodique dans des biomolécules, modifie considérablement l'activité biologique de ces dernières, en jouant sur leur lipophilie ainsi que sur leur polarité.

De nos jours, les composés fluorés occupent une place prépondérante dans le domaine de la chimie.² En effet, Les propriétés intrinsèques du fluor peuvent être pleinement exploitées pour le design de principes actifs.

I.2. Généralités sur les propriétés de l'atome de fluor

I.2.1. Effets structuraux³

La structure et les propriétés intrinsèques fondamentales de l'atome de fluor peuvent conduire bien évidemment à des effets structuraux importants (Tableau 1). Avec sa configuration électronique $1s^2 2s^2 2p^5$, l'atome de fluor possède des propriétés physicochimiques intéressantes comme l'indiquent les valeurs des paramètres atomiques présentés ci-dessus (l'affinité électronique, l'énergie d'ionisation, la polarisabilité atomique...).

Atome	Potentiel d'ionisation (Kcal.mol ⁻¹)	Affinité électronique (Kcal.mol ⁻¹)	Polarisabilité atomique (Å ³)	Rayon de Van der Waals (Å)	Electronégativité de Pauling χ_p
F	401.8	79.5	0.557	1.47	3.98
Cl	299.0	83.3	2.18	1.75	3.16
Br	272.4	72.6	3.05	1.85	2.96
C	240.5	29.0	1.76	1.70	2.55
N	335.1	-6.2	1.10	1.55	3.04
O	314.0	33.8	0.82	1.52	3.44
H	313.6	17.7	0.667	1.20	2.20

Tableau I: Propriétés physicochimiques de quelques éléments du tableau périodique

D'après le tableau 1, il est clair que la présence de l'atome de fluor dans une molécule peut induire de nombreux effets. Il en résulte un potentiel d'ionisation très élevé et une faible polarisabilité de cet atome de fluor, de manière à ce que les composés renfermant des motifs fluorés (CHF_2 , CF_3 , F) ne peuvent présenter que des interactions faibles. Les composés perfluoroalkylés possèdent des constantes diélectriques et des indices de réfraction très faibles.

Généralement, cet atome «magique» se caractérise par une grande électronégativité et par sa petite taille. L'excellent recouvrement de ses orbitales 2s ou 2p qui s'associent avec les orbitales correspondantes du carbone et la présence de trois doublets non liants lui génère plusieurs caractéristiques. Ainsi, un carbone porteur d'atomes de fluor est toujours un substituant électroattracteur sur le plan inductif et les liaisons sont fortement polarisées, du carbone sp^3 (δ^+) vers le fluor (δ^-).

1.2.2. Effets sur les propriétés électroniques et la réactivité

Les conséquences de l'introduction d'un atome de fluor ou d'un groupe fluoré tel que le CF_3 , CHF_2 au sein d'une molécule sont nombreuses et peuvent, en partie s'expliquer par les propriétés fascinantes que possède cet élément. Dans ce qui suit, nous allons dénombrer quelques effets résultants de l'incorporation de ce dernier dans une molécule.

❖ Modification du pka

L'acidité et la basicité d'une molécule fluorée sont en relation avec l'électronégativité de l'atome du fluor. Ce paramètre pourrait fortement modifier l'acidité d'une molécule.⁴

A titre d'exemple, l'insertion d'un groupe trifluorométhyle $-\text{CF}_3$ en α d'un alcool augmente l'acidité et renforce donc les liaisons hydrogènes, favorisant ainsi les interactions intermoléculaires et éventuellement l'affinité d'une molécule pour sa cible biologique. En revanche, la basicité des amines adjacentes à un groupe $-\text{CF}_3$ est fortement diminuée. Vu la désactivation de l'amine, il sera donc plus difficile de protoner cette dernière.

❖ Modification de l'hydrophobie⁵

L'hydrophobie est un paramètre pharmacologique qui joue sur la capacité d'un principe actif à être absorbé par l'organisme. Ce dernier doit, en effet, être capable de traverser les membranes lipophiles des cellules.

L'hydrophobie d'une molécule se mesure par le $\log P$ qui est un coefficient représentant le partage d'un composé entre l'eau et l'octanol. Plus le $\log P$ est élevé, plus le composé est lipophile ou hydrophobe. La pénétration des molécules lipophiles les membranes cellulaires hydrophobes est plus efficace.

❖ Modification de l'effet stérique et électronique

Comme nous l'avons déjà signalé, le rayon de Van der Waals de l'atome de fluor est plus grand que celui de l'hydrogène, de nombreuses données expérimentales montrent que le remplacement d'un hydrogène par un atome de fluor, ne provoque que de faibles perturbations stériques.

Ceci n'est pas le cas si nous remplaçons un groupe méthylène par un CF_2 ou d'un groupe méthyle par un trifluorométhyle, car ces groupes fluoroalkyles sont beaucoup plus volumineux. En effet, le volume d'un groupe CF_3 est comparable à celui d'un groupe *isopropyle* et ceci a été mis en évidence par le calcul des barrières de rotation de dérivés biaryliques (systèmes biphényliques par exemple).⁶

I.3. Principales applications des composés organofluorés

Grâce à ses diverses propriétés, l'atome de fluor a donné naissance à une chimie ayant des applications très originales. En effet, les produits fluorés occupent une place importante dans des domaines très variés:²

- Les polymères fluorés, comme le Téflon qui est caractérisé par sa résistance à la corrosion, ont été utilisés comme matériaux pour implantations cardio-vasculaires et pour le traitement de surface de tissus par Gore-Tex®.
- Les nanocomposites à base de silane fluorés, de silice et de métal et polymères fluorés à propriétés ultra-hydrophobes
- Les composantes de batterie, piles à combustibles, électrolytes solides à base de conducteurs ioniques.

En agrochimie, la plupart des molécules à propriétés herbicides, fongicides, ou insecticides contiennent un ou plusieurs atomes de fluor.

En microélectronique, les gaz fluorés couramment utilisés dans la chaîne de production des composants en silicium, permettent l'élimination de toutes traces d'impuretés à la surface du semi-conducteur qui seraient réhibitoires pour le bon fonctionnement de nos ordinateurs. De plus, Les verres fluorés à base de métaux lourds sont incorporés dans la composition des fibres lasers, d'amplificateurs optiques ou de guides d'ondes pour micro-lasers en télécommunication.⁷

I.4. Analogues fluorés de molécules naturelles

Depuis des années, la synthèse des analogues fluorés a fait l'objet de plusieurs études en vue d'améliorer leurs propriétés métaboliques et leurs potentialités médicales. Nous citons dans ce qui suit les exemples de molécules les plus marquants:

➤ Les corticostéroïdes

Les corticoïdes sont des hormones stéroïdiennes présentant un intérêt historique particulier puisque c'est sur cette classe de molécules que les effets du fluor ont, pour la première fois, été découverts.⁸

Par exemple, la dihydrocortisone est un stéroïde endogène obtenu à partir de la cortisone par l'action de la 5 β -réductase. C'est une molécule qui possède des propriétés anti-inflammatoires intéressantes. Elle appartient à la classe des stéroïdes mais elle n'est pas dépourvue d'effets secondaires, comme la rétention des ions sodium entraînant un gonflement des tissus par rétention concomitante de l'eau. Quelques années plus tard, la découverte de l'acétate de la 9 α -fluoro dihydrocortisone (Fludrocotisonne) en 1954 par Fried⁸, a été considérée comme une innovation dans le domaine biologique. Cette dernière possède une activité anti-inflammatoire nettement meilleure que la molécule d'origine, permettant la réduction de la rétention du sodium (Figure 1).

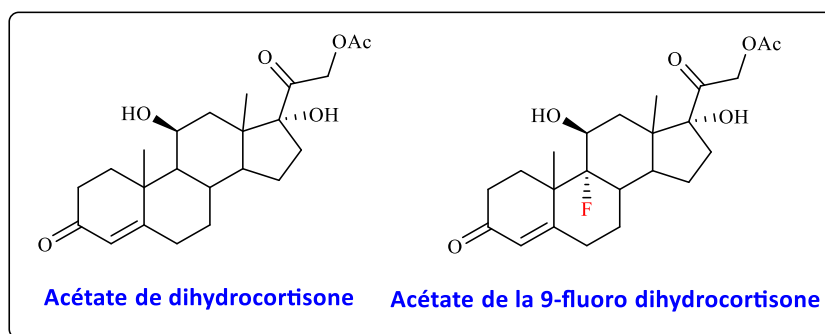


Figure 1: Molécules dotées de propriétés anti-inflammatoires

➤ Les fluorotaxoïdes

Les taxoïdes sont des molécules très utilisées en chimiothérapie grâce à leurs propriétés anti-cancéreuses intéressantes.

Le paclitaxel (Taxol®) et le docétaxel (Taxotère®) comptent parmi eux, et sont tous les deux d'importants médicaments utilisés dans le traitement de certains types de cancers.

- ❖ Au début, le paclitaxel a été extrait de l'If du Pacifique⁹ avant d'être préparé par hémisynthèse. En cancérologie, le paclitaxel est principalement utilisé pour le traitement du cancer du poumon, du sein et de l'ovaire (Figure 2).



Figure 2: l'If du Pacifique

- ❖ Le CF₃-Ac-Docetaxel¹⁰ (analogue fluoré du docétaxel) présente une activité cytotoxique *vis-à-vis* des cellules tumorales, bien supérieure à celle des deux autres molécules. Il est important de préciser que la présence d'un groupe trifluorométhyle améliore nettement les propriétés cytotoxiques du taxol (Figure 3, Tableau 2).

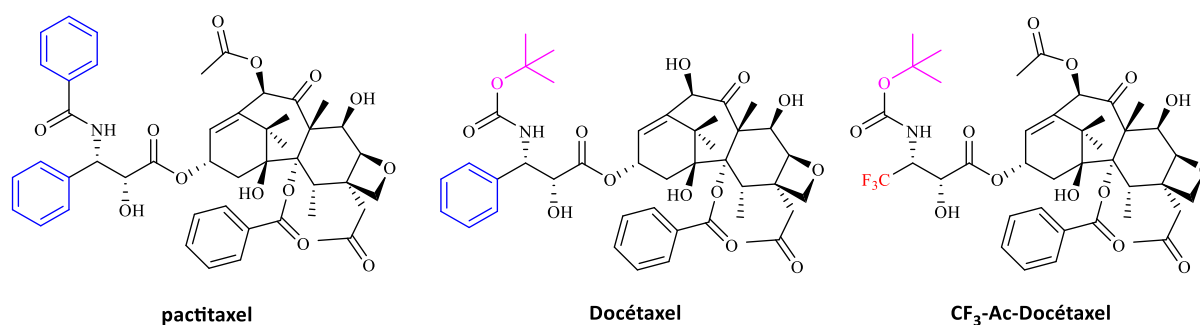


Figure 3: taxoïdes biologiquement actifs

	A-121 (Ovarien)	A-549 (NSCLC)	HT-29 (Colon)	MCF-7 (Breast)	MCRF-7-R (Breast)
Paclitaxel (Taxol®)	6.3	3.6	3.6	1.7	300
Docetaxel (Taxotere®)	1.2	1.0	1.2	1.0	235
CF ₃ -Acetydocetaxel	0.3	0.2	0.4	0.2	17

IC₅₀ : concentration qui inhibe 50% de la croissance des lignées cellulaires humaines

Tableau 2: Comparaison des propriétés cytotoxiques des taxoïdes

➤ La Goniothalamine fluorée

La (R)-(+)-goniothalamine est une biomolécule isolée pour la première fois en 1967.¹¹ Elle est connue par ses propriétés pharmacologiques pluridisciplinaires inédites (antimicrobienne,¹² larvicide,¹³ anti-inflammatoire,¹⁴ antifongique¹³ et antiproliférative¹⁵) contre une grande variété de lignées cellulaires du cancer humain. Cette biomolécule présente également des effets secondaires tels que, la génotoxicité et l'embryotoxicité qui pourraient être dus, *in vivo*, à l'oxydation de la double liaison exocyclique en époxyde (Figure 4).

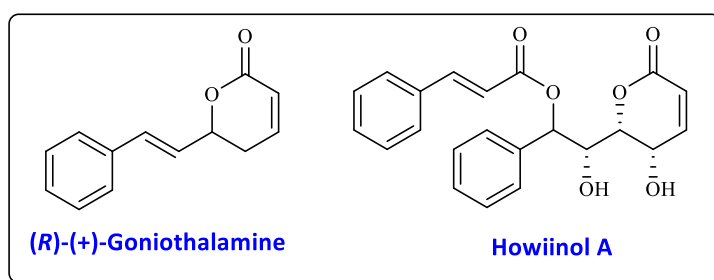


Figure 4: Exemples de Goniothalamine et de Howiinol A

Afin d'éviter l'oxydation de la double liaison exocyclique, le groupe de Bonnet-Delpon¹⁶ a envisagé de remplacer le groupe phényle de la goniothalamine par un groupe trifluorométhyle (Figure 5).

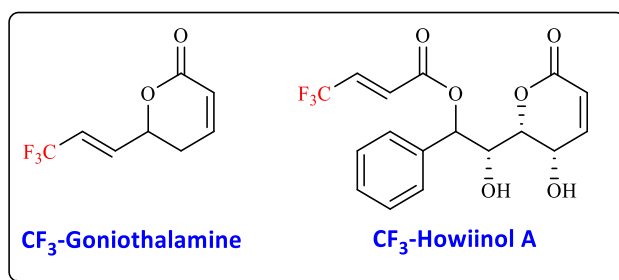


Figure 5: Exemples de Goniothalamine et de Howiinol A trifluorométhylés

De nouveaux synthons trifluorométhylés de la goniothalamine et de l'howiinol A ont été synthétisés et ont montré une cytotoxicité légèrement inférieure sur les lignées cancéreuses.¹⁶ Le groupe CF₃ semble retarder voire empêcher les métabolismes oxydatifs sur tous les sites de ces molécules.

I.5. Les médicaments fluorés

Les molécules organofluorées occupent de plus en plus une place prépondérante et leur omniprésence accrue comme agent médicamenteux fait de ces cibles une classe thérapeutique de médicaments particulièrement intéressante.

Parmi les structures privilégiées présentant un fort potentiel thérapeutique, nous pouvons citer:

➤ Les antiviraux

✚ Le 5-fluorouracile¹⁷ est un médicament connu pour son activité antivirale et anticancéreuse. Il agit comme inhibiteur de la réplication de l'ADN, empêchant la sécrétion de la thymidylate synthase (Figure 6).

✚ La gemcitabine¹⁸ est la dénomination commune internationale de l'isomère β de la 2,2'-difluoro-désoxycytidine. Ce médicament antimétabolique est utilisé dans le traitement chimiothérapeutique du cancer du poumon et du cancer du pancréas (Figure 6).

✚ Le déxelvucitabine¹⁹ est une nouvelle classe d'antirétroviraux inhibiteurs de la transcriptase inverse (Figure 6).

✚ L'éfavirenz²⁰ agit comme un inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse du VIH (Figure 6).

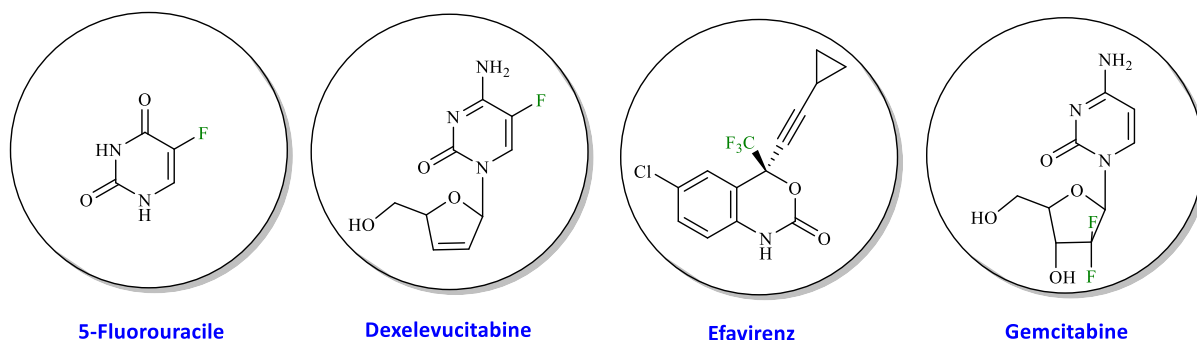


Figure 6: Molécules fluorées utilisées comme agents antiviraux

➤ Les médicaments agissant sur le système hormonal

- Le bicalutamide²¹ est un antagoniste des récepteurs androgéniques, principalement prescrit pour traiter le cancer de la prostate pour son contrôle de la croissance des cellules cancéreuses androgènes dépendantes (Figure 7).
- Le fulvestrant²² est un anti-oestrogène qui joue un rôle primordial dans le traitement du cancer du sein (Figure 7).

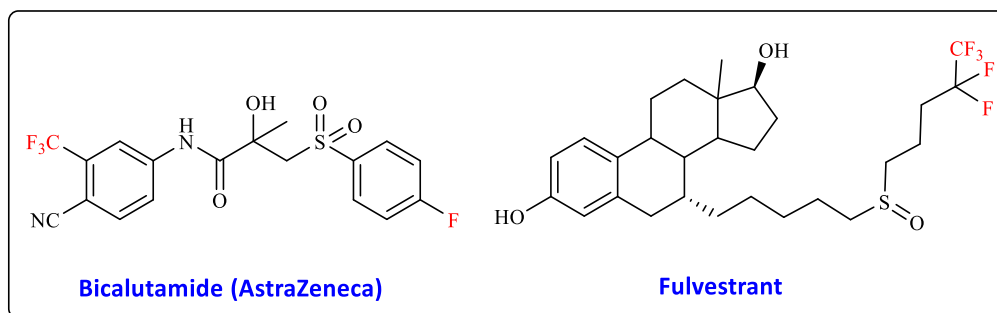


Figure 7: Biomolécules fluorées à visées thérapeutiques

➤ Les médicaments du système cardiovasculaire

Toutefois, les remèdes qui agissent sur le système cardiovasculaire sont nombreux et ont des cibles variées. Nous donnons dans cette section quelques exemples de médicaments ayant pour cible le système cardiovasculaire.

- L'atorvastatine²³ est un médicament type statine hypocholestémiant inhibant la synthèse de l'acide mévalonique, un intermédiaire clé dans la biosynthèse du cholestérol (Figure 8).

- ✚ L'ézétimibe²⁴ est un inhibiteur de l'absorption du cholestérol au niveau intestinal et permettant d'abaisser le taux de LDL cholestérol (lié aux protéines basses densité-LDL) (Figure 8).

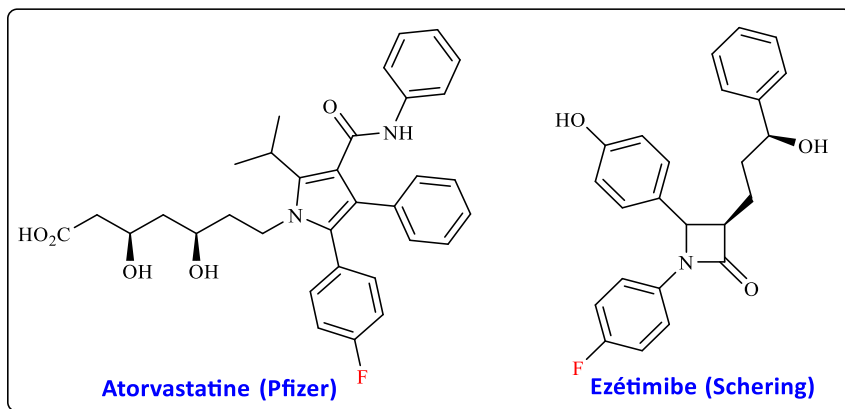


Figure 8: Exemples de médicaments ayant pour cible le système cardiovasculaire

➤ Les anti-inflammatoires et/ou immunitaires

- ✚ L'astémizole et l'éflétirizine sont tous les deux des inhibiteurs des récepteurs histaminiques H_1 et sont alors utilisés pour le traitement des allergies (Figure 9).²⁵
- ✚ Le mabutérol²⁶ est un bronchodilatateur prescrit pour le traitement de l'asthme (Figure 9).

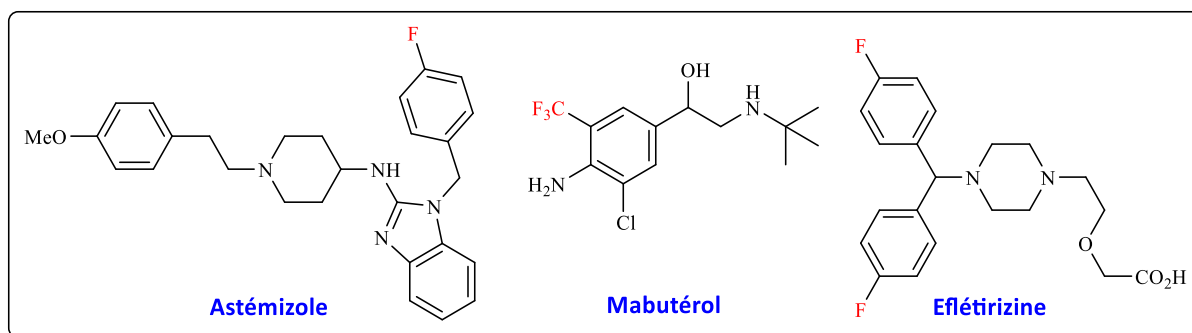
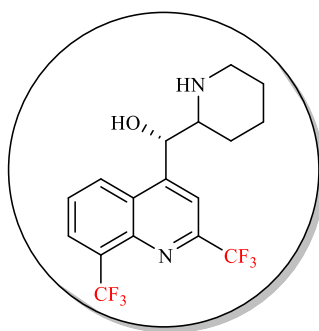


Figure 9: Classe de médicaments fluorés dotées de propriétés biologiques

➤ Les antiparasitaires

- ✚ La méfloquine²⁷ est une molécule connue par son action antipaludique de l'astémizole qui agit selon un mécanisme semblable à celui de la chloroquine. Cependant, des effets secondaires d'ordre psychiatrique tendent à limiter son utilisation (Figure 10).



Méfloquine (Walter Reed)

Figure 10: Molécule ayant une action antiparasitaire

I.6. Intérêt de l'introduction des aminoacides fluorés au sein des peptides

Vu la sensibilité des peptides et des protéines à l'hydrolyse enzymatique, il serait très intéressant de développer de nouvelles stratégies de synthèse de peptides incorporant l'atome de fluor dans leur structure. Dans cette section, nous nous limiterons à présenter les principales conséquences et effets structuraux induits par l'introduction des aminoacides fluorés au sein des peptides.

I.6.1. Augmentation de la stabilité métabolique

La stabilité métabolique est définie comme l'aptitude d'un peptide ou d'une protéine à résister dans l'organisme plus longtemps sans être biodégradé. Un peptide ou une protéine biologiquement active circulent dans l'organisme vivant et sont peu à peu dégradés de façon à être éliminés. En diminuant sa métabolisation, la molécule peut être active plus longtemps. La substitution d'une liaison C-H biodégradable par une liaison C-F plus résistante, procure au peptide une durée de vie plus longue dans l'organisme.

Nous citons dans ce qui suit un exemple très précis, montrant l'intérêt de l'incorporation d'un aminoacide comportant un groupe trifluorométhyle dans différentes positions. Dans ce contexte, les travaux de l'équipe de Kokschi *et al*²⁸ avaient pour but d'étudier la résistance protéolytique de peptides α -trifluorométhylés *vis-à-vis* d'une enzyme à sérine, l' α -chymotrypsine. Ce groupe a préparé une série de peptides modèles renfermant des α -Tfm-aminoacides en cinq positions autour du site d'hydrolyse enzymatique. L' α -chymotrypsine est une peptidase digestive sécrétée par le pancréas (Figure 11).

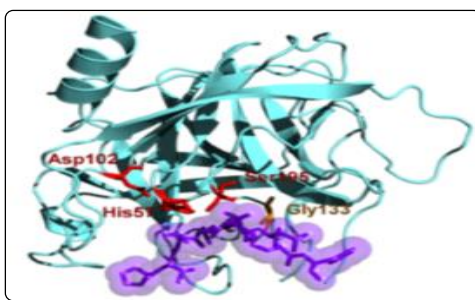


Figure 11: Enzyme digestive secrétée par le pancréas

Le clivage enzymatique par la chymotrypsine de chaque peptide a été étudiée (Figure 12).

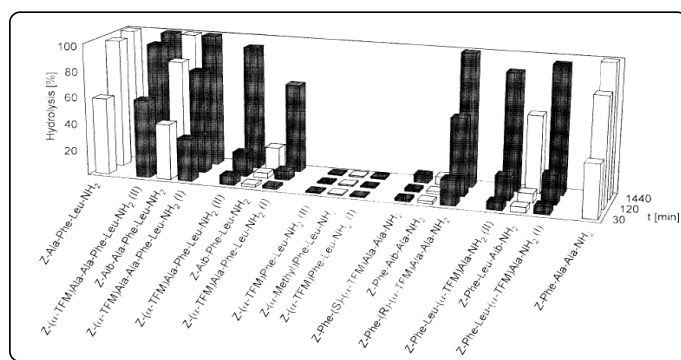


Figure 12: Hydrolyse enzymatique par la chymotrypsine des peptides incorporant des AAs en différentes positions

Les peptides non fluorés ont été hydrolysés totalement et rapidement par la chymotrypsine. Cependant, il s'est avéré que les peptides trifluorométhylés présentent une résistance protéolytique importante. En effet, les peptides substitués en position "1" montrent une résistance élevée. Les substitutions d'une alanine en positions "2" et "3", par un acide α -aminoisobutyrique ou une α -Tfm-Alanine, remplacent une alanine provoquent également une bonne résistance à l'hydrolyse enzymatique.

En outre, la configuration absolue de l'acide aminé fluoré influe sur la stabilité métabolique du peptide. Ainsi, les peptides Z-Phe- α -Tfm-Ala-Ala-NH₂, substitués par une α -Tfm-Ala en position 1' sont présents sous formes de deux diastéréoisomères (*S,S,S*) et (*S,R,S*). Le composé (*S,S,S*) montre une stabilité protéolytique intéressante par rapport au dérivé (*S,R,S*). L'instabilité de ce dernier se traduit par l'existence d'une interaction entre les atomes de fluor avec la chaîne latérale de la sérine, ce qui n'est pas le cas pour le diastéréoisomère (*S,S,S*). En effet, il s'établit une interaction type liaison hydrogène entre un atome de fluor et la chaîne latérale de la sé-

rine, augmentant la nucléophilie de l'atome d'oxygène de la sérine et facilitant l'attaque sur le groupe carbonyle du substrat en question et par conséquent son hydrolyse par l'enzyme.

I.6.2. Stabilisation des différentes interactions protéine-protéine

Les liaisons entre les protéines impliquent plusieurs types d'atomes, mettant ainsi en jeu plusieurs interactions telles que les liaisons hydrogène, les interactions hydrophobes et les interactions fluor-fluor.

I.6.2.1. Stabilisation des peptides par les liaisons hydrogène

D'après les travaux du groupe d'Ishida,²⁹ les atomes de fluor se trouvant sur la chaîne principale d'un peptide en position α et β , favorisent les interactions intramoléculaires au sein des peptides par renforcement des liaisons hydrogène et procurent une stabilité structurale importante (Figure13).

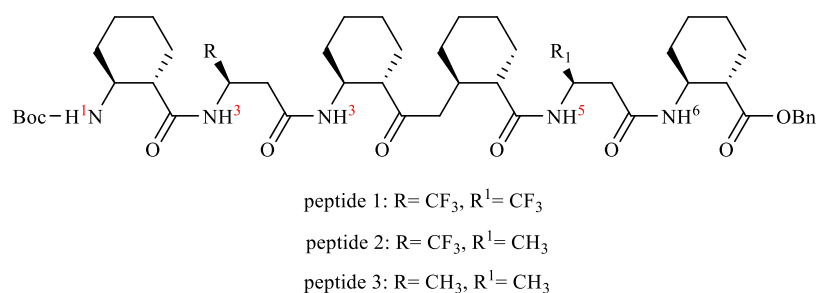


Figure 13

I.6.2.2. Stabilisation des peptides par les interactions fluor-fluor

Un exemple illustré par Tirrell *et coll.*³⁰ montre l'importance des interactions fluor-fluor pour la stabilisation des unités peptidiques. En effet, les auteurs ont incorporé le motif 5,5,5-trifluoroleucine sur chacune des quatre positions "d" d'un sous-domaine de GCN4-pl afin de montrer leur influence sur le repliement de ce dimère sous forme d'hélice.³⁰ Ce sous-domaine possède la forme leucine-zippers, suite à des interactions hydrophobes de la chaîne latérale des leucines à chaque position "d" des heptamères (Figure 14), de façon à que chaque leucine en position "d" fait face à la leucine de la position "d" de l'hélice parallèle. Après avoir étudié leurs propriétés structurales, les chercheurs ont conclu que ces peptides montrent une stabilité thermique importante par rapport à celle de leurs analogues non fluorés, qui est due à des interactions type Van Der Waals entre les composés fluorés de chaque monomère.

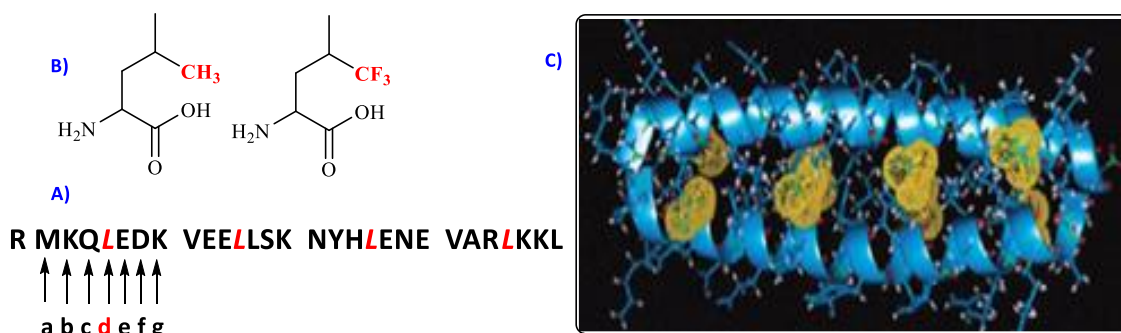


Figure 14: **A)** Séquence du domaine C-terminal de GCN4-pl. Les leucines substituées figurent en rouge, à chaque position d des heptamères abcdegf. **B)** Les structures des leucine et 5,5,5-trifluoroleucine. **C)** Modélisation moléculaire du sous-domaine de GCN4 modifié par la substitution par des trifluoroleucines en positions d.

1.6.2.3. Stabilisation des peptides par des interactions hydrophobes

L'augmentation des interactions hydrophobes fait partie des conséquences principales induites par la présence d'atomes de fluor au sein d'une séquence peptidique. Dans le but de montrer le rôle primordial joué par l'atome de fluor pour générer des interactions hydrophobes sur les hélices, l'équipe de Marsh a testé l'hélicité d'une protéine synthétisée *de novo*, α_4F_6 via sa perturbation par addition de solvants organiques fluorés et non fluorés.³¹ En effet, l'ajout de l'éthanol dénature intégralement les hélices non modifiées alors que les hélices fluorées ne sont pas affectées par cette perturbation. Cependant, l'ajout d'un solvant fluoré comme le trifluoroéthanol perturbe d'une manière irréversible les deux hélices, fluorées et non fluorées.

En résumé, de cette étude nous pouvons conclure que l'origine de la stabilisation de l'hélice est due à l'existence des atomes de fluor. Seul le solvant fluoré aurait affecté l'hélice portant le motif fluoré "hexafluoroleucine", augmentant sa stabilité par des interactions hydrophobes. Ceci n'est pas observé dans le cas pour l'hélice non fluorée (Schéma 1).

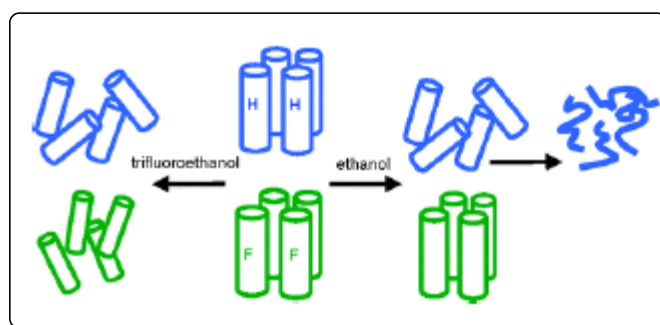


Schéma ³¹

II. Rappel bibliographique sur la synthèse des aminoacides trifluorométhylés

La synthèse des aminoacides trifluorométhylés énantio purs a attiré l'attention de plusieurs équipes de recherche.³² En outre, l'utilisation de ces motifs comme substrats de base afin de promouvoir des couplages peptidiques utiles en chimie médicinale, a également suscité l'intérêt des chercheurs.³³ Malgré les modifications structurales engendrées par la présence d'un atome de fluor, l'incorporation de ce dernier au sein des unités peptidique reste un défi synthétiques majeur.

Ces dernières années, avec l'émergence des méthodologies de fluoration directe, de nouvelles approches efficaces impliquant la condensation des dérivés fluorés avec des amines ont été développées et ont permis l'élaboration de nombreux synthons de départ très utiles pour accéder à des aminoacides trifluorométhylés. En effet, cette méthodologie constitue une alternative intéressante pour le développement de nouveaux acides aminés trifluorométhylés, permettant ainsi, l'introduction de nouvelles fonctionnalités dans leurs structures. Dans cette partie, nous nous intéresserons aux principaux travaux effectués dans le but de synthétiser des aminoacides trifluorométhylés. Les différentes stratégies décrites dans la littérature mettent en jeu des cétones, des aldéhydes ou leurs dérivés imines (Figure 15).

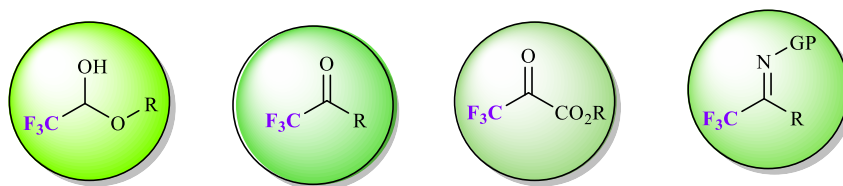


Figure 15: Synthons les plus utilisés pour la synthèse des aminoacides α -trifluorométhylés

Parmi les méthodes couramment utilisées pour préparer des aminoacides trifluorométhylés, on trouve la réaction de Strecker. Cette réaction permet d'introduire d'une manière élégante un cyanure sur les aldéhydes, les cétones et les dérivés imines. Ce groupe nitrile est facilement hydrolysé, par la suite, en un acide carboxylique pour générer les aminoacides désirés.

A partir des fluorals ou des trifluorométhylcétones

Le fluoral et ses dérivés pourront être des précurseurs de choix pour la synthèse des aminoacides trifluorométhylés. Les imines dérivées du fluoral se sont avérées être très utiles en tant que substrats de départ pour la réaction de Strecker.³⁴

Dans ce contexte, notre laboratoire a adopté cette stratégie pour la préparation énantiosélective de la (R) et (S)- α -Tfm-Glycine (Schéma 2).³⁵ La réaction commence par la condensation du fluoral avec le (R)-phénylglycinol dans le toluène. Le mélange est porté ensuite jusqu'à température d'ébullition de l'azéotrope pour conduire à un mélange de deux oxazolidines diastéréoisomères dans les proportions 60:40, avec un rendement de 91%. Sur ce mélange, les auteurs ont appliqué la réaction de Strecker à l'aide du cyanotriméthylsilane (TMSCN) et en présence du diéthyléthérate de trifluorure de bore ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$), pour aboutir à un mélange d' α -aminonitriles diastéréoisomères. Après séparation, le composé (R, R) majoritaire a subi une déprotection suivie d'une hydrolyse acide fournissant la (R)- α -Tfm-Glycine (Schéma 3). Il est important de signaler que cet aminoacide n'a pu être obtenu que sous la forme énantioenrichie car il épimérise rapidement.

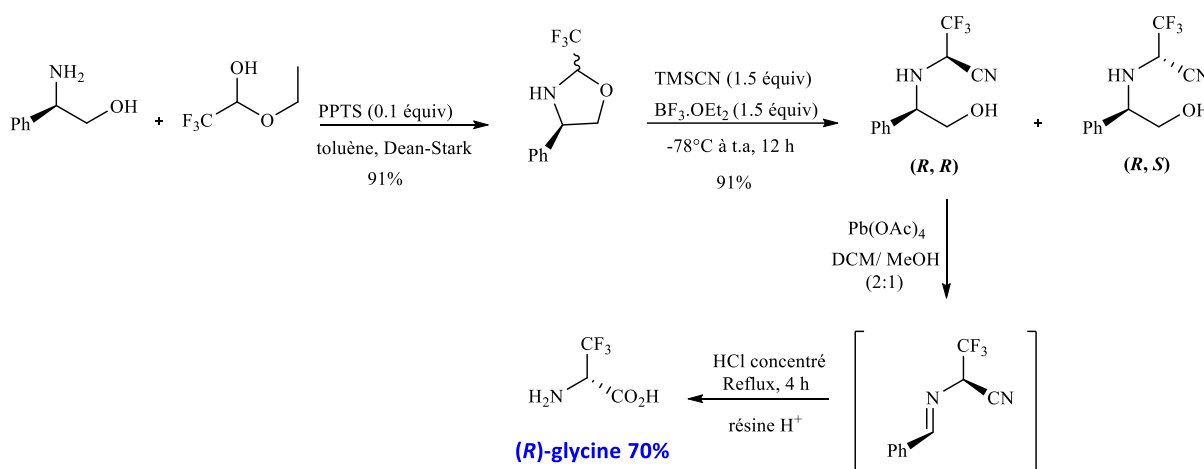


Schéma 2

Dans la continuité des travaux réalisés au sein de notre laboratoire et afin de profiter des potentialités synthétiques de la réaction de Strecker. Une synthèse énantiosélective de l' α -Tfm-Alanine a été également décrite.³⁶ De la même manière, l'oxazolidine a été obtenue sous forme d'un mélange de diastéréoisomères. L'insertion du groupe nitrile sur le carbone quaternaire de cette dernière conduit aux aminonitriles correspondants.

La séparation de ces deux composés diastéréoisomères s'est effectuée en deux étapes. La première est une précipitation sélective du dérivé (R, S) dans le pentane. Ensuite une séparation par chromatographie sur gel de silice a permis d'isoler les deux diastéréoisomères avec de bons rendements.

Les énantiomères (R) et (S) de l' α -Tfm-Alanine ont été obtenus après hydrolyse dans des conditions acides suivie d'une purification sur résine échangeuse d'ions (Schéma 3).

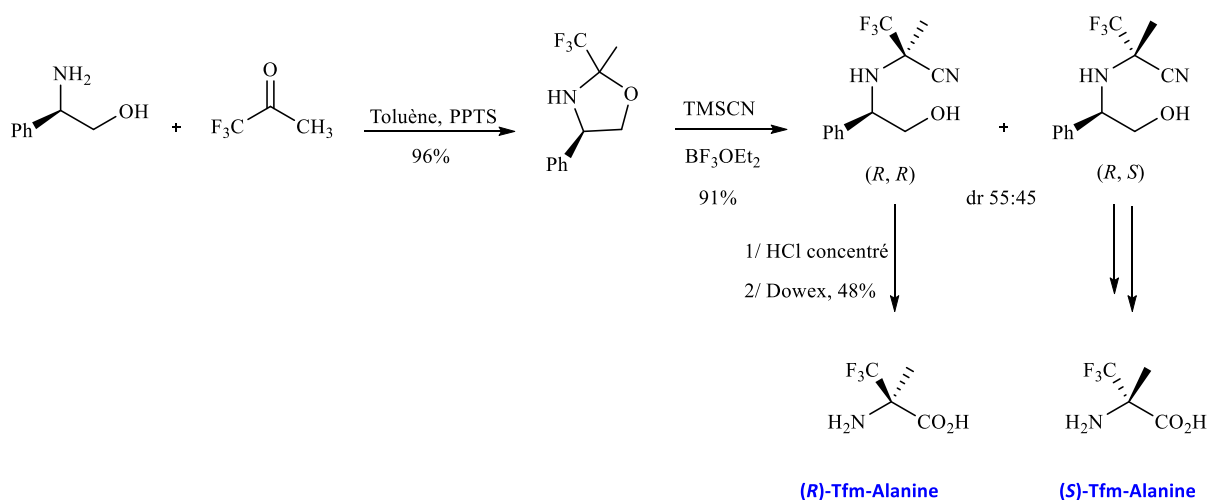


Schéma 3

Enfin, Daigneault et coll.³⁷ ont rapporté une synthèse énantiosélective en trois étapes d'un α -aminoacide. La stratégie commence par la préparation d'un alcène prochiral selon le protocole de Schöllkopf, suivie d'une hydrogénation stéréosélective et d'un traitement acide, pour conduire à l' α -Tfm-Valine optiquement pure (Schéma 4).

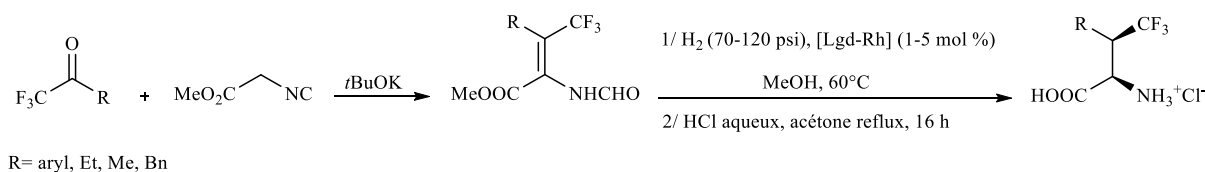


Schéma 4

A partir des dérivés de trifluoropyruvates d'alkyles

La plupart des méthodes de synthèse des α -aminoacides à partir des dérivés de trifluoropyruvate d'alkyle passent par l'imine correspondante sur laquelle des additions nucléophiles ont été réalisées afin d'élargir l'éventail des fonctionnalités incorporées.

❖ En série racémique

Un protocole synthétique décrit par l'équipe de Burger³⁸, utilisant une imine *N*-protégée à partir du trifluoropyruvate de méthyle, met en relief la synthèse de deux aminoacides fonctionnalisés: l'acide α -Tfm-Aspartique ou l' α -Tfm- Arginine (Schéma 5). Cette méthode a montré son utilité car les aminoacides synthétisés sont protégés en position *N*-terminale ce qui facilite leur introduction au sein des chaînes peptidiques. De plus, la séquence réactionnelle pour pouvoir isoler les aminoacides se fait selon le processus addition-oxydation: l'addition de l'organométallique sur le carbone de l'imine permet l'incorporation des chaînes latérales en α de la fonction ester et l'oxydation de la double liaison C=C se fait par le permanganate de potassium (KMnO₄) permettant ainsi l'oxydation du carbone en extrémité de la chaîne.

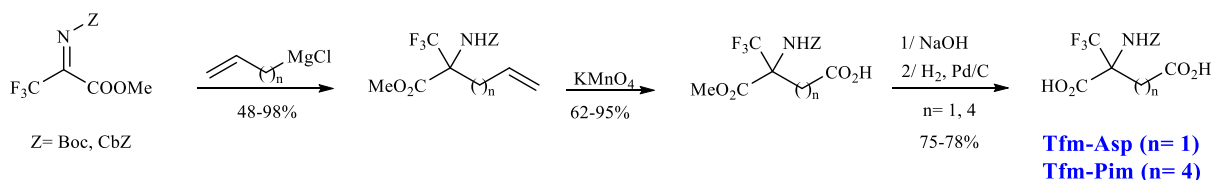


Schéma 5

Dans une autre approche similaire, Sewald *et al.*³⁹ ont mis au point la synthèse d'un dérivé de l'acide aspartique via la réaction d'un chlorure d'acyle avec une imine *N*-protégée, dérivée du trifluoropyruvate de méthyle. L'hydrolyse acide de l'hétérocycle obtenu conduit à l'acide trifluorométhylé souhaité (Schéma 6).

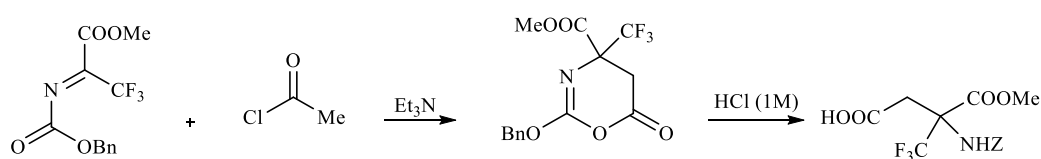


Schéma 6

❖ En série asymétrique

La synthèse asymétrique des aminoacides trifluorméthylés a suscité l'intérêt des équipes de recherche, l'équipe de Bravo compte parmi eux. Dans ce cadre, ce groupe⁴⁰ a développé une synthèse énantiosélective de l' α -Tfm-Alanine. La réaction d'addition d'un sulfoxyde lithié chiral sur une imine fournit un mélange de deux diastéréoisomères facilement séparable. Les (*R*)- α -Tfm-Alanine et (*S*)- α -Tfm-Alanine ont été isolés après clivage de l'auxiliaire chiral et déprotection du groupe protecteur fixé sur l'atome d'azote (Schéma 7).

Il est également intéressant d'énoncer que cette stratégie a permis la préparation de l' α -Tfm-Sérine et l' α -Tfm-thréonine d'une façon énantiosélective.

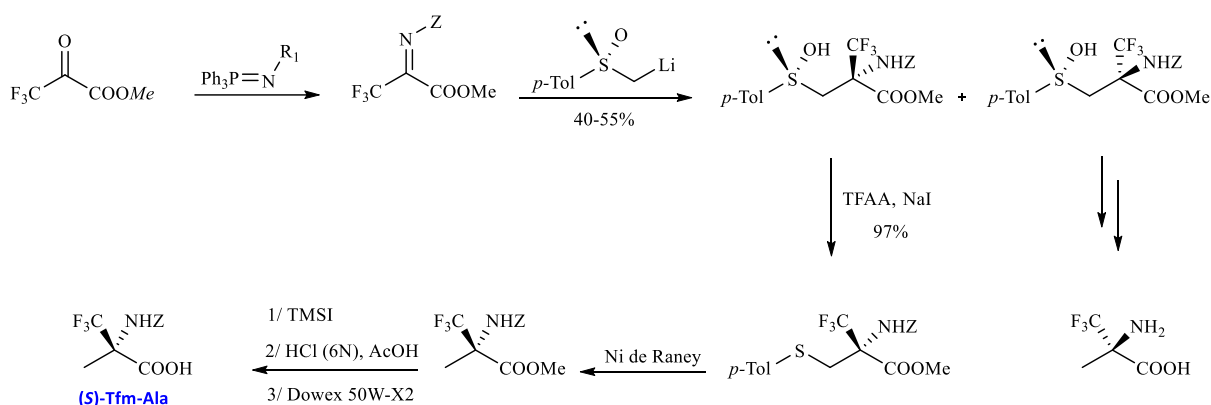


Schéma 7

Toujours dans le même contexte, notre équipe a utilisé de l'oxazolidine ou bien l'imine dérivée du trifluoropyruvate d'éthyle comme synthons clés de départ.³⁶ Une réaction d'addition sur l'un des deux substrats de départ a été envisagée en présence d'un allylsilane et d'un acide de Lewis. Ensuite, une lactonisation réalisée sur les dérivés obtenus, permet l'obtention de deux morpholinones séparables par chromatographie, qui après hydrolyse basique, clivage de l'auxiliaire chiral et passage sur Dowex fournit l'énantiomère (*S*) de l' α -Tfm-Allylglycine.

Par la suite et à partir de la morpholinones, deux réactions ont été réalisées: la première qui commence par la séparation des deux diastéréoisomères suivie d'une hydrogénation catalytique donne la (*S*)-Tfm-Norvaline. La deuxième fournit un composé bicyclique comportant le motif pyrrolidine, résultat de l'hydroboration de la double liaison puis cyclisation après méthylation. Le mélange a été séparé par chromatographie sur gel de silice pour donner respectivement les (*R*) et (*S*)- α -Tfm-Proline (Schéma 8).

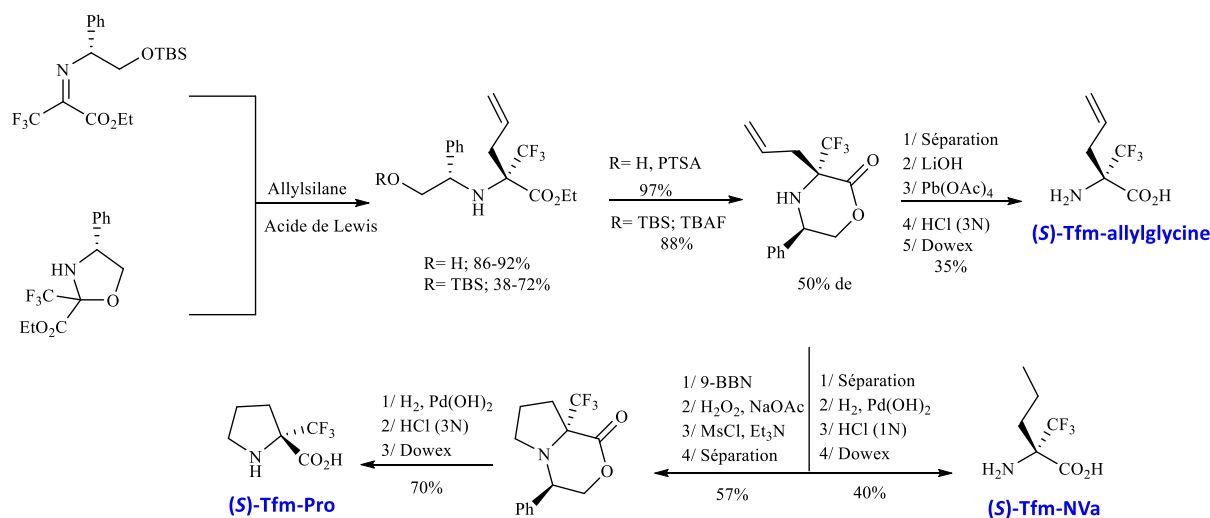


Schéma 8

Notre équipe⁴¹ a profité davantage de la stabilité intrinsèque des morpholinones. En effet, sur le mélange diastéréoisomérique résultat de l'hydroboration, On a pu transformer la fonction alcool au bout de la chaîne en une fonction acide carboxylique s'intracyclise instantanément en un nouveau composé et qui s'est hydrolysé à son tour en acide pyroglutamique correspondant (Schéma 9).

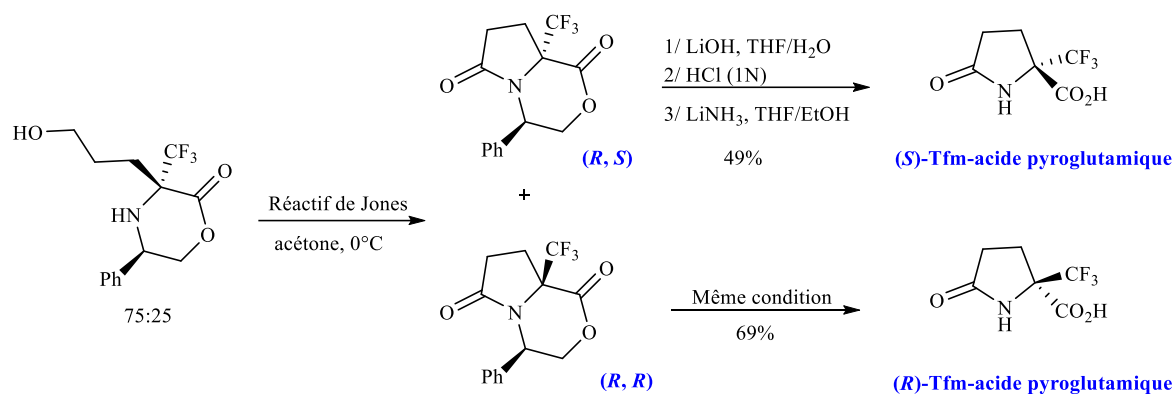


Schéma 9

A partir des petits cycles tendus

Nous montrons dans cette partie que les petits hétérocycles extrêmement versatiles sont d'excellents candidats pour la synthèse des aminoacides trifluorométhylés via des réactions d'ouverture de cycle.

L'équipe Amouroux⁴² a montré que l'ouverture de l'époxyde dicarboxylate conduit à la formation d'un aminoalcool. La fluoration directe de la fonction alcool de ce dernier avec le DAST, suivie d'une débenzylation fournit le 3-fluoro aminoacide correspondant (Schéma 10).

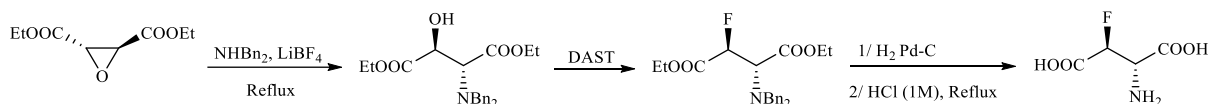


Schéma 10

Katagiri *et coll.*⁴³ ont rapporté une synthèse d'aziridines trifluorométhylées à partir des époxydes. Ces aziridines ont ensuite subi une ouverture nucléophile par un cyanure suivie d'une hydrolyse dans des conditions acides, pour donner l'acide trifluorométhylé protégé (Schéma 11).

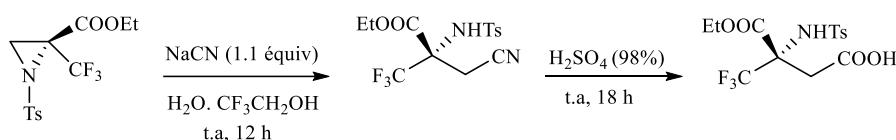


Schéma 11

III. Rappel bibliographique sur la synthèse des aziridines trifluorométhylées

Le motif aziridine carboxylate trifluorométhylé est très peu décrit dans la bibliographie, cela est dû probablement à la faible réactivité des composés précurseurs de ce motif cyclique. En effet, la présence du fluor, modifie énormément les propriétés physicochimiques de ces derniers empêchant ainsi leur transformation en aziridines. Après examen de la littérature, quelques voies de synthèse existantes concernant la préparation des aziridines trifluorométhylées sont présentées ci-après.

A partir des époxydes

En 1997, Uneyama *et coll.*⁴³⁻⁴⁴ ont rapporté des méthodes de synthèse asymétriques élégantes d'aziridines trifluorométhylées optiquement pures à partir du (S)-3,3,3-trifluorométhylépoxyde.

L'ouverture de ce dernier par diverses amines telle que la benzylamine (BnNH_2), l'ammoniac (NH_3) ou la tosylamine (TsNH_2) donne l'aminoalcool correspondant avec un bon rendement. Le *N*-benzyl aminoalcool se cyclise en α -trifluorométhylaziridine après un traitement avec le dichloro triphényl phosphorane. Dans le but de synthétiser l'aziridine activée correspondante, deux méthodes de synthèse ont été envisagées par les auteurs, soit en présence de l'hydruure de sodium dans le THF, soit en opérant dans les conditions de la réaction de Mitsunobu qui constitue un moyen efficace pour réussir la cyclisation dans des conditions douces (Schéma 12). Afin de synthétiser l'acide aziridinique correspondant, le groupe carboxylate est introduit via une réaction de carboxylation de lithioaziridine chirale trifluorométhylée.

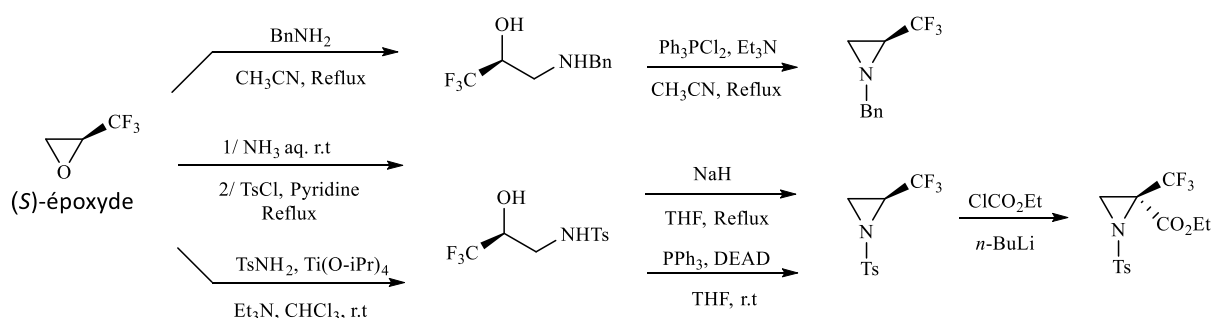


Schéma 12

A partir des imines

Les approches de synthèse des aziridines trifluorométhylées à partir des imines décrites dans la littérature ont suscité un vif intérêt de la part des chimistes organiciens.⁴⁵ Dans ces synthèses, les imines sont transformées facilement en aziridines d'une façon efficace et en une ou deux étapes.

Nous exposerons ici une stratégie simple, décrite par le groupe de Synytsya.⁴⁶ Dans la première étape, les auteurs ont préparé des 5-trifluorométhyl-1,2,3-triazoline-5-carboxylates sous forme d'un mélange des deux diastéréoisomères. Les produits obtenus sont le résultat d'une réaction de cycloaddition entre le diazométhane et l'imine trifluorométhylée corres-

pondante. Après avoir séparé les deux diastéréoisomères cycliques, l'étape suivante consiste à faire réagir chaque composé triazolinique énantio pure au reflux de l'acide trifluoroacétique, pour fournir l' α -Tfm-aziridine-2-carboxylate correspondante avec un bon rendement (Schéma 13). Il faut cependant signaler que l'atome d'azote n'a pas été déprotégé de son groupe phénéthyle ce qui ne permet pas une application de ce substrat à la synthèse peptidique.

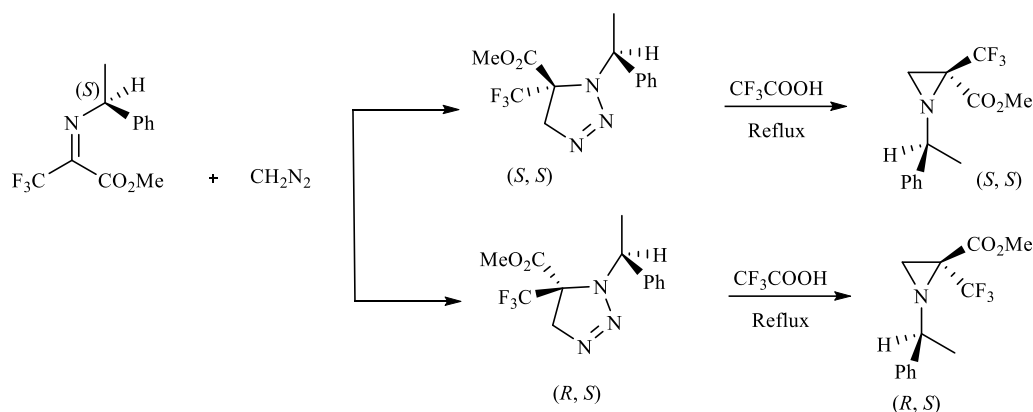


Schéma 13

Le diazométhane est considéré comme étant un réactif très utile pour effectuer des réactions d'aziridination similaires à celle de Darzen. Dans une autre alternative similaire, l'équipe de Carreira⁴⁷, a proposé une voie de synthèse simple pour préparer des aziridines carboxylates *cis* en utilisant le trifluorure de bore comme catalyseur de Lewis. Dans cette réaction le diazométhane fluoré est généré *in situ* par action de NaNO_2 sur le sel de trifluoroéthylamine. Le dérivé de diazométhane réagit par la suite, sur l'imine activée pour conduire à l'aziridine trifluorométhylée avec un rendement variant de 47 à 78%. De même, en utilisant le (S)-TRIP (acide phosphorique chiral) comme système catalytique, la réaction a fourni l'aziridine souhaitée avec un bon rendement et avec un excès énantiomérique de 99%. Le (S)-TRIP a montré une activité catalytique similaire à celle de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (Schéma 14).⁴⁷

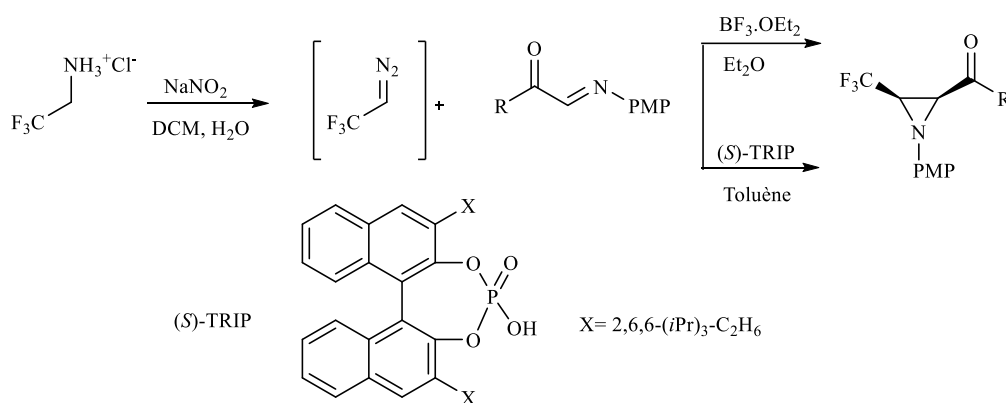
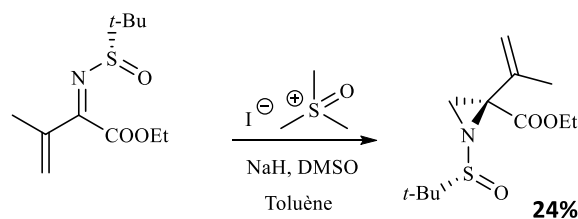


Schéma 14

Marsini *et coll.*⁴⁸ ont rapporté une nouvelle variante de synthèse hautement diastéréosélective d'aziridine-2-carboxylates quaternaires. Le composé est obtenu avec un faible rendement selon une aziridination de type Corey-Chaykovsky (Schéma 15).



Aziridination d'aza-Corey Chaykovsky

Schéma 15

A partir des alcènes

L'utilisation des alcènes et leurs dérivés comme précurseurs de choix pour la synthèse des aziridines a connu un essor considérable ces dernières années. Dans ce contexte, Crousse *et coll.*⁴⁹ ont rapporté une méthode d'aziridination en utilisant le diacétate d'iodobenzène PhI(OAc)₂ comme oxydant spécifique en présence du PhthNH₂ et du carbonate de potassium. Cette méthode permet d'accéder à des (E)-N-aminoaziridines à partir d'oléfinnes de géométrie E, et avec un rendement compris entre 37 et 76% (Schéma 16).

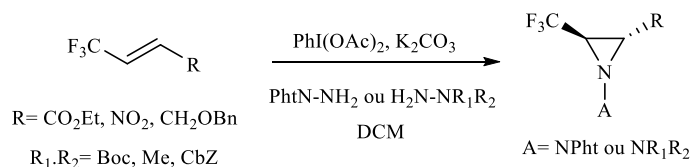


Schéma 16

Une approche de synthèse décrite par Tardella *et coll.*⁵⁰ en 2004 repose sur l'amination du 2-trifluorométhylacrylate en présence de nosyloxycarbamate. La transformation débute par une 1,4-addition conjuguée du carbamate sur l'acrylate trifluorométhylé. La réaction fournit l'aziridine correspondantes avec un excellent rendement (Schéma 17).

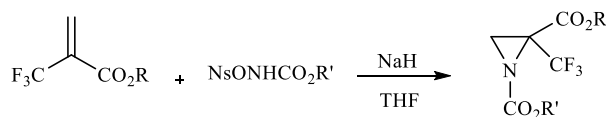


Schéma 17

IV. Résultats et discussion

Rappelons que dans le cadre de l'étude de réactivité des synthons fluorés, notre objectif dans cette section est d'élaborer une stratégie de synthèse efficace permettant de synthétiser des aminoacides trifluorométhylés énantiopurs de type α -Tfm-aziridine et de les incorporer au sein d'une chaîne peptidique. Comme en témoigne la littérature, les méthodes de synthèse explorées pour échauffer le squelette aziridine fluorés et non fluorés sont largement décrites.⁵¹ Sachons que les réactifs souvent utilisés pour réaliser cette synthèse sont toxiques.⁴⁶ Nous visons par cet étude la mise au point d'une alternative plus sûre et plus respectueuses de l'environnement. Avant d'entamer notre stratégie de synthèse des aziridines trifluorométhylées, nous présentons dans un premier temps une méthode de synthèse entreprise par notre laboratoire dont nous nous sommes inspirés pour notre première stratégie.

IV. 1.Travaux antérieurs du laboratoire

Dans notre laboratoire, les synthèses de la (R)- α -Tfm- α -carboxy-azétidine et des α -Tfm-homosérines ont été décrites en 2015.⁵² La stratégie adoptée a consisté à préparer une oxazolidine bicyclique comportant le motif azétidine et sur laquelle a été effectuée une ouverture nucléophile par l'ion cyanure pour fournir les α -aminonitriles azétidiniques correspondants.

L'hydrolyse de la fonction nitrile dans des conditions acides et le clivage de la chaîne phénylglycinol a conduit aux α -Tfm-homosérines de configuration (R) et (S).

La (*R*)- α -Tfm- α -carboxy-azétidine est le résultat de l'hydrogénolyse de la lactone, obtenue suite à la cyclisation dans des conditions basiques de l'aminoacide intermédiaire non cyclique (Schéma 18).

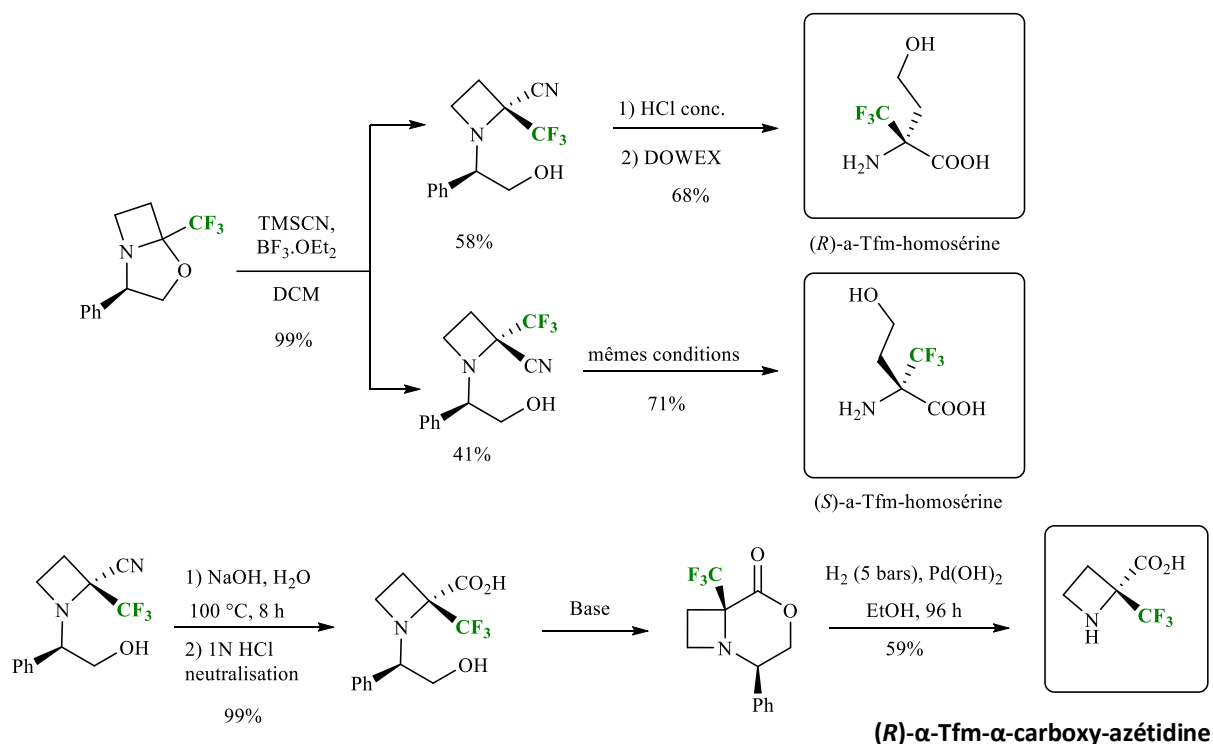


Schéma 18

IV.2. Travaux personnels

Dans le but de préparer des aziridines carboxyliques, trois approches de synthèse utilisant une oxazolidine dérivée du trifluoropyruvate d'éthyle et du (*R*)-phénylglycinol comme substrat de départ ont été envisagées. La première voie (voie A) débute par une réduction sélective du groupe éthoxycarbonyl de l'oxazolidine sous l'action du borohydrure de sodium.⁵³ La cyclisation intramoléculaire des oxazolidines *O*-mésylées doit conduire à des aziridines trifluorométhylées bicycliques diastéréoisomères. Une réaction de type Strecker suivie de l'hydrolyse acide de la fonction nitrile et de la débenzylation de la chaîne phénylglycinol est susceptible de conduire aux α -aminoacides trifluorométhylés aziridiniques énantiopurs (Schéma 19).

Séquence Activation-Cyclisation

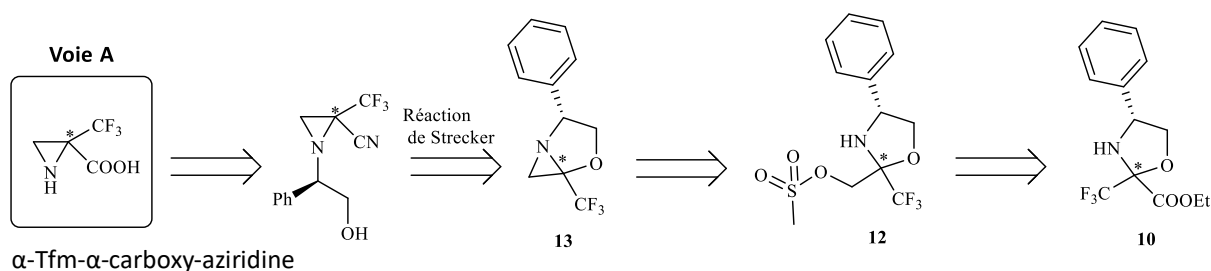


Schéma 19

La deuxième voie (voie B) fait intervenir comme étape clé, la cyclisation via un mésylate des (R)- et (S)-α-Tfm-sérines **16** dont la synthèse a été préalablement décrite dans notre laboratoire.⁵⁴ (Schéma 3). Cette méthode repose essentiellement sur des protections sélectives réalisées sur les (R) et (S)-α-Tfm-sérines (Schéma 20).

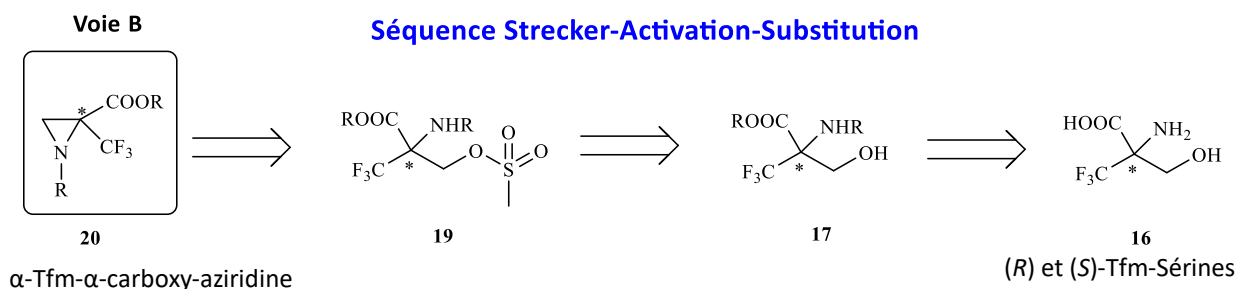


Schéma 20

L'étape clé de la troisième stratégie envisagée (Voie C) est une réaction de Strecker effectuée sur l'oxazolidine *O*-mésylée **12** pour donner les α-aminonitriles **13** correspondants. La cyclisation intramoléculaire de ces aminonitriles en aziridines suivie de l'hydrolyse de la fonction nitrile et la débenzylation de la chaîne phénylglycinol doit constituer une voie d'accès rapide aux α-Tfm-α-carboxy-aziridines (Schéma 21).

Séquence Activation-Strecker-Substitution

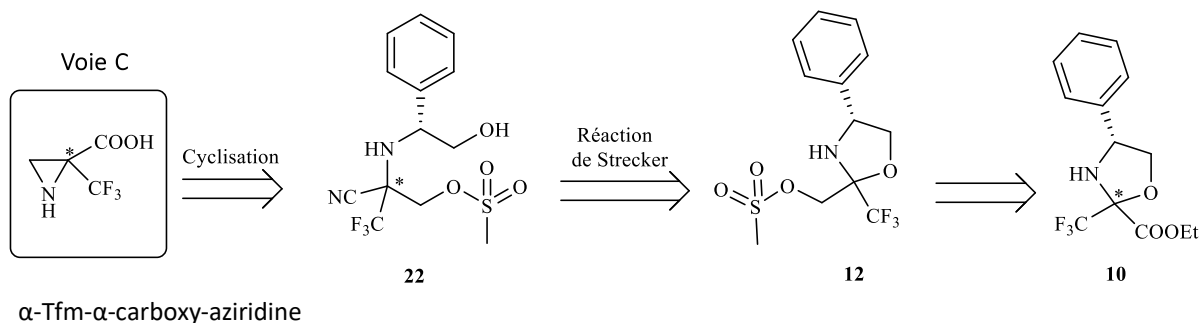


Schéma 21

VI.2.1. Première voie de synthèse impliquant une séquence cyclisation en aziridines bicycliques suivie d'une réaction de Strecker (Voie A)

❖ Synthèse du *N*-Boc-(*R*)-phénylglycinol

Le groupe amino du (*R*)-phénylglycinol est protégé par un groupe Boc dans le THF en présence de la triéthylamine et de l'anhydride de *tert*-butyloxycarbonyle, avec un rendement de 90% (Schéma 22). Des essais précédemment réalisés au laboratoire ont montré que la fonction amine primaire du (*R*)-phénylglycinol doit être protégée par un groupe *tert*-butyloxycarbonyle (Boc) pour obtenir de meilleurs rendements et une meilleure reproductibilité.⁵⁵ (Schéma 5). Le choix du groupe protecteur est important, car il est connu que le groupe *tert*-butyloxycarbonyle est couramment utilisé pour protéger les fonctions amines qui peuvent être facilement déprotégées en milieu acide.

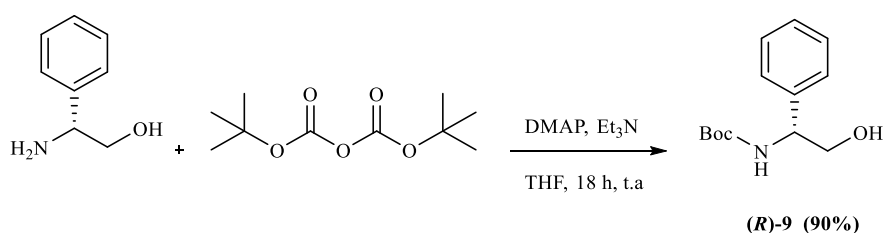


Schéma 22

❖ Préparation de l'oxazolidine dérivée du trifluoropyruvate d'éthyle

La condensation du (*R*)-Boc-phénylglycinol avec le trifluoropyruvate d'éthyle est effectuée en présence d'une quantité catalytique de *para*-toluène-sulfonate de pyridinium (PPTS) dans du toluène à l'aide d'un appareil de Dean Stark, permettant l'élimination azéotropique de l'eau formée au cours de la réaction, conduit après épuisement du produit de départ, aux oxazolidines attendues **10** sous forme d'un mélange 70/30 de deux diastéréoisomères et avec un rendement de 90% (Schéma 23). Le groupe Boc qui protège l'azote aurait vraisemblablement migré sur l'oxygène de l'alcool au cours de la réaction, formant ainsi un carbonate qui s'est hydrolysé en libérant la fonction alcool. L'oxazolidine est obtenue avec un très bon rendement sur une grande échelle (25 grammes).

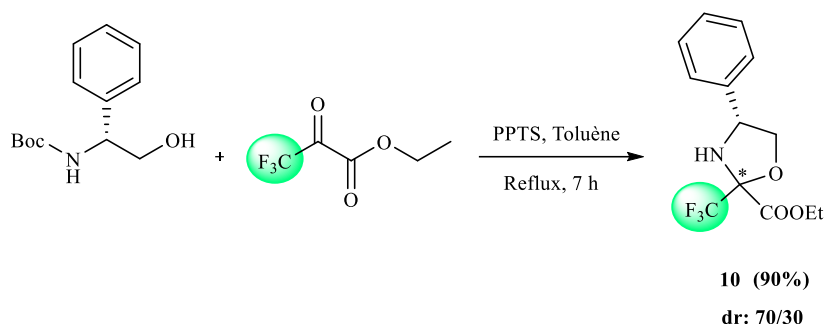


Schéma 23

❖ Synthèse des 2-hydroxyméthyl oxazolidines

Au laboratoire, des réactions de réduction de l'oxazolidine avaient déjà été tentées en utilisant le l'aluminohydru de lithium comme réducteur. Comme attendu, le produit d'ouverture de l'oxazolidine et de réduction de la fonction ester avaient été obtenus avec de bons rendements.⁵⁶ Vu l'activation de la fonction ester par le groupe CF₃, il a été montré au laboratoire, qu'un hydru de bore moins réactif, tel que l'hydru de bore, pouvait réduire chimiosélectivement la fonction ester en évitant l'ouverture du cycle de l'oxazolidine.⁵³ Cependant, l'utilisation d'un seul équivalent de NaBH₄ dans le méthanol a permis de réduire rapidement et sélectivement la fonction ester en alcool correspondant pour conduire aux oxazolidines **11** avec un rendement de 97% dans un rapport diastéréoisomérique de 70/30 (Schéma 24).

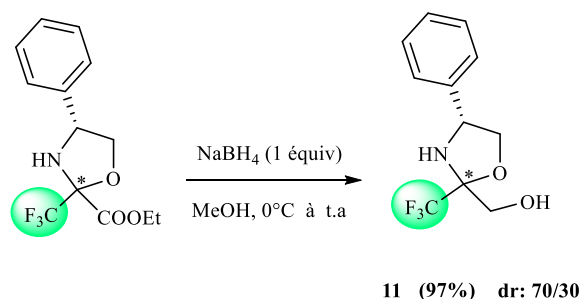


Schéma 24

Le rendement est excellent et le produit peut être utilisé dans la suite de la synthèse après une simple filtration sur gel de silice pour éliminer les sels de bore. Il est important de noter que la séparation par chromatographie des mélanges de diastéréoisomères est relativement aisée.

❖ Synthèse de la *O*-mésyle oxazolidine

Afin de synthétiser les oxazolidines activées **12** à partir des hydroxyméthyl oxazolidines, nous avons pu transformer le groupe hydroxyle en mésylate, par action du chlorure de mésyle et de la triéthylamine. Cette réaction se déroule à basse température (0°C) instantanément.

Le chlorure de mésyle réagit chimiosélectivement avec la fonction alcool étant donné que l'atome d'azote de l'oxazolidine est désactivé par le groupe trifluorométhyle. Les mésylates **12** obtenus sont stables et ne subissent aucune cyclisation intramoléculaire dans les conditions douces. Les composés diastéréoisomères **12** ont été isolés par chromatographie sur colonne de gel de silice avec de bons rendements (Schéma 25).

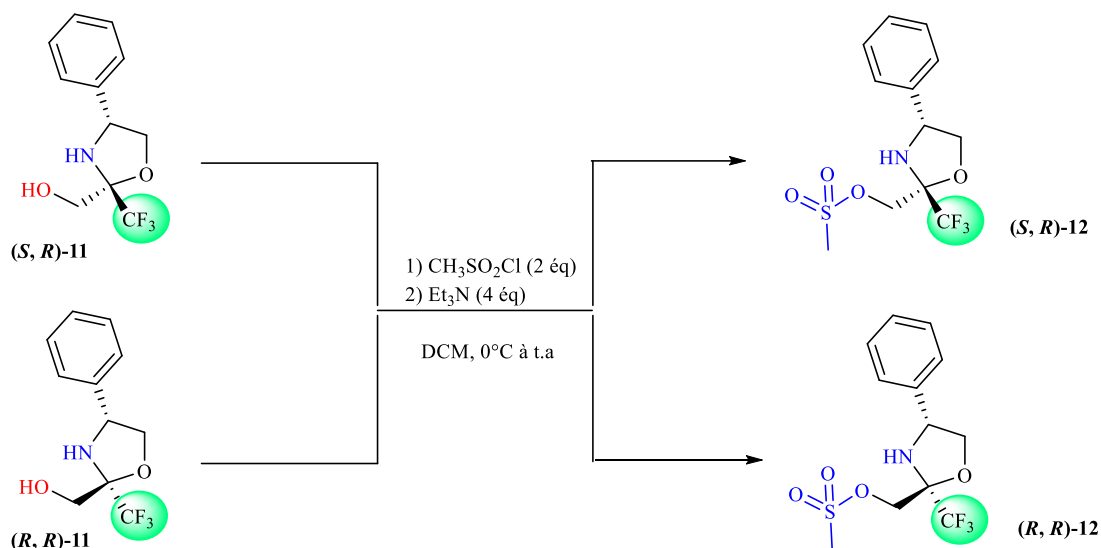


Schéma 26

❖ Synthèse d'aziridines bicycliques

Les oxazolidines **12** ont été traitées par différentes bases en vue de synthétiser les aziridines souhaitées. En présence de la benzylamine ou la triéthylamine, la réaction a été réalisée durant 72 heures au reflux de l'acétonitrile et a fourni, de façon attendue, les diastéréoisomères (*S*) et (*R*)- α -Tfm-aziridines bicycliques **13**, respectivement avec des rendements de 82% et 91%. La réaction de cyclisation intramoléculaire est effectuée par substitution nucléophile malgré la désactivation de l'atome d'azote de l'oxazolidine par le groupe CF₃ (Schéma 27).

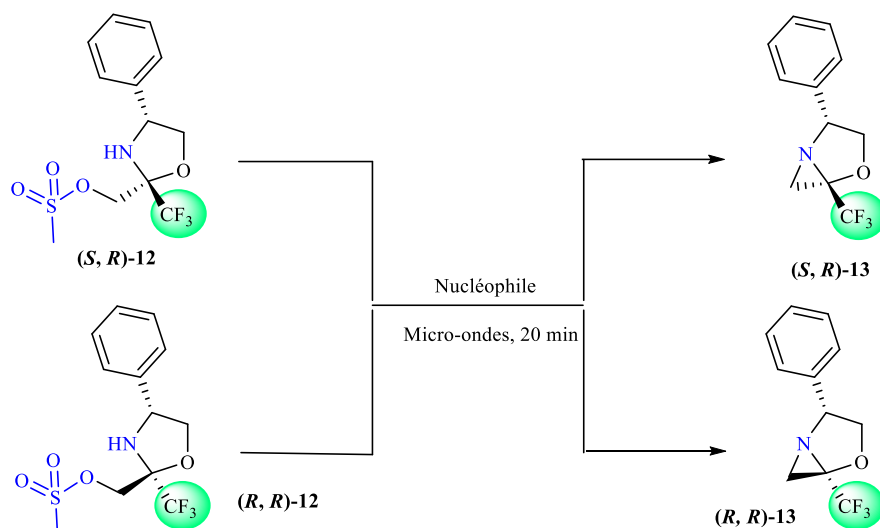


Schéma 27

Pour réduire le temps de réaction, la réaction a été accélérée par activation micro-ondes. Après 20 minutes de réaction, l'analyse du brut réactionnel montre la présence du bi-cycle et l'absence du produit de départ. Nous avons aussi réalisé une nouvelle tentative sans solvant et, de nouveau, le composé bicyclique a été isolé avec succès. Nous pouvons conclure donc que, l'atome d'azote de l'oxazolidine est suffisamment réactif pour opérer la cyclisation. Disposant des aziridines bicycliques **13**, nous avons testé leur réactivité *vis-à-vis* de TMSCN en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Malheureusement la réaction de Strecker a échoué quelles que soient les conditions réactionnelles employées (Schéma 28).

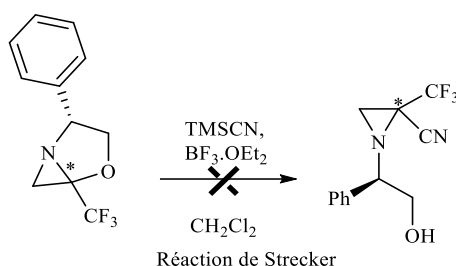


Schéma 28

Nous avons également essayé une autre alternative en modifiant la méthodologie d'ouverture adoptée. En effet, nous avons effectué une acylation en utilisant divers agents d'acylations tels que le chloroformiate de méthyle et le chlorure d'acétyle, mais le résultat s'est avéré négatif et le substrat de départ a été récupéré intégralement.

A la lumière de ces résultats, nous pouvons conclure que:

- Le groupe trifluorométhyle joue le rôle d'un écran électronique empêchant ainsi l'approche favorable du nucléophile externe mais autorise la formation intramoléculaire du cycle aziridine.
- La cinétique rapide de cyclisation intramoléculaire parvient à compenser la faible nucléophilie de l'atome d'azote.
- Le bicycle aziridinique formé est plus encombré et stable que celui de l'azétidine décrite par notre équipe.⁵²
- Ces petits hétérocycles trifluorométhylés tendus possèdent une réactivité différente par rapport à la réactivité des composés non fluorés déjà synthétisés au sein de notre laboratoire.⁵⁷
- Deux solutions sont alors envisageables pour accéder à notre aminoacide cible, soit la cyclisation de la Tfm-sérine dont nous avons déjà décrit la synthèse (Voie B), soit une séquence réaction de Strecker sur une hydroxyoxazolidine mésylée suivie d'une cyclisation (voie C).

VI.2.2. Deuxième voie de synthèse d'aziridine-2-carboxylates (Voie B)

La seconde stratégie de synthèse envisagée prévoyait la préparation des aziridines à partir des α -Tfm-sérines. Ces dernières peuvent être obtenues à partir de l'oxazolidine dérivée du trifluoropyruvate d'éthyle via la mise en œuvre d'une réaction de Strecker. En effet, la synthèse des α -aminonitriles présente un fort potentiel synthétique.⁵⁸

Ces composés sont susceptibles de conduire, en très peu d'étapes, à une grande variété de composés intéressants: α -aminoacides, aminoalcools, diamines fluorées. En effet, la fonction nitrile peut être précurseur d'un acide ou d'une amine, tandis que la fonction alcool peut permettre, après activation, d'introduire divers nucléophiles (amine, thiol...) pour aboutir à des structures azotées plurifonctionnelles comme l' α -Tfm-azasérine, l' α -Tfm-sérine et l' α -Tfm-cystéine (Schéma 29).

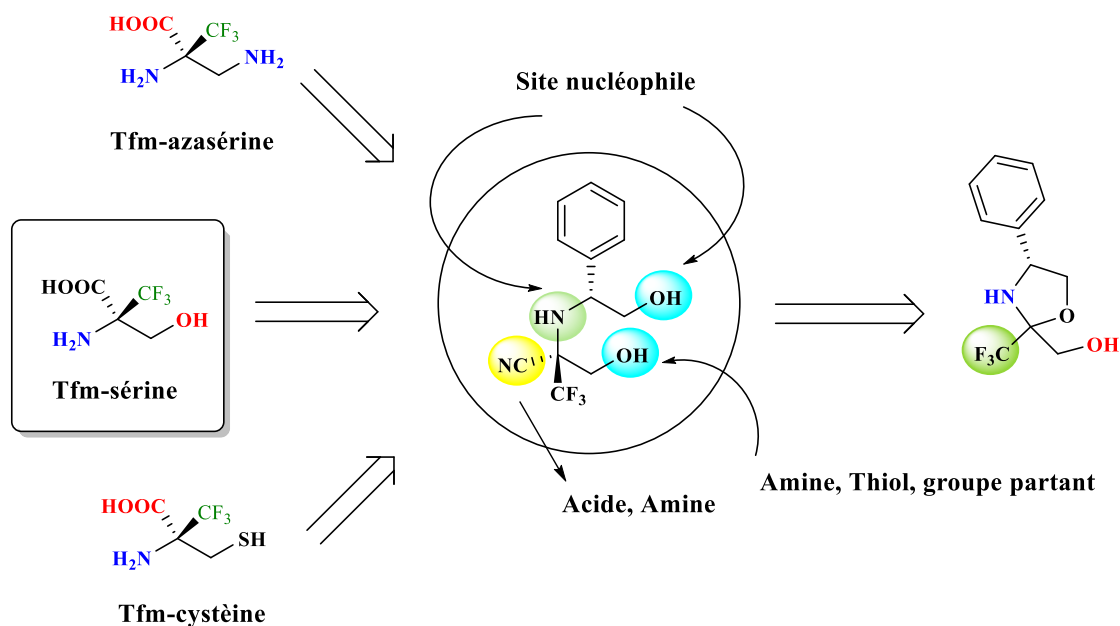


Schéma 29

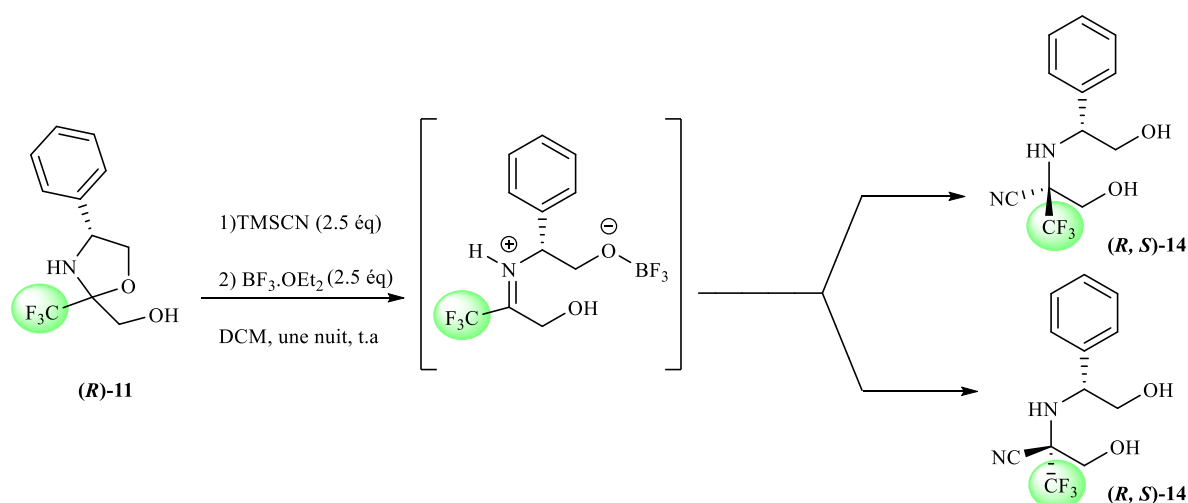
❖ Synthèse de (*R*) et (*S*)-aminonitriles

La synthèse des α -aminonitriles fluorés, nécessite l'utilisation d'une réaction de type Strecker, faisant intervenir l'addition du cyanotriméthylsilane sur des oxazolidines fluorées. L'utilisation de TMS-CN au lieu de HCN ou KCN est une évolution moderne de la réaction décrite en 1850 par Strecker,⁵⁹⁻⁶⁰ la réaction de cyanation est largement utilisée de nos jours, aussi bien dans notre laboratoire que dans l'industrie.

A partir des oxazolidines **11**, une réaction de Strecker faisant intervenir l'attaque d'un cyanure sur le carbone en α du groupe trifluorométhyle a été effectuée. En effet l'ouverture de l'oxazolidine se fait en présence du trifluorure de bore $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ conduisant intermédiairement à un iminium sur lequel réagit le TMS-CN avec une régiosélectivité médiocre, pour conduire aux aminonitriles avec de bons rendements. Les deux diastéréoisomères **14** sont séparables par une simple chromatographie sur gel de silice qui permet d'obtenir le composé (*S*)-**14** isolé avec 46% de rendement et le diastéréoisomère (*R*)-**14** isolé avec 28% de rendement. Une fraction de mélange représente 23%. C'est à ce stade de la synthèse que nous avons séparé les diastéréoisomères. Les étapes restantes pour accéder à l' α -Tfm-sérine étant l'hydrolyse du nitrile et le clivage de la chaîne phénylglycinol. Il faut noter que les séparations par chromatographie des mélanges de diastéréoisomères des dérivés trifluorométhylés sont aisées.

En effet, il semble que le groupe CF₃ puisse induire des conformations très différentes entre les aminonitriles diastéréoisomères (Schéma 30). L'utilisation du mélange d'oxazolidines n'est pas un problème car la réaction de Strecker s'effectue sur un intermédiaire iminium, processus qui implique la perte de chiralité sur le carbone en α du CF₃.

La réussite de cette synthèse peut être expliquée par le rôle primordial du trifluorure de Bore dans la réaction. En effet, il s'établit une chélation entre l'atome de Bore et l'oxygène de l'oxazolidine qui affaiblit davantage la liaison C-O et facilite l'attaque nucléophile par le cyanure. L'addition s'effectue sur le côté le moins encombré d'un iminium, résultant de l'ouverture de l'oxazolidine par cet acide de Lewis.



❖ Synthèse de (*R*) et (*S*)-α-Tfm-Sérine

La méthodologie que nous avons adoptée pour la synthèse de l'α-Tfm-sérine **16** fait intervenir deux étapes, l'hydrolyse de la fonction nitrile et le clivage de la chaîne phénylglycinol, en partant des α-aminonitriles préalablement séparés par chromatographie.

Des travaux antérieurs menés au laboratoire ont montré qu'il était possible, par chauffage en milieu acide, de réaliser « one pot » ces deux étapes. Pour ce faire, chaque diastéréoisomère est chauffé à reflux dans une solution d'acide chlorhydrique concentrée pendant une nuit de reflux. Après purification sur Dowex (résine échangeuse d'ions), les énantiomères (*S*) et (*R*)-α-Tfm-sérine sont obtenus avec de bons rendements sur deux étapes (Schéma 31).

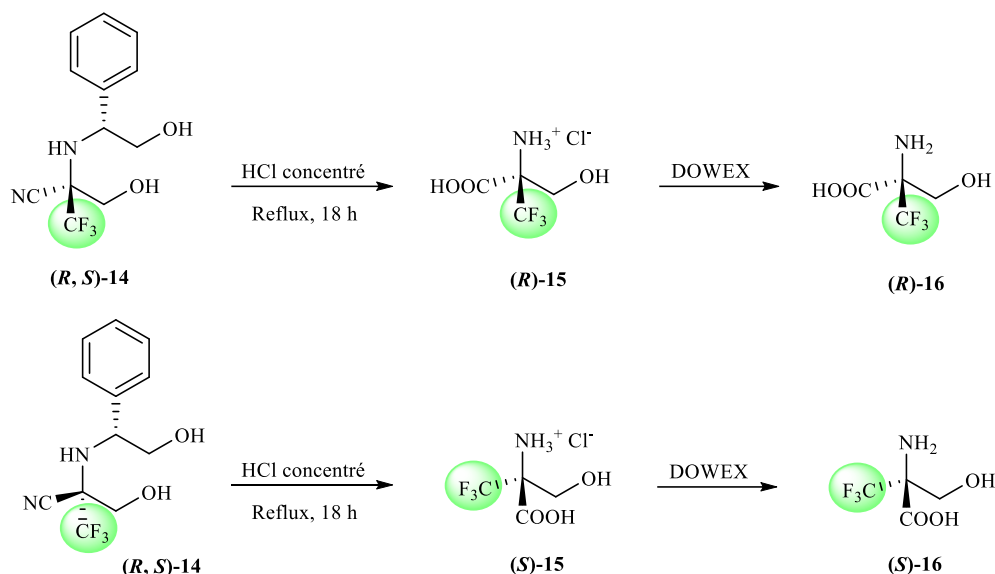


Schéma 31

Les configurations (*S*) et (*R*) des α-Tfm-sérines issues des diastéréoisomères (*R,S*) et (*R,R*) ont pu être déterminées par corrélation des pouvoirs rotatoires respectifs avec ceux décrits par l'équipe de Zanda.⁶¹ Tous ces résultats nous ont permis de déterminer que la face *Re* de l'intermédiaire iminium était majoritairement attaquée lors de la réaction de Strecker.

❖ Protections Sélectives de l'α-Tfm-Sérine

En parcourant la littérature traitant la réactivité des aminoacides fluorés totalement déprotégés, nous avons constaté que cette gamme de composé possède une réactivité unique. Il est clair qu'une protection ou une alkylation de la fonction amine du produit de départ semble, pour diverses équipes, une étape préliminaire incontournable pour accéder à des aminoalcools fonctionnalisés et s'affranchir de la formation des sous-produits lors de leurs utilisations.

Dans cette partie de ce travail, nous cherchons à trouver et optimiser des méthodes de protection des fonctions *N*- et *C*-terminales de l'α-Tfm-Sérine. Les travaux antérieurs effectués au laboratoire dans le but de synthétiser l'ester *tert*-butylique et benzylique à partir de l'α-Tfm-Alanine, ont conduit avec succès à la formation de ces esters.⁶² En se référant à ces travaux nous avons alors envisagé de commencer par protéger notre acide aminé.

Dans le but de protéger la fonction acide disponible pour l'α-Tfm-Sérine, différents essais d'estérification en condition acides ont été réalisés. Cependant, l'ester désiré n'a pu être obtenu.

Plusieurs hypothèses face à ce manque de réactivité de la fonction acide carboxylique peuvent être avancées. Parmi elles, le fort caractère électroattracteur du groupe trifluorométhyle diminuerait la basicité de l'atome d'oxygène de la fonction carbonyle. C'est pourquoi nous avons envisagé une estérification dans des conditions basiques.

L'emploi de conditions basiques d'estérification, en présence d'un halogénure de benzyle a conduit avec succès à la formation de l'ester benzylique de l' α -Tfm-Alanine, nous nous sommes inspirés de celles-ci pour l'obtention de l'ester benzylique de l' α -Tfm-Sérine. Pour soulever le problème relatif à l'instabilité et la volatilité de ces petits composés fluorés, nous avons choisi le bromure de benzyle comme agent de benzylation. Ainsi, l'utilisation de 1,2 équivalents de bromure de benzyle BnBr et de 1,5 équivalent de K_2CO_3 dans du DMF, selon un mode opératoire simple, permet d'isoler le *N*-benzyl aminoalcool **17** avec un rendement de 44% et l'aminoolcool **18** avec un rendement de 55%. (Schéma 32).

En prolongeant le temps de réaction ou en augmentant légèrement la température dans le but d'augmenter les proportions du composé **17**, aucune amélioration du profil réactionnel n'a été observée.

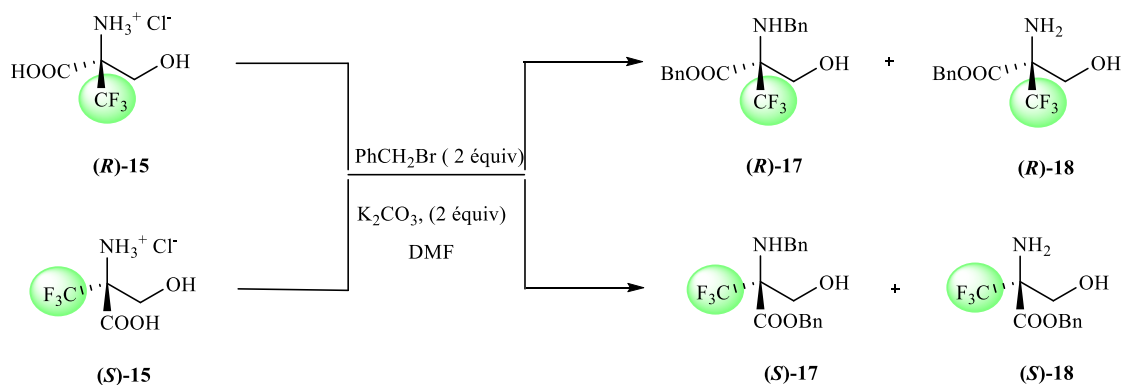


Schéma 32

Un nouvel essai a été effectué dans le but d'orienter la réaction vers la formation sélective du composé **17**. En effet, pour ce faire nous avons utilisé le bromure de benzyle et le carbonate de potassium dans les mêmes proportions stœchiométriques.

La réaction a conduit également à la formation des deux composés **(R)-17** et **(S)-18** avec une amélioration du rendement de l'aminoolcool **17** (58%) (Tableau 3).

Entrée	Base (équiv.)	Agent de benzylation	Temps de réaction	Rendement
1	K ₂ CO ₃ (1.5 équiv.)	BnBr (1.2 équiv.)	2 h	17 (44%); 18 (55%)
2	K ₂ CO ₃ (2.0 équiv.)	BnBr (2.0 équiv.)	2 h	17 (58%); 18 (23%)
3	K ₂ CO ₃ (2.0 équiv.)	BnBr (2.5 équiv.)	2 h	17 (45%); 18 (31%)

Tableau 3: Optimisation des conditions opératoires de la benzylation de l' α -Tfm-Sérine

L'essai d'estérification a été entrepris sur l'énantiomère **(S)-15** de l' α -Tfm-Sérine de la même manière avec un rendement de 57%. Encouragés par ce résultat, nous avons repris le même protocole synthétique en augmentant le nombre d'équivalent du bromure de benzyle.

Cependant, en travaillant dans les mêmes conditions que précédemment (même solvant et même temps de réaction), la réaction n'a pas évolué d'une manière sélective et nous avons pu récupérer le composé **17** avec presque les mêmes proportions que celles du premier essai.

Pour prospecter davantage les potentialités synthétiques des aminoalcools **18**, nous avons testé une tosylation de la fonction amine, sur un mélange racémique. Ce dernier est soumis à l'action de 2.0 équivalents de chlorure de tosyloxy en présence de 4.0 équivalents de triéthylamine dans le dichlorométhane.

Dans un premier temps le composé **18** et la Et₃N sont dissouts dans le dichlorométhane à 0°C. Le TsCl dans le dichlorométhane est alors ajouté goutte à goutte. Le milieu réactionnel est ramené à la température ambiante et l'avancement de la réaction est contrôlé par RMN du fluor. Après une nuit d'agitation, une dégradation du produit de départ est observée par RMN ¹⁹F (Schéma 33).

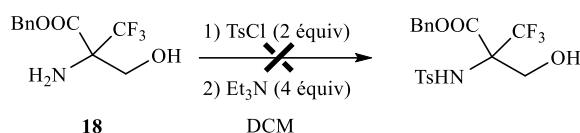


Schéma 33

Cet échec inattendu pour obtenir le N-tosyl aminoalcool peut être expliqué par la mauvaise pureté du chlorure de tosyloxy. Pour contourner ce problème, nous avons traité le TsCl avec une solution aqueuse de NaOH à 10%.

Nous avons décidé par la suite de reprendre la réaction dans les mêmes conditions, mais malheureusement, un résultat comparable à celui obtenu dans le premier essai a été enregistré.

Une autre alternative de protection a été envisagée en modifiant la base utilisée. En présence de 2.0 équivalents de TsCl et de 2.0 équivalents de K₂CO₃ dans du DCM anhydre nous avons réussi la protection de l'α-Tfm-aminoalcool **18** par un groupe *N*-tosyle (Schéma 34). L'analyse du brut réactionnel par RMN ¹H montre bien la formation du produit **19** souhaité. Après purification, le rendement global de cette synthèse est de 87%.

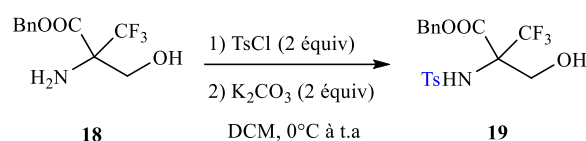


Schéma 34

Trois constatations peuvent être faites à partir de cette réaction:

- Les aminoacides trifluorométhylés possèdent une réactivité différente par rapport aux analogues non fluorés. En effet, les essais de protection de la fonction amine ou de la fonction acide de l'α-Tfm-Sérine, et notamment l'échec de l'obtention sélective d'un seul composé, ont révélé la faible réactivité de sa fonction amine.
- Il est très encourageant de réussir la protection des fonctions *N*- et *C*-terminales de l'α-Tfm-Sérine.

❖ Synthèse d'aziridine-2-carboxylates

Rappelons que l'objectif de cette section consiste à préparer de nouvelles aziridine-2-carboxylates trifluorométhylées. Plusieurs méthodologies de synthèse ont été envisagées.

Dans un premier essai nous avons choisi d'effectuer notre synthèse dans les conditions de la réaction de Mitsunobu, puisque cette méthode constitue un moyen pratique pour cycliser dans des conditions douces les aminoalcools,⁶³ et ceci en faisant réagir le *N*-tosyl aminoalcool **19** avec 1.1 équivalents de triphénylphosphine et 1.1 équivalents de DIAD dans le THF.

Un contrôle de la réaction par RMN ¹⁹F, nous a permis de constater que la réaction n'évolue pas vers la formation de l'aziridine souhaitée mais plutôt vers la dégradation du produit de départ. Un deuxième essai, utilisant le même protocole à partir du composé **17** n'a pas non plus conduit au produit souhaité (Schéma 35). Les deux méthodes décrites précédemment ont échoué bien

que nous ayons diversifié la nature des substituants portés par l'atome d'azote de l'aminoalcool de départ. En effet, dans la première tentative l'atome d'azote est porteur d'un groupe activant (tosyle) tandis que dans la deuxième il est porteur d'un groupe désactivant (benzyle).

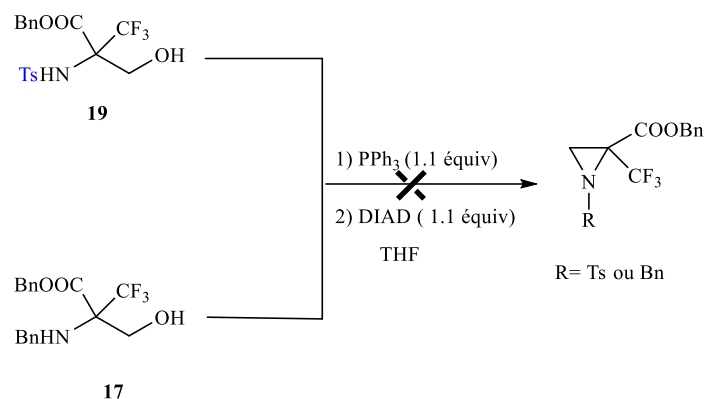


Schéma 35

Face à ce manque de réactivité observée et parallèlement à nos tentatives pour synthétiser des aziridines carboxylates à partir des aminoalcools, nous avons testé une autre méthode rapide et efficace décrite par Zhang *et coll.*^{51c} Nous avons essayé d'activer la fonction alcool et de protéger la fonction amine de l' α -Tfm aminoalcool **18** en utilisant 4.0 équivalents de carbonate de potassium, 2.5 équivalents de chlorure de tosyle et une quantité catalytique de diméthylaminoapiridine par irradiation aux micro-ondes. Malheureusement, cette réaction n'a pas conduit au produit souhaité et nous avons observé encore une fois la dégradation du produit de départ (Schéma 36).

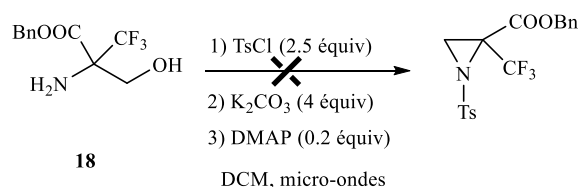


Schéma 36

Partant de toutes ces données, nous avons pensé qu'il serait plus judicieux dans notre cas de travailler avec les aminoalcools *N*-protégés **17** comme substrats de départ afin de s'affranchir de la faible nucléophilie de l'atome d'azote.

Afin de prospecter davantage sa réactivité, un nouvel essai a été réalisé sur l' α -Tfm-*N*-benzyl aminoalcool **17** en se basant sur le travail décrit par Besbes *et coll.*⁵⁷ se rapportant sur la synthèse des aziridines non fluorées. Ainsi, nous avons tenté de transformer la fonction alcool

des composés (**R**)-**17** et (**S**)-**17** en mésylate, dans une première étape afin de les cycliser par la suite.

Un essai a été réalisé sur l'aminoalcool (**R**)-**17** en l'opposant à 2.0 équivalents de chlorure de mésyle en présence de 4.0 équivalents de triéthylamine dans le dichlorométhane à 0°C. Après épuisement du produit de départ, le contrôle de la réaction par RMN de ^{19}F nous a permis de remarquer la présence d'un nouveau produit qui s'est avéré être le composé *O*-mésylé attendu. D'après les résultats de la littérature, nous nous attendions à obtenir une aziridine, mais les analyses spectrales ont prouvé qu'il s'agit du composé (**R**)-**20**, isolé avec un bon rendement (Schéma 37). Ce résultat est probablement dû à la faible nucléophilie de l'azote désactivé bien évidemment, par la présence du groupe trifluorométhyle.

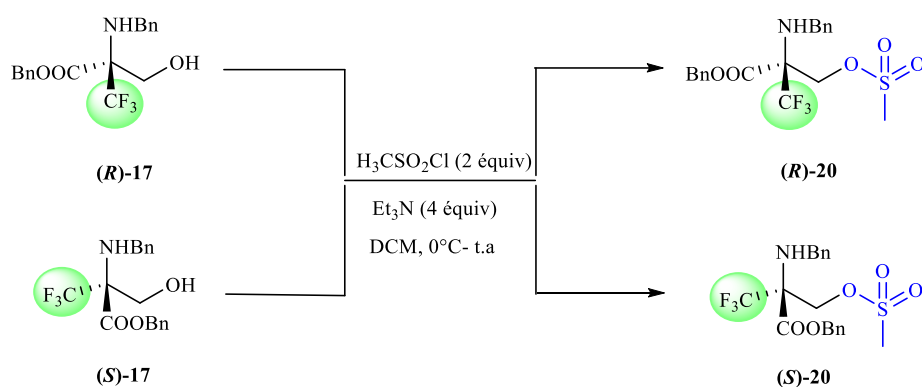


Schéma 37

Dans l'étape suivante, nous nous sommes intéressés à la cyclisation des composés **20** en aziridines correspondantes. Pour ce faire, nous avons fait appel à la méthode préalablement appliquée dans la première stratégie pour synthétiser les aziridines souhaitées connaissant son efficacité et sa rapidité. Nous avons mis en présence du produit (**R**)-**20**, 5 équivalents de benzyldiamine dans l'acétonitrile. La réaction a été activée par des irradiations micro-ondes et l'aziridine attendue a été isolée avec un rendement de 42% au bout de 15 minutes sans observer d'autres produits secondaires indésirables (Schéma 38).

Vu l'efficacité de la synthèse par micro-ondes, il semblerait nécessaire de l'utiliser dans notre cas vu la faible réactivité des molécules sur lesquelles on travaille.

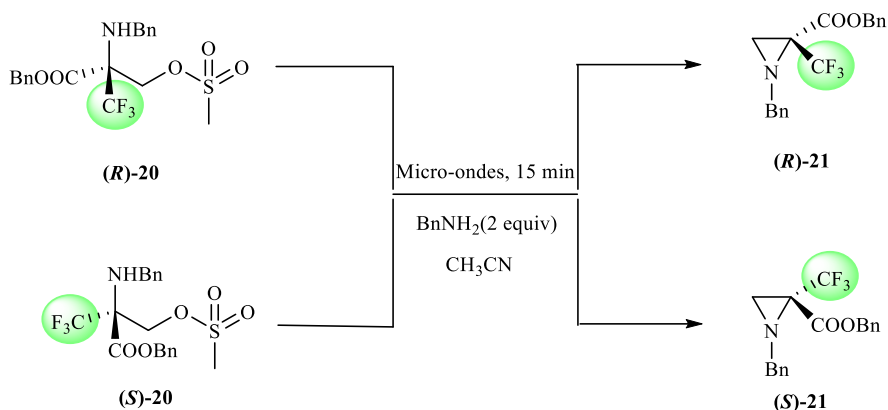


Schéma 38

Les conditions réactionnelles ont ensuite été optimisées dans le but de diminuer les quantités de la BnNH₂ employées. Ainsi, l'utilisation de 2.0 équivalents de BnNH₂ dans l'acétonitrile sous irradiations micro-ondes pendant un quart d'heure, permet d'obtenir l'aziridine **(R)-21** avec de bons rendements (Tableau 4).

Entrée	Nombre d'équivalents de BnNH ₂	Temps de réaction	Solvants	Rendement
1	5 équivalents	15 min	CH ₃ CN	21 (42%)
2	3 équivalents	15 min	CH ₃ CN	21 (78%)
3	2 équivalents	15 min	CH ₃ CN	21 (79%)

Tableau 4: Optimisation des conditions opératoires de la réaction de cyclisation des composés 19

La mise au point de la synthèse des aziridine-2-carboxylates **21-(R)** et **21-(S)** a permis de faire quelques constatations:

- Les essais de cyclisation directe des aminoalcools **17** ont échoués à cause de la faible réactivité ces derniers.
- La formation d'un composé *O*, *N*-dimésylé à partir des aminoalcools n'est pas observée, probablement, à cause de la disposition spatiale du groupe benzyle et la présence du groupe CF₃ empêchant ainsi sa formation.
- La structure de l' α -Tfm aziridine **21** est très originale. Le seul problème qui se pose est que les deux groupes protecteurs de cette dernière ne sont pas orthogonaux.

- Des essais de saponifications dans des conditions basiques (KOH, NaOH) ont été testés sur ces composés, mais malheureusement, ils ont échoués.
- L'hydrogénolyse de l'acide **21** catalysée par le Pd/C n'a malheureusement pas permis non plus d'obtenir l'acide cible complètement déprotégé.

IV.2.3. Troisième voie de synthèse d'aziridine-2-carboxyliques (Voie C)

La stratégie de synthèse décrite précédemment n'est pas pleinement satisfaisante puisque les deux groupes protecteurs benzyles et ne sont pas orthogonaux. C'est la raison pour laquelle nous avons proposé une troisième stratégie qui s'effectue selon la séquence activation-Strecker-substitution.

Notre laboratoire dispose d'une stratégie élégante et simple d'accès à un mélange de morpholinones intermédiaires résultat d'une cyclisation sélective d' α -aminonitriles diastéréoisomères dans des conditions acides. Ces morpholinones peuvent ensuite être, séparées par chromatographie, permettant l'obtention respectivement des acides (*R*) et (*S*)- α -Tfm-Aspartique, par hydrolyse acide (Schéma 39).

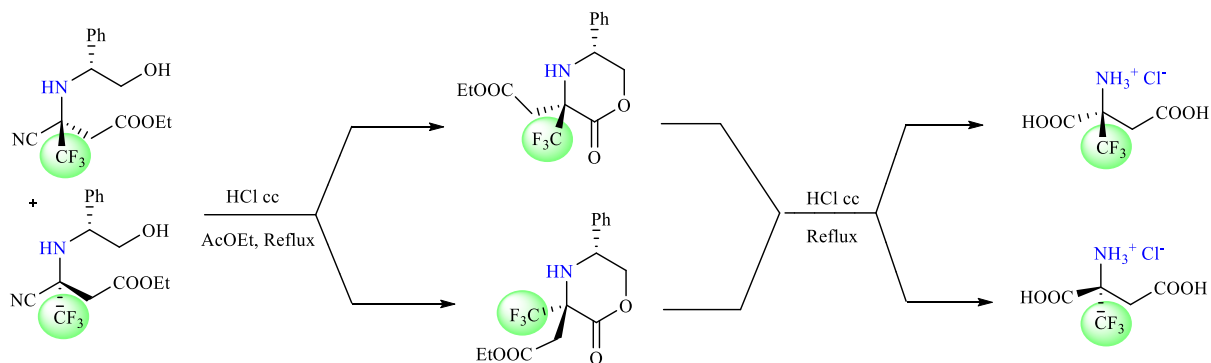


Schéma 39

Il nous a paru plausible de tester une autre voie de synthèse des α -Tfm aminoacides de type aziridiniques à partir de cette méthode mise au point dans notre laboratoire depuis 2011.⁵⁴

❖ Synthèse de (*R*) et (*S*)- α -aminonitriles

Pour accéder à de nouveaux α -aminonitriles nous avons essayé d'appliquer la réaction de Strecker sur l'oxazolidine *O*-méthylée. Le seul souci que présente cette méthode est que le groupe méthyle pourrait être substitué par un nitrile puisque la réaction de Strecker néces-

site l'utilisation d'au moins de deux équivalents de TMSCN et que le groupe OM_s est connu comme étant un bon nucléofuge.

Cette réaction a été réalisée en faisant réagir à basse température (0°C), le dérivé mésylé **12** avec le TMSCN en présence de BF₃.OEt₂. La présence d'un acide de Lewis est nécessaire dans tous les cas facilitant l'addition du nucléophile qui aura eu lieu sur un ion iminium généré *in situ*.

La réaction a conduit au composé d'ouverture de l'oxazolidine **12** sans que le mésylate ne soit substitué par le nitrile ni ne subisse l'attaque intramoléculaire de l'alcool. Les aminonitriles obtenus se présentent sous la forme d'un mélange de deux diastéréoisomères (70:30) avec un rendement global de 92%. Les deux diastéréoisomères sont séparés par chromatographie sur gel de silice. Ce résultat est intéressant puisqu'elle génère des α-aminonitriles hautement fonctionnalisés (Schéma 40). Il serait donc très intéressant de valoriser ce genre de molécules et d'examiner leur réactivité pour accéder à des structures hétérocycliques diverses.

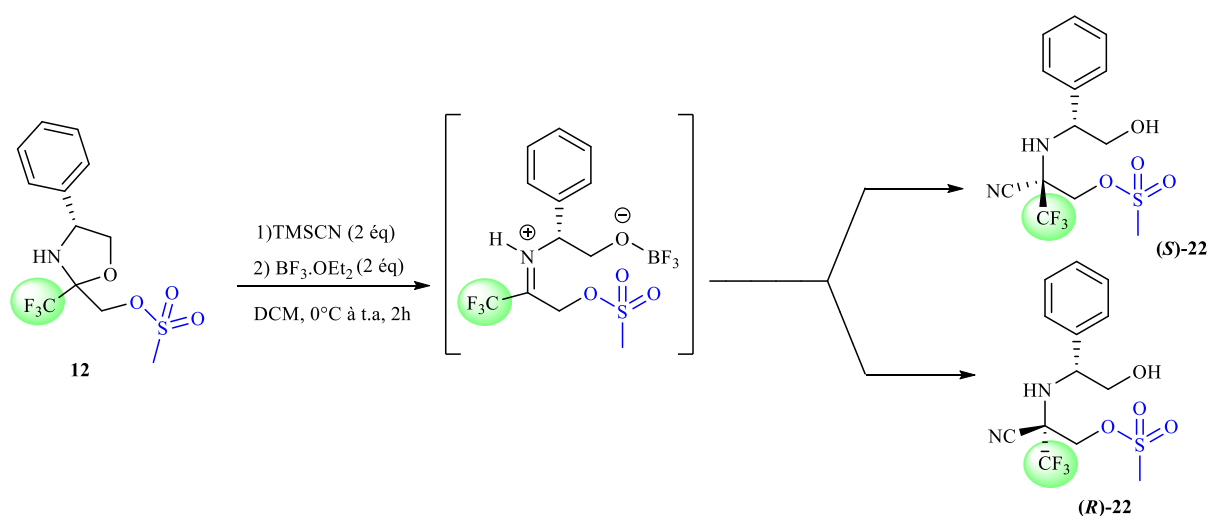


Schéma 40

❖ Etude de la réactivité des α-aminonitriles en milieu acide

Rappelons que dans cette section notre travail consiste à préparer de nouveaux aminonitriles susceptibles de s'intracycliser en aziridines correspondantes. En se basant sur la stratégie décrite par notre laboratoire, nous envisageons, dans une première étape, de préparer une morpholinone en faisant réagir le diastéréoisomère (*R*)-**22** dans 2.7 équivalents d'acide chlorhydrique dans l'acétate d'éthyle. Après une nuit de reflux, un contrôle de la réaction nous a permis de constater qu'elle évolue vers la formation d'un nouveau produit instable qui se dégrade

en plusieurs autres composés. Un contrôle par RMN ^{19}F , effectué ultérieurement, montre l'existence de plusieurs signaux sur le spectre. Toutes ces constatations prouvent que notre produit vient de se dégrader à la fin de la réaction à cause probablement de l'instabilité du composé *O*-mésylé en présence d'acides forts.

De nouveau, Nous avons lancé une autre synthèse en choisissant l'acide *para*-toluène sulfonique comme catalyseur. La réaction n'a pas été concluante: plusieurs sous-produits, résultants de la décomposition de l'aminonitrile ont été formés (Tableau 5).

Entrée	Les acides	Valeur de Pka	Solvants	Temps de réaction	Observations
1	Acide chlorhydrique (2,7 équiv)	-7,0	AcOEt, Reflux	18 heures	Dégradation du produit de départ
2	APTS (0,2 équiv)	-6,5	Toluène, Reflux	18 heures	Dégradations du produit de départ
3	Acide acétique (14 équiv)	4,75	Sans solvant 80°C	4 heures	Composé 23 accompagné de sous produit

Tableau 5: Optimisation des conditions opératoires

Devant cet échec, nous avons pensé travailler dans un milieu moins acide. Pour ce faire, un dernier essai a été mené dans l'acide acétique pendant 4 heures de chauffage à 80°C. Par CCM, nous avons remarqué que notre produit de départ est totalement consommé et qu'il y a apparition de deux nouveaux composés facilement séparables par chromatographie sur gel de silice. La purification et l'analyse spectroscopique de chacun de ces produits ont montré qu'il s'agit d'une aziridine acétylée (**S**)-23 accompagnée d'un produit secondaire. De plus, l'aziridine souhaitée a été isolée avec un rendement de 71% (Schéma 41).

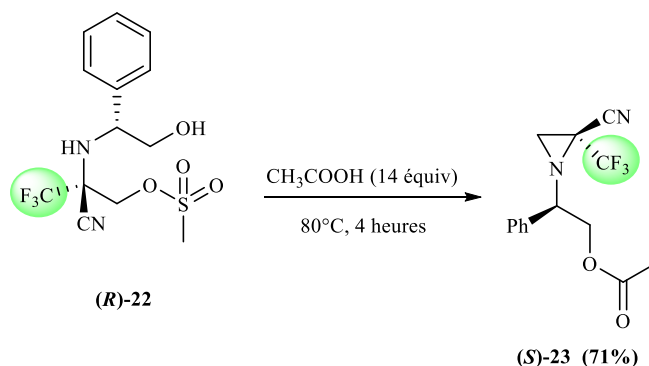


Schéma 41

A la lumière de ces résultats nous pouvons conclure que:

- Nous pouvons conclure que les conditions acides requises pour hydrolyser la fonction nitrile ne sont pas compatibles avec la stabilité du cycle aziridinique.
- La mise au point de la synthèse d'une nouvelle aziridine acétylée **23** est une mise en relief de la réactivité à la fois nucléophile (via l'atome d'azote et l'atome d'oxygène) et électrophile.
- L'obtention de l'aziridine souhaitée suite à un traitement faiblement acide avec CH₃COOH confirme bien notre hypothèse (le groupe mésylate instable dans des conditions fortement acides).
- Suite à cette synthèse nous pouvons conclure que l'atome d'azote adjacent au groupe CF₃ est plus nucléophile que l'atome d'oxygène du groupe hydroxyle libre.
- La formation du produit d'ouverture n'a pas pu être empêchée dans les conditions acides.

❖ Etude de la réactivité des α-aminonitriles en milieu basique

Après avoir examiné la réactivité de l'aminonitrile mésylé en milieu acide, nous proposons dans ce qui suit une étude de la réactivité de ces dérivés en milieu basique.

Il est vrai qu'en milieu acide, nous avons réussi à synthétiser l'aziridine souhaitée directement sans passer par une morpholinone mais accompagné du sous-produit. En outre, nous avons rencontré des difficultés pour enlever la totalité d'acide acétique du milieu réactionnel. Pour résoudre ce problème, nous pensons qu'il est judicieux de travailler avec une base moyennement forte telle que la triéthylamine pour pouvoir synthétiser l'aziridine souhaitée.

Nous avons exposé dans un premier temps le composé **(S)-22** à 4.0 équivalents de triéthylamine dans l'acétonitrile. Un contrôle par RMN ¹⁹F effectué chaque deux heures, a montré la formation lente d'un seul nouveau composé. Ce dernier a été identifié par RMN unidimensionnelle (¹H, ¹⁹F, ¹³C) et montre qu'il s'agit de la lactone comportant le motif aziridine **(R)-24**. En opérant de la même manière avec le diastéréoisomère **(R)-22**, la réaction a conduit sélectivement à la formation d'une aziridine trifluorométhylée **(S)-25** (Schéma 42). Les deux composés ont été synthétisés respectivement avec de bons rendements de 72% et 91%. La formation de la lactone **(R)-24** démontre bien la différence de conformation des deux diastéréoisomères **(R)-22** et **(S)-22**.

✚ Assignation par diffractions aux rayons X

Nous avons réussi à isoler la lactone (***R***)-**24** sous forme de cristaux blancs. L'analyse de ces cristaux par diffraction aux rayons X a montré qu'il s'agit d'un composé de configuration (*R*, *R*) (Figure 17). Les données cristallographiques sont regroupées dans le tableau 6.

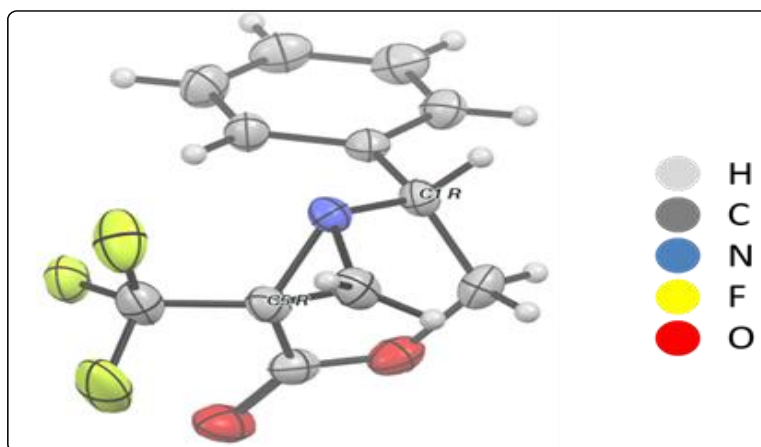


Figure 16: Cliché de diffraction par rayon X de la lactone (*R*)-24

Données Cristallographiques	
Masse molaire	257,2 g.mol ⁻¹
Température	293 K
Volume	1127.32 (9) Å ³
Coefficient d'absorption	$\mu = 0.136 \text{ mm}^{-1}$
Système cristallin	Orthorhombique avec $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
Paramètre de la maille	$a = 6.1073 (3) \text{ Å}$, $b = 8.7390 (4) \text{ Å}$ $c = 21.1275 (10) \text{ Å}$
Densité calculée	1.515 g. cm ⁻³
Z	4 motifs formulaires par maille
Longueur d'onde	0.71073 Å

Tableau 6: Données cristallographique de la lactone (*R*)-24

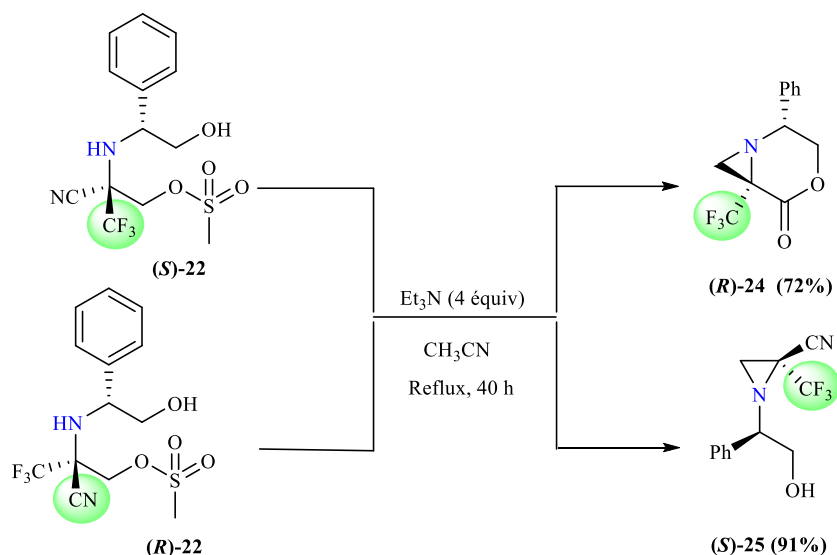


Schéma 42

❖ Synthèse d'aziridine carboxylique

Bien qu'il existe dans la littérature de nombreuses méthodes de synthèses pour transformer la fonction nitrile en acide carboxylique, rien de semblable n'est décrit sur des cyano aziridines trifluorométhylées.

En choisissant l'hydroxyde de lithium comme base pour réaliser cette transformation, un essai prometteur a été tenté. En effet, en soumettant l'aziridine **25** à 2.0 équivalents de LiOH dans un mélange THF/ H_2O (1/1), nous avons obtenu le produit solide **26** après avoir neutralisé le milieu réactionnel en présence d'une solution aqueuse de HCl 1N. La réaction étant lente, nous avons effectué un autre essai avec un excès de base dans le but de réduire le temps de la réaction. Cependant, nous avons obtenu l'aziridine carboxylique avec un bon rendement mais avec un temps de réaction presque identique (Schéma 43).

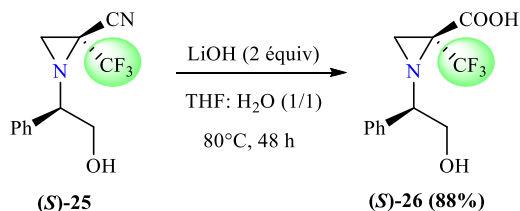


Schéma 43

La troisième stratégie semble très efficace pour la synthèse de l'aziridine carboxylique. En effet une application pertinente de cette aziridine carboxylique en tant qu'unité pseud-

peptidique utile en chimie des peptides et susceptible de présenter un profil pharmacologique intéressant, fera l'objet de la dernière section de ce travail.

IV.2.4. Stratégie d'incorporation de l' α -Tfm-aziridine au sein d'un aminoacide

❖ Essais de synthèse de l'ester *tert*-butylique de l' α -Tfm-aziridine

Avant d'entamer les couplages peptidiques, nous avons pensé effectuer une protection sélective de la fonction acide carboxylique de l' α -Tfm aziridine (**S**)-**26**, en préparant son ester *tert*-butylique. Un essai d'estérification a été réalisé en utilisant le bromure de *tert*-butyle comme agent alkylant et le K_2CO_3 comme base dans l'acétonitrile à 50°C pendant 10 heures en présence du TEBAC. Le chlorure de triéthylbenzylammonium est, d'après la bibliographie, utilisé habituellement pour ce type de réaction d'estérification. Son intérêt est de former une paire d'ions plus lâche qu'un sel de potassium pour faciliter ensuite l'attaque nucléophile du carboxylate sur l'ion *tert*-butyle très encombré. A la fin de la réaction, un contrôle par RMN 1H a montré l'existence d'un nouveau produit. Malheureusement, il s'agit du *N-tert*-butyl acétamide provenant de l'addition du CH_3CN sur *t*BuBr en milieu basique.

Vu ce manque de réactivité, nous avons décidé d'effectuer un autre essai en remplaçant l'acétonitrile par le THF. Un nouveau composé fluoré a été isolé puis caractérisé par la RMN unidimensionnelle. Il s'agit d'un composé bromé ouvert (**S**)-**27** résultant de l'ouverture nucléophile de l'aziridine par l'ion bromure (Schéma 44).

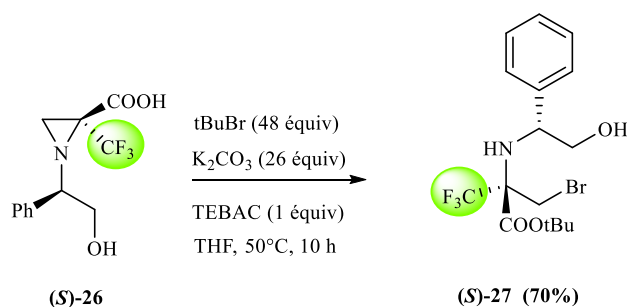


Schéma 44

Cet échec, plus au moins attendu pour estérifier l'acide **26** nous a amené à tester d'autres méthodes qui pourraient être utiles pour obtenir l' α -Tfm-aminoacide dérivée de l'aziridine désirée.

❖ Essai de clivage de la chaîne phénylglycinol de l' α -Tfm-aziridine

Le clivage de la chaîne phénylglycinol nécessite une hydrogénolyse de l'acide **26** sous 5 bars d'hydrogène à l'aide de Pd(OH)₂ (10%) dans le méthanol à température ambiante pendant 96 heures. Le palladium a été filtré et le filtrat a été traité par une solution aqueuse de HCl 1N. Le composé **28** obtenu a été isolé avec un rendement de 29%. Après avoir analysé par spectroscopie de masse notre brut réactionnel, nous avons déduit que le produit synthétisé est le résultat d'une ouverture régiosélective de l'aziridine par l'ion chlorure Cl⁻ après coupure de la chaîne phénylglycinol. Lors de cette synthèse nous avons réussi à couper la chaîne phénylglycinol, mais il était difficile de récupérer le composé cyclique après traitement acide (Schéma 45).

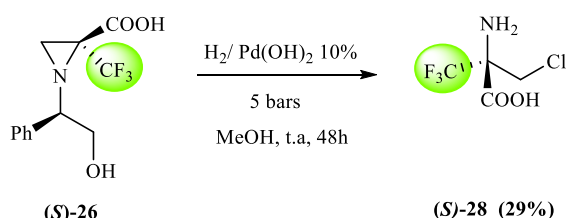


Schéma 45

A la vue de l'étude de la réactivité de l' α -Tfm aziridine carboxylique, quelques constatations sont mises en évidences:

- L'aziridine carboxylique trifluorométhylée est particulièrement sensible aux milieux acides pour conduire aux produits d'ouverture.
- La facilité de leur préparation ainsi que leur aptitude à réagir avec divers nucléophiles rendent ces petits cycles utiles pour le développement de nouvelles stratégies de synthèse conduisant à des dérivés multifonctionnels diversement substitués
- Il a été difficile, pour ne pas dire impossible, d'isoler l' α -Tfm-aminoacide dérivé de l'aziridine vu l'instabilité de ce dernier en milieu acide.
- Il est également intéressant d'évaluer la réactivité de l'aziridine porteuse d'une chaîne phénylglycinol sur l'atome d'azote dans des couplages peptidiques.

❖ Couplage de l' α -Tfm-aziridine

Compte tenu des difficultés rencontrées pour isoler les acides carboxyliques α -Tfm-aziridiniques énantiopure convenablement protégés pour la synthèse peptidique, nous avons alors envisagés d'effectuer un couplage peptidique en position C-terminale de **(S)-26** suivi d'une hydrogénolyse de la chaîne (R)-phénylglycinol.

Un premier essai a été réalisé dans les conditions classiques de couplage, en faisant réagir l'aziridine en question avec 1.1 équivalents de l'acide aminé HCl.Phe(OtBu) commercialement disponible et 1.5 équivalents de DIPEA dans du DMF. Le mode d'activation à l'aide du système HOBt/EDC a été envisagé dans ce premier essai. Après 3 heures d'agitation, un suivi par RMN effectué montre la présence du produit de départ et l'absence d'un nouveau composé. En prolongeant le temps de réaction, nous n'avons pas pu coupler la phénylalanine avec l'aziridine (Schéma 46)

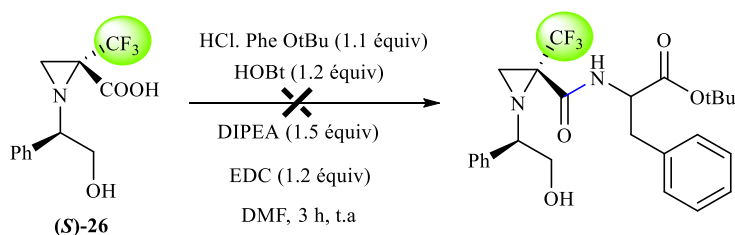


Schéma 46

Nous avons repris cette même réaction avec l'alanine *tert*-butylester HCl.Ala(OtBu) comme acide aminé. Cependant, en travaillant dans les mêmes conditions que précédemment, la réaction n'a pas évolué et nous n'avons pas pu convertir l' α -Tfm aziridine en dipeptide même en augmentant le nombre d'équivalents du système d'activation et de l'acide aminé naturel.

Cet échec peut être expliqué par la gêne stérique exercée aussi bien par le groupe trifluorométhyle en position α que par la chaîne phénylglycinol portée par l'atome d'azote, empêchant ainsi le rapprochement entre la fonction acide carboxylique et la fonction amine. Il nous a semblé aussi que le système d'activation employé pour cette réaction est inefficace.

Pour contourner ce problème, il nous a paru utile de changer le mode d'activation utilisé. En effet un autre type d'ester activé a alors été synthétisé à l'aide du HATU. Malheureusement, aucun résultat significatif n'a été enregistré quel que soit le temps ou la température réactionnelle choisis (Schéma 47).

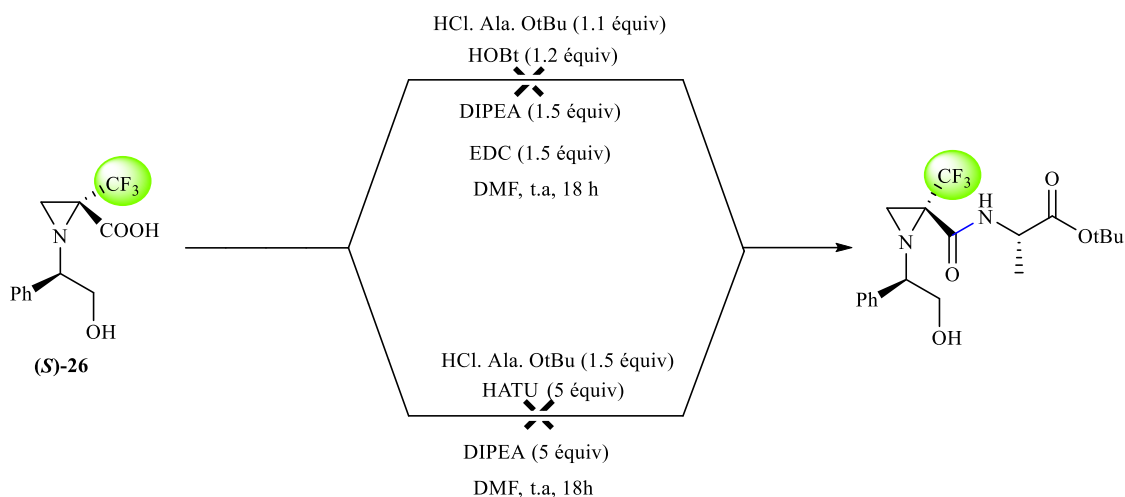


Schéma 47

Enfin, une méthode d'activation particulièrement efficace pour le couplage de la position C-terminale des aminoacides α -trifluorométhylés utilisant les anhydrides mixtes a été testée.⁶⁷ Nous avons choisi de travailler avec l'anhydride phosphonique mixte BOP-Cl chlorure de bis(2-oxo-3-oxazolidinyl) phosphorodiamidique.

Ainsi, un nouvel essai a été entrepris avec cet agent de couplage, pour pouvoir amidifier la fonction acide carboxylique. Nous avons mis en contact avec l'aziridine **26**, 2 équivalents de HCl.Ala(OtBu), 2 équivalents de triéthylamine et 2 équivalents de BOP-Cl dans le THF pendant une nuit d'agitation. Un prélèvement réalisé et directement analysé par RMN ¹⁹F montre la conversion du produit de départ en un autre nouveau composé fluoré.

Après analyse, nous avons obtenu le dipeptide attendu (**S**)-**29** avec un rendement de 80% (Schéma 48). Effectivement, le couplage de la fonction acide de l' α -Tfm-aziridine en solution a montré que la réactivité de cette fonction est fortement activée par la présence de cet anhydride mixte.

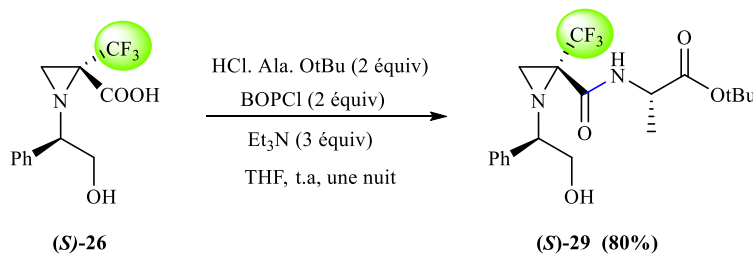


Schéma 48

❖ Clivage de la chaîne phénylglycinol du dipeptide

En général, le clivage des groupes protecteurs benzyle est effectué par une hydrogénolyse palladocatalysée. Pour réussir le clivage de la chaîne phénylglycinol du dipeptide **(S)-29**, nous avons appliqué la même méthode que celle utilisée pour le groupe benzyle. Le dipeptide protégé est hydrogénolysé sous 5 bars d'hydrogène dans le méthanol en présence de Pd(OH)₂ pour conduire au dipeptide déprotégé **(S)-30** avec un rendement global de 51% après purification (Schéma 49).

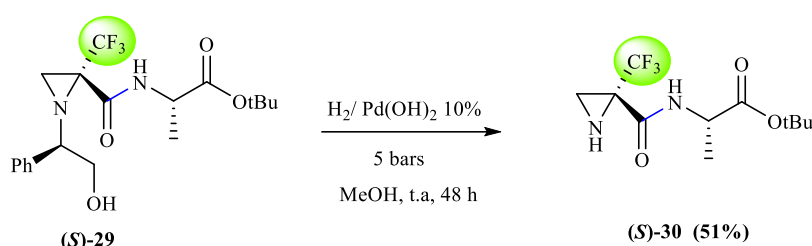


Schéma 49

V. Conclusion

Au cours de ce chapitre, nous avons réalisé trois voies de synthèse différentes de nouvelles aziridine-2-carboxylates. En effet, seule la troisième stratégie adoptée nous a permis de synthétiser le nouvel aminoacide aziridinique trifluorométhylé souhaité.

Une application intéressante de cette aziridine carboxylique en tant qu'unité pseudopeptidique utile en chimie des peptides, a été envisagée. Nous avons montré aussi que le déroulement de la réaction de couplage dans de bonnes conditions nécessite l'utilisation du chlorure de bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphorodiamidique. La débenzylation de la chaîne phénylglycinol porté par l'atome d'azote du motif aziridinique permet d'accéder au dipeptide cible.

Liste de références

- 1- Moissan, H., *C. R. Acad. Sc.*, **1886**, 103, 202.
- 2- Tressaud, A., *Advances in Fluorine Science.*, Elsevier-Amsterdam, **2006**.
- 3- (a) Uneyama, K., *Organofluorine chemistry*; Blackwell Publishing Ltd.; Oxford, **2006**. (b) Chambers, R., *Fluorine in organic chemistry*; Blackwell Publishing Ltd.; Oxford, **2004**. (c) Mikami, K.; Itoh, Y.; Yamanaka, M., *Chem. Rev.*, **2004**, 104, 1-16. (d) Bégué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D.; *Chimie bioorganique et médicinale du fluor*; CNRS Editions, Paris, **2005**. (e) Pauling, L.; *The Nature of the Chemical Bond and the Structure of Molecules and Crystals: An Introduction to Modern Structural Chemistry*; Cornell University Press; Ithaca, NY, **1939**. (f) Smart, B.E., *J. Fluorine Chem.*, **2001**, 109, 3-11.
- 4- Schlosser, M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 110, 1496-1513
- 5- (a) Biffinger, J. C.; Woo Kim, W.; Di Magno, S. G., *Chem. Bio. Chem.*, **2004**, 5, 622-627. (b) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V., *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, 37, 320-330.
- 6- Halgreen, T., *J. Comp. Chem.*, **1996**, 17, 490-519.
- 7- Nakajima, K. T.; Tressaud, A.; Zmeva, B., Elsevier, **2000**. "Advanced inorganic Fluorides: Synthesis, Characterization and applications"
- 8- Fried, J.; Sabo, E. F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, 76, 1455.
- 9- (a) Greene, A. E.; Guenard, D.; Guéritte-Voegelein, F.; Potier, P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 5917. (b) Wani, M. C.; Taylor, H. L.; Wall, M. E.; Coggon, P.; McPhail, A. T., *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 2325.
- 10- (a) Abouabdellah, A.; Bégué, J. P.; Bonnet-Delpon, D.; Truong Thi Thanh, N., *Synlett*, **1996**, 399. (b) Abouabdellah, A.; Bégué, J. P.; Bonnet-Delpon, D.; Truong Thi Thanh, N., *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 8826. (c) Ojima, I.; Slater, J. C.; Pera, P.; Veith, J. M.; Abouabdellah A.; Bégué J. P., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1997**, 7, 133.
- 11- (a) J.-P. Bégué.; D. Bonnet-Delpon., *ChemMedChem.*, **2006**, 5, 608. (b) J.-P. Bégué.; D. Bonnet-Delpon., *Drugs of the future.*, **2005**, 30, 509.
- 12- El-Sharkawi, S.; Yusuf, Z.; Pihie, A. H. L.; A.M. Ali., *Boll. Chim. Farm.*, **1996**, 135, 35-40.
- 13- (a) Mosaddik, M. A.; Haque, M. E., *Phytother. Res.*, **2003**, 17, 1155-1157. (b) Kabir, K. E.; Khan, A. R.; Mosaddik, M. A., *J. Appl. Ent.*, **2003**, 127, 112-115. (c) Jewers, J. R.; Davies, J.

- B.; Dougan, J.; Manchanda, A. H.; Blunden, G.; Kui, A.; Wetchaiman, S., *Phytochemistry*, **1972**, 11, 2025.
- 14- (a) Mosaddik, M. A.; Hauque, M. E.; Rashid, M. A., *Biochem. Syst. Ecol.*, **2000**, 28, 1039.
(c) Tanaka, S.; Yoichi, S.; Ao, L.; Matumoto, M.; Morimoto, K.; Akimoto, N.; Honda, G.; Tabata, M.; Oshima, T.; Masuda, T.; Zaini bin Asmawi, M.; Ismail, Z.; Yusof, S. M.; Din, L. B.; Said, I. M., *Phytother. Res.*, **2001**, 15, 681-686.
- 15- Cao, S.-G.; Wu, X.-H.; Sim, K.-Y.; Tan, B.K.H.; Pereira, J.T.; Goh, S.-H., *Tetrahedron*, **1998**, 54, 2143-2148.
- 16- Dumitrescu, L.; Huong, D. T. M.; Hung, N. V.; Crousse, B.; Bonnet-Delpon, D., *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, 45, 3213-3218.
- 17- (a) Kirk, K. L., *Biochemistry of halogenated organic compounds*, Vol 9 N, Plenum, N.Y., **1991**, 127-150. (b) Barrett, J. E.; Malby, D. A.; Santi, D.V.; Schultz, P. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 449.
- 18- Matsumura, Y.; Fuji, H.; Nakayama, T.; Morizawa, Y.; Yasuda, A., *J. Fluorine Chem.*, **1992**, 57, 203.
- 19- *Drugs of the future*, **2005**, 30, 1205.
- 20- Pierce, M. E.; Parsons, R. L.; Radesca, L. A.; Lo, Y. S.; Silverman, S.; Moore, J. R.; Islam, O.; Nguyen, D.; Corley, E.G., *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 8536.
- 21- Scellhammer, P., *Exp. Opin. Invest. Drugs*, **1999**, 8, 849.
- 22- Stevenson, R.; Kerr, F. W.; Anthony, R.; Brazier, E. J.; Hogan, P. J.; David, D. D. P., (Astra-Zeneca) PCT Int. Appl., 2002032922, **2002** (*Chem. Abstr.* 136, 340869).
- 23- Black, D. M.; Bakker-Akrema, R. G.; Nawrocki, J. W., *Arch. Intern. Med.*, **1998**, 158, 577-584.
- 24- (a) Kosoglou, T.; Statkevich, P.; Johnson-Levonas, A. O.; Paolini, J. F.; Bergman, A. J.; Alton, K. B., *Clin Pharmacokinet.*, **2005**, 44, 467-494. (b) Davidson, M. H.; Ballantyne, C. M.; Kerzner, B and al., *Int. J. Clin. Pract.*, **2004**, 58, 746-55.
- 25- Genovese, A.; Spadaro, G., Highlights in carditivascular effects of histamine and Hi-receptor antagonists., *Allergy*, **1997**, 52, 67-78.
- 26- Murai, T.; Maejima, I. M.; Sanai, K.; Osada, E., *Arzn.-Forsch.*, **1984**, 34, 1633.
- 27- Ohnmacht, C. J.; Patel, A. R.; Lutz, R. E., *J. Med Chem.*, **1971**, 14, 926.
- 28- Koksche, B.; Sewald, N.; Hofmann, H.-J.; Burger, K.; Jakubke, H.-D., *J. Pept. Sci.*, **1997**, 3, 157-167.

- 29- Ishida: Cho, J.; Sawaki, K.; Hanashima, S.; Yamaguchi, Y.; Shiro, M.; Saigo, K.; Ishida, Y., *ChemComm.*, **2014**, 50, 9855-9858.
- 30- Tang, Y.; Ghirlanda, G.; Vaidehi, N.; Kua, J.; Mainz, D. T.; Goddard III, W. A.; DeGrado, W. F.; Tirrell, D. A., *Biochemistry.*, **2001**, 40, 2790-2796.
- 31- Gottler, L. M.; de la Salud-Bea, R.; Marsh, E. N. G., *Biochemistry.*, **2008**, 47, 4484-4490.
- 32- (a) Devillers, E.; Pytkowicz, J.; Chelain, E.; Brigaud, T., *Amino Acids.*, **2016**, 48,6, 1457-1468. (b) Smits, R.; Cadicamo, C. D.; Burger, K.; Kokschi, B., *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, 37, 1727-1739.
- 33- (a) Aguzzi, A.; O'Connor, T., *Nature Rev. Drug. Discov.*, **2010**, 9, 237-248. (b) Bartolini, M.; Andrisano, V. *ChemBioChem.*, **2010**, 11, 1018-1035.
- 34- Bégué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D.; Crousse, B.; Legros, J., *Chem. Soc. Rev.*, **2005**, 34, 562-572.
- 35- Lebouvier, N.; Laroche, C.; Huguenot, F.; Brigaud, T., *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 2824-2830.
- 36- Chaume, G.; Lensen, N.; Caupène, C.; Brigaud, T., *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 5717-5724.
- 37- Benhaim, C.; Bouchard, L.; Pelletier, G.; Sellstedt, J.; Kristofova, L.; Daigneault, S., *Org. Lett.*, **2010**, 12, 9.
- 38- (a) Burger, K.; Gaa, K., *Chem.-Ztg.*, **1990**, 114, 101-104. (b) Moroni, M.; Kokschi, B.; Osipov, S. N.; Crucianelli, M.; Frigerio, M.; Bravo P.; Burger, K., *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 130-133.
- 39- Sewald, N.; Riede, J.; Bissinger, P.; Burger, K., *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1992**, 1, 267.
- 40- Bravo, P.; Capelli, S.; Meille, S. V.; Viani, F.; Zanda, M., *Tetrahedron: Asymmetry.*, **1994**, 5, 2009-2018.
- 41- Chaume, G.; Van Severen, M. C.; Ricard, L.; Brigaud, T., *J. Fluorine Chem.*, **2008**, 129, 1104-1109.
- 42- Burgat, F.; Amouroux, R., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 5103.
- 43- Katagiri, T.; Katayama, Y.; Taeda, M.; Ohshima, T.; Iguchi, N.; Uneyama, K., *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 9305-9311.
- 44- (a) Katagiri, T.; Ihara, H.; Takahashi, M.; Kashino, S.; Furuhashi, K.; Uneyama, K., *Tetrahedron: Asymmetry.*, **1997**, 8, 2933-2937. (b) Yamauchi, Y.; Kawate, T.; Itahashi, H.; Katagiri, T.; Uneyama, K., *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 6319-6322.

- 45- (a) Osipov, S. N.; Kolomiets, A. F.; Fokin, A. V., *Russ. Chem. Bull.*, **1988**, 37, 122-126; (b) Zeifman, Y. V.; Gambaryan, N. P.; Simonyan, L. A.; Minasyan, R. B.; Knunyants, I. L.; *Zhurn. Obshch. Khim.*, **1967**, 37, 2476-2486; *Russ. J. Gen. Chem.*, **1967**, 37, 2355-2363.
- 46- Rassukana, Y. V.; Bezgubenko, L. V.; Onys'ko, P. P.; Synytsya, A. D., *J. Fluorine Chem.*, **2013**, 148, 14-18.
- 47- Künzi, S. A.; Morandi, B.; Carreira, E. M., *Org. Lett.*, **2012**, 14, 7, 1900-1901.
- 48- Marsini, M. A.; Reeves, J. T.; Desrosiers, J.-N.; Herbage, M. A.; Savoie, J.; Li, Z.; Fandrick, K. R.; Sader, C. A.; McKibben, B.; Gao, D. A.; Cui, J.; Gonnella, N. C.; Lee, H.; Wei, X.; Roschangar, F.; Lu, B. Z.; Senanayake, C. H., *Org. Lett.*, **2015**, 17, 5614-5617.
- 49- Schweitzer-Chaput, B.; Keita, M.; Milcent, T.; Onger, S.; Crousse, B., *Tetrahedron*, **2012**, 68, 7028-7034.
- 50- Colantoni, D.; Fioravanti, S.; Pellacani, L.; Tardella, P. A., *Org. Lett.*, **2004**, 6, 2, 197-200.
- 51- (a) Zwanenburg, B., *Pure Appl. Chem.*, **1999**, 71, 423. (b) Starmans, W. A. J.; Thijis, L.; Zwanenburg, B., *Tetrahedron*, **1998**, 54, 629. (c) Xu, H.; Tian, H.; Zheng, L.; Liu, Q.; Wang, L.; Zhang, S., *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 33, 6267. (d) Baldwin, J. E.; Farthing, C. N.; Russell, A. T.; Schofield, C. J.; Spivey, A. C., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 3761. (e) Nguyen Van, N. T.; De Kimpe, N., *Tetrahedron*, **2000**, 56, 7299-7304. (f) Yadav, J. S., Reddy, B. V. S.; Shesha Rao, M.; Reddy, P. N., *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 5275-5278. (g) Sengupta, S.; Mondal, S., *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 5275-5278. (h) Hashimoto, T.; Nakatsu, H.; Watanabe, S.; Maruoka, K., *Org. Lett.*, **2010**, 12, 1668-1671. (i) Sharma, S. D.; Kanwar, S.; Rajpoot, S., *J. Heterocyclic Chem.*, **2006**, 43. (j) Padmanabha, V. K.; Yiwen, X.; Pan, Y.; Guigen, L., *Org. Bio. Chem.*, **2013**, 11, 3400. (k) Akiyama, T.; Suzuki, T.; Mori, K., *Org. Lett.*, **2009**, 11, 2445-2447. (l) Stankovic, S.; D'hooghe, M.; De Kimpe, N., *Org. Bio. Chem.*, **2010**, 8, 607. (m) Ballereau, S.; Abadie, N. A.; Saffon, N.; Génisson, Y., *Tetrahedron*, **2011**, 67, 2570-2578. (n) De Saint-Fuscien, C.; Tarrade, A.; Dauban, P.; Dodd, R. H., *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 6393-6397. (o) Tranchant, M. J.; Dalla, V.; Jabin, I.; Decroix, B., *Tetrahedron*, **2002**, 58, 8425.
- 52- Lensen, N.; Marais, J.; Brigaud, T., *Org. Lett.*, **2015**, 17, 342-345.
- 53- Simon, J.; Chelain, E.; Brigaud, T., *Org. Lett.*, **2012**, 14, 604-607.
- 54- Simon, J.; Nguyen, T. T.; Chelain, E.; Lensen, N.; Pytkowicz, J.; Chaume, G.; Brigaud, T., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2011**, 22, 309-314.

- 55- Chaume, G.; Van Severen, M.-C.; Ricard, L.; Brigaud, T., *J. Fluorine Chem.*, **2008**, 129, 1104-1109.
- 56- Pytkowicz, J.; Stephany, O.; Marinkovic, S.; Inagaki, S.; Brigaud, T., *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, 8, 4540-4545.
- 57- Kaabi, A.; Ould Elemine, B.; Besbes, R., *Synth. Commun.*, **2011**, 41, 1472-1480.
- 58- (a) Enders, D.; Shilvock, J. P., *Chem. Soc. Rev.*, **2000**, 29, 359-373. (b) Enders, D.; Kirchhoff, J.; Gerdes, P., *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, 63-72. (c) Optaz, T., *Synthesis.*, 2009, 1941-1959. (d) Otto, N.; Optaz, T., *Chem. Eur. J.*, **2014**, 20, 13064-13077.
- 59- Kouznestov, V. V.; Puerto Galvis, C. E., *Tetrahedron Lett.*, **2018**, 74, 773-810.
- 60- Strecker, A., *Ann. Chem. Pharm.*, **1850**, 75, 27.
- 61- Bravo, P.; Viani, F.; Zanda, M.; Soloshonok, V., *Gazz. Chim. Ital.*, **1995**, 125, 149-150.
- 62- Devillers, E.; Pytkowicz, J.; Chelain, E.; Brigaud, T., *Amino Acids.*, **2016**, 48,6, 1457-1468.
- 63- Mitsunobu, O., *Synthesis.*, **1981**, 1.
- 64- (a) Kokschi, B.; Sewald, N.; Hofmann, H.-J.; Burger, K., *J. Pept. Sci.*, **1997**, 3, 157-167. (b) Kokschi, B.; Dahl, C.; Radics, G.; Vocks, A.; Arnold, K.; Arnhold, J.; Sieler, J.; Burger, K., *J. Pept. Sci.*, **2004**, 10, 67-81. (d) Burger, K.; Mutze, K.; Hollweck, W.; Kokschi, B., *Tetrahedron.*, **1998**, 54, 5915-5928.

Experimental part

VI. Experimental part

VI.1. General information

Unless otherwise mentioned, all reagents were purchased from commercial source. All glassware was dried in an oven 90° C prior to use. THF was distilled under nitrogen from sodium/benzophenone prior to use. CH₂Cl₂ was distilled under nitrogen from CaH₂ prior to use. ¹H NMR (400, 00 MHz), ¹³C NMR (100.50 MHz) and ¹⁹F (376.20 MHz) were measured on a JOEL EXC400 spectrometer. Chemical shifts of ¹H NMR were expressed in parts per million downfield from tetramethylsilane (δ=0) in CDCl₃ as internal standard (δ=77.0). Chemical shifts of ¹⁹F were expressed in parts per million downfield from C₆F₆ as internal standard (δ=-164.9). Coupling constants are reported in Hertz. Column chromatography was performed on SDS 60A, (40-63 μm.) silica gel, employing mixture of specified solvent as eluent. Thin-layer chromatography (TLC) was performed on Merck silica gel (Merck 60 PF254) plates. Silica TLC plates were visualized under UV light, by a 10% solution of phosphomolybdic acid in ethanol followed by heating. Mass spectra (MS) were obtained by on a GC/MS apparatus HP 5973 MSD with an HP 6890 series GC. Ionization was obtained by electronic impact (EI 70 eV). Infrared spectra (IR) were obtained by Fourier-transformation on BRUCKER TENSOR 27, wavenumbers are given in cm⁻¹. Optical rotations were determined using a JASCO P1010 polarimetry. HRMS analyses were performed on a Joel JMS-GC Mate II and on a waters LCT premier XE, KE 483. Melting Points were measured on a Büchi apparatus and uncorrected.

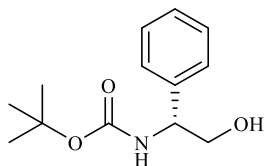
IV.2. General procedures and product descriptions

Path A

Preparation of *N*-tert-butoxycarbonyl-(*R*)-Phenylglycinol 9

To a solution of (*R*)-Phenylglycinol (50.0 g, 365.0 mmol, 1 equiv) in THF (700 mL) at 0°C was added Et₃N (40.55 g, 401.5 mmol, 1.1 equiv) and Boc₂O (87.52 g, 402.0 mmol, 1.1 equiv). The mixture is stirred for 24 h then cooled to 0°C and quenched with H₂O (300 mL) and stirred for 30 min . The aqueous solution was extracted with ethyl acetate (3×400 mL). The combined organic layers were washed with a diluted HCl solution (0.1 M) (2×200 mL) and a saturated NaCl solution (2×200 mL). The organic extracts were dried over MgSO₄ and

concentrated under reduced pressure to give protected (*R*)-phenylglycinol **9**, 78.02 g (90 %). The crude product was used without further purification.



Chemical Formula: $C_{13}H_{19}NO_3$

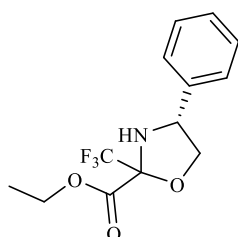
Molecular weight: 237.3

3- *N*-tert-butoxycarbonyl-(*R*)-Phenylglycinol

Yield 90%; White solide, 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.45 (s, 9H), 3.56 (dd, $J=10.9$, 6.4 Hz, 1H), 3.65 (dd, $J=10.9$, 4.4 Hz, 1H), 4.79-4.84 (m, 1H), 5.05 (brs, 1H, NH), 7.02-7.21 (m, 5H). ^{13}C NMR (100.5 MHz, $CDCl_3$): δ 28.4, 57.2, 66.6, 80.0, 126.6, 127.7, 128.7, 140.0, 156.9.

Preparation of α -Trifluoromethylated oxazolidine **10**

To a stirred solution of (*R*)-*N*-Boc-phenylglycinol **9** (30.0 g, 126.0 mmol, 1.0 equiv) in toluene (800 mL) at room temperature, were added pyridinium *p*-toluenesulfonate (4.7 g, 18.9 mmol, 0.15 equiv) and ethyl trifluoropyruvate (18.4 mL, 139.0 mmol, 1.1 equiv). The mixture was stirred for 1 h at room temperature, refluxed with a Dean-Stark apparatus for 5 h, and then cooled to 0 °C with an ice-bath. The resulting mixture was filtered and toluene was evaporated to afford the corresponding oxazolidine (70:30 diastereomeric mixture) **10**. The crude product was used without further purification.



Chemical Formula: $C_{13}H_{14}F_3NO_3$

Molecular weight: 289.3

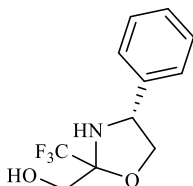
(4*R*)-4-phenyl-2-trifluoromethyl-2-carboxyethyl-1,3-oxazolidine

Yield 90%; Viscous oil, $R_f=0.45$ (90:10 cyclohexane/ethylacetate) IR (neat): 3355, 2986, 2903, 1741, 1459, 1263, 1157 cm^{-1} . 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.39 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 3.52 (d, $J=9.2$ Hz, 1H, NH), 3.76 (t, $J=8.3$, 1H), 4.30 (dq, $J=10.6, 7.1$ Hz, 1H), 4.32 (dq, $J=10.6$ and 7.1 Hz, 1H), 4.36 (t, $J=8.3$, 1H), 4.45 (dt, $J=9.2$ and 8.3 Hz, 1H), 7.34-7.44 (m, 5H). ^{13}C NMR (100.5 MHz,

CDCl₃): δ 13.8, 62.2, 63.6, 74.4, 93.6 (q, $J=32.6$ Hz), 122.7 (q, $J=286.0$ Hz), 126.9, 128.6, 129.0, 136.7, 166.4. ¹⁹F NMR (376.2 MHz, CDCl₃): δ -83.2 (s, 3F, CF₃). MS (EI) m/z 216 (M⁺-CO₂Et) (100), 198, 103 Anal Calc. C, 53.98; H, 4.88; N, 4.84. Found C, 53.77; H, 4.97; N, 4.78.

Preparation of α -Trifluoromethylated oxazolidine **11**

To a 70:30dr mixture of oxazolidine **10** (9.45 g, 32.7 mmol, 1.0 equiv) in methanol (150 mL) under an argon atmosphere at 0°C was added NaBH₄ (1.24g, 32.7 mmol, 1.0 equiv). The reaction was stirred for 1 hour at room temperature, and then quenched with saturated NH₄Cl aqueous solution (100 mL). Methanol was removed under reduced pressure and the corresponding aqueous solution was taken up with ethyl acetate (30 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2×30 mL). The combined organic extracts were washed with brine (20 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. After filtration through a short pad of silica gel, the reduced oxazolidinone **11** was obtained as 7:30 diastereoisomeric mixtures. Precipitation in pentane followed by filtration gave the pure major diastereoisomer **11**_{maj} (5.50 g, 68%) as a white solid and the pure minor diastereoisomer **11**_{min} (2.35 g, 29%) was obtained as a colorless oil after evaporation of the filtrate.



Chemical Formula: C₁₁H₁₂F₃NO₂

Molecular weight: 247.2



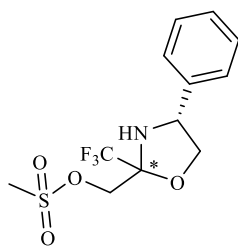
(*4R*)-2-Hydroxymethyl-2-trifluoromethyl-4-phenyl-1,3-oxazolidine

11_{maj}: White solid; mp 156°C; R_f 0.4 (80:20 cyclohexane/ethyl acetate); IR (neat): 3277 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.79 (d, $J=12.1$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J=12.1$ Hz, 1H), 4.42 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 4.61 (dd, $J=7.4$ Hz and 6.6 Hz, 1H), 7.27-7.38 (m, 5H); ¹³C NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 60.5, 62.2, 75.0, 96.5 (q, $J=31.3$ Hz), 124.0 (q, $J=287.2$ Hz), 126.8, 128.5, 129.0, 137.8; ¹⁹F NMR (376.2 MHz, CDCl₃) δ : -84.0 (s, 3F, CF₃). Anal. Calcd for C₁₁H₁₂F₃NO₃ (247.21): C 53.44; H, 4.89; N, 5.67. Found C, 53.44; H, 5.13; N, 5.62.

11_{min}: Colorless oil; $R_f=0.27$ (80:20 cyclohexane/ethyl acetate); $[\alpha]_{21}^D = -36$ (c 1.0, CH₃OH); IR (neat): 3227 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.74 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 3.86 (dd, $J=9.5$ Hz, 8.0 Hz, 1H), 3.91 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 4.44 (dd, $J=8.0$ and 7.3 Hz, 1H), 4.71 (dd, $J=9.5$ Hz and 7.3 Hz, 1H), 7.25-7.50 (m, 5H); ¹³C NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 61.9, 62.0, 76.7, 94.9 (q, $J=29.7$ Hz), 124.0 (q, $J=288.5$ Hz), 126.9, 128.5, 129.1, 139.0; ¹⁹F NMR (376.2 MHz, CDCl₃) δ -83.8 (s). Anal. calcd for C₁₁H₁₂F₃NO₂ (247.21): C, 53.44; H, 4.89; N, 5.67. Found: C, 53.50; H, 4.94; N, 5.62.

Preparation of α -Trifluoromethylated oxazolidine **12**

To a 70:30 dr mixture of oxazolidine hydroxyle **11** (2.009 g, 8.12 mmol, 1.0 equiv) in dichloromethane (20 mL) under an argon atmosphere at 0° C was added Et₃N (3.238 g, 32.0 mmol, 2.0 equiv) and MsCl (1.861 g, 16.0 mmol, 2 equiv). The reaction was stirred for 1 hour at room temperature, and then quenched with water (100 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (2×30 mL). The combined organic extracts were washed with brine (20 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. After filtration through a short pad of silica gel, the *O*-mesylatedoxazolidinone **12** was obtained as 70:30 diastereoisomeric mixtures as a yellow oil in good yield (2.596 g, 98 %).



Chemical Formula: C₁₂H₁₄F₃NO₄S
Molecular weight: 325.3

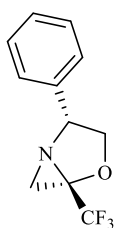


2-(Methylsulfonyl)methyl-2-trifluoromethyl-4-phenyl-1,3-oxazolidine

Compound 12: Yellow oil, $R_f = 0.45$ (70:30 cyclohexane/ethyl acetate); IR (neat): 3300 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.11 (s, 3H), 3.82 (t, $J=8.3$ Hz, 1H), 4.41 (t, $J=8.3$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 4.61 (t, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.45 (m, 5H); ¹³C NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ : 38.0, 62.0, 66.9, 74.8, 94.1 (q, $J=29.7$ Hz), 123.7 (q, $J=288.5$ Hz), 126.9, 128.5, 129.2, 137.2; ¹⁹F NMR (376.2 MHz, CDCl₃) δ : -83.9 (s, 3F, CF₃). HRMS (EI) Calcd for C₁₂H₁₅F₃NO₄S [M+H]⁺ 326.0675, Found 326.0674.

Preparation of bicyclic aziridines

To a solution of *O*-mesylated oxazolidine (**S**)-**12** (0.100 g, 0.307 mmol, 1 equiv) in CH₃CN (10 mL) was added benzylamine (0.067 mL, 0.614 mmol, 2 equiv) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 15 min. Then the mixture was stirred under microwave irradiation (140 W) at 80°C. After 20 min the reaction mixture was washed with saturated brine (20 mL), organic phase was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel chromatography to give 58 mg of (**S**)-**13**.



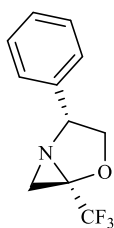
Chemical Formula: C₁₁H₁₀F₃NO
Molecular weight: 229.2



(**2R, 5S**)-2-phenyl-5-trifluoromethyl-4-oxa-1-azabicyclo[3.1.1] hexane

Compound (S)-13: Yield 82%; White solid; mp 48°C; *R_f* 0.36 (80:20 cyclohexane/ethyl acetate); [α]_D²¹ = +58 (c 0.17, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.22 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 2.24 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 3.73 (t, *J*=9.9, 1H), 4.63 (dd, *J*=9.9 and 8.0 Hz, 1H), 4.72 (dd, *J*=9.9 and 8.0 Hz, 1H), 7.30-7.35 (m, 5H); ¹³C NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ : 28.4, 63.8, 69.5, 79.8 (q, *J*=41.2 Hz), 121.1 (q, *J*=274.1), 126.7, 128.0, 128.8, 136.1; ¹⁹F NMR (376.2 MHz, CDCl₃) δ : -79.6 (s).

To a solution of *O*-mesylated oxazolidine (**R**)-**12** (0.121 g, 0.372 mmol, 1 equiv) in CH₃CN (10 mL) was added benzylamine (0.081 mL, 0.743 mmol, 2 equiv) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 15 min. Then the mixture was stirred under microwave irradiation (140 W) at 80°C. After 20 min the reaction mixture was washed with saturated brine (20 mL), organic phase was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel chromatography to give 77 mg of (**R**)-**13**.



Chemical Formula: $C_{11}H_{10}F_3NO$

Molecular weight: 229.2

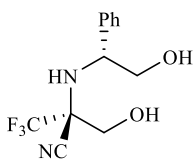
(2*R*, 5*R*)-2-phenyl-5-trifluoromethyl-4-oxa-1-azabicyclo[3.1.1] hexane

Compound (*R*)-13: Yield 91%; Yellow oil; R_f 0.33 (80:20 cyclohexane/ethyl acetate); $[\alpha]_{21}^D = -39.2$ (c 0.08, $CHCl_3$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.31 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 2.40 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 4.25-4.36 (m, 3H), 7.20-7.40 (m, 5H); ^{13}C NMR (100.5 MHz, $CDCl_3$) δ 28.4, 63.8, 69.5, 80.7 (q, $J=41.2$ Hz), 122.3 (q, $J=275.1$ Hz), 126.7, 128.0, 128.8, 136.2; ^{19}F NMR (376.2 MHz, $CDCl_3$) δ -78.9 (s).

Path B

Preparation of α -aminonitrile

To a 70:30 dr mixture of hydroxymethyl oxazolidine **11** (2.00 g, 8.1 mmol, 1 equiv) in dichloromethane (25 mL) at 0°C under an argon atmosphere were successively added TMSCN (1.1 mL, 8.1 mmol, 1 equiv) and $BF_3 \cdot OEt_2$ (1.0 mL, 8.1 mmol, 1 equiv). The corresponding mixture was stirred at room temperature for 30 min and three other additions of TMSCN (0.5 mL, 4 mmol, 0.5 equiv each) were successively achieved in 30 min intervals. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight, poured into a saturated $NaHCO_3$ aqueous solution (100 mL) and stirred vigorously for 1 hour. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (3×20 mL). The combined organic extracts were washed with brine (20 mL), dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (80:20 cyclohexane/ethyl acetate) gave 1.03 g (46%) of a pure fraction of the (*S*)-**14**, 510 mg (23%) of mixture of both diastereoisomer and 630 mg (28%) of a pure fraction of the minor diastereoisomer (*R*)-**14**.

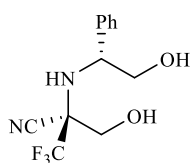


Chemical Formula: $C_{12}H_{13}F_3N_2O_2$

Molecular weight: 274.1

(2*R*)-2-trifluoro-3-hydroxy-2-[(1*R*)-2-hydroxy-1-phenyl-amino] propanenitrile

Compound (*R*)-14: Yield 28%; White solid; mp 78°C; $R_f=0.32$ (60:40 cyclohexane/ethylacetate); $[\alpha]_{21}^D = -83.3$ (c 1.0, CHCl₃); IR (neat): 3345, 3250, 2350 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.00 (br s, 3H), 3.60 (dd, $J=11.2$ Hz, 8.7 Hz, 1H), 3.86 (dd, $J=11.2$ and 4.0 Hz, 1H), 3.93 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J=8.7$ Hz, 4.0 Hz, 1H), 7.27-7.39 (m, 5H); ¹³C NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 61.5, 62.7, 64.7 (q, $J=34.5$ Hz), 67.3, 99.9, 122.0 (q, $J=268.4$ Hz), 127.0, 128.0, 128.7, 139.5; ¹⁹F NMR (376.2 MHz, CDCl₃) δ : -77.65 (s). Anal. Calcd for C₁₂H₁₃F₃N₂O₂ (274.24): C 52.56; H, 4.78; N, 10.21. Found C, 52.38; H, 5.04; N, 9.87.



Chemical Formula: C₁₂H₁₃F₃N₂O₂
Molecular weight: 274.1

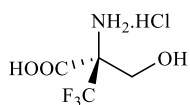


(2*S*)-2-trifluoro-3-hydroxy-2-[(1*R*)-2-hydroxy-1-phenyl-amino] propanenitrile

Compound (*S*)-14: Yield 46%; White solid; mp 59°C; $R_f = 0.41$ (60:40 cyclohexane/ethyl acetate); $[\alpha]_{21}^D = -77.4$ (c 1.0, CHCl₃); IR (neat): 3228, 3198, 2350 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.6 (br s, 3H), 3.52 (dd, $J=12.2$ Hz and 8.8 Hz, 1H), 3.75 (m, 3H), 4.15 (dd, $J=8.8$ Hz and 4.3 Hz, 1H), 7.29-7.39 (m, 5H); ¹³C NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ : 61.1, 62.3, 63.7 (q, $J=28.7$ Hz), 66.9, 114.2, 125.0 (q, $J=285.6$ Hz), 127.1, 128.6, 129.1, 139.1; ¹⁹F NMR (376.2 MHz, CDCl₃) δ : -77.63 (s). Anal. Calcd for C₁₂H₁₃F₃N₂O₂ (274.24): C 52.56; H, 4.78; N, 10.21. Found C, 52.38; H, 4.69; N, 10.21.

Preparation of (*R*)- α -trifluoromethylserine

A solution of aminonitrile (**(*S*)-14**) (1.46 g, 5.3 mmol, 1.0 equiv) in concentrated HCl (40 mL) was heated at reflux overnight, and then concentrated under reduced pressure. The crude hydrochloride ammonium salt of (α)-trifluoromethylserine was then washed with diethyl ether to give, after filtration, the (*R*)-(α)-trifluoromethylserine hydrochloride as a white solid.



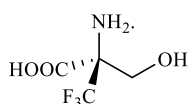
Chemical Formula: C₄H₇ClF₃NO₃
Molecular weight: 209.5



(*R*)-2-Amino-3-trifluoromethyl-2-(hydroxymethyl) propanoic acid hydrochloride

$[\alpha]_{21}^D = -2.5$ (c, 1.0, CH₃OH); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 4.04 (d, *J*=11.7 Hz, 1H), 4.19 (d, *J*=11.7 Hz, 1H); ¹³C NMR (100.5 MHz, CD₃OD) δ 65.7, 78.0 (q, *J*=32.6 Hz), 125.5 (q, *J*=283.7 Hz), 164.0; ¹⁹F NMR (376.2 MHz, CD₃OD) δ : -75.0 (s); HRMS (EI): C₄H₇ClF₃NO₃ [M+H]⁺ 209.0067; found 209.0069.

The crude hydrochloride ammonium salt of (*R*)-(α)-trifluoromethylserine was then loaded into DOWEX 50W8-400 resin to afford 636 mg (75%) of the crude (*R*)-α-Tfm serine (**R**)-16. White solid; *R_f* = 0.70 (50:50 dichloromethane/methanol); $[\alpha]_{21}^D = +10.6$ (c, 1.0, H₂O); ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 3.00 (br s, 3H); ¹³C NMR (100.5 MHz, D₂O) δ 59.7, 66.4 (q, *J*=25.9 Hz), 122.8 (q, *J*=283.6 Hz), 165.8; ¹⁹F NMR (376.2 MHz, D₂O) δ -75.2 (s).

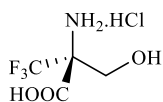


Chemical Formula: C₄H₆F₃NO₃
Molecular weight: 157.1

(**R**)-2-Amino-3-trifluoromethyl-2-(hydroxymethyl) propanoic acid

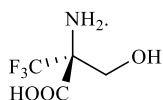
Preparation of (*S*)-α-trifluoromethylserine (**S**)-16

A solution of aminonitrile (**R**)-14 (935 mg, 3.4 mmol, 1.0 equiv) in concentrated HCl (40mL) was warmed to reflux overnight, and then concentrated under reduced pressure. The crude hydrochloride ammonium salt of (α)-trifluoromethylserine was then washed with diethyl ether and then loaded into DOWEX 50W8-400 to afford 544 mg (94%) of the pure (*S*)-α-trifluoromethylserine (**S**)-16. $[\alpha]_{28}^D = -10.4$ (c 0.85, H₂O); the other spectroscopic data of (**S**)-16 were similar to those of (**R**)-16.



Chemical Formula: C₄H₇ClF₃NO₃
Molecular weight: 209.5

(**S**)-2-Amino-3-trifluoromethyl-2-(hydroxymethyl) propanoic acid hydrochloride



Chemical Formula: $C_4H_7ClF_3NO_3$

Molecular weight: 157.1

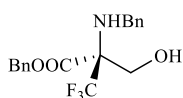


(*S*)-2-Amino-3-trifluoromethyl-2-(hydroxymethyl) propanoic acid

Preparation of Benzylaminoalcohols **17** and **18**

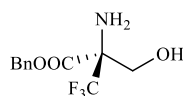
To a solution of (***R***)-**15** (0.410 g, 1.9 mmol, 1 equiv) in DMF (5 mL) was added $PhCH_2Br$ (0.463 g, 3.9 mmol, 2 equiv) and K_2CO_3 (0.538 g, 3.9 mmol, 2 equiv). The resulting mixture was stirred at room temperature for 2 hours (TLC and ^{19}F NMR monitoring) and quenched with water (30 mL). The organic layer was separated and the resulting aqueous phase was extracted with AcOEt (3×20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gradient chromatography (gradient 90:10 to 70:30 cyclohexane/ethyl acetate) to give (***R***)-**17** (0.401 g, 58 %) and (***R***)-**18** (0.120 g, 23%). (***R***)-**17**: White solid; mp 113°C; $R_f=0.53$ (80:20 cyclohexane/ethyl acetate); $[\alpha]_D= +3.27$ (c 0.5, $CHCl_3$); IR (neat) 3450, 3316, 1731 cm^{-1} ; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.34 (bs, 2H), 3.78 (d, $J=12.1$ Hz, 1H), 3.85 (d, $J=12.1$ Hz, 1H), 3.98 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 4.09 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 5.29 (s, 2H) 7.25-7.37 (m, 10H); ^{13}C NMR (100.5 MHz, $CDCl_3$) δ : 47.9, 61.0, 68.3, 69.4 (q, $J=24.9$), 123.5 (q, $J=287.5$ Hz), 127.6, 128.2, 128.3, 128.6, 128.7, 134.5, 138.6, 167.5; ^{19}F NMR (376.2 MHz, $CDCl_3$): δ -73.9 (s). HRMS calcd for $C_{18}H_{19}F_3NO_3$ 354.1303 found 354.1317.

(***R***)-**18**: Yellow oil; $R_f=0.27$ (60:40 cyclohexane/ethyl acetate); $[\alpha]_D= +52.86$ (c 1.0, $CHCl_3$); IR (neat): 3365, 3310, 3174, 1732 cm^{-1} ; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.55 (brs, 3H), 3.73 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 4.11 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 7.32-7.39 (m, 5H); ^{13}C NMR (100.5 MHz, $CDCl_3$): δ 62.3, 65.8 (q, $J=25.9$ Hz), 68.4, 123.9 (q, $J=285.6$ Hz), 127.9, 128.6, 134.5, 167.7; ^{19}F NMR (376.2 MHz, $CDCl_3$): δ -78.7 (s). HRMS (EI) calcd for $C_{11}H_{13}F_3NO_3$ 264.0842 found 264.0848.



Chemical Formula: $C_{18}H_{18}F_3NO_3$

Molecular weight: 353.3



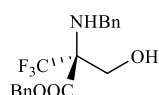
Chemical Formula: $C_{11}H_{12}F_3NO_3$

Molecular weight: 263.1

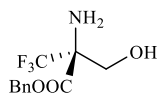


(*R*)-2-benzylamino-2-trifluoromethyl-3-hydroxybenzylpropanoate

To a solution of (**S**)-**15** (0.402 g, 1.9 mmol, 1 equiv) in DMF (5 mL) was added PhCH₂Br (0.451 g, 3.8 mmol, 2 equiv) and K₂CO₃ (0.530 g, 3.8 mmol, 2 equiv). The resulting mixture was stirred at room temperature for 2 hours (TLC and ¹⁹F NMR monitoring) and quenched with water (30 mL). The organic layer was separated and the resulting aqueous phase was extracted with AcOEt (3×20 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gradient chromatography (gradient 90:10 to 70:30 cyclohexane/ethyl acetate) to give (**S**)-**17** (0.380 g, 57 %) and (**S**)-**18** (0.150 g, 30%). (**S**)-**17**: White solid; mp 112-113°C; *R*_f=0.53 (80:20 cyclohexane/ethyl acetate). (**S**)-**17** (0.401 g, 58%) and (**S**)-**18** (0.120 g, 23%); [α]_D= -3.12 (c 0.5, CHCl₃); HRMS calcd for C₁₈H₁₈F₃NO₃ 354.1311 found 354.1317. (**S**)-**18**: [α]_D= -51.81 (c 1.0, CHCl₃); HRMS calcd for C₁₁H₁₃F₃NO₃ 264.0844 found 264.0848. The other spectroscopic data of (**S**)-**17** and (**S**)-**18** were similar to those of (**R**)-**17** and (**R**)-**18** respectively.



Chemical Formula: C₁₈H₁₈F₃NO₃
Molecular weight: 353.3



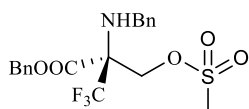
Chemical Formula: C₁₁H₁₂F₃NO₃
Molecular weight: 263.1

(**S**)-2-benzylamino-2-trifluoromethyl-3-hydroxybenzylpropanoate

Preparation of activated aminoalcohols **20**

Methanesulfonyl chloride (0.09 mL, 1.2 mmol, 2 equiv) was slowly added at 0°C to a stirred solution of (**R**)-**17** (0.216 g, 0.61 mmol, 1 equiv) and triethylamine (0.33 mL, 2.4 mmol, 4 equiv) in CH₂Cl₂ (10 mL). The resulting mixture was warmed up to room temperature and stirred for 30 min (TLC and ¹⁹F NMR monitoring). After complete consumption of starting material, the solution was quenched with saturated NH₄Cl aqueous solution (50 mL). The organic layer was separated and the resulting aqueous phase is extracted using CH₂Cl₂ (3×20 mL). The combined organic extracts were washed with brine (20 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel chromatography (gradient 90:10 to 70:30 cyclohexane/ethyl acetate) to give (**R**)-**20** (0.209 g, 79%) as a pure isolated compound.

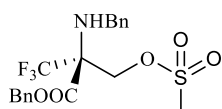
(*R*)-20: Colorless oil; $R_f=0.55$ (80:20 cyclohexane/ethyl acetate); $[\alpha]_D= +10.63$ (c 0.5, CHCl_3); IR (neat): 1739 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.90 (s, 3H), 3.79 (d, $J=12.2\text{ Hz}$, 1H), 3.87 (d, $J=12.2\text{ Hz}$, 1H), 4.65 (s, 2H), 5.26 (d_{AB} , $J=13.2\text{ Hz}$, 1H), 5.33 (d_{AB} , $J=13.2\text{ Hz}$, 1H), 7.25-7.38 (m, 5H); ^{13}C NMR (100.5 MHz, CDCl_3): δ 37.6, 47.6, 65.5, 68.0 (q, $J=25.9\text{ Hz}$), 68.8, 123.5 (q, $J=278.5\text{ Hz}$), 127.5, 128.3, 128.5, 128.6, 128.7, 128.9, 134.3, 138.5, 165.6; ^{19}F NMR (376.2 MHz, CDCl_3) δ : -74.3 (s); HRMS (EI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{NO}_5\text{S}$ 432.1082 found 432.1090.



Chemical Formula: $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_5\text{S}$
Molecular weight: 431.4

 (*R*)-2-benzylamino-2-trifluoromethyl-3-methylsulfonylbenzylpropanoate

Methanesulfonyl chloride (0.09 mL, 1.1 mmol, 2 equiv) was slowly added at 0°C to a stirred solution of (**S**)-**17** (0.200 g, 0.57 mmol, 1 equiv) and triethylamine (0.32 mL, 2.3 mmol, 4 equiv) in CH_2Cl_2 (10 mL). The resulting mixture was warmed up to room temperature and stirred for 30 min (TLC and ^{19}F NMR monitoring). After complete consumption of starting material, the solution was quenched with saturated NH_4Cl aqueous solution (50 mL). The organic layer was separated and the resulting aqueous phase was extracted using CH_2Cl_2 (3×20 mL). The combined organic extracts were washed with brine (20 mL), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel chromatography (gradient 90:10 to 70:30 cyclohexane/ethyl acetate) to give (**S**)-**20** (0.200 g, 82%) as a pure isolated compound. (**S**)-**20**: Colorless oil; $R_f=0.55$ (80:20 cyclohexane/ethyl acetate); $[\alpha]_D= -9.61$ (c 0.5, CHCl_3); HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{NSO}_2$ 432.1081 found 432.1090. The other spectroscopic data of (**S**)-**20** were similar to those of (**R**)-**20**.

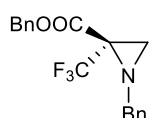


Chemical Formula: $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_5\text{S}$
Molecular weight: 431.4

 (*S*)-2-benzylamino-2-trifluoromethyl-3-methylsulfonylbenzylpropanoate

Preparation of trifluorometylated aziridine-2-carboxylates

To a solution of (*R*)-**20** (0.100 g, 0.23 mmol, 1 equiv) in CH₃CN (10 mL) was added benzylamine (0.08 mL, 0.42 mmol, 3 equiv) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 15 min. Then the mixture was stirred under microwave irradiation (140 W) at 80°C. After 15 min the reaction mixture was washed with saturated brine (20 mL), organic phase was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel chromatography to give (*R*)-**21** (0.060 g, 78 %) as colorless oil. (*R*)-**21**: [α]_D = +14.3 (c 0.5, CHCl₃); *R*_f = 0.90 (90:10 cyclohexane/ethyl acetate); IR (neat): 1735 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.45 (bs, 1H), 2.48 (bs, 1H), 3.67 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 5.06 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 7.16-7.45 (m, 10H); ¹³C NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 37.7, 44.2 (q, *J* = 24.0 Hz), 55.7, 67.9, 122.7 (q, *J* = 278.3 Hz), 127.5, 127.8, 128.1, 128.3, 128.4, 128.7, 134.6, 137.2, 163.9; ¹⁹F NMR (376.2 MHz, CDCl₃) δ : -73.8 (s); HRMS (EI) calcd for C₁₈H₁₇F₃NO₂ 336.1208 found 336.1211.

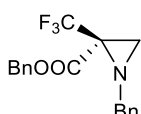


Chemical Formula: C₁₈H₁₆F₃NO₂

Molecular weight: 335.3

(*R*)-*N*-benzyl-2-benzyloxycarbonyl-2-trifluoromethylaziridine

To a solution of (*S*)-**20** (0.090 g, 0.21 mmol, 1 equiv) in CH₃CN (10 mL) was added benzylamine (0.05 mL, 0.42 mmol, 2 equiv) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 15 min. Then the mixture was stirred under microwave irradiation (140 W) at 80°C. After 15 min the reaction mixture was washed with saturated brine (20 mL), organic phase was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel chromatography to give (*S*)-**21** (0.055 g, 79 %) as colorless oil. (*S*)-**21**: [α]_D = -13.8 (c 0.5, CHCl₃); *R*_f = 0.90 (90:10 cyclohexane/ethyl acetate). HRMS calcd for C₁₈H₁₇F₃NO₂ 336.1205 found 336.1211. The other spectroscopic data of (*S*)-**21** were similar to those of (*R*)-**21**.



Chemical Formula: C₁₈H₁₆F₃NO₂

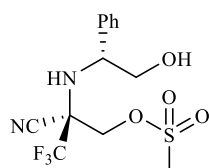
Molecular weight: 335.3

(*S*)-*N*-benzyl-2-benzyloxycarbonyl-2-trifluoromethylaziridine

Path C

Preparation of α -aminonitriles **22**

To a 70:30 dr mixture of *O*-Mesylated oxazolidine **12** (10.721 g, 32.95 mmol, 1 equiv) in dichloromethane (50 mL) at 0°C under an argon atmosphere were successively added TMSCN (8.2 mL, 65.91 mmol, 2equiv) and BF₃.OEt₂ (8.1 mL, 65.91mmol, 2equiv). The corresponding mixture was stirred at room temperature for 30 min. The reaction mixture was stirred at room temperature over 3 hours, poured into a saturated NaHCO₃ aqueous solution (200 mL) and stirred vigorously for 1 hour. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (2×100 mL). The combined organic extracts were washed with brine (200 mL), dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. A fraction of the crude material (2.004 g) was then purified by silica gel chromatography with an elution gradient (80:20 and 70/30 cyclohexane/ethyl acetate) gave 0.530 g (27%) of a pure fraction of the (*S*)-**22** 0.480 (24%) of mixture of both diastereoisomer and 0.705 mg (36%) of a pure fraction of the majordiastereoisomer (*R*)-**22**.



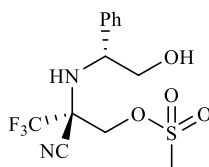
Chemical Formula: C₁₃H₁₅F₃N₂O₄S

Molecular weight: 352.3



(2S)-3-methylsulfonyl-2-trifluoro-2-[(1R)-2-hydroxy-1-phenyl-amino]propanenitrile

Compound (*S*)-22**** Yield 27%; Yellow oil; R_f=0.60 (70:30 cyclohexane/ethyl acetate); [α]_D²¹ = -86.5 (c 1.4, CHCl₃); IR (neat): 3573, 3345, 2356 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.47 (br s, 1H, OH or NH), 2.90 (br s, 3H), 3.50 (dd, *J*=11.3 Hz, 9.1 Hz, 1H), 3.75 (dd, *J*=11.4, 4.3 Hz, 1H), 4.15-4.18 (m, 3H), 7.32-7.38 (m, 5H); ¹³C NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ 37.9, 61.7, 62.9 (q, *J*=29.5 Hz), 65.9, 66.8, 112.8, 122.4 (q, *J*=287.3 Hz), 127.3, 128.8, 129.1, 139.1; ¹⁹F NMR (376.2 MHz, CDCl₃) δ -78.0 (s). HRMS (EI) Calcd for C₁₃H₁₆F₃N₂O₄S [M+H]⁺ 353.0787 Found 353.0783.



Chemical Formula: C₁₃H₁₅F₃N₂O₄S

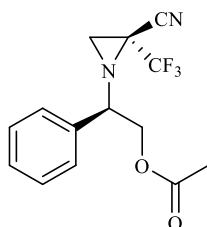
Molecular weight: 352.3

 (2*R*)-3-methylsulfonyl-2-trifluoro-2-[(1*R*)-2-hydroxy-1-phenyl-amino]propanenitrile

Compound (*R*)-21: Yield 36%; White solid; mp 125°C; $R_f=0.70$ (70:30 cyclohexane/ethyl acetate); $[\alpha]_{21}^D = -5.98$ (c 0.5, CHCl₃); IR (neat): 3573, 3345, 2361 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.47 (br s, 1H), 2.90 (s, 3H), 3.50 (dd, $J=11.3$ Hz, 9.0 Hz, 1H), 3.75 (dd, $J=11.4$, 4.3 Hz, 1H), 4.16-4.21 (m, 3H), 7.34-7.40 (m, 5H); ¹³C NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ : 27.0, 38.4, 61.8, 66.2, 67.1, 112.8, 62.5 (q, $J=29.1$ Hz), 121.9 (q, $J=287.1$ Hz), 127.1, 128.1, 128.7, 139.1; ¹⁹F NMR (376.2 MHz, CDCl₃) δ -77.3 (s, 3F, CF₃). HRMS (EI) Calcd for C₁₃H₁₆F₃N₂O₄S [M+H]⁺ 353.0778 Found 353.0783.

Direct cyclization of α -Trifluoromethylated aminonitrile

To a solution of aminonitrile (**R**)-22 (400 mg, 1.14 mmol, 1.0 equiv) was added 0.91 mL of AcOH (15.89 mmol, 14 equiv) at room temperature then the mixture was refluxed for 24 hours. The reaction was monitored by TLC (80:20 cyclohexane/ethyl acetate eluent). The reaction was cooled down to room temperature and carefully neutralized with a saturated solution of NaHCO₃ and extracted with AcOEt (3×10 mL). The combined organic extracts were washed with brine (20 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was then purified by silica gel chromatography with an elution gradient (90:10 and 80:20 cyclohexane/ethyl acetate) to give (**S**)-23 (0.241 g, 71%) as pure isolated compound.



Chemical Formula: C₁₄H₁₃F₃N₂O₂
Molecular weight: 298.3

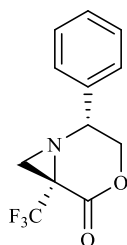
 ***N*-(phenylethylacetate) -2-cyano-2-trifluoromethyl aziridine**

Compound 23: Yield: 71%; White oil; $R_f= 0.75$ (80:20 cyclohexane/ethyl acetate); $[\alpha]_{21}^D = -25.9$ (c 0.3, CHCl₃); IR (neat): 2250, 1743 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.00 (s, 1H), 2.15 (s, 3H),

2.46 (s, 1H), 3.53 (dd, $J=9.7$ Hz, , 3.3 Hz, 1H), 4.26 (d, $J=11.4$ Hz, 9.8 Hz, 1H), 4.40 (dd, $J=11.5$ Hz, 3.3 Hz, 1H), 7.40 (s, 5H); ^{13}C NMR (100.5 MHz, CDCl_3) δ : 20.8, 35.0, 37.7 (q, $J=42.1$ Hz), 67.4, 67.9, 112.8, 121.2 (q, $J=276.0$ Hz), 127.7, 129.2, 136.2, 170.3; ^{19}F NMR (376.2 MHz, CDCl_3) δ : -75.6 (s, 3F, CF_3). HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 299.1002, Found 299.1007.

Preparation of trifluoromethylated lactone **24**

To a solution of aminonitrile (**S**)-**22** (663 mg, 1.88 mmol, 1.0 equiv) in acetonitrile (15 mL) was added 1.05 mL of Et_3N (7.52 mmol, 4 equiv) at room temperature. The resulting mixture was warmed to reflux for 48 hours. The reaction was monitored by TLC (70:30 cyclohexane/ethyl acetate eluent). The reaction was cooled down to room temperature and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was washed with a saturated solution of NH_4Cl (50 mL) and extracted with AcOEt (3×20 mL). The combined organic extracts were washed with brine (50 mL), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was then purified by silica gel chromatography with an elution gradient (80:20 and 70:30 cyclohexane/ethyl acetate) to give (**R**)-**24** (0.347 g, 72%) as pure isolated compounds.



Chemical Formula: $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_2$

Molecular weight: 257.2

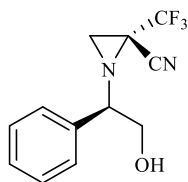


(2*R*, 6*R*)-2-phenyl-6-trifluoromethyl-4-oxa-1-azabicyclo[4.1.0] heptan-5-one

Compound 24: Yield: 72%; White solid; mp 242°C; $R_f=0.70$ (80:20 cyclohexane/ethyl acetate); $[\alpha]_{21}^D = -19.0$ (c 1.0, CHCl_3); IR (neat): 1729 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.49 (brs, 1H), 2.69 (brs, 1H), 3.88 (dd, $J=6.7$ Hz and 4.4 Hz, 1H), 4.38-4.45 (m, 2H), 7.34-7.48 (m, 5H); ^{13}C NMR (100.5 MHz, CDCl_3) δ 32.7 (q, $J=42.3$ Hz), 35.6, 61.5, 70.6, 121.3 (q, $J=276.0$ Hz), 127.1, 127.9, 128.8, 136.6, 162.4; ^{19}F NMR (376.2 MHz, CDCl_3) δ : -75.1 (s, 3F, CF_3). HRMS (EI) Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 258.0743, Found 258.0742.

Preparation of trifluoromethylated aziridines **25**

To a solution of aminonitrile (**R**)-**22** (590 mg, 1.67 mmol, 1.0 equiv) in acetonitrile (15 mL) was added 0.93 mL of Et₃N (6.69 mmol, 4 equiv) at room temperature. The resulting mixture was warmed to reflux for 48 hours. The reaction was monitored by TLC (70:30 cyclohexane/ethyl acetate eluent). The reaction was cooled down to room temperature and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was washed with a saturated solution of NH₄Cl (50 mL) and extracted with AcOEt (3×20 mL). The combined organic extracts were washed with brine (50 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was then purified by silica gel chromatography with an elution gradient (80:20 to 70:30 cyclohexane/ethyl acetate) to give (**S**)-**25** (0.393 g, 91%) as pure isolated compounds.



Chemical Formula: C₁₂H₁₁F₃N₂O

Molecular weight: 256.2



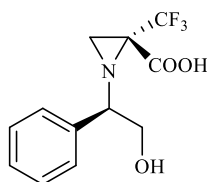
(**2S**)-*N*-((**1R**)-1-phenyl-2-Hydroxy-ethyl)-2-cyano-2-trifluoromethyl aziridine

Compound 25: Yield: 91%; White oil; *R*_f = 0.70 (80:20 cyclohexane/ethyl acetate); [*α*]₂₁^D = -291.7 (c 0.5, CHCl₃); IR (neat): 3418, 2250 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.78 (brs, 1H, OH), 2.58 (s, 1H), 2.82 (s, 1H), 3.34 (dd, *J* = 7.6 Hz and 4.3 Hz, 1H), 3.85 (dd, *J* = 11.3 Hz and 4.3 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J* = 11.4 Hz and 7.8 Hz, 1H), 7.35-7.40 (m, 5H); ¹³C NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ: 32.8 (q, *J* = 42.3 Hz), 39.2, 67.7, 72.1, 112.5, 121.2 (q, *J* = 275.8 Hz); ¹⁹F NMR (376.2 MHz, CDCl₃) δ: -75.2 (s, 3F, CF₃). HRMS (EI) Calcd for C₁₂H₁₂F₃N₂O [M+H]⁺ 257.0909, Found 257.0902.

Preparation of aziridines carboxylic acid

To a solution of aziridines **25** (988 mg, 3.85 mmol, 1.0 equiv) in a mixture of THF/H₂O (1/1) (15 mL), was added LiOH (0.185, 7.71 mmol, 2 equiv) at room temperature. The solution was stirred for 40 hours under reflux. The reaction was cooled to room temperature and the crude mixture was washed with a solution of HCl (1N) (20 mL) and extracted with AcOEt (2×50 mL). The combined organic extracts were washed with brine (50 mL), dried over

MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give the acid **26** as white solid directly used without further purification.



Chemical Formula: C₁₂H₁₂F₃NO₃

Molecular weight: 275.2

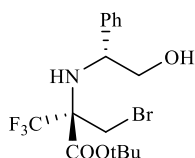


(2*S*)-*N*-((1*R*)-phenyl-2-hydroxy-ethyl)-2-trifluoromethylaziridine-2-carboxylic acid

Compound 26: Yield: 88%; White solid; mp 140°C; $[\alpha]_{21}^D = -46.5$ (c 0.7, H₂O); IR (neat): 3400, 1714 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ : 1.96 (br s, 1H, OH), 2.66 (br s, 1H), 2.69 (br s, 1H), 3.63-3.84 (m, 3H), 7.23-7.37 (m, 5H); ¹³C NMR (100.5 MHz, D₂O) δ : 37.0, 45.0 (q, *J*=33.8 Hz), 66.3, 67.2, 123.8 (q, *J*=284.6 Hz), 127.9, 128.0, 128.5, 138.6, 167.9; ¹⁹F NMR (376.2 MHz, D₂O) δ : -70.2 (s, 3F, CF₃). HRMS (EI) Calcd for C₁₂H₁₃F₃NO₃ [M+H]⁺ 276.0853, Found 276.0848.

Ring opening of aziridines

To a solution of the carboxylic acid (**S**)-**26** (103mg, 0.37mmol, 1 equiv) in 5 mL of tetrahydrofuran is added TEBAC (103 mg, 0.37 mmol, 1 equiv), K₂CO₃ (1.34 g, 9.7 mmol, 26 equiv) and *t*-BuBr (2.02 mL, 18mmol, 48 equiv). The resulting mixture was stirred at 48°C for 10 hours (TLC and ¹⁹F RMN monitoring). The solution was then concentrated under vacuum quenched with cold water (10 mL). The resulting aqueous mixture was extracted using AcOEt (2×10 mL). The combined organic extracts were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel chromatography (70:30 cyclohexane/ethyl acetate) to give (**S**)-**27** (108 mg, 70%) as pure isolated compound.



Chemical Formula: C₁₆H₂₁BrF₃NO₃

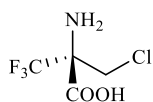
Molecular weight: 412.2



(2*S*)-*N*-((1*R*)-1-phenyl-2-hydroxy-ethyl)-3-bromo-2-trifluoromethyl propanoate of *tert*-butyl

Compound 27: Yield: 70%; Viscous oil; $[\alpha]_{21}^D = -118.9$ (c 0.3, CHCl₃); IR (neat): 3348, 2979, 1744 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.48 (brs, 9H), 3.10 (brs, 1H, OH), 3.41 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 3.55 (dd, $J=11.8$ Hz and 8.0 Hz, 1H), 3.67 (dd, $J=11.0$ Hz and 4.7 Hz, 1H), 3.75 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 4.10-4.13 (m, 1H); ¹³C NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ : 27.7, 31.1, 59.3, 68.0, 69.1 (q, $J=25.5$ Hz), 85.3, 123.7 (q, $J=290.6$ Hz), 127.4, 127.7, 128.4, 141.1, 165.5; ¹⁹F NMR (376.2 MHz, CDCl₃) δ : -72.8 (s, 3F, CF₃).

To a solution of the carboxylic acid (**S**)-**26** (54 mg, 0.20mmol, 1 equiv) in 5 mL of methanol was added Pd(OH)₂ 10% (54 mg, 1 equiv, w/w). The resulting mixture was stirred under 5 bars atmosphere of H₂ for 96 hours (TLC and ¹⁹F RMN monitoring). The solvent was removed under reduced pressure and the resulting crude was washed with Et₂O (2×10 mL). The organic extracts are discarded and the resulting mixture is diluted with HCl (1N) (2×10 mL) and the Pd(OH)₂ was filtered off using a PP chromafil®. The HCl was evaporated to give pure (**S**)-**28** (11 mg, 29%).



Chemical Formula: C₄H₅ClF₃NO₂
Molecular weight: 191.5

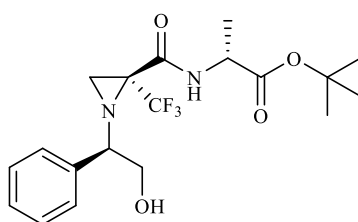
 (2S)-2-amino-3-chloro-2-trifluoromethyl propanoic acid

Compound 28: Yield: 29%; White solide; degradation over 40°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.95 (d, $J=12.6$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J=12.6$, 1H); ¹³C NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ : 41.5, 66.1 (q, $J=28.1$ Hz), 122.3 (q, $J=284.6$ Hz), 164.3; ¹⁹F NMR (376.2 MHz, CDCl₃) δ : -72.4 (s, 3F, CF₃). Ic/
Ms: m/z= 192.06 [M+H]⁺.

Coupling reaction of aziridines carboxylic acid with L-alanine *tert*-butyl ester hydrochloride HCl-(L)-Ala(OtBu)

To a solution of aziridines carboxylic acid **26** (209 mg, 0.76 mmol, 1.0 equiv) in tetrahydrofurane (10 mL), were successively added L-alanine *tert*-butyl ester hydrochloride (0.276 g, 1.52 mmol, 2 equiv), Et₃N (0.32 mL, 2.28 mmol, 3 equiv) and after 15 minutes stirring at room temperature BOP-Cl (0.386 g, 1.52 mmol, 2 equiv). The reaction mixture was stirred overnight at room temperature, and then quenched with water (20 mL). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with AcOEt (2×20 mL).

The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was then purified by silica gel chromatography with an elution gradient (80:20 and 70:30 cyclohexane/ethyl acetate) to give (*S*)-**29** (244 mg, 80%) as pure isolated compounds.



Chemical Formula: C₁₉H₂₅F₃N₂O₄
Molecular weight: 402.4



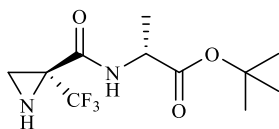
(*2S*)-N-((1*R*)-phenyl-2-hydroxy-ethyl)-2-(3-methyl-4-*tert*-butyloxycarbonyl)-2-trifluoromethyl aziridine

Compound 29: Yield: 80%; Viscous oil; *R*_f = 0.70 (80:20 cyclohexane/ethyl acetate); [α]₂₁^D = -97.1 (c 2.9, CHCl₃); IR (neat): 3429, 1733, 1671 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.86 (d, *J*=6.1 Hz, 3H), 1.39 (br s, 1H), 2.15 (br s, 1H, OH), 2.53 (br s, 1H), 2.74 (s, 1H), 3.52 (br s, 1H), 3.80 (d, *J*=5.4 Hz), 4.16 (m, 1H), 6.18 (br, 1H, NH); ¹³C NMR (100.5 MHz, CDCl₃) δ : 17.6, 27.9, 36.1, 44.3 (q, *J*=35.3 Hz), 49.4, 82.4, 123.9 (q, *J*=282.7 Hz), 127.1, 127.6, 127.9, 128.5, 139.1, 160.4, 170.9; ¹⁹F NMR (376.2 MHz, CDCl₃) δ : -72.1 (s, 3F, CF₃).

Hydrogenolyse of dipeptide

To a solution of dipeptide (*S*)-**29** (186 mg, 0.46 mmol, 1.0 equiv) in MeOH (5 mL) was added Pd(OH)₂ 10% (232 mg 0.5 equiv.). The resulting mixture was stirred under a 5 bars

atmosphere of H₂ for 48 hours (TLC and ¹⁹F RMN monitoring). After completion, the mixture was directly filtered off cotton and celite and the solvent was removed under reduced pressure and the resulting crude product was purified by silica gel chromatography (90:10 cyclohexane/ethyl acetate) to give (**S**)-**30** (0.066 g, 51%) as white solid.



Chemical Formula: C₁₁H₁₇F₃N₂O₃
Molecular weight: 282.3



(**2S**)-2-(3-methyl-4-*tert*-butyloxycarbonyl)-2-trifluoromethyl aziridine

Compound 30: Yield: 51%; white solid; mp 90-92°C; $[\alpha]_{20}^D = -47$ (c 0.2, MeOH); IR (neat): 3284, 2980, 2930, 1734, 1658, 1520, 1370, 1147 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) (two rotamers 1/1) δ 1.36 (d, 3H, *J*=6.9 Hz), 1.44 (d, 3H, *J*=6.9 Hz), 1.50 (s, 18H), 1.97 (brs, 1H), 2.16 (brs, 1H), 2.29 (brs, 1H), 2.45 (brs, 1H), 4.27 (q, 1H, *J*=6.9Hz), 4.37 (q, 1H, *J*=6.9Hz); ¹³C NMR (100.5 MHz, CDCl₃) (two rotamers 1/1) δ 18.1, 18.3, 29.0, 30.6, 41.1 (q, *J*=33.5 Hz), 42.2 (q, *J*=36.4 Hz), 50.8, 52.0, 80.9, 126.1 (q, *J*=274.1 Hz), 166.5, 167.9, 173.5, 173.6; ¹⁹F NMR (376.2 MHz, CDCl₃) (two rotamers 1/1) δ -74.1 (s, 3F, CF₃), -74.8 (s, 3F, CF₃). HRMS (ES) Calcd for C₁₁H₂₁F₃N₃O₃ [M+NH₄]⁺ 300.1535, Found 300.1535.

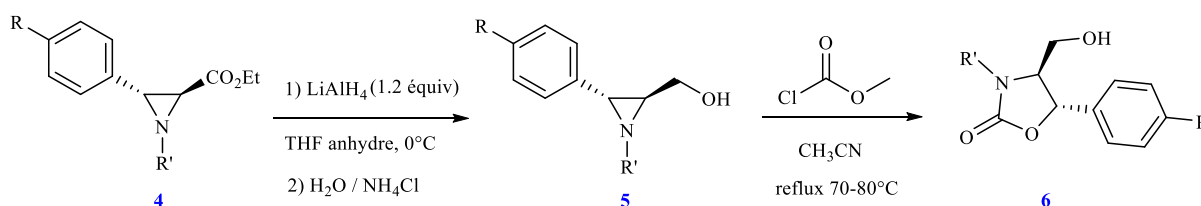


Conclusion Générale

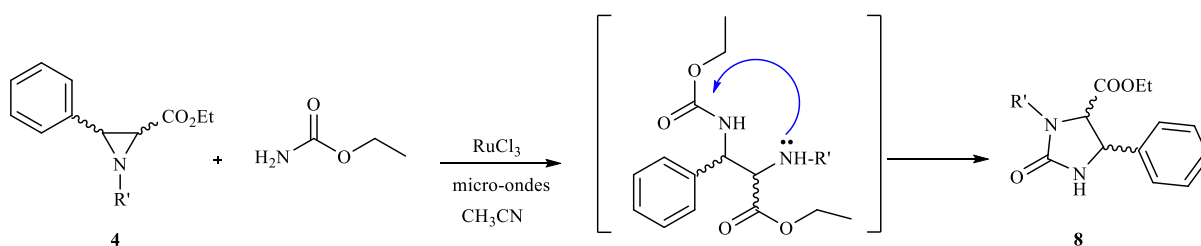
Conclusion Générale et Perspectives

Les travaux de recherche réalisés dans ce mémoire constituent une contribution enrichissante de la gamme des structures hétérocycliques fluorées et non fluorées diversement substituées.

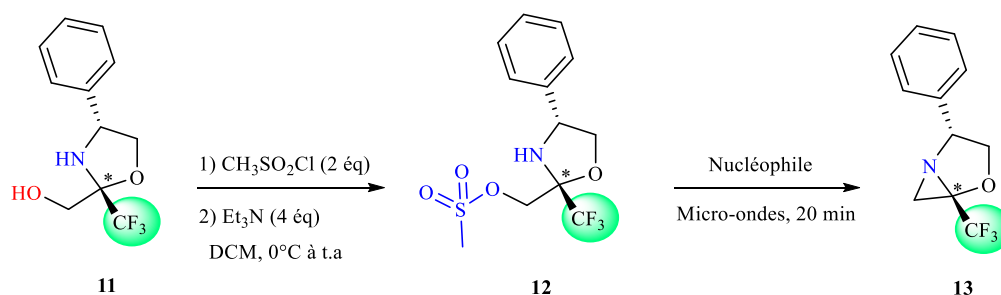
Dans le premier chapitre, nous avons élaboré une méthode de synthèse simple et efficace des 2-hydroxyméthylaziridines **5** obtenues par réduction de la fonction ester des aziridine-2-carboxylates **4**. Ces petits hétérocycles tendus sont d'excellents candidats pour des réactions d'expansion du cycle. En effet, l'étude de leur réactivité a permis de les transformer en oxazolidinones **6** de configuration *trans*, via une séquence tandem d'acylation-cyclisation, sous l'action du chloroformiate de méthyle. Pour mieux expliquer la régiosélectivité et le mécanisme proposé pour cette réaction, des calculs théoriques par la méthode DFT ont été réalisés.



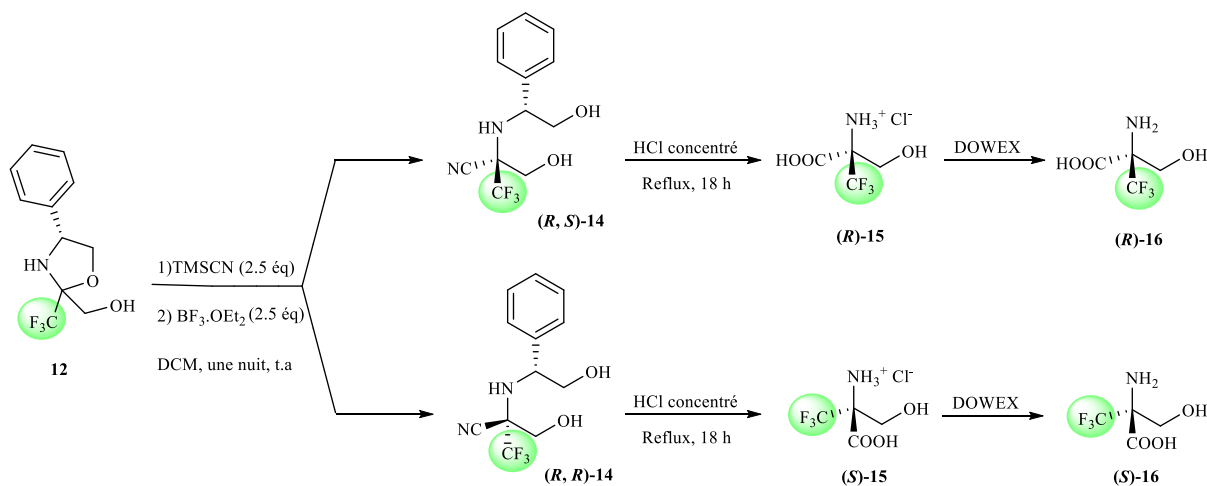
Dans un deuxième chapitre, et après examen de la bibliographie nous avons remarqué que la réaction d'ouverture des cycles aziridiniques non activés, par une amine fonctionnelle comme l'uréthane a été très peu décrite ce qui nous a encouragé à étudier la réactivité de ces petits cycles *vis-à-vis* de l'uréthane. Ainsi, nous avons montré que le choix du solvant est primordial pour l'orientation de la réaction. En effet, l'utilisation de l'éthanol comme solvant a conduit aux β -aminoéthers acycliques, par contre lorsque la réaction est menée dans l'acétonitrile, ce sont les imidazolidin-2-ones qui sont obtenues. La formation de ces dernières peut être expliquée par une cyclisation intramoléculaire hautement régiosélective des composés diaminés, obtenus suite à une ouverture nucléophile des aziridines **4** par l'amine conjuguée, catalysée par le chlorure de ruthénium et assistée par les micro-ondes.



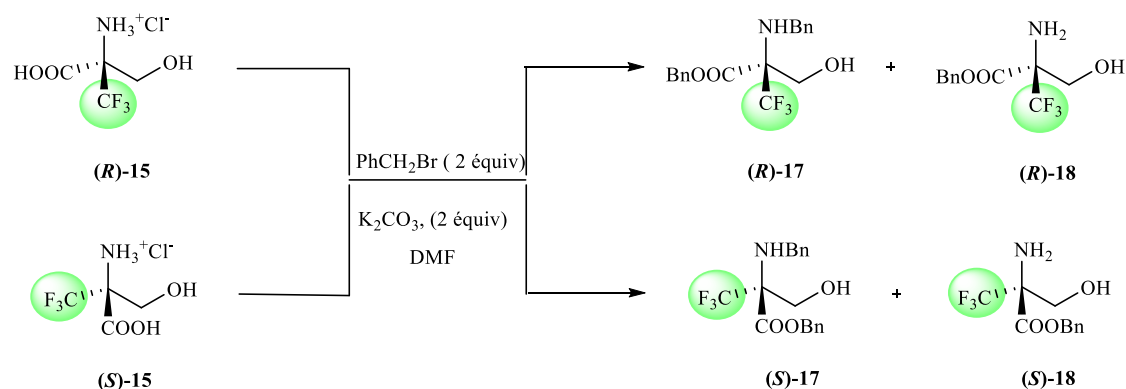
Dans le dernier chapitre, nous avons décrit trois voies de synthèses totales d'aziridines fluorées. Dans la première approche, nous avons réussi la synthèse des aziridines bicycliques énantiopures résultat d'une cyclisation de l'oxazolidine *O*-mésylée sous irradiations micro-ondes. Cette dernière, est obtenue après activation du groupe hydroxyle en présence du chlorure de mésyle et de la triéthylamine.



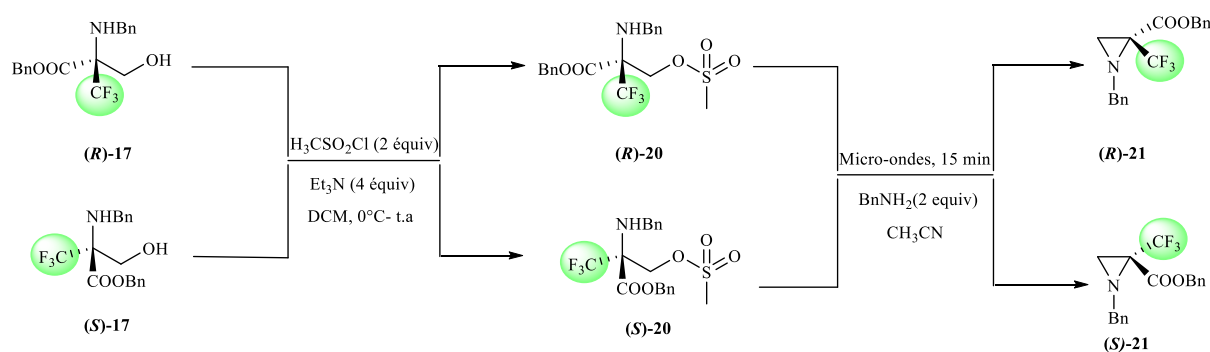
Vu les difficultés rencontrées, pour introduire un groupe CN^- à cause de la stabilité de ces bicycles, nos efforts ont été focalisés par la suite sur la synthèse des aziridine-2-carboxylates trifluorométhylées en adoptant une autre voie plus élégante. Dans ce contexte, la nouvelle stratégie de synthèse envisagée visait la préparation des α -Tfm-sérines à partir de l'oxazolidine dérivée du trifluoropyruvate d'éthyle, via la mise en œuvre d'une réaction de Strecker.



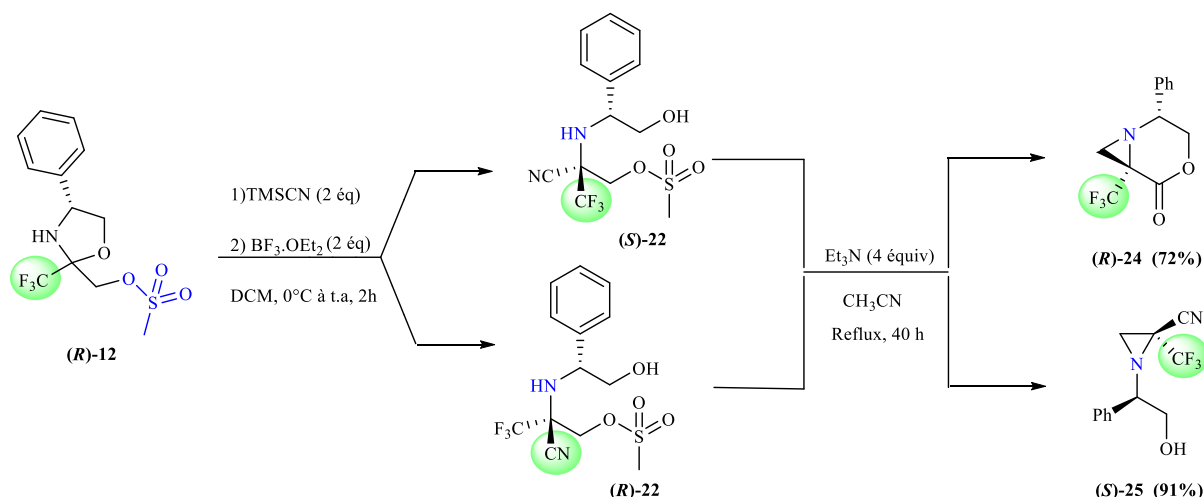
Après hydrolyse acide, une protection sélective des deux fonctions acide et amine disponibles de l' α -Tfm sérine a été effectuée. La réaction a conduit la formation respectivement du *N*-benzylaminoalcool **(R)-17** et **(S)-17** avec un rendement de 58% et 57%.



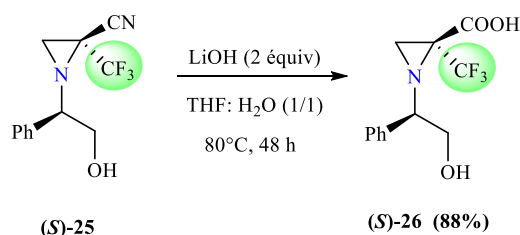
Dans le but de transformer les aminoalcools mésylés **20** en aziridines correspondantes, nous avons suivi la méthode déjà utilisée dans première stratégie connaissant son efficacité et sa rapidité. En effet, en faisant réagir le dérivé mésylé **20** avec deux équivalents du benzylamine dans l'acétonitrile. Nous avons isolés les aziridine-2-carboxylates attendues au bout de 15 minutes.



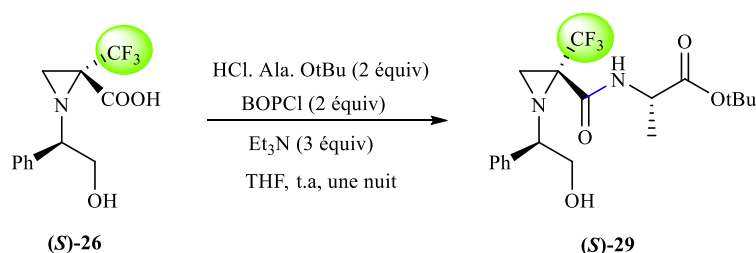
Comme les deux groupes protecteurs des aziridines **21** synthétisées ne sont pas orthogonaux, nous avons élaboré une autre stratégie qui s'effectue selon la séquence activation-Strecker-substitution. Une réaction de type Strecker a été réalisée sur le dérivé activé **12** conduit aux α -aminonitriles correspondantes. La cyclisation intramoléculaire du composé **(R, S)-22** fournit la lactone **24** tandis que le second énantiomère **(R, R)-22** conduit à l'aziridine **25** correspondante.



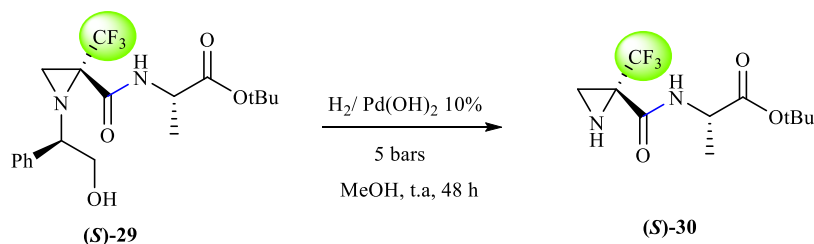
L'hydrolyse de la fonction nitrile de l'aziridine génératrice d'une fonction acide, nécessite l'utilisation de l'hydroxyde de lithium dans un mélange THF/ H_2O . Après neutralisation, le composé **(S)-26** a été obtenu avec un rendement de 88%.



Une application pertinente de cet aziridine carboxylique en tant qu'unité pseudopeptidique peut être utile en chimie des peptides. Plusieurs essais ont été réalisés dans le but de coupler l'aziridine carboxylique **(S)-26** porteuse d'une chaîne phénylglycinol avec l'alanine. Après optimisation des conditions opératoire, nous avons ainsi montré que le BoP-Cl est l'agent de couplage adéquat pour réussir cette amidification.

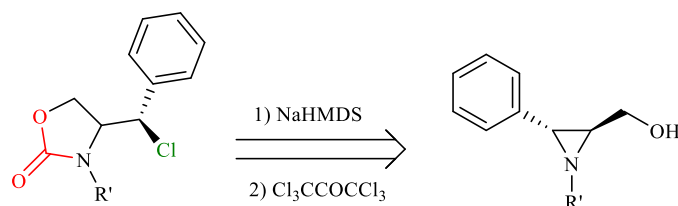


Le dipeptide protégé est débenzylé sous 5 bars d'hydrogène dans méthanol en présence de $\text{Pd}(\text{OH})_2$ pour conduire au dipeptide déprotégé **30** avec un rendement global de 51%.



La diversité structurale des composés synthétisés au cours de cette thèse laisse entrevoir de nombreuses perspectives. Tout d'abord la valorisation biologique des 1,3-oxazolidinones **6** et les imidazolidinones **8** sera bientôt effectués, vu les propriétés pharmacologiques énoncés de ces édifices moléculaires. De plus, il est également intéressant d'étudier les propriétés complexantes de chacun de ces motifs.

Nous comptons aussi finaliser la série de composés types 1,3-oxazolidinones chlorés, des travaux déjà optimisés au cours de la thèse.



La synthèse de ce dipeptide **30**, a ouvert la voie à de nouveaux essais de couplages en solution, en position *N*-terminale pour accéder à un tripeptide. De plus, il est également intéressant de modifier l'éventail des acides aminés et comparer ainsi leur indice d'hydrophobie. Pour pouvoir accéder à des peptides encore plus longs, la synthèse en solution se voit rapidement limitée et il convient d'avoir recours à la SPPS.