



HAL
open science

1-OXY-2,3-DIHYDRO-IMIDAZOL-4-ONES : INTERMEDIATES AND TARGETS AS WELL

Maryse Thiverny, Pierre Yves Chavant, Véronique Blandin

► **To cite this version:**

Maryse Thiverny, Pierre Yves Chavant, Véronique Blandin. 1-OXY-2,3-DIHYDRO-IMIDAZOL-4-ONES : INTERMEDIATES AND TARGETS AS WELL. Autre. Université Joseph-Fourier - Grenoble I, 2010. Français. NNT: . tel-00526669

HAL Id: tel-00526669

<https://theses.hal.science/tel-00526669>

Submitted on 15 Oct 2010

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

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



THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE GRENOBLE

Spécialité : Chimie Organique

Arrêté Ministériel : 7 août 2006

Présentée et soutenue publiquement par

Maryse THIVERNY

Le 4 octobre 2010

1-OXY-2,3-DIHYDRO-IMIDAZOL-4-ONES : DES INTERMEDIAIRES ET DES CIBLES

Thèse dirigée par Pierre Yves CHAVANT et codirigée par Véronique BLANDIN

JURY

Dr. Jacques EINHORN
Pr. Cyrille KOUKLOVSKY
Pr. Paul TORDO
Dr. Pierre Yves CHAVANT

Université de Grenoble
Université Paris-Sud 11
Université d'Aix Marseille I
Université de Grenoble

Président
Rapporteur
Rapporteur
Examinateur

Dr. Véronique BLANDIN

Thèse préparée au sein du Département de Chimie Moléculaire
Dans l'Ecole Doctorale Chimie et Sciences du Vivant

Le travail présenté dans ce manuscrit a été réalisé à l'Université de Grenoble, au sein du Département de Chimie Moléculaire, dirigé par le Pr. Pascal Dumy.

J'exprime mes plus sincères remerciements au Dr. Pierre Yves Chavant et au Dr. Véronique Blandin, respectivement directeur et co-directrice de ma thèse. Je les remercie pour la qualité de leur encadrement et leur disponibilité, mais aussi pour leur soutien, leur confiance et leurs nombreux conseils judicieux. Ils ont su allier efficacité et bonne humeur tout au long de ces trois années de travail.

Je remercie vivement le Pr. Paul Tordo et le Pr. Cyrille Kouklovsky pour avoir accepté de juger ce travail. J'exprime également ma reconnaissance au Dr. Jacques Einhorn pour sa participation à ce jury en tant que président.

Je remercie le Dr. Thomas Junkers pour avoir effectué les tests en polymérisation radicalaire et le Pr. Paul Tordo pour avoir réalisé les études RPE .

J'adresse mes remerciements à Béatrice Gennaro pour sa disponibilité et son aide en RMN, ainsi qu'à André Durif, Corinne Bailly et Christian Philouze pour avoir réalisé les analyses cristallographiques par diffraction des rayons X. Mes remerciements vont aussi à Solange Ginier-Gillet et Martine Fayolle pour les analyses élémentaires. Enfin, merci à Bernard Brasme, Laure Jullien et Rodolphe Guéret pour les analyses de spectrométrie de masse.

Je remercie Jean-Noël Denis, Frédéric Minassian, Nadia Pelloux-Léon, Sandrine Py et Bernard Bessières, ainsi que Pascale Cividino et Marie-Jeanne Rostaing pour leur sympathie, leur aide précieuse et leur disponibilité.

Un grand merci à Olga pour sa gentillesse, son écoute, et pour tout ce qu'elle a su m'apprendre, notamment en matière de cristallisation. Je remercie chaleureusement Emilien, avec qui ce fut un grand plaisir de partager le laboratoire pendant la dernière année de ma thèse. Merci également à Delphine, Ganesh, Rémi, Florian, François, Jérôme M., Jérôme B., ainsi qu'aux stagiaires Antoine, François, Baptiste, Guillaume, Alicia et Céline. Je leur souhaite à tous bon courage pour la suite.

Pour finir, j'aimerais remercier ma famille et Jérémie pour leur soutien constant et leurs encouragements.

Abréviations

ABTS	Sel d'ammonium de l'acide 2,2'-azinobis-(3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique)
Ac	Groupe ment acétate
ACN	Acétonitrile
aq.	Aqueux
Ar	Groupe ment aromatique
Boc	Groupe ment <i>tert</i> -butoxycarbonyle
Bz	Groupe ment benzoyle
Cbz	Groupe ment benzyloxycarbonyle
CCM	Chromatographie sur couche mince
CDI	1,1'-carbonyldiimidazole
COSY	Correlation spectroscopy
CRP	Controlled radical polymerization
DCC	Dicyclohexylcarbodiimide
DCM	Dichlorométhane
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DMF	Diméthylformamide
DMPO	5,5-Diméthyl-1-pyrroline- <i>N</i> -oxyde
e.d.	Excès diastéréoisomérique
e.e.	Excès énantiomérique
éq.	Equivalent
EtOH	Ethanol
Fmoc	Groupe ment 9-fluorénylméthoxycarbonyle
HetAr	Groupe ment hétéroaromatique
HMBC	Heteronuclear multiple bond coherence
HOMO	Highest occupied molecular orbital
HPLC	High performance liquid chromatography
<i>i</i> Pr	Groupe ment <i>iso</i> -propyle
LC/MS	Liquid chromatography coupled to tandem mass spectroscopy
LUMO	Lowest unoccupied molecular orbital
<i>m</i> -CPBA	Acide <i>mé</i> ta-chloroperbenzoïque
MeOH	Méthanol
Moc	Groupe ment méthoxycarbonyle
MPBH	Méthylpentanediolborane
MS	Molecular sieves
MTO	Methyltrioxorhénium
NOESY	Nuclear overhauser effect spectroscopy
PBN	α -phényl- <i>N-tert</i> -butylnitron
Pd/C	Palladium sur charbon
Ph	Groupe ment phényle
<i>R_f</i>	Rapport frontal
RMN	Résonance magnétique nucléaire
RPE	Résonance paramagnétique électronique
SRS	Self-regeneration of stereocenters
t.a.	Température ambiante
<i>t</i> -Bu	Groupe ment <i>tert</i> -butyle
TEA	Triéthylamine
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
TMS	Groupe ment triméthylsilyle
TTC	Chlorure de 2,3,5-triphényltétrazolium
UHP	Complexe urée-péroxyde d'hydrogène
U.V.	Ultraviolet
μ w	Irradiation microondes

Sommaire

INTRODUCTION GENERALE.....	9
CHAPITRE I REACTIVITE ET APPLICATIONS DES NITRONES	12
I. LES NITRONES : PRESENTATION.....	- 13 -
II. NITRONES COMME INTERMEDIAIRES DE SYNTHESE	- 15 -
II.1. Réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire	- 16 -
➤ Considérations générales	- 16 -
➤ Cycloadditions 1,3-dipolaires diastéréosélectives.....	- 20 -
➤ Cycloadditions 1,3-dipolaires et catalyse énantiosélective	- 29 -
➤ Conclusion	- 32 -
II.2. Réactions d'addition nucléophile de réactifs organométalliques.....	- 33 -
➤ Généralités	- 33 -
➤ Additions diastéréosélectives d'organomagnésiens et d'organolithiens	- 33 -
➤ Additions d'organozinciques	- 40 -
➤ Conclusion	- 41 -
II.3. Réactions radicalaires.....	- 42 -
➤ Addition de radicaux carbonés.....	- 42 -
➤ Réaction de couplage croisé.....	- 43 -
➤ Conclusion	- 45 -
Conclusion générale	- 45 -
III. UTILISATION DES NITRONES CHIRALES POUR LA SYNTHESE ASYMETRIQUE D'ACIDES α -AMINES NON PROTEINOGENIQUES	- 46 -
III.1 Nitrones chirales acycliques	- 46 -
➤ α -alkoxy-nitrones.....	- 46 -
➤ α -alkoxycarbonyl-nitrones.....	- 49 -
III.2 Nitrones chirales cycliques	- 51 -
➤ Nitrones chirales cycliques à six chaînons.....	- 51 -
➤ Nitrones chirales cycliques à cinq chaînons.....	- 54 -
Conclusion	- 65 -
CHAPITRE II PROJET DE LA THESE.....	67
CHAPITRE III CONCEPTION ET DEVELOPPEMENT DES NITRONES DE PREMIERE GENERATION MIPNO ET CYCNO	71
I. PREPARATION DES N-OXY-IMIDAZOLIDINONES RACEMIQUES OU ACHIRALES.....	- 72 -
I.1. Préparation du chlorhydrate de l'amino-amide 6·HCl	- 73 -
I.2 Préparation de l'imidazolidinone	- 74 -
➤ Utilisation de la pinacolone	- 74 -
➤ Utilisation de la 3-méthylbutan-2-one	- 80 -

➤ Utilisation de l'acétophénone	- 81 -
➤ Utilisation de la cyclohexanone	- 82 -
<i>1.3. Oxydation en N-oxy-imidazolidinone</i>	- 83 -
➤ Méthodes existantes pour l'oxydation d'amines secondaires en nitrones	- 83 -
➤ Résultats précédents au laboratoire	- 86 -
➤ Oxydation de l'imidazolidinone 11 : obtention de la nitrone CYCNO 12	- 88 -
➤ Oxydation de l'imidazolidinone 9 : obtention de la nitrone MiPNO 13	- 89 -
<i>Conclusion</i>	- 90 -
II. DEDOUBLEMENT DE LA N-OXY-IMIDAZOLIDINONE RACEMIQUE MiPNO	- 91 -
<i>II.1. Dédoublément à partir de l'imidazolidinone 9</i>	- 91 -
<i>II.2. Dédoublément à partir de la N-hydroxy-imidazolidinone 14</i>	- 92 -
➤ Principe de la stratégie de dédoublément	- 92 -
➤ Obtention de la N-hydroxy-imidazolidinone 14 par oxydation du précurseur 9	- 92 -
➤ Obtention de la N-hydroxy-imidazolidinone 9 par réduction de MiPNO	- 94 -
➤ Première itération : utilisation de la Moc-(L)-Phe-OH comme agent de dédoublément	- 96 -
➤ Deuxième itération : utilisation de la Naphthaloyl-(L)-Phe-OH 17 comme agent de dédoublément ..	- 102 -
➤ Troisième itération : utilisation d'un dérivé de l'acide (L)-(+)-tartrique comme agent de dédoublément	- 107 -
CONCLUSION	- 115 -
 CHAPITRE IV UTILISATION DE LA NITRONE CYCNO	116
I. OBJECTIFS	- 117 -
II. PREPARATION DES NITRONES DE SECONDE GENERATION	- 118 -
<i>II.1. Addition d'halogénures d'arylmagnésium commerciaux ou préparés par insertion de magnésium</i>	- 118 -
➤ Mise au point des conditions réactionnelles	- 118 -
➤ Préparation d'une première série de nitrones de seconde génération	- 120 -
<i>II.2. Addition d'halogénures d'arylmagnésium préparés par échange halogène-métal</i>	- 123 -
➤ Rappels bibliographiques	- 123 -
➤ Mise au point des conditions réactionnelles	- 126 -
➤ Préparation d'une deuxième série de nitrones de seconde génération	- 128 -
➤ Cas d'un aromatique substitué par un groupement nitro	- 130 -
➤ Résultat à partir d'un iodure hétéroaromatique	- 131 -
<i>II.3. Addition d'indoles</i>	- 132 -
<i>II.4. Accès à des nitrones de seconde génération plus élaborées</i>	- 133 -
➤ Voie A	- 134 -
➤ Voie B	- 135 -
➤ Voie alternative	- 136 -
<i>Conclusion</i>	- 138 -
 CHAPITRE V SYNTHÈSE D'ARYLGLYCINES	140
I. INTERET DES ARYLGLYCINES	- 141 -
II. METHODES DE SYNTHÈSE STEREOSELECTIVE D'ARYLGLYCINES DECRITES DANS LA LITTÉRATURE ..	- 144 -

II.1. Réaction de Strecker et catalyse énantiosélective	- 144 -
II.2. Arylation d'équivalents de glycine électrophiles.....	- 147 -
➤ Par une réaction de Friedel-Crafts	- 147 -
➤ Par addition nucléophile	- 148 -
II. 3. Autres méthodes	- 149 -
Conclusion	- 150 -
III. METHODE DE SYNTHÈSE D'ARYLGLYCINES DÉVELOPPÉE AU LABORATOIRE	- 150 -
III.1. Addition nucléophile d'halogénures d'arylmagnésium	- 150 -
➤ Diastéréosélectivité de l'addition nucléophile	- 150 -
➤ Mise au point des conditions.....	- 152 -
➤ Addition d'halogénures d'arylmagnésium commerciaux ou préparés par insertion de magnésium ..	- 153 -
➤ Addition d'halogénures d'arylmagnésium préparés par <i>ortho</i> -métallation/transmétallation	- 156 -
➤ Addition d'halogénures d'arylmagnésium préparés par échange halogène-métal	- 159 -
➤ Discussion sur la formation d'imine	- 161 -
➤ Ouverture du cycle imidazolidinone au cours de l'addition nucléophile	- 163 -
III.2. De la <i>N</i> -hydroxy-imidazolidinone à l'arylglycine : voie A	- 164 -
➤ Réduction de l'hydroxylamine.....	- 165 -
➤ De l'imidazolidinone à l'arylglycine	- 167 -
III.3. De la <i>N</i> -hydroxy-imidazolidinone à l'arylglycine : voie B	- 168 -
➤ Obtention de l'intermédiaire <i>N</i> -hydroxy-amino-amide.....	- 169 -
➤ De l'intermédiaire <i>N</i> -hydroxy-amino-amide à l'arylglycine.....	- 171 -
III.4. Application des stratégies de synthèse A et B à la préparation d'une série d'arylglycines	- 173 -
➤ Arylglycines obtenues	- 173 -
➤ Enantiospécificité de la méthode	- 175 -
➤ Cas infructueux.....	- 177 -
III.5. Extension de la méthodologie : synthèse d' α -alkyl, α -amino-acides	- 179 -
➤ Addition nucléophile	- 179 -
➤ De l'intermédiaire <i>N</i> -hydroxy-imidazolidinone à l'acide aminé.....	- 181 -
Conclusion	- 182 -
CHAPITRE VI SYNTHÈSE D'α-ARYL,α-METHYLGLYCINES	- 184 -
I. INTÉRÊT DES α -AMINO-ACIDES α , α -DISUBSTITUÉS	- 185 -
II. MÉTHODES DE SYNTHÈSE STÉREOSÉLECTIVE DES α -ARYL, α -METHYLGLYCINES DÉCRITES DANS LA LITTÉRATURE	- 186 -
II.1. Stratégies de synthèse possibles	- 186 -
II.2. Alkylation nucléophile de liaisons C-N multiples (Voie C)	- 188 -
➤ Alkylation de nitriles	- 188 -
➤ Addition sur des cétimines.....	- 189 -
➤ Alkylation de nitrones.....	- 191 -
➤ Conclusion	- 191 -
III. MÉTHODES DE SYNTHÈSE D' α -ARYL, α -METHYLGLYCINES DÉVELOPPÉES AU LABORATOIRE	- 191 -
III.1. Première stratégie de synthèse	- 192 -
➤ Préparation de la nitrone 4a	- 192 -

➤ Réactions d'addition nucléophile sur 4a	- 197 -
III.2. Deuxième stratégie de synthèse	- 203 -
➤ Principe.....	- 203 -
➤ Préparation de l'intermédiaire hydroxylamine 54	- 204 -
➤ De la <i>N</i> -hydroxy-imidazolidinone à l' α -aryl, α -méthylglycine	- 206 -
III.3. Alternative pour la deuxième stratégie de synthèse	- 209 -
➤ Principe.....	- 209 -
➤ Etape d'addition nucléophile sur 57	- 210 -
CONCLUSION	- 210 -

CHAPITRE VII REACTIONS DE CYCLOADDITION 1,3-DIPOLAIRE ET SYNTHÈSE

ENANTIOSELECTIVE D'UN γ -HYDROXY- α -AMINO-ACIDE 212

I. INTERET DES γ -HYDROXY- α -AMINO-ACIDES	- 213 -
II. METHODES DE SYNTHÈSE STEREOSELECTIVE DES γ -HYDROXY- α -AMINO-ACIDES DECRITES DANS LA LITTÉRATURE	- 214 -
II.1. A partir d'un intermédiaire dihydrooxazine.....	- 214 -
II.2. A partir d'un intermédiaire tétrahydropyrimidine	- 215 -
II.3. A partir d'un intermédiaire alcool β -alkyl-homoallylique	- 217 -
II.4. A partir d'un intermédiaire γ -oxo- α -amino-acide	- 218 -
III. REACTIONS DE CYCLOADDITION 1,3-DIPOLAIRE A PARTIR DE MIPNO	- 219 -
III.1. Utilisation d'alcènes comme partenaires dipolarophiles	- 219 -
III.2. Utilisation d'alcynes comme partenaires dipolarophiles	- 224 -
III.3. Discussion sur la sélectivité observée	- 225 -
➤ Régiochimie.....	- 225 -
➤ Sélectivité diastéréofaciale	- 226 -
➤ Sélectivité <i>endo/exo</i>	- 226 -
IV. VALORISATION DES ISOXAZOLIDINES	- 227 -
IV.1. Coupure réductrice de la liaison <i>N-O</i>	- 227 -
IV.2. Préparation d'un γ -hydroxy- α -amino-acide	- 228 -
IV.3. Coupure oxydante de la liaison <i>N-O</i>	- 231 -
CONCLUSION	- 232 -

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES 233

PARTIE EXPERIMENTALE..... 239

I. GENERAL PROCEDURES	- 240 -
II. MOLECULES FROM CHAPTER III	- 241 -
II.1 Synthesis of first generation nitrones MiPNO (13), 10 and CYCNO (12).....	- 241 -
II.2 Resolution of (<i>rac</i>)-MiPNO	- 245 -
III. MOLECULES FROM CHAPTER IV	- 253 -
III.1. Synthesis of second generation nitrones 22a to 22c via nucleophilic addition of commercial Grignard reagents.....	- 253 -

III.2. Synthesis of second generation nitrones 22d to 22g via nucleophilic addition of Grignard reagents prepared by magnesium insertion	- 255 -
III.3. Synthesis of second generation nitrones 23a to 23f via nucleophilic addition of Grignard reagents prepared by iodine/magnesium exchange	- 258 -
III.4. Synthesis of second generation nitrones 25a and 25b via addition of indoles	- 263 -
III.5. Synthesis of second generation nitrones 27a and 27b by Suzuki-Miyaura biaryl coupling reaction	- 265 -
IV. MOLECULES FROM CHAPTER V	- 267 -
IV.1. Synthesis of hydroxylamines (-)- 30a to (-)- 30g	- 267 -
IV.2. Synthesis of hydroxylamine (+)- 31 by nucleophilic addition of a Grignard reagent prepared by ortho-metallation/transmetallation	- 273 -
IV.3. Synthesis of hydroxylamines (-)- 32a and (+)- 32b by nucleophilic addition of Grignard reagents prepared iodine/magnesium exchange	- 274 -
IV.4. Transformation of hydroxylamines into arylglycines (pathway B)	- 276 -
IV.5. Transformation of hydroxylamine (-)- 30e into arylglycine (D)- 38a (pathway A)	- 286 -
IV.6. Transformation of hydroxylamine (-)- 32f into amino-amide hydrochloride 41·HCl	- 287 -
IV.7. Synthesis of (L)- α -homoleucine (44) and (L)-tert-leucine (45)	- 289 -
IV.8. Second generation nitrones prepared	- 293 -
V. MOLECULES FROM CHAPTER VI	- 294 -
VI. MOLECULES FROM CHAPTER VII	- 300 -
VI.1. Synthesis of cycloadducts (58a to 58h and 59)	- 300 -
VI.2. Reductive cleavage of the N-O bond of cycloadducts	- 308 -
VI.3. Synthesis of α -amino γ -lactones (rac)- 62 and (-)- 62	- 311 -
VI.4. Oxidative cleavage of the N-O bond of the cycloadduct (rac)- 58g	- 312 -
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	- 314 -
ANNEXES	- 325 -

INTRODUCTION GENERALE

Introduction générale

Un aspect essentiel de la démarche en synthèse organique est la méthodologie de synthèse. Elle consiste à développer des outils, parmi lesquels des réactions permettant l'interconversion de groupements fonctionnels (passage d'un ester à un aldéhyde par exemple) ou la création de certaines liaisons (liaisons carbone-carbone pour la formation de motifs biaryles, liaisons peptidiques *via* une réaction de ligation chimiosélective entre peptides déprotégés...).

L'étude méthodologique permet non seulement d'améliorer l'accès à des molécules dont la structure est déjà définie (par exemple, des analogues de produits naturels), mais aussi de créer des composés nouveaux, dont les propriétés pourront alors être étudiées. En particulier, lorsqu'il s'agit de méthodologie de synthèse énantiosélective, les outils mis au point peuvent ensuite être utilisés pour la préparation de molécules d'intérêt thérapeutique ou encore de ligands pour la catalyse asymétrique.

Dans ce cadre, il est intéressant de disposer de synthons chiraux polyvalents. Un synthon est une entité moléculaire mise en œuvre dans la synthèse d'une molécule afin d'y introduire un motif structural donné.¹ A partir d'un même synthon, il doit idéalement être possible de réaliser une grande variété de réactions pour construire des squelettes très divers intégrant le même motif (un enchaînement d'atomes carbone-carbone-azote, par exemple). Un synthon chiral présente un ou des centre(s) stéréogène(s) ; il peut être directement issu du « pool chiral » ou être préparé par synthèse. Dans ce dernier cas, l'obtention du synthon sous forme énantio pure est l'étape clé du procédé, qu'il s'agisse de la construction énantiosélective d'un centre stéréogène ou de la résolution du racémique. Ce travail, souvent délicat, sera là encore d'autant mieux valorisé que le synthon présente d'applications.

Les époxydes et les aziridines² illustrent cette polyvalence, à travers les nombreuses possibilités synthétiques qu'ils offrent. (**Schéma 1**).

¹ *Journal Officiel*, **22 septembre 2005**.

² Zhou, P., Chen, B.-C., Davis, F. A. *Aziridines and Epoxides in Organic Synthesis*, Yudin, A. K. Ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2006**, Chap. 3, 73-115.

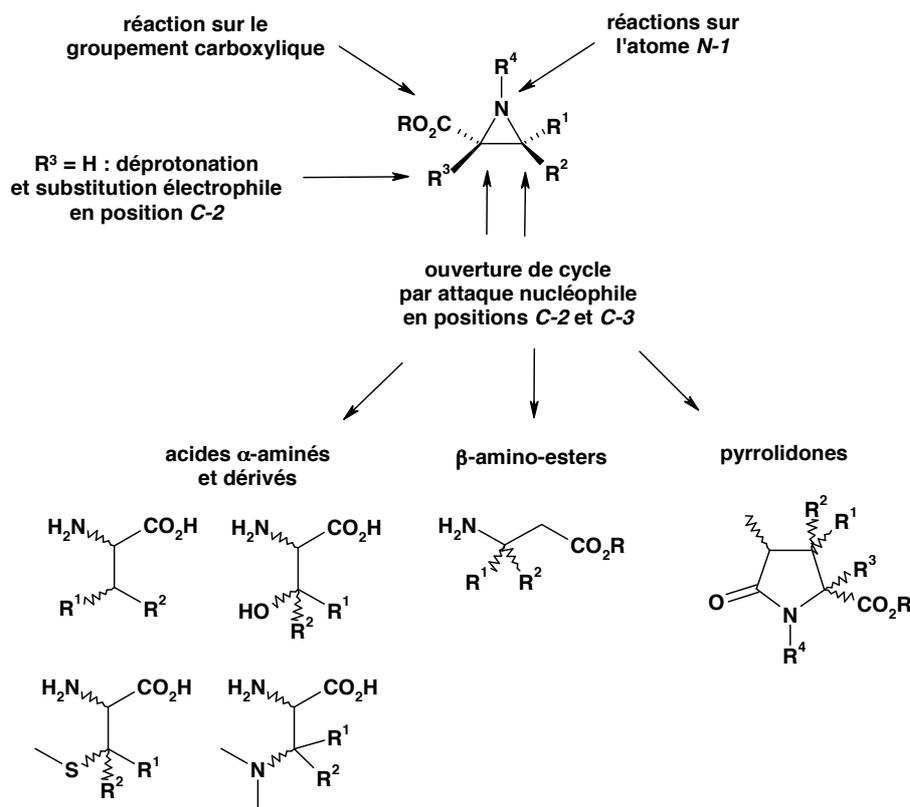


Schéma 1 : Réactions possibles et structures accessibles à partir des dérivés d'acide 2-aziridine carboxylique

En particulier, les dérivés d'acide 2-aziridine carboxylique (*cis* ou *trans*) peuvent subir des réactions sur l'atome d'azote *N-1* et sur le groupement carboxyle ; les positions *C-2* et *C-3* peuvent subir des réactions d'ouverture de cycle par attaque nucléophile ; le proton en position *C-2* peut être arraché, permettant des réactions de substitution électrophile. Par thermolyse, elles constituent aussi une source d'ylures d'azométhine. Les seules réactions d'ouverture de cycle sur les positions *C-2* et *C-3* peuvent conduire à des acides α -aminés et leurs dérivés (acides β -hydroxy- et β -mercapto- α -aminés, acides α,β -bisaminocarboxyliques), à des β -amino-esters, ou encore à des pyrrolidones

La thèse présentée dans ce manuscrit s'inscrit dans ce cadre général, c'est-à-dire que nous avons cherché à concevoir un synthon chiral polyvalent, et à en démontrer les applications possibles. Ce synthon sera de la famille des nitrones car ce sont des composés qui présentent un large éventail de réactivité et d'applications. Les nitrones feront donc l'objet de l'étude bibliographique présentée au chapitre I, étude qui nous permettra de dégager le cahier des charges du synthon.

CHAPITRE I

Réactivité et applications des nitrones

Chapitre I. Réactivité et applications des nitrones

I. Les nitrones : présentation

Les nitrones, découvertes en 1890 par Beckmann,³ sont des composés présentant une double liaison carbone-azote et une liaison de coordinance azote-oxygène. Les nitrones sont isoélectroniques avec les anions allyliques, possèdent un fort caractère 1,3-dipolaire et sont stabilisées par résonance (**Figure 1**).⁴ Leur double liaison C=N est très polarisée et leur confère un caractère d'iminium.

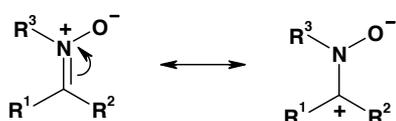


Figure 1 : Stabilisation par résonance

Afin de faciliter la compréhension de l'exposé, nous allons dès à présent établir une nomenclature permettant de désigner les différentes positions des atomes d'une nitrone (**Figure 2**).

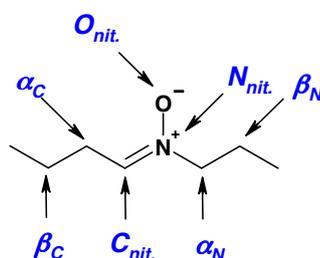


Figure 2 : Nomenclature utilisée dans la suite du manuscrit

Le terme nitrone provient de la contraction entre « nitrogen » et « ketone » et a été choisi en 1916 par P. Pfeiffer pour mettre en valeur la similitude de leurs propriétés chimiques avec celles des composés carbonylés.⁵ Par exemple, les nitrones possédant un proton sur l'atome de carbone en position α_C peuvent être impliquées dans un équilibre tautomérique entre nitrone et *N*-hydroxy-énamine, similaire aux tautométries imine-

³ Beckmann, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 3331.

⁴ Breuer, E. *Nitrones, Nitronates and Nitroxides*, Patai, S., Rappoport, Z. Ed., Wiley: Chichester, **1989**, Chap. 3, 245-312.

⁵ Pfeiffer, P. *Annalen* **1916**, 72.

énamine et cétone-énol (**Figure 3**). La forme *N*-hydroxy-énamine apparaît par traitement avec des bases ou des acides.

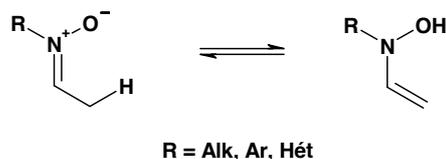


Figure 3 : Tautomérie nitronium-*N*-hydroxy-énamine

On peut noter d'autres similitudes avec les composés carbonylés, comme le caractère électrophile du carbone de la double liaison, et la possibilité de réduction par des hydrures métalliques.⁶

On distingue les aldo- et céto-nitrones. Les premières comportent un proton sur l'atome de carbone C_{nit} de la fonction nitronium, contrairement aux secondes (**Figure 4**). Les cétonitrones sont réputées moins stables et moins faciles d'accès.

Les nitrones acycliques existent sous la forme d'isomères (*Z*) et (*E*) qui peuvent s'interconvertir. Les cétonitrones peuvent présenter les deux types de géométrie.⁶ Les aldonitrones acycliques non stabilisées par conjugaison existent uniquement sous la forme (*Z*)⁷ et lorsqu'elles sont cycliques elles ne peuvent évidemment présenter que la géométrie (*E*) (**Figure 4**).

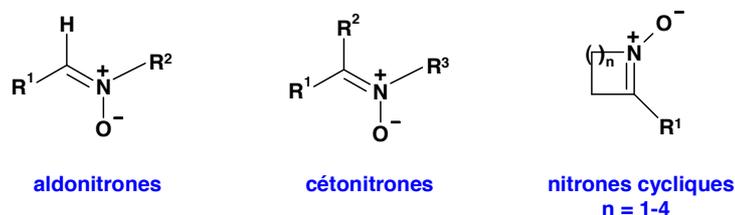


Figure 4 : Types de nitrones existantes

Les principales méthodes pour les synthétiser sont l'oxydation d'amines secondaires, d'imines ou d'hydroxylamines, la condensation d'hydroxylamines primaires avec un aldéhyde ou une cétone et la *N*-alkylation d'oximes (**Figure 5**).⁸ Cette facilité de préparation et cette richesse des voies de synthèse possibles est un premier avantage des nitrones sur les autres composés comportant une double liaison C=N, en particulier les

⁶ Hamer, J. et Macaluso, A. *Chem. Rev.* **1964**, *64*, 473-495.

⁷ Thseing, J. et Sirremer, W. *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 1978-1980.

⁸ Merino, P., *Science of Synthesis* ; Padwa, A., Ed. ; Thieme : Stuttgart, Germany, **2004** ; Vol. 27, 511-530 ; Revuelta, J., Cicchi, S., Goti, A., Brandi, A. *Synthesis* **2007**, 485-504.

imines et les oximes. De plus, leur polarité favorisant leur cristallinité, ce sont souvent des composés facilement purifiables.

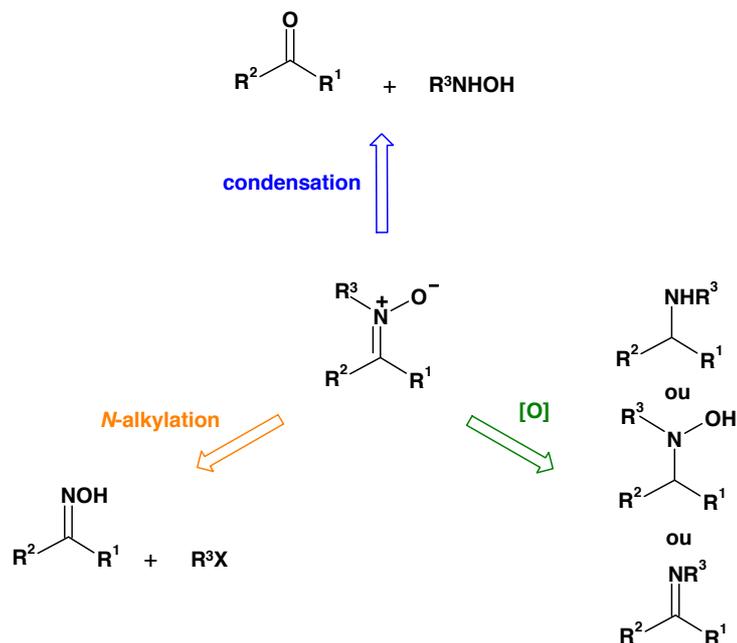


Figure 5 : Approches possibles pour la préparation de nitrones

Une autre particularité des nitrones est leur capacité à réagir avec des radicaux libres en conduisant à des adduits stables, ce qui a mené à leur développement en tant que pièges à radicaux. Cet aspect de leur réactivité, que nous avons peu exploité au cours des travaux de thèse, est présenté en annexes.

Par ailleurs, comme nous le montrerons au fil de ce chapitre, les nitrones permettent d'accéder à des composés azotés de structure diverse. En particulier, ce sont des intermédiaires intéressants pour la construction d'acides aminés et de molécules azotées complexes présentant une activité biologique. Ces différentes possibilités synthétiques offertes par l'utilisation des nitrones résultent de leur réactivité multiple, permettant la préparation des structures cibles selon différentes voies. Nous nous intéresserons en particulier à l'accès à des molécules optiquement actives.

II. Nitrones comme intermédiaires de synthèse

Parmi tous les composés comportant une double liaison C=N, les nitrones ont la particularité de participer à des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire. Cette réactivité est un aspect très développé de la chimie des nitrones. De plus, ces dernières présentent un fort caractère électrophile, ce qui les rend particulièrement réactives dans des réactions

d'addition nucléophile. Enfin, nous avons vu précédemment que les nitrones présentent la particularité supplémentaire de réagir avec les radicaux libres et ces réactions d'addition radicalaire peuvent également être exploitées en synthèse organique.

II.1. Réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire

➤ Considérations générales

Les nitrones sont des 1,3-dipôles de choix puisque contrairement à beaucoup d'autres, ce sont des composés stables qui ne nécessitent pas d'être préparés *in situ*. Elles réagissent dans des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire dont les partenaires peuvent être des alcynes, des alcènes, ou encore des composés dont la liaison multiple est reliée à un hétéroatome (**Schéma 2**).

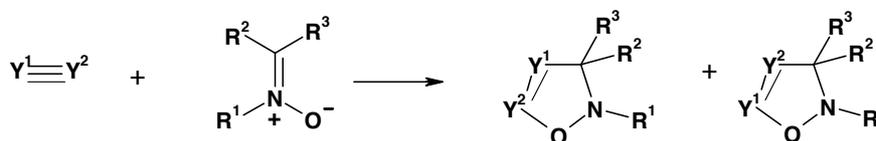


Schéma 2 : Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

En particulier, la réaction d'une nitrone avec un alcène 1,2-disubstitué fournit une isoxazolidine pouvant comporter jusqu'à trois centres asymétriques contigus, créés en une seule étape (**Schéma 3**).

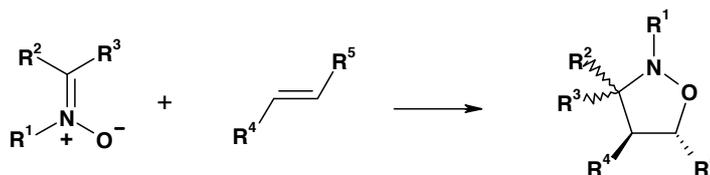


Schéma 3 : Formation d'une isoxazolidine

Un clivage réducteur de la liaison N-O de l'isoxazolidine conduit à des β -amino alcools, fragments chiraux utilisables en synthèse totale. Il existe de nombreux exemples de préparation de produits naturels ou de produits d'intérêt biologique optiquement actifs qui font appel à cette transformation d'isoxazolidine. On peut notamment citer les

alcaloïdes (+)-febrifugine, (-)-indolizidine 209B⁹ et (+)-sedridine,¹⁰ et les antibiotiques dipeptidiques (+)-négamycine et (-)-épinégamycine.¹¹

Au cours de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire, deux électrons π du dipolarophile et quatre électrons π de la nitronne sont impliqués dans un mouvement concerté, péri-cyclique, pour conduire à la création de deux nouvelles liaisons. L'état de transition de la cycloaddition 1,3-dipolaire peut être décrit par la théorie des orbitales frontières moléculaires proposée par Fukui.¹² Il existe une classification, élaborée par Sustman, qui distingue trois catégories de réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire selon la différence d'énergie existant entre les orbitales frontières moléculaires du dipôle et de l'alcène (**Figure 6**).¹³

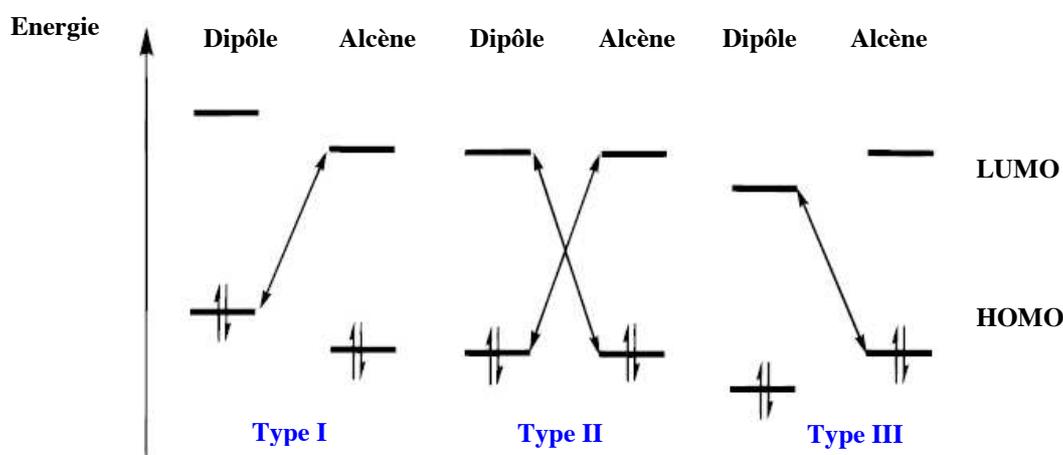


Figure 6 : Classification des cycloadditions 1,3-dipolaires sur la base des orbitales frontières. type I : interaction $\text{HOMO}_{\text{dipôle}}/\text{LUMO}_{\text{alcène}}$; type II : interactions $\text{HOMO}_{\text{dipôle}}/\text{LUMO}_{\text{alcène}}$ et $\text{LUMO}_{\text{dipôle}}/\text{HOMO}_{\text{alcène}}$; type III : interaction $\text{LUMO}_{\text{dipôle}}/\text{HOMO}_{\text{alcène}}$

Les réactions impliquant des nitrones appartiennent à la catégorie II, qui concerne des dipôles et alcènes dont l'énergie des orbitales frontières moléculaires est similaire, de telle sorte que des interactions $\text{LUMO}_{\text{dipôle}}/\text{HOMO}_{\text{dipolarophile}}$ et $\text{HOMO}_{\text{dipôle}}/\text{LUMO}_{\text{dipolarophile}}$ interviennent au cours de la réaction. Cependant, la présence d'un substituant électrodonneur ou électroattracteur sur l'un ou l'autre des substrats peut modifier de façon

⁹ (a) Smith, A., Williams, F., Holmes, A. B., Hughes, L. R., Swithenbank, C., Lidert, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8696-8698. (b) Chiacchio, U., Corsaro, A., Pistarà, V., Rescifina, A., Romeo, G., Romeo, R. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7875-7884.

¹⁰ (a) Louis, C. et Hootelé, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2149-2152. (b) Louis, C. et Hootelé, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 109-131.

¹¹ (a) Kasahara, K., Iida, H., Kibayashi, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4647-4648. (b) Kasahara, K., Iida, H., Kibayashi, C. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2225-2233.

¹² Fukui, K. *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 57-64.

¹³ (a) Sustman, R. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 2717-2720. (b) Houk, K. N., Sims, J., Watts, C. R., Luskus, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7287-7301. (c) Sustman, R. *Pure Appl. Chem.* **1974**, *40*, 569-593.

importante l'énergie des orbitales frontières et donc le type de la réaction. Par ailleurs, la présence d'un acide de Lewis peut influencer sur l'énergie des orbitales frontières du dipôle et du dipolarophile (**Figure 7**). La coordination de l'un et/ou l'autre des partenaires à l'acide de Lewis conduit à une diminution de la différence d'énergie entre la HOMO et la LUMO impliquées, d'où une réactivité accrue.

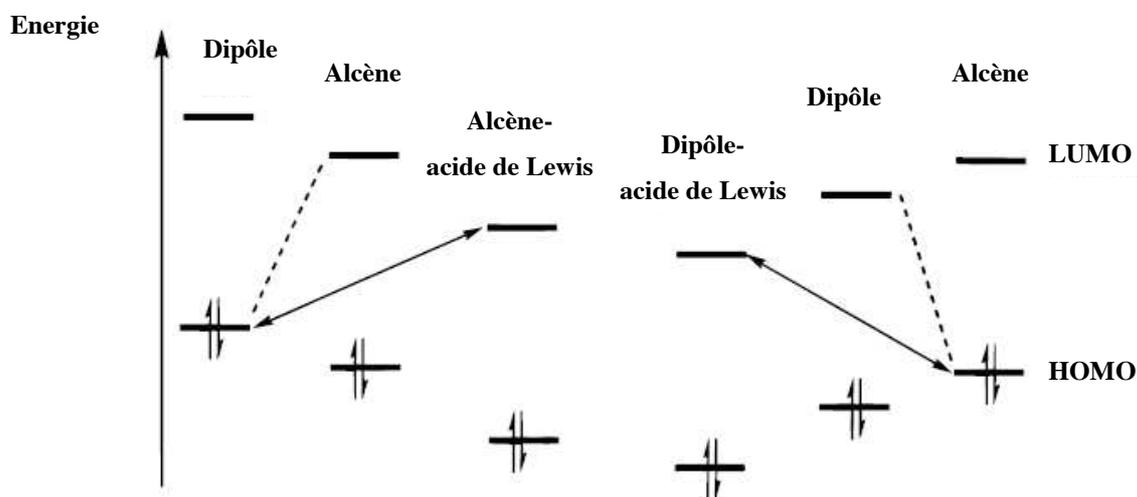


Figure 7 : Modification de l'énergie des orbitales frontières en présence d'un acide de Lewis

Trois aspects de la réaction gouvernent la structure finale du produit : la régiosélectivité, les sélectivités *endo/exo* et diastéréofaciale. On peut ajouter que la stéréochimie originelle de l'alcène est conservée.

Le plus souvent, l'extrémité la moins encombrée du dipolarophile se lie à l'atome d'oxygène de la nitronne.¹⁴ Cependant, il n'est pas possible d'appliquer cette règle à toutes les cycloadditions 1,3-dipolaires mettant en jeu des nitrones, car il existe des exceptions (cas où le dipolarophile est un nitroalcène ou une vinylsulfone par exemple).

Ensuite, lors de la réaction, deux diastéréoisomères peuvent être obtenus, selon la face du dipolarophile qui approche la nitronne (**Schéma 4**). Par analogie avec la réaction de Diels-Alder,¹⁵ on parle d'approche et d'adduits *endo* et *exo* mais dans le cas de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire la stabilisation des orbitales par une interaction π secondaire est faible et ce sont essentiellement des facteurs stériques qui gouvernent cette sélectivité.¹⁶

¹⁴ Merino, P., *Science of Synthesis* ; Padwa, A., Ed. ; Thieme: Stuttgart, Germany, **2004** ; Vol. 27, 530-550.

¹⁵ Woodward, R. B. et Hoffman, R. *The Conservation of Orbital Symmetry*, Verlag Chemie : Weinheim, **1970**.

¹⁶ Rastelli, A., Gandolfi, R., Amadè, M. S. *Adv. Quantum Chem.* **1999**, 36, 151-167.

Ceux-ci priment sur d'éventuels facteurs électroniques. Il s'agit donc essentiellement d'un formalisme utilisé pour des raisons de commodité.

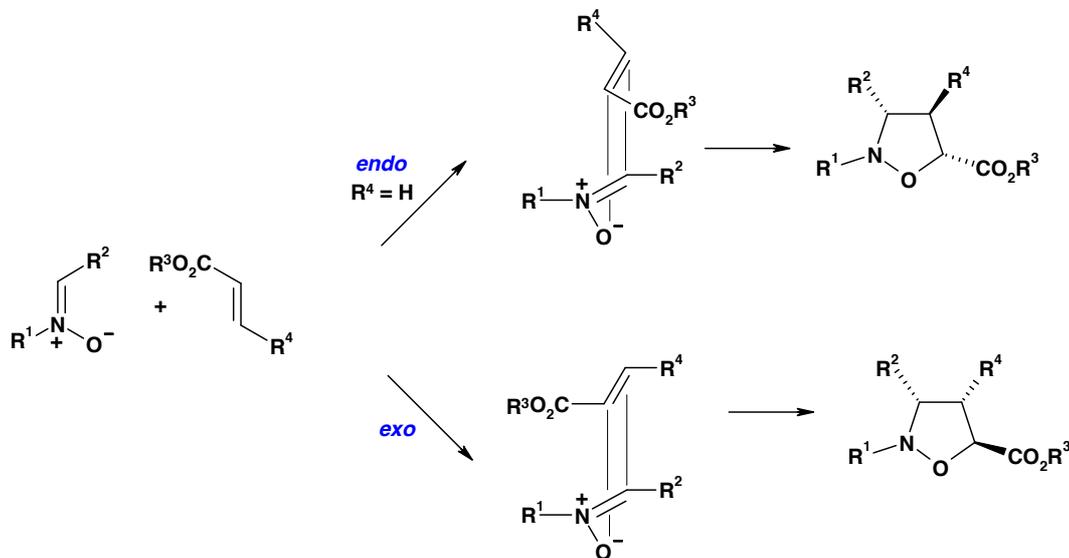


Schéma 4 : Formation d'adduits *endo* et *exo*

Enfin, l'alcène ou la nitronne peuvent contenir un groupement capable d'orienter l'approche par une des faces de l'alcène ou de la nitronne ; on parlera alors de sélectivité diastéréofaciale. Des facteurs stériques entrent en jeu pour le contrôle de celle-ci. Dans les exemples présentés dans la suite de l'étude, la sélectivité faciale est définie par les termes *syn* et *anti*, qui font référence à l'orientation des liaisons en formation par rapport au substituant régissant cette sélectivité.

La plupart des cycloadditions 1,3-dipolaires recherchent une induction asymétrique. Le centre stéréogène est porté soit par le dipolarophile, soit par la nitronne et il existe également des versions intramoléculaires. De plus, la réaction énantiosélectivement catalysée connaît un rapide développement depuis les quinze dernières années.¹⁷

Les exemples présentés par la suite abordent successivement chacun de ces cas et ont été choisis pour mettre en valeur la diversité des partenaires réactionnels. Dans le cas des nitrones chirales en particulier, nous nous sommes attachés à montrer des structures cycliques ou acycliques, cycliques à cinq ou six chaînons, de type aldonitronne ou cétonitronne, obtenues à partir de différents composés chiraux. De plus, nous avons aussi souhaité souligner la valeur des cycloadduits en tant qu'intermédiaires pour la synthèse de

¹⁷ (a) Argyropoulos, N. G., Panagiotidis, T., Coutouli-Argyropoulou, E., Raptopoulou, C. *Tetrahedron* **2007**, 63, 321-330. (b) Stanley, L. M., Sibi, M. P. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 2887-2902. (c) Du, W., Liu, Y.-K., Yue, L., Chen, Y.-C. *Synlett* **2008**, 2997-3000. (d) Badoiu, A., Brinkmann, Y., Viton, F., Kündig, E. P. *Pure Appl. Chem.* **2008**, 80, 1013-1018. (e) Engels, B. et Christl, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 7968-7970. (f) Kissane, M. et Maguire, A. R. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 845-883.

molécules bioactives. Enfin, les exemples qui suivent ont également pour but de montrer que le contrôle de la sélectivité est un problème complexe.

➤ *Cycloadditions 1,3-dipolaires diastéréosélectives*

Les exemples montrent des réactions qui conduisent à la création de deux ou trois centres asymétriques. Ce dernier cas est rencontré lorsque l'alcène est 1,2-disubstitué.

✓ Nitrones chirales acycliques

Dans le cas des nitrones acycliques, le substituant induisant la chiralité de la molécule est positionné soit du côté de l'atome en position α_N , soit du côté de l'atome en position α_C .

P. Merino a réalisé la cycloaddition 1,3-dipolaire stéréosélective entre une nitrone dérivée du (D)-glycéraldéhyde et différents alcènes.¹⁸ En présence d'acrylate de méthyle, l'auteur obtient préférentiellement l'adduit résultant d'une approche *endo*. Celui-ci est transformé en acide (2*S*,4*S*)-4-hydroxypyroglutamique protégé. En revanche, la condensation avec l'acétate de vinyle conduit majoritairement à l'adduit issu d'une approche *exo*, permettant l'accès à la (L)-isoxazolidinylthymidine (**Schéma 5**).

¹⁸ (a) Merino, P., del Alamo, E. M., Franco, S., Merchan, F. L., Simon, A., Tejero, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1543-1554. (b) Merino, P., Mates, J. A., Revuelta, J., Tejero, T., Chiacchio, U., Romeo, G., Iannazzo, D., Romeo, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 173-190.

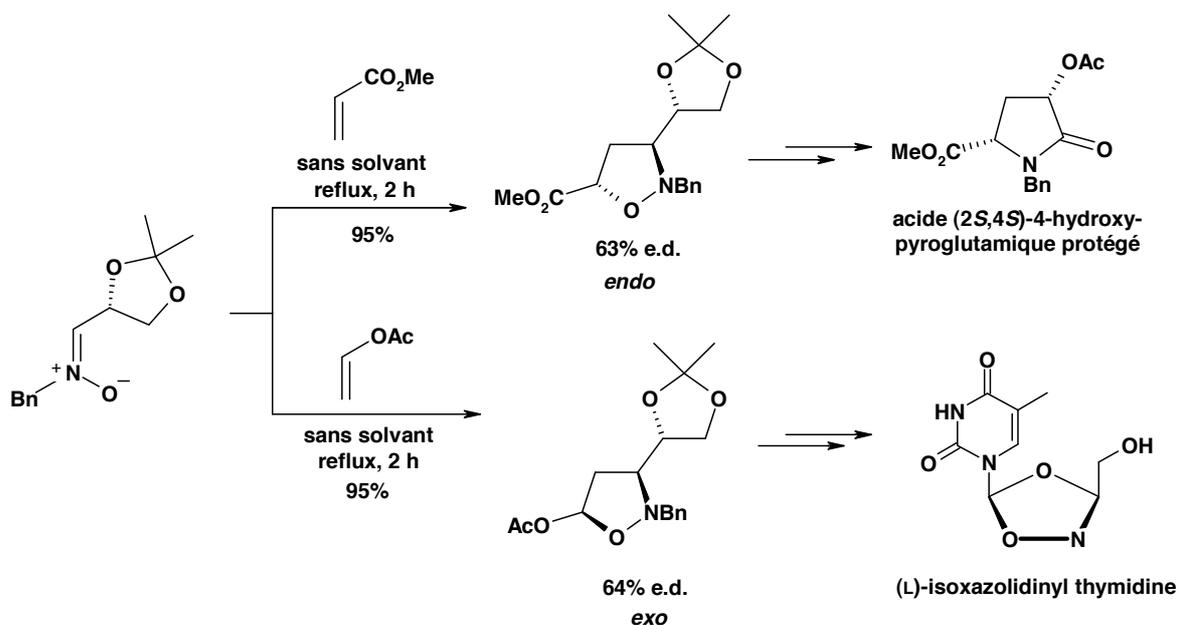


Schéma 5 : Cycloadditions 1,3-dipolaires à partir d'une nitronne issue du (D)-glycéraldéhyde

De plus, les adduits majoritaires obtenus dans chacun des deux cas présentent une configuration *anti* par rapport au centre stéréogène initial, ce qui indique une approche du dipolarophile par la face la moins encombrée de la nitronne. Ce comportement est généralisable aux nitrones substituées en position α_C par un groupement alkoxy. La sélectivité diastéréofaciale est donc indépendante de la nature électronique du dipolarophile, ce qui est confirmé par des calculs théoriques basés sur la théorie de la fonctionnelle de la densité.^{18b,19}

Un exemple décrit deux réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire dont les partenaires sont des cétonitrones dérivées de sucres et des alcynes mono- ou disubstitués (**Schéma 6**).²⁰ Ce cas est intéressant dans la mesure où l'utilisation de cétonitrones dans des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire est peu courante en comparaison du nombre de travaux et d'applications synthétiques impliquant des nitrones issues d'aldéhydes. Dans le cas des cétonitrones, plus encombrées, la réaction est plus difficile et donc ralentie.²¹ De plus, les exemples de cycloadditions de nitrones avec des alcynes sont moins abondants que celles avec des alcènes. La principale raison est l'instabilité des cycloadduits

¹⁹ Merino, P., del Alamo, E. M., Franco, S., Merchan, F. L., Simon, A., Tejero, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 173-190.

²⁰ Torrente, S., Noya, B., Branchadell, V., Alonso, R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4772-4783.

²¹ Heaney, F., Fenlon, J., O'Mahony, C., McArdle, P., Cunningham, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2001**, 3382-3392.

correspondants, qui selon les substituants présents sur l'alcyne, donnent lieu à nombre de réarrangements.²²

Dans la première réaction décrite, la nitronne est particulière puisque l'atome C_{nit} est intracyclique, ce qui rigidifie la nitronne, et l'alcyne employé est très réactif (**Schéma 6**). Il en résulte qu'un seul isomère de l'isoxazoline est obtenu. Dans le second cas, la fonction nitronne n'est pas directement liée à un cycle par l'atome C_{nit} et l'alcyne est moins réactif. La diastéréosélectivité est régie par le stéréocentre en position α_C ainsi que par la conformation adoptée par la nitronne dans l'état de transition. Or le contrôle de ces facteurs conformationnels est difficile à une température de 50 °C (**Schéma 6**).

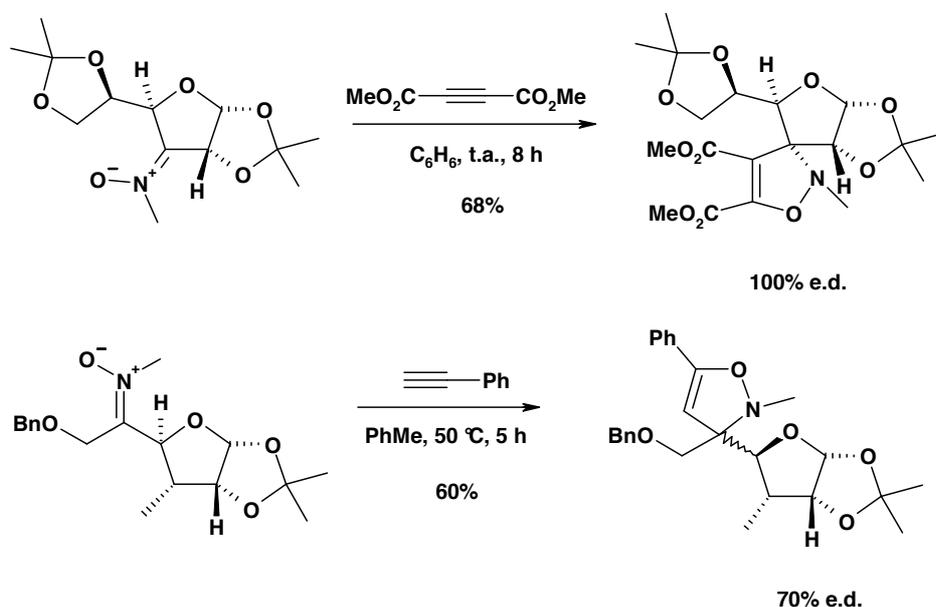


Schéma 6 : Cycloadditions 1,3-dipolaires à partir de cétonitrones et d'alcynes

D'une façon générale, les isoxazolines peuvent être exploitées pour la préparation d'autres systèmes hétérocycliques et d'intermédiaires utiles en synthèse.²³

Un second exemple²⁴ illustre l'utilisation de cétonitrones, mais dont le centre stéréogène est localisé sur l'atome en position α_N . Les nitrones dont le centre asymétrique est ainsi positionné sont peu nombreuses car leur préparation implique l'utilisation d'hydroxylamines chirales,²⁵ peu disponibles. La nitronne présentée sur le **Schéma 7** est préparée par une voie originale, qui est l'addition d' α -méthylbenzylhydroxylamine sur des dialkyl acétylènedicarboxylates, puis elle est mise en présence d'éthers de vinyle. Après

²² Freeman, J. P. *Chem. Rev.* **1983**, *83*, 241-261.

²³ Chiacchio, U., Casuscelli, F., Liguori, A., Rescifina, A., Romeo, G., Sindona, G., Uccella, N. *Heterocycles* **1993**, *36*, 585-600.

²⁴ Nguyen, T. B., Martel, A., Dhal, R., Dujardin, G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4493-4496.

²⁵ Cividino, P., Py, S., Delair, P., Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 485-493.

trois jours de réaction à 90 °C, les auteurs obtiennent avec d'excellents rendements uniquement les adduits *exo*. En revanche, la différenciation faciale est modeste, menant à deux diastéréoisomères (**Schéma 7**).

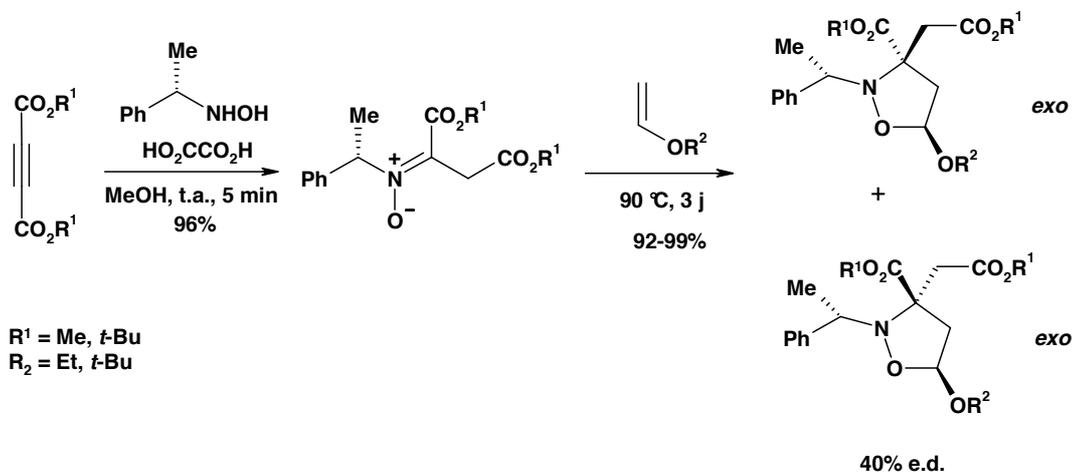


Schéma 7 : Cycloadditions 1,3-dipolaires à partir de cétonitrones et d'alcènes

✓ Nitrones chirales cycliques

Les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires impliquant des nitrones chirales endocycliques conduisent généralement à une plus haute stéréosélectivité que leurs homologues acycliques. En effet, elles possèdent un squelette plus rigide et lorsque le cycle comporte un centre stéréogène, l'une des faces de la nitronne est moins accessible que l'autre. Dans le cas particulier des α_C -alkoxycarbonyl- et α_C -alkylaminocarbonyl-nitrones, le problème de l'isomérisation *E/Z* de la double liaison est de plus évité.²²

Les 1-pyrrolines-*N*-oxyde sont parmi les nitrones chirales cycliques les plus utilisées pour la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire. Pour ce type de dipôle, une approche *anti* par rapport à un groupement alkoxy (ou siloxy) en position α_C conduit à une relation *cis* entre l'atome d'hydrogène ponté et le groupe (OR) (ou (OSiR₃)). La configuration *trans* peut être obtenue par une approche *syn* des réactifs, mais celle-ci est défavorisée par des interactions stériques entre le dipolarophile et le substituant alkoxy (ou siloxy) (**Figure 8**).²⁶

²⁶ Cordeo, F. M., Pisaneschi, F., Gensini, M., Goti, A., Brandi., A. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 12, 1941-1951.

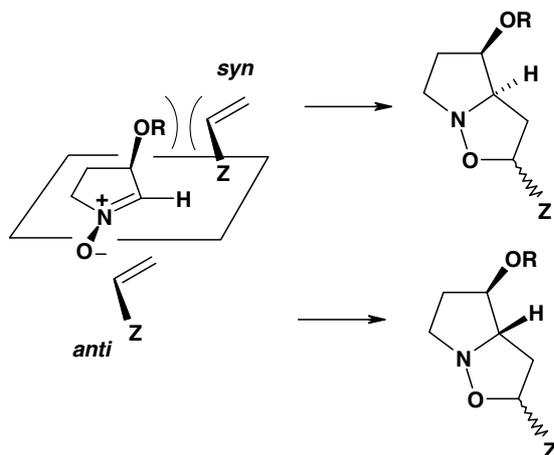


Figure 8 : Modes d'approche entre un alcène et une 1-pyrroline-*N*-oxyde

Par exemple, la réaction entre un 3-siloxy-1-pyrroline-*N*-oxyde dérivé de l'acide (L)-malique et l'undec-1-ène s'effectue de façon diastéréosélective, mais les auteurs ne mentionnent pas l'e.d. obtenu (**Schéma 8**).²⁷ Le rendement n'étant pas quantitatif, on peut supposer que d'autres isomères ont été formés de façon minoritaire. On remarque que cette réaction met en jeu un alcène à longue chaîne alkyle, peu couramment utilisé.

L'intérêt de cet exemple réside dans la suite de la séquence réactionnelle. Après diverses transformations, l'isoxazolidine subit un clivage oxydant de la liaison N-O sous l'action de *m*-CPBA afin de créer une nouvelle nitronne. La cétonitronne ainsi obtenue est elle-même condensée avec le (*E*)-crotonate de méthyle, avec une diastérosélectivité qui mérite les mêmes commentaires que précédemment. Ces deux cycloadditions successives constituent les étapes clés de la synthèse totale de la (+)-batzelladine D, alcaloïde polycyclique de type guanidine d'intérêt biologique (**Schéma 8**).

²⁷ Shimokawa, J., Ishiwata, T., Shirai, K., Koshino, H., Tanatani, A., Nakata, T., Hashimoto, Y., Nagasawa, K. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6878-6888.

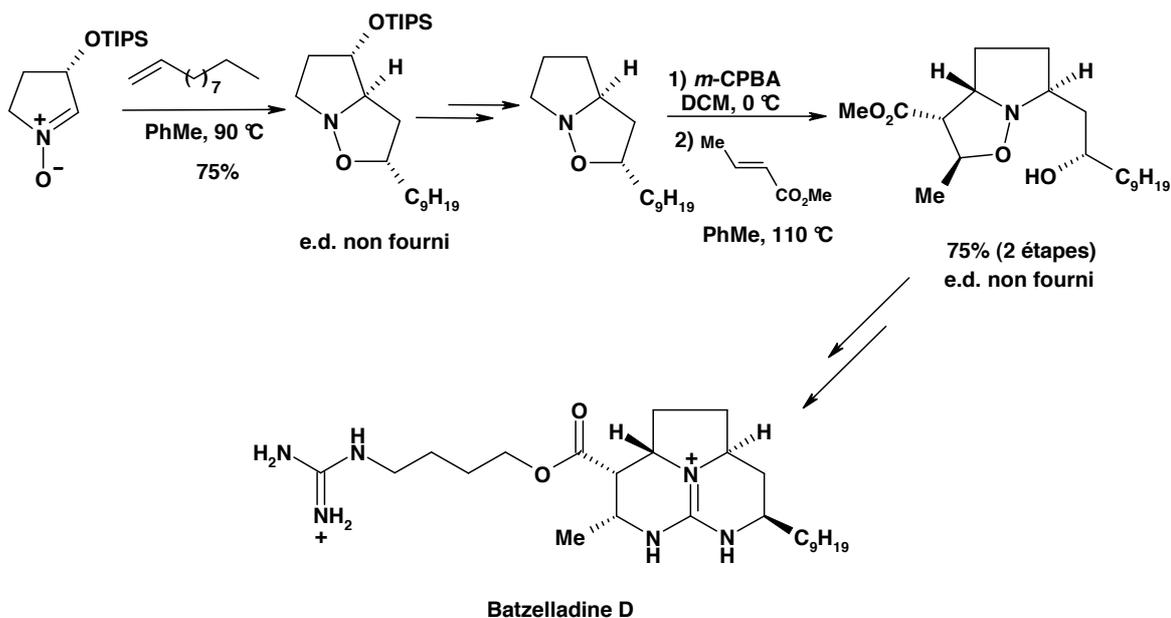


Schéma 8 : Cycloadditions 1,3-dipolaires à partir de pyrroline-*N*-oxyde

Les 3,4,5,6-tétrahydropyridines-*N*-oxyde substituées en position 3 constituent une autre classe de nitrones cycliques chirales. Ces nitrones à six chaînons ont été soumises à une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire en présence d'alcool allylique (**Schéma 9**).²⁸ Un mélange de trois stéréoisomères est obtenu, selon des sélectivités faciale et *endo/exo* différentes. Ce mélange est engagé sans séparation dans la suite de la synthèse, qui conduit à la fébrifugine, un alcaloïde potentiellement antipaludique.

²⁸ Ooi, H., Urushibara, A., Esumi, T., Iwabuchi, Y., Hatakeyama, S. *Org. Lett.* **2001**, 3, 953-955.

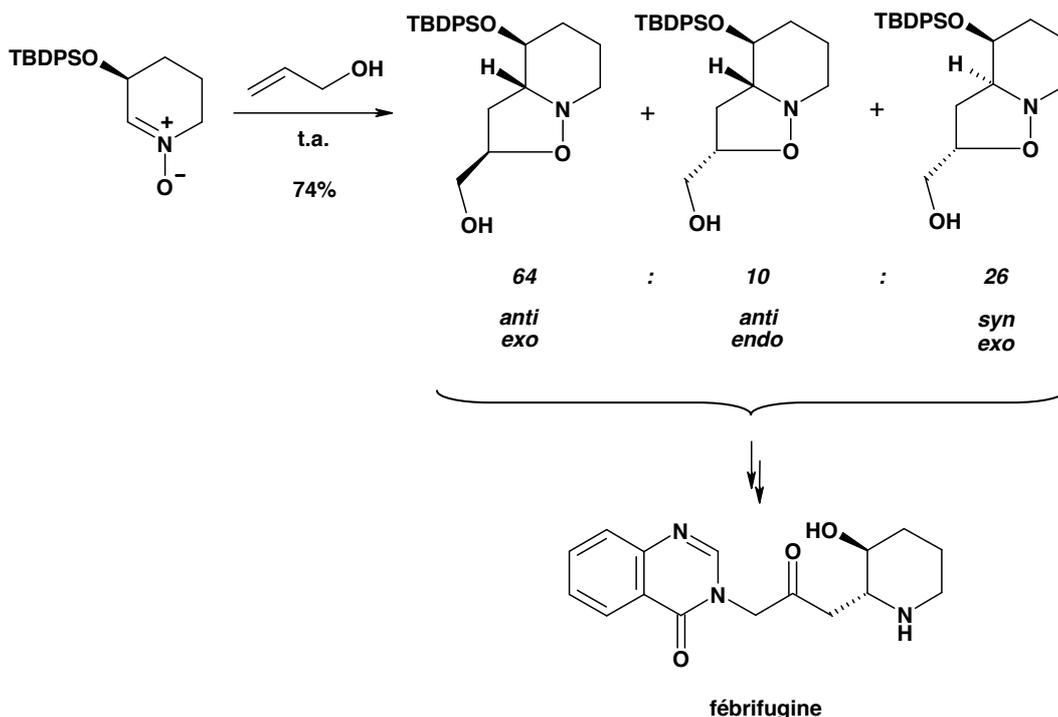


Schéma 9 : Cycloaddition 1,3-dipolaire à partir de 3,4,5,6-tétrahydropyridines-*N*-oxyde

✓ Dipolarophile chiral

Une large variété de dipolarophiles chiraux peut être préparée à partir du pool chiral. Le dipolarophile chiral peut être un alcool allylique, une amine allylique (dérivée d'un acide aminé β,γ -insaturé), un sulfoxyde ou un oxyde de phosphine vinylique.²⁹

M. Rosario Martin et coll.³⁰ ont développé une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre la *N*-oxy-morphanthridine et des sulfynylfuranones chirales (**Schéma 10**). Il s'agit d'un cas particulier et complexe, mais intéressant. Les auteurs utilisent une nitrone présentant une réactivité particulière liée à une forte contrainte de cycle et la stéréochimie dépend d'un dipolarophile comportant deux centres chiraux proches. Ce dernier point implique des influences « match » et « mismatch » sur la stéréochimie du produit. Un cas leur permet d'obtenir le cycloadduit sous la forme d'un seul diastéréoisomère (**Schéma 10**). Dans le second cas, le centre C-5 de l'alcène présente une configuration opposée et s'avère moins réactif, d'où la nécessité d'une température de réaction plus élevée. Il en résulte une moins bonne sélectivité et trois stéréoisomères sont obtenus, dans des proportions variables selon la température et le temps de réaction. La plus haute stéréosélectivité obtenue est celle mentionnée dans les conditions de réaction décrites sur le

²⁹ Gothelf, K. V. et Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 863-909.

³⁰ Garcia Ruano, J. L., Andrés Gil, J. I., Fraile, A., Martin Castro, A. M., Rosario Martin, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4653-4656.

Schéma 10. De plus, à ces difficultés de réactivité et de sélectivité, s'ajoute un problème de cycloréversion.³¹ Les auteurs mentionnent que ce phénomène se produit facilement durant le processus de purification, entraînant une décomposition qui restitue la nitronne de départ. Ils soupçonnent le cycle dibenzazépine ainsi que le groupement sulfinyle de faciliter la cycloréversion, mais sans pouvoir expliciter leur rôle exact. Il s'agit d'un phénomène observé seulement occasionnellement pour les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire impliquant des nitrones (**Schéma 10**).

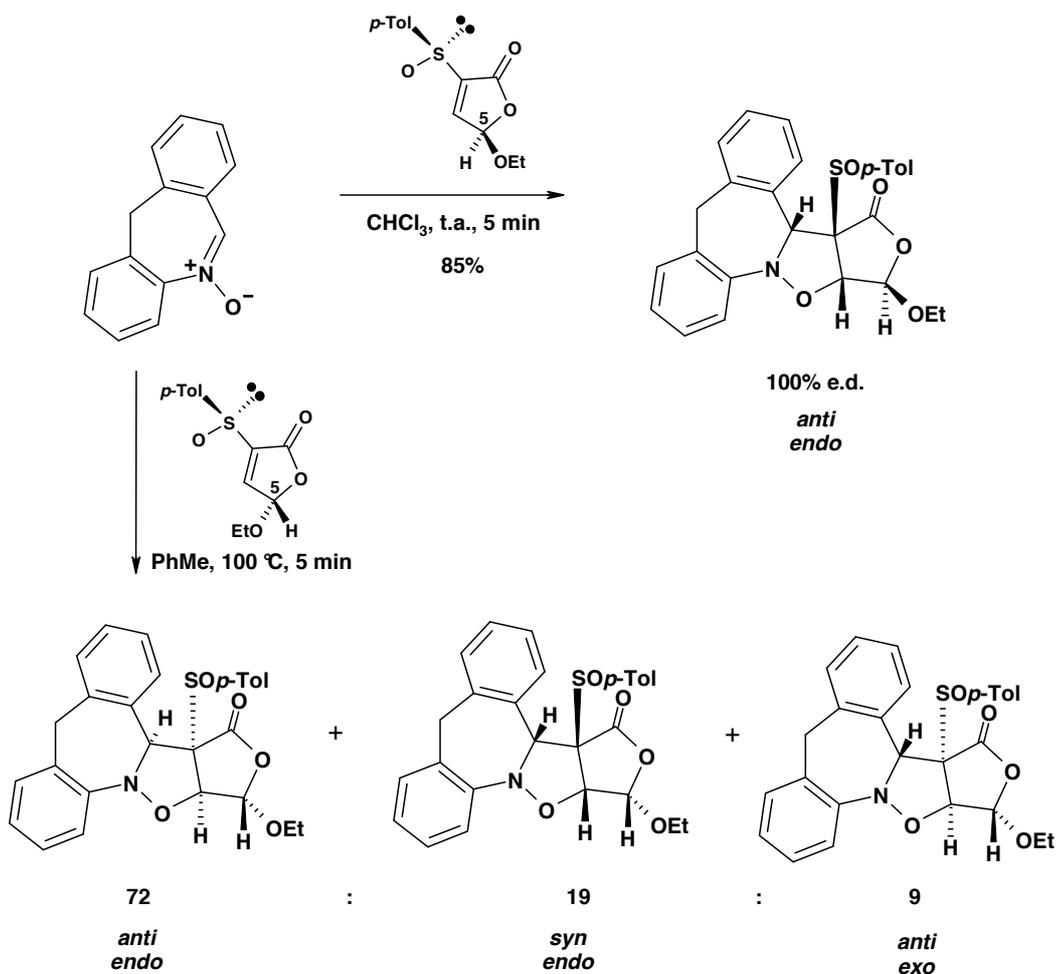


Schéma 10 : Cycloadditions 1,3-dipolaires à partir de 3-sulfinylfuran-2(5H)-ones

Finalement, cet exemple rassemble à lui-seul tous les problèmes que l'ont peut rencontrer lors d'une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire à partir de nitrones.

³¹ Merenda, I., Ottanà, R., Romeo, G., Rotondo, E. *Heterocycles* **1989**, 29, 547-555.

✓ Réactions intramoléculaires

Les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire intramoléculaires sont généralement caractérisées par une diastéréosélectivité plus haute que dans le cas de la variante intermoléculaire.³² Le degré de liberté spatiale au niveau de l'état de transition est plus limité, d'où un niveau supérieur de régiosélectivité ainsi que de sélectivités *endo/exo* et diastéréofaciale. En outre, en raison de facteurs entropiques, la réaction est plus rapide, permettant de travailler à une température de réaction moins élevée et d'utiliser des dipôles et dipolarophiles moins réactifs. Enfin, il s'agit d'une méthode efficace pour la construction de polycycles énantiopurs en une seule étape.

L. Manzoni *et al.*³³ décrivent une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire intramoléculaire faisant intervenir des nitrones dérivées de la 5-allyl- et 5-homoallylproline (**Schéma 11**). Ces nitrones sont générées *in situ* et la réaction fournit le lactame tricyclique attendu sous la forme d'un seul isomère, obtenu avec un rendement moyen à bon. L'exemple illustre bien les possibilités synthétiques des réactions de cycloadditions intramoléculaires. De plus, c'est l'un des rares cas où le produit est obtenu de façon totalement diastéréosélective.

³² Namboothiri, I. N. N. et Hassner, A. *Top. Curr. Chem.* **2001**, 216, 1-49.

³³ Manzoni, L., Arasio, D., Belvisi, L., Bracci, A., Colombo, M., Invernizzi, D., Scolastico, C. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 4124-4132.

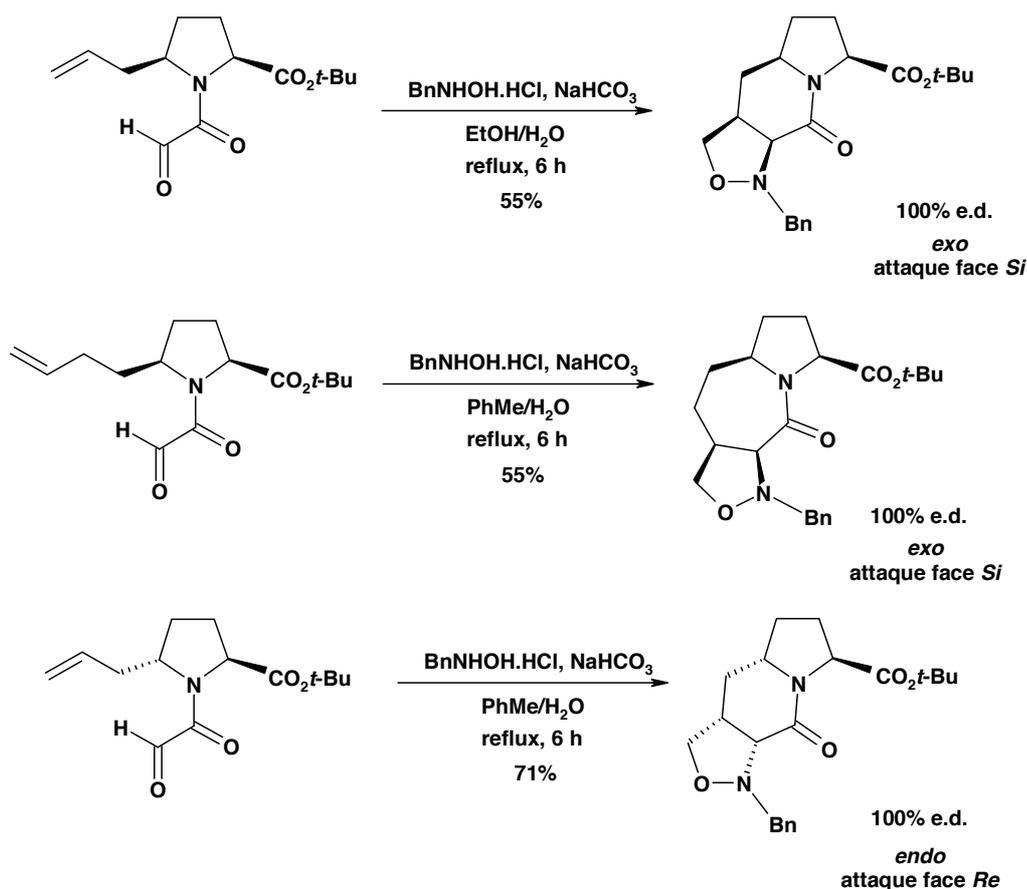


Schéma 11 : Cycloadditions 1,3-dipolaires à partir de nitrones dérivées de la proline

➤ *Cycloadditions 1,3-dipolaires et catalyse énantiosélective*

✓ Catalyseur de type acide de Lewis

La coordination de la nitronne et/ou du dipolarophile à un acide de Lewis, métallique ou métalloïde, permet d'accroître la réactivité des partenaires. De plus, la présence d'un complexe ligand chiral-métal peut influencer la régio-, la diastéréo- et l'énantiosélectivité de la réaction. Pour assurer une bonne induction asymétrique, il est essentiel que la réaction se produise dans la sphère de coordination du métal. Ce type de catalyse asymétrique est utilisable aussi bien dans le cas de dipolarophiles enrichis en électrons que de dipolarophiles appauvris en électrons.³⁴

De nombreux systèmes catalytiques ont été développés, parmi lesquels les complexes $ZnEt_2/(R,R)$ -tartrate de diisopropyle,³⁵ $Mn(II)$ /bis(2-oxazolinyl)xanthène,³⁶

³⁴ Pelissier, H. *Tetrahedron* **2007**, 63, 3235-3285.

³⁵ Ukaji, Y. et Inomata, K. *Synlett* **2003**, 1075-1087.

³⁶ Iwasa, S., Ishima, Y., Sety Widagdo, H., Aoki, K., Nishiyama, H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2121-2124.

Co(II)/trioxazoline,³⁷ Ni(II)/binaphtyldiimine,³⁸ ou encore des catalyseurs à base de Ti(IV).³⁹ Ces systèmes ont généralement été développés pour des cas particuliers, correspondant à un certain type de nitrone ou d'alcène.

Un système de catalyse efficace est celui développé par T. Saito *et al.*,⁴⁰ qui ont étudié des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire catalysées par Cu(OTf)₂ et utilisant des ligands chiraux de type bis(oxazoline) et bis(imine) (**Schéma 12**). Il s'agit de ligands simples et facilement accessibles, L*1 ayant été utilisé précédemment avec succès dans des réactions d'hétéro Diels-Alder énantiosélectives. L'alcène est un crotonamide particulier et seul ce type de substrat est mis en jeu dans cet exemple. On peut souligner la haute énantiosélectivité obtenue pour chaque cas testé (≥ 95% dans 10 cas sur 12) (**Schéma 12**), la limitation se situant au niveau du contrôle de la sélectivité *endo/exo*.

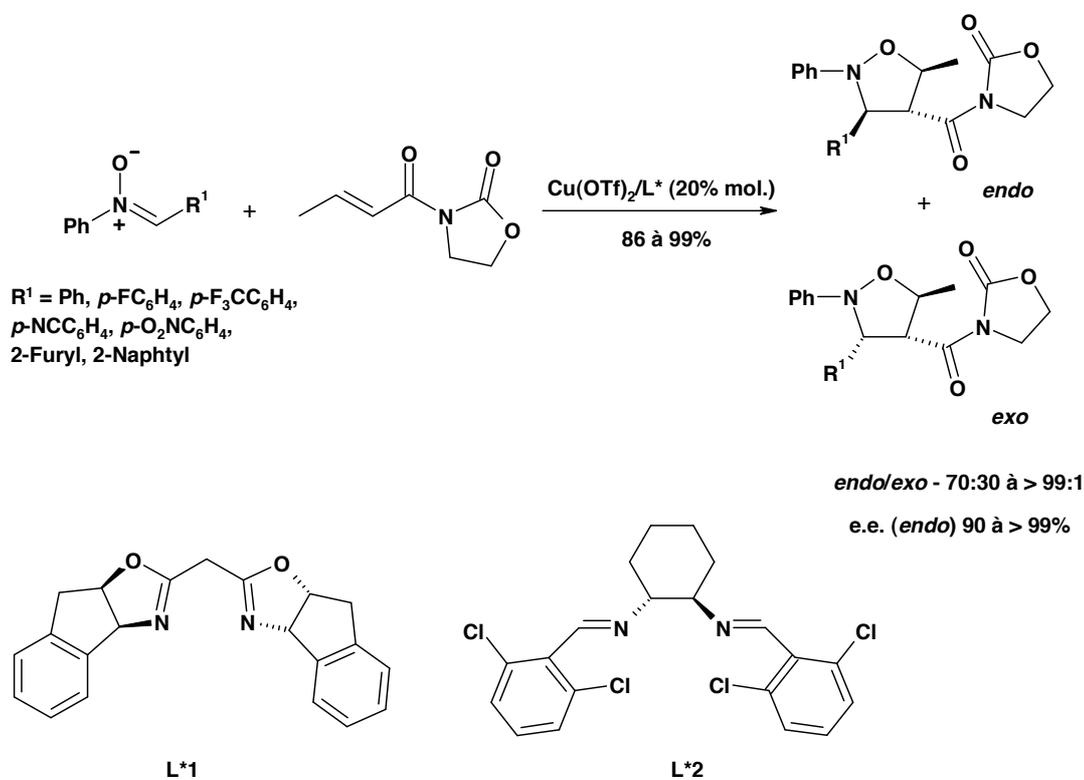


Schéma 12 : Cycloadditions 1,3-dipolaires catalysées par Cu(OTf)₂ avec des ligands bis(oxazoline) et bis(imine)

³⁷ Huang, Z.-Z., Kang, Y. B., Zhou, J., Ye, M.-C., Tang, Y. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1677-1679.

³⁸ Suga, H., Nakajima, T., Itoh, K., Kakehi, A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1431-1434.

³⁹ Taichi, K., Takuya, H., Keiji, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11926-11927.

⁴⁰ (a) Saito, T., Yamada, T., Miyazaki, S., Otani, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 9581-9584. (b) Saito, T., Yamada, T., Miyazaki, S., Otani, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 9585-9587.

✓ Organocatalyse

Les exemples de cycloaddition 1,3-dipolaire organocatalysée sont très peu nombreux et il s'agit d'un domaine de recherche récent.⁴¹

De façon générale, l'organocatalyse présente des avantages tels que la possibilité d'effectuer la réaction dans des solvants non anhydres et à l'air, et les catalyseurs sont robustes et stables. Comparativement aux catalyseurs de type acide de Lewis, les catalyseurs organiques peuvent plus facilement être ancrés sur un support, ce qui facilite la séparation du produit de la réaction et du catalyseur, ainsi que la récupération et le recyclage de ce dernier.

Dans ce contexte, nous avons choisi de présenter les travaux de M. Benaglia et coll.,⁴² qui illustrent cette possibilité. Les auteurs ont réalisé des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire énantiosélectives entre des *N*-benzyl-nitrones et des aldéhydes α,β -insaturés en utilisant un catalyseur organique supporté sur poly(éthylèneglycol) (**Schéma 13**). Le catalyseur, relié au support par un espaceur, est un dérivé imidazolidin-4-one de la tyrosine. L'espèce catalytique active est générée par traitement préalable du catalyseur avec HBF_4 , puis l'alcène est introduit dans le milieu, conduisant à la formation d'un iminium chiral. Ainsi, la réaction ne fonctionne qu'à la condition que le dipolarophile comporte un groupement aldéhyde.

Les cycloadduits sont obtenus sous la forme d'un mélange d'isomères avec des diastéréo- et énantiosélectivité moyennes à bonnes (**Schéma 13**). Ces résultats montrent que le contrôle de la diastéréosélectivité (ici la sélectivité *endo/exo*) est tout aussi difficile lorsqu'il s'agit de catalyse énantiosélective.

Le catalyseur organique étant ancré sur un support, il peut être recyclé. Les auteurs précisent que le recyclage n'altère pas l'efficacité stéréochimique du catalyseur, en revanche son efficacité chimique est moindre.

⁴¹ Najera, C., Sansano, J. M., Yus, M. *J. Brazilian Chem. Soc.* **2010**, *21*, 377-412.

⁴² Puglisi, A., Benaglia, M., Cinquini, M., Cozzi, F., Celantano, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 567-573.

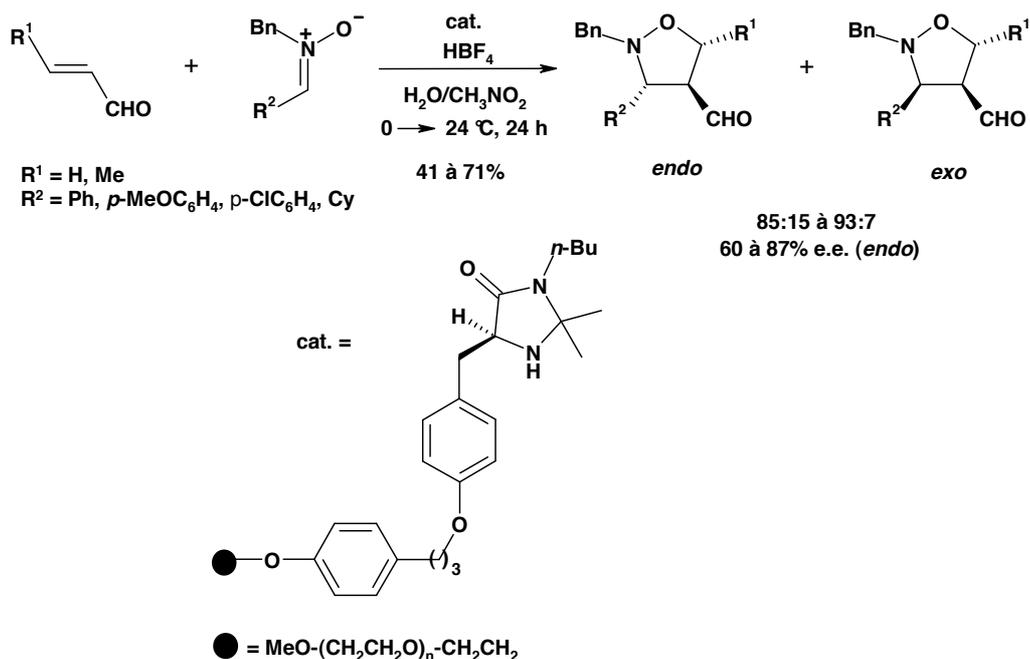


Schéma 13 : Cycloadditions 1,3-dipolaires en présence d'un catalyseur organique supporté

➤ *Conclusion*

La grande majorité des cycloadditions 1,3-dipolaires impliquant des nitrones mettent en jeu des aldonitrones et des alcènes. La réaction est possible avec des alcènes mono- ou disubstitués (1,1 ou 1,2), enrichis ou appauvris en électrons. La plupart des exemples rencontrés concernent des nitrones préparées à partir de sucres et d'acides carboxyliques dont la position α_C est substituée par un groupement oxygéné.

Les exemples présentés dans cette partie bibliographique montrent que peu de réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire avec des nitrones sont totalement sélectives. Si la régiochimie est en général bien contrôlée, ce n'est pas le cas des sélectivités *endo/exo* et diastéréofaciale. En conséquence, les auteurs obtiennent dans la plupart des cas des mélanges de diastéréoisomères difficilement (voire non) séparables. On ne peut pas établir de règles générales pour prédire la stéréochimie du cycloadduit ; il s'agit d'un problème complexe car plusieurs facteurs entrent en jeu et la réaction crée jusqu'à trois centres stéréogènes. Le cas où l'alcène est dissymétrique et 1,2-disubstitué est le plus difficile.

Les meilleures sélectivités sont rencontrées dans les réactions en version intramoléculaire ou bien mettant en jeu des nitrones chirales endocycliques dont l'une des faces est plus facilement accessible que l'autre.

II.2. Réactions d'addition nucléophile de réactifs organométalliques

➤ Généralités

La forte polarisation de la double liaison C=N des nitrones leur confère un caractère électrophile, qui a été reconnu depuis de nombreuses années.^{6,43} Les nitrones sont généralement de meilleurs substrats que les imines simples pour les réactions d'addition d'organométalliques, en raison de leur réactivité supérieure.

De nombreuses additions de réactifs organométalliques sont ainsi décrites, qui impliquent presque exclusivement des organo-lithiens, magnésiens et zinciques. Elles permettent l'introduction de groupements alcényle, vinyle, aryle, hétéroaryle, alcynyle, alkyle et allyle, simples et peu fonctionnalisés. Concernant les autres métaux, un exemple d'addition d'allylstannane sur des aldonitrones catalysée par TMSOTf est rapporté.⁴⁴

Les réactions d'addition nucléophile sur des nitrones chirales ont connu un regain d'attention depuis les vingt dernières années. Cependant, contrairement au cas des composés carbonylés, l'addition nucléophile sur les nitrones n'a pas fait l'objet d'études générales. Pour des raisons historiques, les résultats connus antérieurement sur les aldéhydes et cétones ont été transposés aux nitrones.

Ces additions permettent l'accès à des hydroxylamines chirales qui peuvent être utilisées comme intermédiaires clés pour la synthèse de composés d'importance biologique, tels que l'inhibiteur de la synthèse protéique (-)-anisomycine,⁴⁵ l'inhibiteur de l' α -glucosidase (+)-lentiginosine,⁴⁶ l'antibiotique (-)-codonopsinine⁴⁷ et l'inhibiteur enzymatique 4-didéoxy-1,4-imino-L-arabinitol.⁴⁸

➤ Additions diastéréosélectives d'organomagnésiens et d'organolithiens

Ces deux types de réactifs organométalliques sont les plus couramment utilisés dans les réactions d'addition nucléophile sur les nitrones. Ils sont trop réactifs pour être utilisés dans des versions en catalyse asymétrique et n'ont donc été employés que dans des réactions diastéréosélectives. Que ce soit à partir d'organomagnésiens ou d'organolithiens, les mêmes facteurs gouvernent la diastéréosélectivité. Les exemples qui suivent ont été sélectionnés pour montrer les différents cas de figure que l'on peut rencontrer en fonction

⁴³ Smith, L. I. *Chem. Rev.* **1937**, *23*, 193-285.

⁴⁴ Gianotti, M., Lombardo, M., Trombini, C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1643-1646.

⁴⁵ Ballini, R., Marcantoni, E., Petrini, M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1316-1318.

⁴⁶ Giovannini, R., Marcantoni, E., Petrini, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5706-5707.

⁴⁷ Goti, A., Cicchi, S., Mannucci, V., Cardona, F., Guarna, F., Merino, P., Tejero, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4235-4238.

⁴⁸ Lombardo, M., Fabbroni, M., Trombini, C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1264-1268.

de la structure de la nitronne, et en particulier comment certaines caractéristiques structurales de la nitronne entrent en jeu pour le contrôle de la stéréochimie de la réaction.

✓ Nitrones chirales acycliques

Dans le cas des nitrones acycliques, le centre stéréogène est localisé soit sur l'atome en position α_C , soit sur l'atome en position α_N . Le premier cas implique essentiellement des α_C -alkoxy-nitrones, dérivées de sucres, et des α_C -amino-nitrones, issues d'acides aminés.⁴⁹ De nombreux exemples sont décrits dans la littérature, notamment dans les travaux de P. Merino et A. Dondoni.

Ainsi, le **Schéma 14** présente une nitronne acyclique issue du (D)-ribose.⁵⁰ L'addition de 2-furyllithium à -80°C conduit à une très bonne sélectivité en faveur du produit *syn*. Malheureusement, les auteurs souhaitent obtenir le produit *anti* pour la suite de la synthèse. La précomplexation par 1 éq. d' Et_2AlCl , préalablement à l'addition de furyllithium à -80°C , conduit alors majoritairement à l'hydroxylamine *anti* (e.d.. 70%). La synthèse se poursuit jusqu'à l'obtention de la thymine polyoxine C, partie nucléosidique de la polyoxine J possédant des propriétés antifongiques (**Schéma 14**). Cet exemple illustre également la possibilité d'accéder à des acides α -aminés à partir de nitrones, en utilisant le groupement furyle comme équivalent synthétique de la fonction carboxyle.

⁴⁹ Merino, P. *Compt. Rend. Chim.* **2005**, 8, 775-788.

⁵⁰ Dondoni, A., Junquera, F., Merchan, F. L., Merino, P., Tejero, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9439-9442.

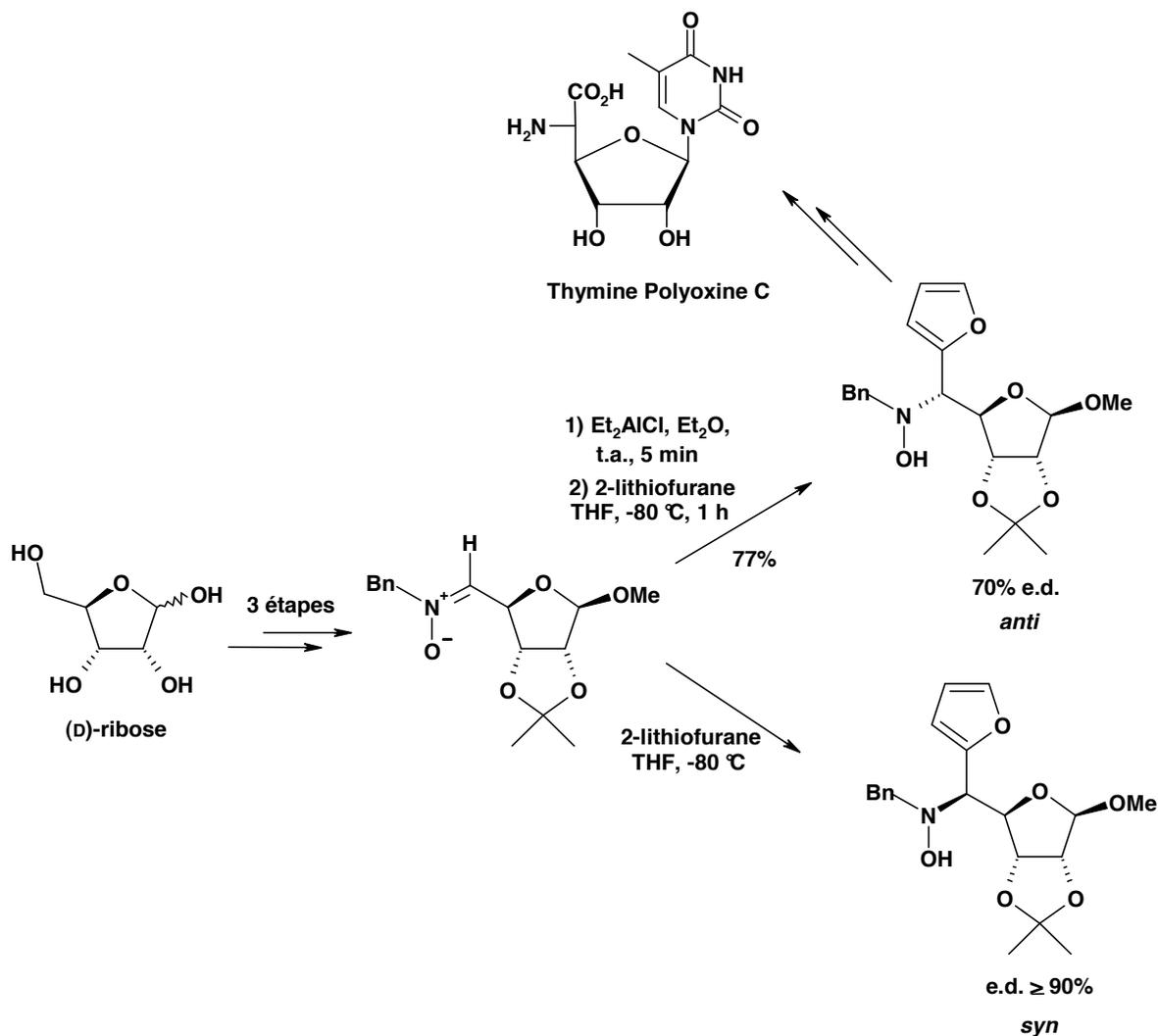


Schéma 14 : Addition nucléophile sur des α_C -alkoxy-nitrones

Ce contrôle de l'induction diastéréofaciale par un acide de Lewis est en fait généralisable au cas des nitrones chirales possédant un atome d'oxygène endocyclique porté par l'atome en position α_C .⁴⁹ Le réactif organométallique peut être un organo-lithien ou magnésien. Ainsi, lorsqu'on utilise ZnBr_2 , MgBr_2 , TBSOTf ou TMSCl comme promoteurs, ou en l'absence d'acide de Lewis, on obtient majoritairement l'adduit *syn*. En revanche, en présence d' Et_2AlCl , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ou TiCl_4 comme agents précomplexants, l'hydroxylamine *anti* est formée préférentiellement. La seule exception concerne les α_C -alkoxy-nitrones dont l'atome d'oxygène du groupement alkoxy n'est pas inclus dans un système rigide.

L'inversion de la sélectivité peut se révéler un travail laborieux, nécessitant une étude pour déterminer les conditions réactionnelles et l'acide de Lewis adéquats. Peu de choses sont connues au sujet de l'influence de l'atome métallique de l'additif sur la réactivité et la sélectivité de la réaction.

Par ailleurs, un examen de la littérature montre des exemples d'additions nucléophiles réalisées sur des nitrones issues d'acides aminés, comme la (L)-proline⁵¹ et la (L)-sérine.

Les deux α -amino-nitrones présentées sur le **Schéma 15** sont dérivées de la (L)-sérine.⁵² Elles sont engagées dans une réaction d'addition nucléophile en présence de bromure de méthylmagnésium à -50 °C. La nitrone dont le groupe α -amino est diprotégé fournit majoritairement le produit *syn*, tandis que celle dont le groupe α -amino est monoprotégé mène préférentiellement à l'hydroxylamine *anti*.

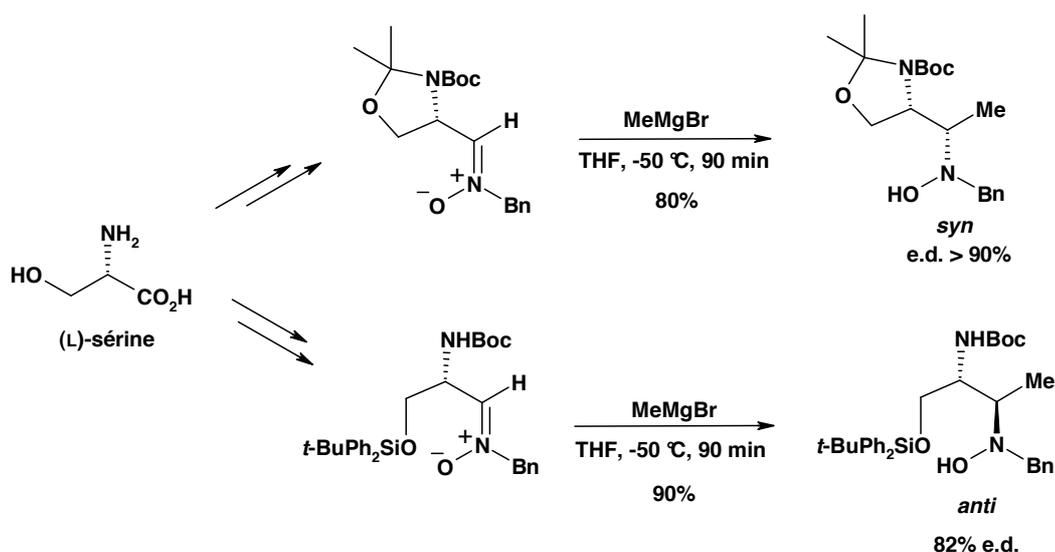


Schéma 15 : Addition nucléophile sur des α -amino-nitrones

Pour expliquer cette inversion de la diastéréosélectivité faciale, il est nécessaire de s'intéresser aux états de transition des deux réactions (**Schéma 16**). Le modèle A est similaire à celui invoqué par Houk pour les additions électrophiles sur des alcènes.⁵³ Il permet la formation d'un chélate entre l'atome d'oxygène du groupement carbamate et celui de la nitrone (O_{nit}). L'attaque par la face *Si* la moins encombrée mène alors à l'hydroxylamine *syn* (**Schéma 16**). Pour expliquer le résultat ayant conduit à la stéréochimie opposée à partir de la seconde nitronne, on peut envisager les modèles B et C. Cependant, des calculs semi-empiriques (PM3) et des analyses structurales menées sur des composés de structure similaire indiquent qu'un chélate entre l'atome d'azote du carbamate et l'atome O_{nit} est plus probable (modèle B). Ces études montrent aussi que le

⁵¹ Merino, P., Franco, S., Gascon, J. M., Merchan, F. L., Tejero, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 1867-1871.

⁵² Merino, P., Lanaspá, A., Merchan, F. L., Tejero, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1813-1816.

⁵³ Houk, K. N., Paddon-Row, M. N., Rondan, N. G., Wu, Y. D., Brown, K. N., Speyllumeyer, D. C., Metz, J. T., Li, Y., Loncharich, R. J. *Science* **1986**, 1108-1117.

groupe *tert*-butyldiphenylsiloxy est orienté de telle sorte que la face *Si* est totalement encombrée. C'est donc la face *Re* la plus accessible qui subit l'attaque nucléophile, menant à l'hydroxylamine *anti* (**Schéma 16**).

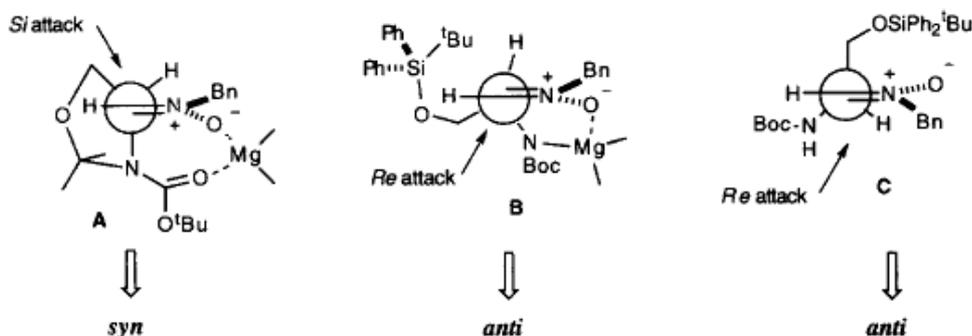


Schéma 16 : Etats de transition expliquant l'inversion de la diastéréosélectivité faciale

Ce résultat est applicable de façon générale aux α_C -amino-nitrones, pour lesquelles le contrôle de la sélectivité est fonction du type de protection portée par le groupe α_C -amino. De plus, la présence d'un groupement coordinant sur l'atome d'azote de celui-ci est indispensable pour assurer une bonne sélectivité.

Les exemples de nitrones dont le centre stéréogène est localisé sur l'atome en position α_N sont nettement moins abondants, mais quelques additions nucléophiles ont été décrites.

R. M. Coates et coll.⁵⁴ ont rapporté l'addition diastéréosélective de réactifs de Grignard sur des nitrones de ce type, comportant un groupement chélatant. Ce dernier peut être un groupe alkoxy, comme dans le cas des nitrones issues du (L)-phénylglycinol et du (L)-valinol. L'addition d'halogénures de vinyl-, d'alkyl- et d'arylmagnésium conduit majoritairement à l'hydroxylamine *anti* (**Schéma 17**).

⁵⁴ (a) Chang, Z. Y. et Coates, R. M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3464-3474. (b) Chang, Z. Y. et Coates, R. M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3475-3483.

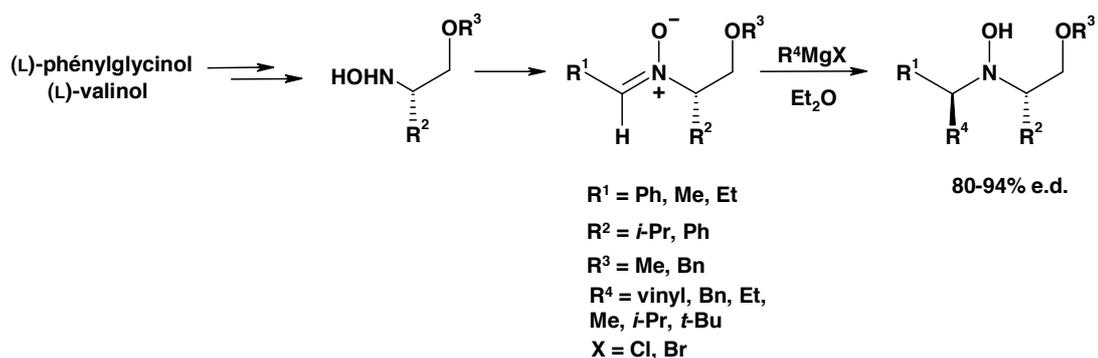


Schéma 17 : Addition nucléophile sur des nitrones portant un substituant stéréogène en position α_N

La formation du stéréoisomère majoritaire peut être rationalisée selon un état de transition à six centres avec β -chélation de l'atome de magnésium. La structure est alors figée dans une configuration demie-chaise. Le réactif de Grignard approche par la face la moins encombrée de la nitrone, c'est-à-dire en *anti* par rapport au groupement *iso*-propyle ou phényle de l'auxiliaire chiral (**Figure 9**). Il n'y a pas eu d'étude concernant l'influence éventuelle d'un acide de Lewis sur la stéréosélectivité.

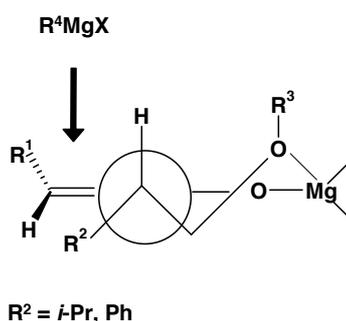


Figure 9 : Etat de transition de la réaction présentée sur le Schéma 17

✓ Nitrones chirales cycliques

Compte-tenu des molécules dont elles sont issues, les nitrones chirales cycliques présentent souvent des centres stéréogènes localisés sur les atomes en positions α_N et α_C .

Les réactions d'addition nucléophile d'organomagnésiens et d'organolithiens mettent couramment en jeu des nitrones cycliques à cinq chaînons obtenues à partir d'acides⁵⁵ et de sucres⁵⁶ issus du pool chiral. Celles-ci présentent une structure de type 1-

⁵⁵ Lombardo, M., Fabbroni, S., Trombini, C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1264-1268.

⁵⁶ Kaliappan, K. P., Das, P., Chavan, S. T., Sabharwal, S. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6266-6274.

pyrroline-*N*-oxyde comportant des groupements hydroxyle protégés. L'addition nucléophile sur ces composés a été appliquée comme une étape clé pour la préparation d'alcaloïdes polyhydroxylés.

Ainsi, P. Merino et A. Goti⁵⁷ décrivent l'addition d'halogénures d'alkyl-, vinyl-, allyl- et arylmagnésium sur une nitrone issue du (D)-arabinose (**Schéma 18**). Dans chaque cas, les auteurs observent une stéréochimie *trans* entre le groupement additionné et le substituant porté par l'atome en position α_C . Celui-ci gouverne la sélectivité diastéréofaciale, de telle sorte que l'approche du nucléophile s'effectue par la face *Re* la moins encombrée de la nitrone. La sélectivité est uniquement régie par des facteurs stériques. Il est intéressant de voir que les hydroxylamines obtenues sont valorisées en étant utilisées pour la préparation des alcaloïdes (+)-6-déoxy-DMDP, (+)-radicamine B et (+)-hyacinthacine A₂

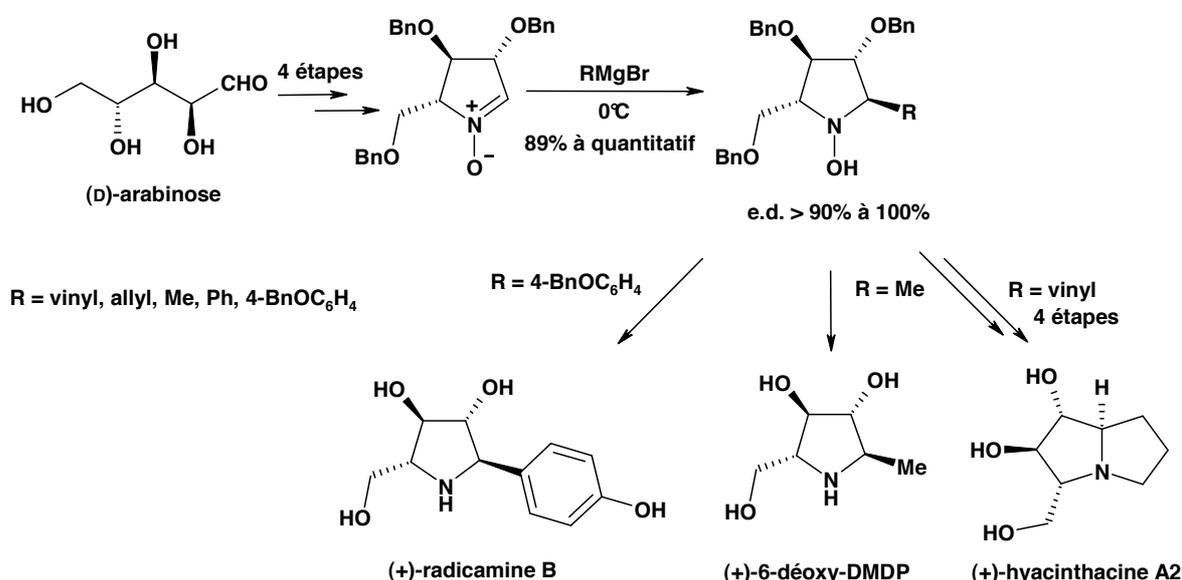


Schéma 18 : Additions nucléophiles sur une nitrone cyclique dérivée du (D)-arabinose

Très peu d'exemples d'additions nucléophiles d'organométalliques mettent en jeu des cétonitrones, c'est pourquoi nous avons choisi de présenter le résultat qui suit.

L'équipe de J. Einhorn⁵⁸ a réalisé l'addition du bromure de phénylmagnésium sur une cétonitrone préparée à partir du (2*S*,5*S*)-2,5-hexanediol. Les auteurs montrent que le groupement aryle est introduit en position *trans* par rapport au substituant méthyle porté

⁵⁷ (a) Merino, P., Delso, I., Tejero, T., Cardona, F., Marradi, M., Faggi, E., Parmeggiani, C., Goti, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2929-2947. (b) Delso, I., Tejero, T., Goti, A., Merino, P. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1220-1227.

⁵⁸ Einhorn, J., Einhorn, C., Ratajczak, F., Gautier-Luneau, I., Pierre, J.-L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9385-9388.

par le centre stéréogène. L'attaque nucléophile du réactif a donc lieu par la face la plus dégagée de la nitronne (**Schéma 19**).

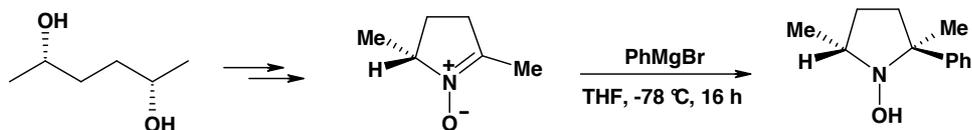


Schéma 19 : Addition nucléophile sur une cétonitronne

Un exemple d'addition nucléophile sur une cétonitronne dérivée d'un sucre sera présenté ultérieurement.

➤ *Additions d'organozinciques*

Les organozinciques sont des espèces assez peu réactives pour les réactions d'addition nucléophile car la liaison C-Zn est peu polarisée. Cette caractéristique offre la possibilité de les utiliser dans des versions en catalyse asymétrique en présence d'un ligand chiral. Ce type de réaction a été largement appliqué aux aldéhydes⁵⁹ mais les exemples concernant les nitrones sont moins nombreux. De façon générale et comparativement aux aldimines et aldéhydes, l'utilisation de nitrones comme substrat électrophile dans des processus catalytiques de formation de liaisons C-C n'a pas encore été étudiée de façon approfondie.

Les nitrones peuvent subir l'addition d'alcynylzinciques pour fournir les *N*-hydroxy-propargylamines correspondantes. Ainsi, E. M. Carreira traite des alcynes terminaux par du triflate de zinc en présence de triéthylamine pour générer *in situ* des alcynylzinciques, ensuite additionnés à des *N*-benzyl nitrones non chirales.⁶⁰ En outre, des exemples d'additions diastéréosélectives à partir de nitrones chirales ont été rapportés par notre équipe.⁶¹

L'équipe de K. Inomata décrit l'addition énantiosélective d'alcynyl-⁶² et de dialkylzinciques⁶³ en présence d'un dérivé tartrate comme auxiliaire chiral. Récemment, ce

⁵⁹ Hatano, M. et Kasuaki, I. *Chem. Rec.* **2008**, 8, 143-155.

⁶⁰ Frantz, D. E., Fäessler, R., Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 11245-11246.

⁶¹ (a) Pinet, S., Pandya, S. U., Chavant, P. Y., Ayling, A., Vallée Y. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1463-1466. (b) Cantagrel, F., Pinet, S., Gimbert, Y., Chavant, P. Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2694-2701. (c) Pernet-Poill-Chévrier, A., Cantagrel, F., Le Jeune, K., Philouze, C., Chavant, P. Y. *Tetrahedron:Asymmetry* **2006**, 17, 1969-1974.

⁶² Wei, W., Kobayashi, M., Ukaji, Y., Inomata, K. *Chem. Lett.* **2006**, 35, 176-177.

⁶³ Ukaji, Y., Kenmoku, Y., Inomata, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 53-56.

système a été appliqué aux diphénylzinciques.⁶⁴ L'e.e. s'élève jusqu'à 88% mais la méthode requiert une quantité stochiométrique d'auxiliaire chiral.

L'addition d'organozinciques vinyliques sur des nitrones est également décrite⁶⁵ y compris dans sa version énantiosélective. Ainsi, les travaux de C. T. Seto⁶⁶ décrivent cette réaction en présence d'un ligand chiral de type *N*-acyléthylènediamine (**Schéma 20**). Les alcynes terminaux subissent une hydroboration par réaction avec le dicyclohexylborane, suivie d'une transméallation sous l'action du diéthylzinc. Les vinylzinciques ainsi générés sont additionnés sur la 3,4-dihydroisoquinoline-*N*-oxyde. En présence d'1.2 éq. de ligand chiral, les hydroxylamines allyliques correspondantes sont obtenues avec des e.e. $\geq 90\%$ et des rendements compris entre 62 et 85%. L'e.e. n'est que de 41 à 84 % avec 0.1 éq. de ligand (**Schéma 20**).

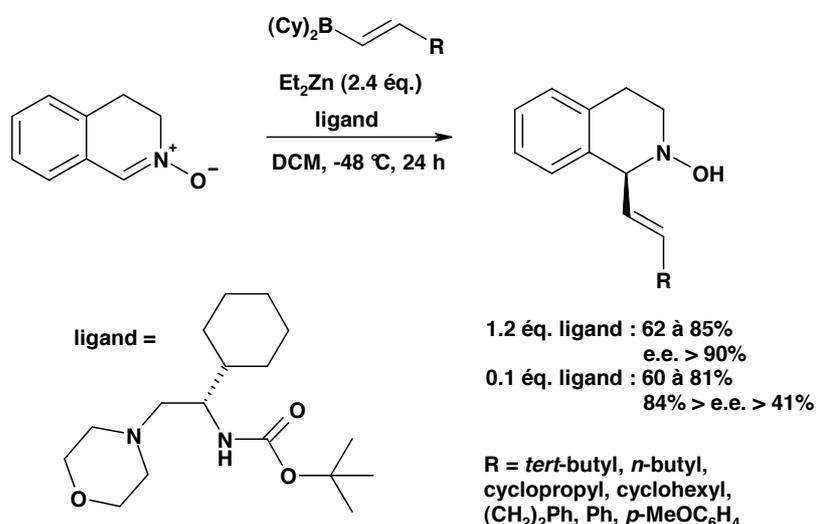


Schéma 20 : Addition énantiosélective de vinylzinciques

➤ Conclusion

Les réactifs organométalliques utilisés pour l'addition nucléophile sur des nitrones diffèrent par leur réactivité et donc par leurs applications.

En effet, les organozinciques interviennent dans des réactions énantiosélectives en présence d'un ligand chiral ; il s'agit là d'un domaine encore peu exploré. Les organomagnésiens et lithiens donnent lieu à des additions diastéréosélectives sur des nitrones chirales, pour lesquelles le contrôle de la stéréochimie a été rationalisé. Ainsi, dans le cas

⁶⁴ Wei, W., Hamamoto, Y., Ukaji, Y., Inomata, K. *Tetrahedron:Asymmetry* **2008**, 19, 476-481.

⁶⁵ (a) Pandya, S. U., Pinet, S., Chavant, P. Y. Vallée *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3621-3627. (b) Nageswaran PraveenGanesh, Thèse de Doctorat de l'Université Joseph Fourier, Grenoble, **2008**.

⁶⁶ Wang, S. A. et Seto, C. T. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3979-3982.

des nitrones cycliques, ce sont essentiellement des facteurs stériques qui entrent en jeu, tandis que dans le cas des nitrones acycliques la présence d'un atome coordinant positionné de façon adéquate dans la structure gouverne la diastéréosélectivité. Dans cette série, l'utilisation d'un acide de Lewis pour orienter la stéréochimie de la réaction conduit à des diastéréosélectivités modestes.

Les réactifs organométalliques mis en jeu jusqu'à présent dans la littérature sont simples et peu fonctionnalisés, en particulier dans le cas où le groupement transféré sur la nitronne est de type aryle.

II.3. Réactions radicalaires

Les nitrones conduisant à des adduits stables avec les radicaux, il est logique de tenter d'appliquer cette propriété à la formation de liaisons C-C par voie radicalaire.

➤ Addition de radicaux carbonés

Récemment, Naito *et coll.* ont réalisé l'addition de radicaux nucléophiles alkyles sur des nitrones.⁶⁷ Le triéthylborane est utilisé comme source de radicaux éthyle, qui s'additionnent sur une nitronne glyoxylique pour fournir l'hydroxylamine correspondante avec un rendement de 50%. Deux sous-produits sont obtenus, l'adduit *C,O*-diéthyle (32%) ainsi que des traces de la nitronne issue de la dismutation du radical **B** (Schéma 21). Et₃B n'est pas seulement une source de radicaux éthyles, mais agit aussi comme piège du radical **B** pour donner l'adduit **C**. Ainsi, un excès d'Et₃B (5.0 éq.) permet d'éviter au maximum la formation du sous-produit nitronne.

La stéréochimie de la réaction est expliquée par des facteurs stériques, de telle sorte que l'addition a lieu par la face la moins encombrée de la nitronne afin d'éviter les interactions stériques avec le groupe phényle proche.

⁶⁷ (a) Miyabe, H., Ueda, M., Naito, T. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5043-5047. (b) Ueda, M., Miyabe, H., Teramachi, M., Miyata, O., Naito, T. *Chem. Commun.* **2003**, 426-427. (c) Ueda, M., Hideto, M., Teramachi, M., Miyata, O., Naito, T. *J. Org. Chem.* **2004**, 70, 6653-6660.

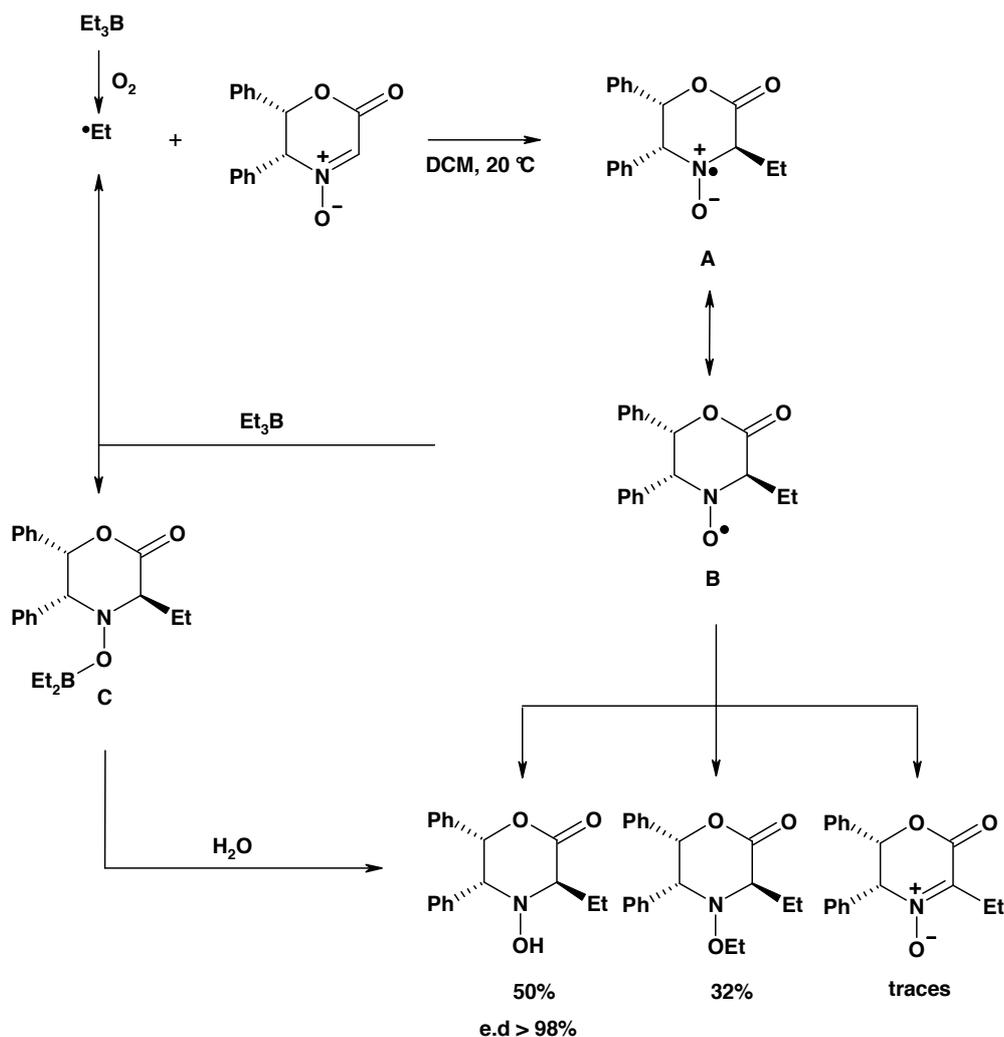


Schéma 21 : Addition de radicaux éthyloxy sur une nitronne glyoxylique

L'utilisation d' Et_3B comme initiateur radicalaire permet d'additionner d'autres groupements alkyle (*iso*-propyle, hexyle, pentyle) en utilisant des iodures d'alkyle.

➤ Réaction de couplage croisé

Il s'agit d'une réaction de couplage réducteur de nitrones avec des composés carbonyles *via* un phénomène d'inversion de la polarité de l'atome de carbone de la nitronne sous l'action de SmI_2 .⁶⁸ Celui-ci, très oxophile, réduit d'abord la nitronne pour former une espèce α -aza-nucléophile de type radical ou anion qui s'additionne sur la double liaison $\text{C}=\text{O}$ du composé carbonyle (**Schéma 22**). Les auteurs ne possèdent toujours pas d'éléments permettant de dire si la réaction implique un mécanisme radicalaire ou

⁶⁸ (a) Masson, G., Py, S., Vallée, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1772-1775. (b) Cardona, F. et Goti, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7832-7835.

anionique. En présence d'aldéhydes ou cétones, ces conditions réactionnelles conduisent à des β -*N*-hydroxyamino-alcools. Avec des esters α,β -insaturés,^{57,69} elles permettent la formation de γ -*N*-hydroxyamino-esters avec de hauts rendements. Lorsque la nitronne utilisée est chirale, les adduits sont obtenus avec une bonne pureté diastéréoisomérique.

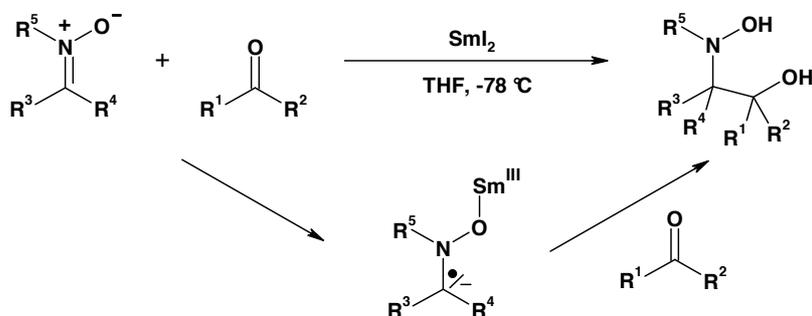


Schéma 22 : Couplage croisé de nitronne en présence de SmI_2

La réaction a été appliquée à la préparation d'un alcaloïde de type pyrrolizidine polyhydroxylée, la (+)-Hyacinthacine A_2 , un inhibiteur de glucosidase (Schéma 23).⁷⁰ La nitronne utilisée pour cette synthèse est issue du (L)-xylose.

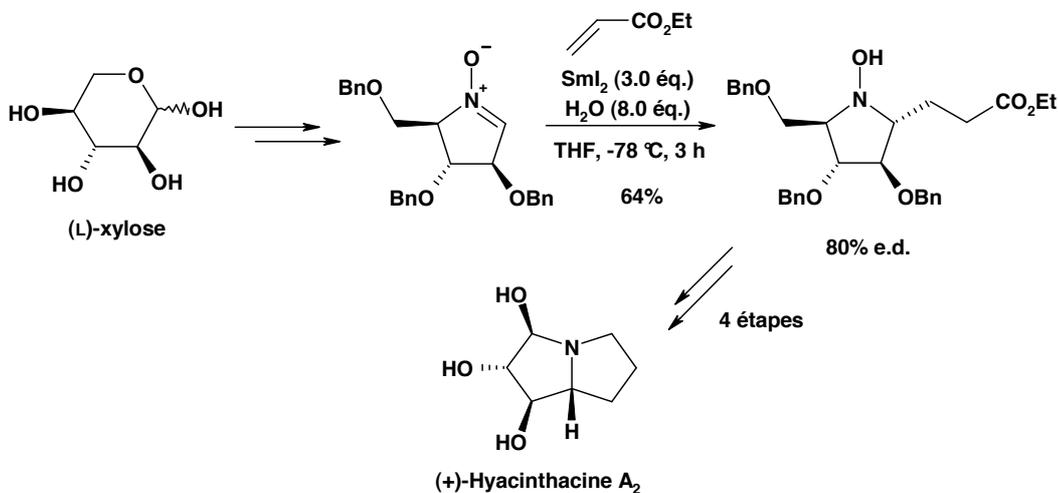


Schéma 23 : Synthèse de la (+)-Hyacinthacine A_2

Dans le paragraphe précédent, nous avons montré une autre approche pour la synthèse de la (+)-Hyacinthacine A_2 , qui utilise comme étape clé une réaction d'addition nucléophile de vinylmagnésien sur la même nitronne.⁵⁷ Ainsi, le rapprochement de ces deux

⁶⁹ Masson, G., Cividino, P., Py, S., Vallée, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2265-2268.

⁷⁰ Desvergnès, S., Py, S., Vallée, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1459-1462.

exemples montre que la variété de la chimie des nitrones permet l'accès à un même composé azoté selon des voies de synthèse différentes mais complémentaires.

➤ *Conclusion*

Les réactions radicalaires avec les nitrones n'ont été exploitées que récemment en synthèse. Cette réactivité particulière offre encore de nouvelles possibilités synthétiques pour élargir la gamme des composés azotés accessibles par la chimie des nitrones.

Conclusion générale

Les nitrones se distinguent des autres composés à double liaison C=N sur plusieurs points. Tout d'abord ce sont des composés relativement stables qui sont facilement préparés par différentes méthodes, et facilement purifiables.

De plus, la réactivité des nitrones présente de multiples facettes et en fait un synthon polyvalent. En effet, la possibilité de participer à des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire et à des réactions radicalaires sont des particularités propres aux nitrones. De plus, ces dernières sont nettement plus réactives que leur homologues imines pour l'addition nucléophile. Enfin, le passage à une fonction nitrone constitue un moyen efficace pour l'activation d'une liaison C=N.

Cette large gamme de réactivité permet d'utiliser les nitrones comme intermédiaires synthétiques pour la préparation de composés de structures variées. Parmi ceux-ci, on peut compter des alcaloïdes (pipéridine, pyrrolidine, pyrrolizidine, indolizidine, pipérazine), des amino- et *N*-hydroxy-amino-alcools, des imino-sucres, des analogues de nucléosides, des β - et γ -lactames, des acides α -, β - et γ -aminés (ou des dérivés) et leurs homologues *N*-hydroxylés.

Plus particulièrement, les acides α -aminés non protéinogéniques⁷¹ sont une cible de choix pour qui étudie la chimie des nitrones. En effet, l'insertion de ce type de composés dans des peptides d'intérêt biologique permet de moduler les propriétés de ces derniers, en particulier leur stabilité protéolytique ou conformationnelle. Cette modification structurale de peptides est une stratégie souvent mise en œuvre en chimie médicinale pour améliorer leur stabilité *in vivo* tout en conservant leur affinité pour la cible biologique.

⁷¹ (a) Sewald, N. et Jakubke, H.-D., *Peptides: Chemistry and Biology*, Wiley, **2002**, Chap. 7, 339-378. (b) Ivanov, V. T., Blishchenko, E. Y., Sazonova, O. V., Karelin, A. A. *J. Peptide Sci.* **2003**, 553-552. (c) Hruby, V. J. et Sawyer, T. K. *J. Peptide Res.* **2005**, 66, 309-310.

III. Utilisation des nitrones chirales pour la synthèse asymétrique d'acides α -aminés non protéinogéniques

Ce paragraphe a pour but de montrer quelles sont les nitrones chirales utilisées pour la préparation d'acides α -aminés et quelles sont les structures auxquelles il est possible d'aboutir. Nous montrerons quelles sont les stratégies de synthèse existantes, en s'attachant à décrire les avantages et inconvénients des différentes méthodes.

III.1 Nitrones chirales acycliques

Les nitrones chirales acycliques utilisées pour la synthèse d'acides α -aminés sont de type α_C -alkoxy-nitrones ou α_C -alkoxycarbonyl-nitrones.

➤ *α_C -alkoxy-nitrones*

L'addition nucléophile sur des nitrones chirales acycliques, en particulier des α_C -alkoxy-nitrones issues du pool chiral, a permis l'accès à des α -amino-acides. L'intérêt de ce type de nitronne est de pouvoir orienter la stéréochimie de la réaction selon l'acide de Lewis choisi comme agent précomplexant.

Une première stratégie consiste à utiliser le réactif nucléophile pour introduire la chaîne latérale de l'acide aminé final, tandis que le substrat nitronne comporte un groupement qui est un équivalent synthétique de la fonction carboxyle. Cette méthode a été employée par P. Merino,⁷² qui utilise une nitronne issue du (D)-glycéraldéhyde pour la synthèse énantiodivergente de dérivés α -amino-acides. Le cycle dioxolanne de la molécule subit un traitement oxydant pour être transformé en groupement acide carboxylique (**Schéma 24**). Les dérivés acides aminés finaux sont obtenus avec de bons rendements et les auteurs précisent qu'ils présentent des données physiques et spectroscopiques (point de fusion et pouvoir rotatoire) correspondant à celles décrites dans la littérature.

La nitronne utilisée peut être considérée comme un équivalent synthétique chiral de glycine électrophile.

⁷² Merino, P., Castillo, E., Franco, S., Merchan, F. L., Tejero, T. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2371-2374.

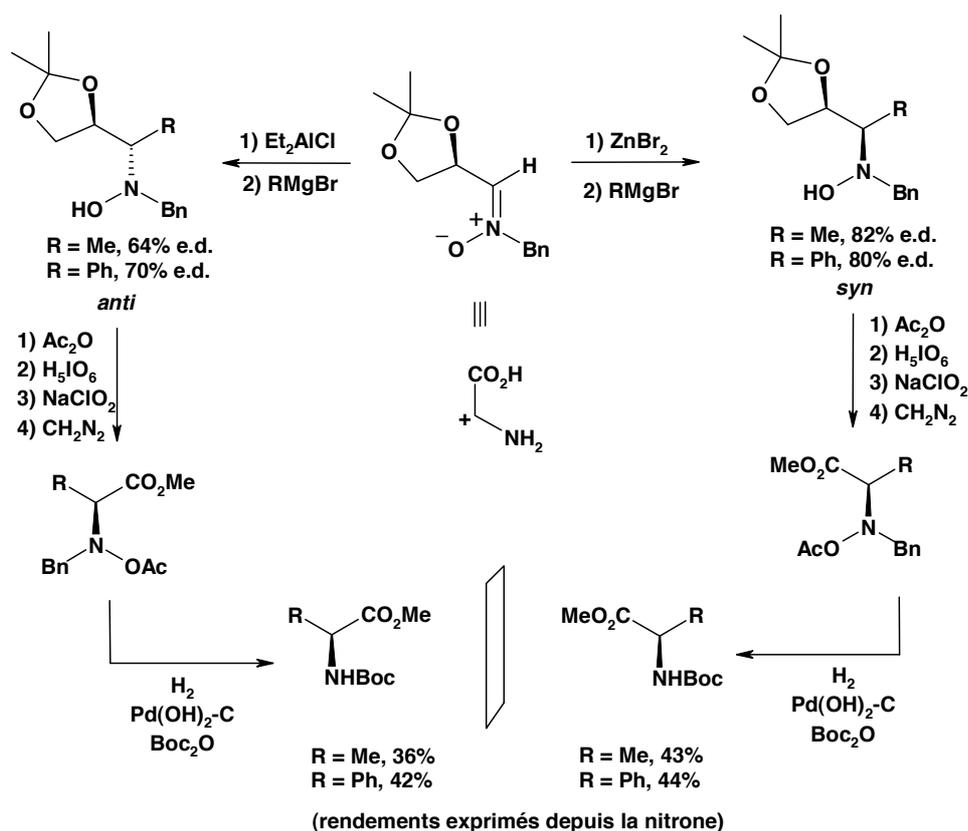


Schéma 24 : Synthèse énantiodivergente de dérivés α -amino-acides selon P. Merino

L'intérêt principal de la méthode réside dans la possibilité d'accéder aux deux énantiomères de l'acide aminé visé à partir du même substrat nitronne, mais la séquence réactionnelle est assez longue. De plus, la diastéréosélectivité de la réaction d'addition nucléophile n'est pas totale, d'où la nécessité d'une séparation des diastéréoisomères par une purification au niveau de l'hydroxylamine. Enfin, le (D)-glycéraldéhyde est un composé instable qui doit être préparé juste avant utilisation, et sa chiralité est détruite au profit de l'introduction du groupe carboxyle.

L'addition nucléophile peut aussi être réalisée sur une cétonitronne, l'avantage étant là la création d'un centre quaternaire. L'accès à des acides aminés α,α -disubstitués est alors possible. Par cette voie, J. Murga *et al.*⁷³ préparent la (*R*)-(-)-2-méthylsérine (**Schéma 25**). Le groupe carboxyle est mis en place par la même méthode que précédemment, non économe en atomes, avec dans ce cas aussi destruction de la chiralité du sucre de départ. La valeur du pouvoir rotatoire de l'acide α -aminé coïncide avec celle rapportée dans la littérature.

⁷³ Murga, J., Portolés, R., Falomir, E., Carda, M., Marco, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1807-1816.

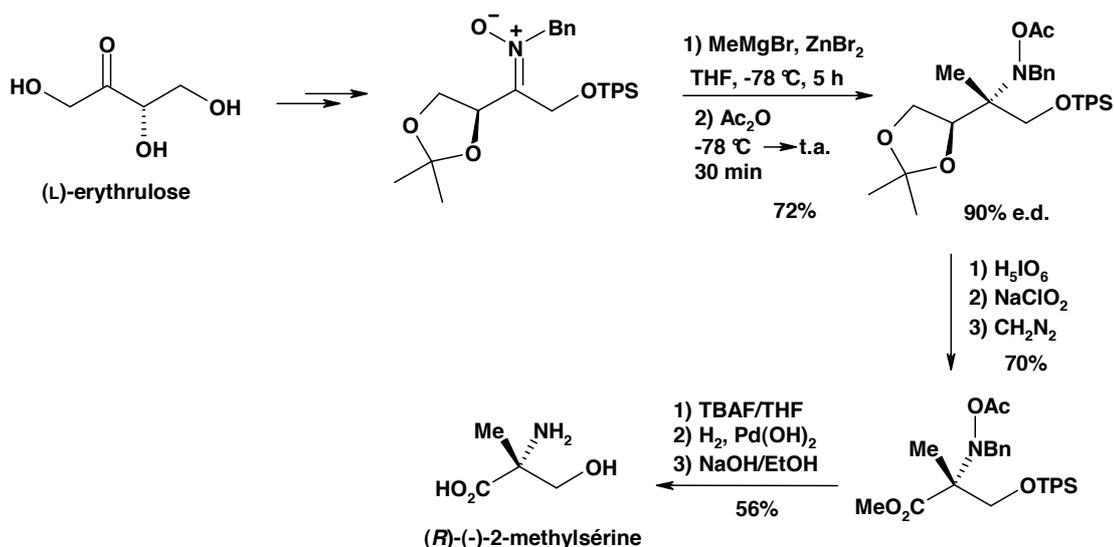


Schéma 25 : Synthèse de la (R)-(-)-méthylsérine selon J. Murga

Une seconde stratégie pour accéder à des acides α -aminés par addition nucléophile sur des α_C -alkoxy-nitrones consiste à introduire un nucléophile qui soit un groupement carboxyle masqué. Dans ce cas, le substrat nitronne comporte la chaîne latérale, qui peut présenter des groupements fonctionnels. Cependant, ceux-ci sont assez limités dans la mesure où peu sont compatibles avec la présence d'un organométallique. Le nucléophile utilisé peut être un cyanure,⁷⁴ un α -alkoxyanion stabilisé,⁷⁵ un groupement furyle⁷⁶ ou propargyle ;⁷⁷ il s'agit donc généralement d'une méthode peu économe en atomes. Un exemple mettant en jeu le groupe furyle a été présenté précédemment.

Par exemple, P. Merino⁷⁸ rapporte l'addition diastéréosélective d'un acétyleure de lithium sur la nitronne préparée à partir du (D)-glycéraldéhyde déjà présentée. La propargylhydroxylamine résultante subit des transformations synthétiques incluant une oxydation chimiosélective du groupement éthyne dans des conditions douces pour mener à un acide α -aminé comportant un diol vicinal protégé en position β (**Schéma 26**).

⁷⁴ (a) Murahashi, S.-I. et Shiota, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6469-6462. (b) Takahashi, H., Yamaura, M., Yamanobe, A., Yoshimura, T. *JP 088 059* **2002**.

⁷⁵ Merino, P., Franco, S., Merchan, F. L., Revuelta, J., Tejero, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 459-462.

⁷⁶ Dondoni, A., Junquera, F., Merchan, F. L., Merino, P., Tejero, T. *Synthesis* **1994**, 12, 1450-1456.

⁷⁷ Merino, P., Franco, S., Merchan, F. L., Tejero, T. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5627-5630.

⁷⁸ Merino, P., Franco, S., Merchan, F. L., Tejero, T. *Tetrahedron:Asymmetry* **1997**, 8, 3489-3496.

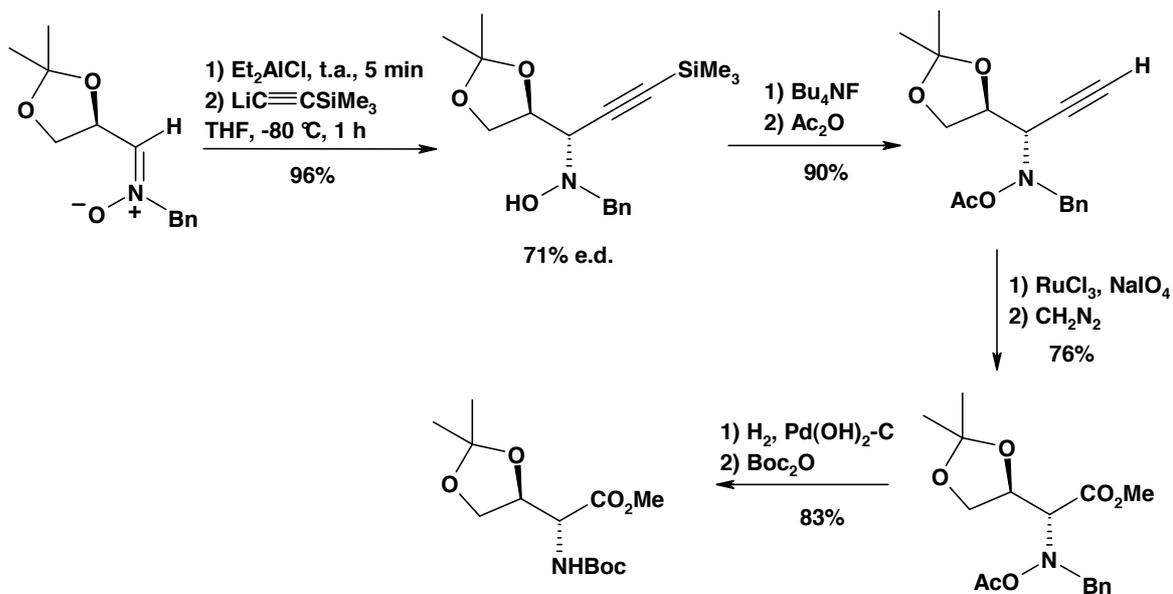


Schéma 26 : Préparation d'un β,γ -dihydroxy- α -amino-acide selon P. Merino

Lorsque le nucléophile est un cyanure, des conditions fortement acides sont requises pour effectuer son hydrolyse en l'acide correspondant.

Cette méthode d'addition nucléophile stéréocontrôlée sur des α_C -alkoxy-nitrones acycliques conduit à des sélectivités faciales moyennes à très bonnes mais rarement totales, nécessitant donc une étape de séparation des diastéréoisomères formés.

➤ α_C -alkoxycarbonyl-nitrones

La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire réalisée à partir d' α_C -alkoxycarbonyl-nitrones (**Figure 10**) permet l'accès à des γ -hydroxy- α -amino-acides après coupure réductrice de la liaison N-O de l'isoxazolidine. Le groupement hydroxy libéré peut être laissé intact ou être manipulé pour introduire des fonctionnalités.

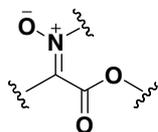


Figure 10 : α_C -alkoxycarbonyl-nitrone

Peu d'exemples décrivent cette stratégie à partir de nitrones acycliques, car la sélectivité de la réaction est meilleure lorsque la nitrone est cyclique.

O. Tamura⁷⁹ utilise une α_C -alkoxycarbonyl-nitronne dont le centre stéréogène est localisé sur l'atome en position α_N , et l'engage dans une réaction tandem de transestérification-cycloaddition intramoléculaire (**Schéma 27**). Pour cela, le dipôle est traité par un alcool insaturé en présence d'une quantité catalytique de TiCl_4 , menant à un mélange 78:22 de deux isomères à partir de la (*Z*)-nitronne avec un rendement moyen. Cette sélectivité modérée est un inconvénient puisqu'une séparation des deux composés est nécessaire avant de poursuivre la synthèse. Celle-ci inclut une hydrogénolyse pour couper la liaison N-O et retirer l'auxiliaire chiral (*R*)-1-phényléthyle, puis une translactonisation. La *N*-Boc- α -amino- γ -lactone est finalement obtenue avec un rendement de 45% mais son énantio pureté n'est pas mentionnée. Des transformations additionnelles permettent sa conversion en acide α -aminé β -substitué (**Schéma 27**).

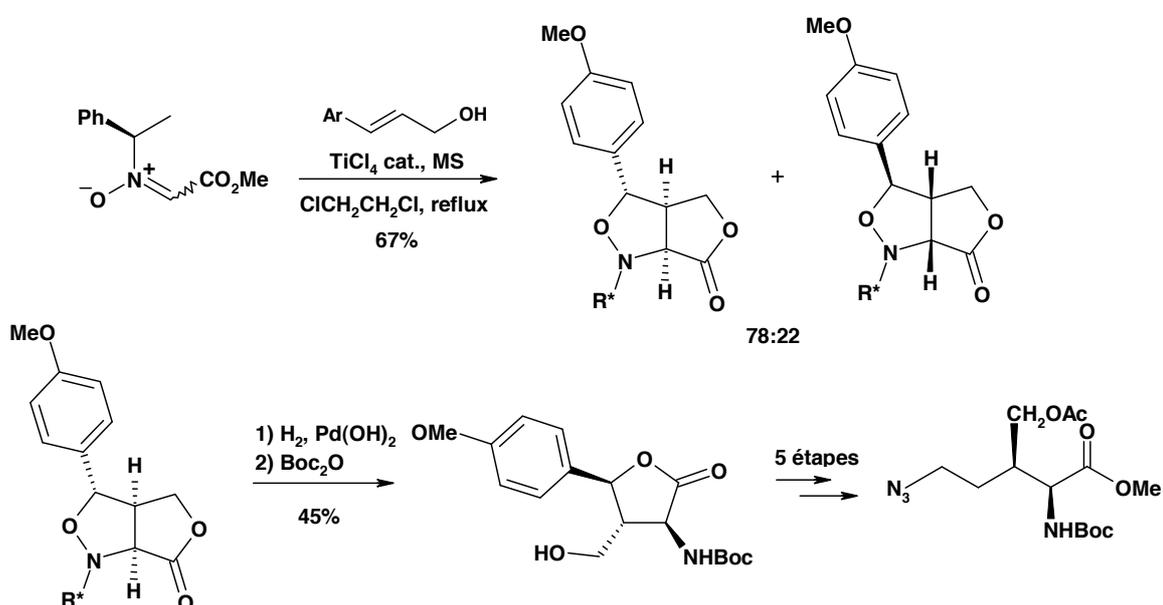


Schéma 27 : Synthèse d'une *N*-Boc- α -amino- γ -lactone et d'un acide α -aminé β -substitué selon O. Tamura

La même nitronne est utilisée par A. Brandi dans une réaction de cycloadditions 1,3-dipolaire intermoléculaire pour la préparation des deux énantiomères de l'acide 4-oxopipécolique (**Schéma 28**).⁸⁰ La cycloaddition s'effectue sans aucune diastéréosélectivité.

⁷⁹ Tamura, O., Yoshida, S., Sugita, H., Mita, N., Uyama, Y., Morita, N., Ishiguro, M., Kawasaki, T., Ishibashi, H., Sakamoto, M. *Synlett* **2000**, *11*, 1553-1556.

⁸⁰ Machetti, F., Cordero, F. M., De Sarlo, F., Brandi, A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4995-4998.

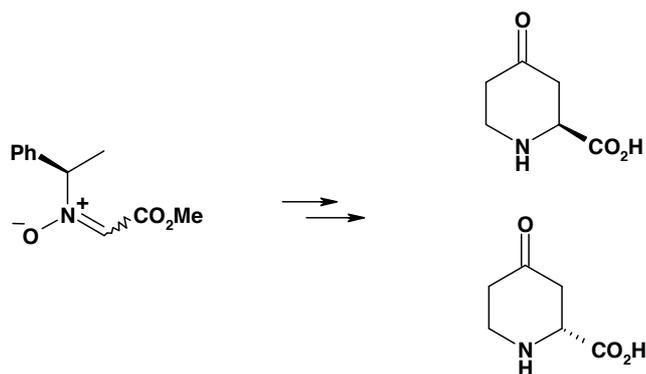


Schéma 28 : Synthèse simultanée des acides (2*S*)- et (2*R*)-4-oxopipécoliques selon A. Brandi

III.2 Nitrones chirales cycliques

➤ Nitrones chirales cycliques à six chaînons

Des nitrones chirales cycliques à six chaînons de type α -alkoxycarbonyl-nitrones ont été utilisées pour des synthèses d'acides α -aminés dont l'étape clé est une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire ou une addition radicalaire.

O. Tamura⁸¹ relate la cycloaddition entre une telle nitrone, issue du (*R*)-phénylgycol, et le cyclopentène (**Schéma 29**). Le cycloadduit *exo* résultant subit une hydrogénolyse simultanée des liaisons N-O et N-CHPh pour fournir intermédiairement un γ -hydroxy- α -amino-acide. Celui-ci est traité par une solution éthanolique d'HCl, conduisant à la γ -lactone correspondante avec un e.e. supérieur à 99%.

⁸¹ Tamura, O., Gotanda, K., Terashima, R., Kikuchi, M., Miyawaki, T., Sakamoto, M. *Chem. Commun.* **1996**, 1861-1862.

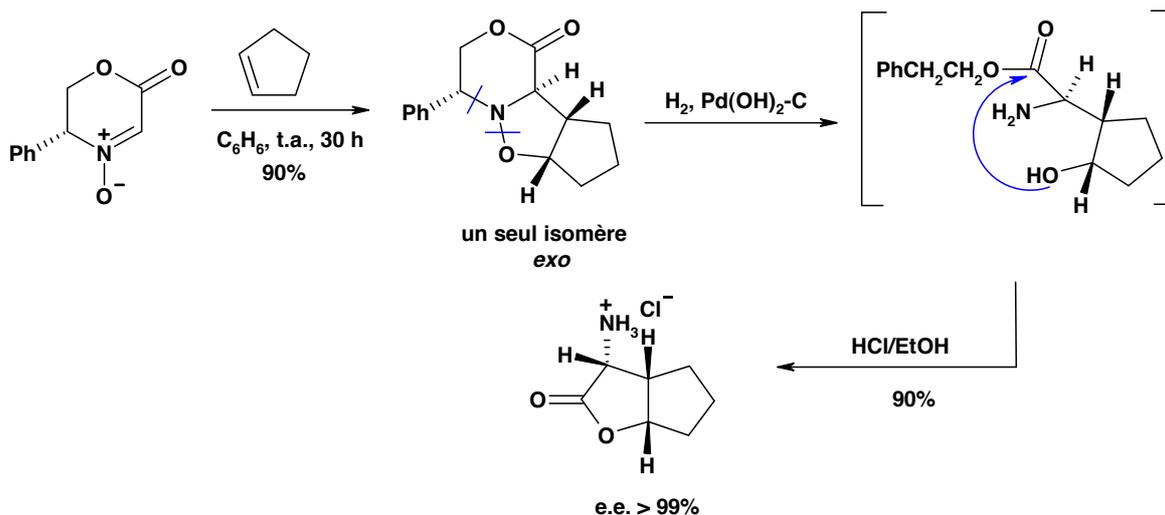


Schéma 29 : Préparation d'un γ -hydroxy- α -amino-acide sous forme γ -lactone selon O. Tamura

La synthèse de l'autre énantiomère est également possible avec la même pureté optique. Pour cela, les auteurs utilisent le (*S*)-phénylglycinol pour la préparation de la nitrone, cet amino-alcool étant disponible commercialement au même prix que son énantiomère. La réaction de cycloaddition avec le norbornène et des alcènes symétriques 1,1-disubstitués est tout aussi sélective, mais pour ces deux derniers les conditions réactionnelles sont plus dures (50 ou 60 °C pendant environ 30 h). Dans les cas où il s'agit d'alcènes terminaux ou d'éthers de vinyle, un mélange de deux à quatre stéréoisomères est obtenu. La méthode n'est donc pas applicable à une synthèse énantiosélective efficace des acides aminés correspondants.

L'énantiomère de la nitrone représentée sur le **Schéma 29** est utilisé par S. W. Baldwin et coll.⁸² pour la préparation de dérivés homophénylalanine *via* une étape clé de cycloaddition 1,3-dipolaire (**Schéma 30**). Les dipolarophiles mis en jeu sont de type styrène, la sélectivité de cette réaction est généralement très bonne et les rendements sont moyens à très bons. Les auteurs ont mis en évidence que lorsque l'isoxazolidine résultante est placée en conditions d'hydrogénation catalytique, il y a d'abord hydrogénolyse de la liaison N-O, puis translactonisation pour fournir une γ -lactone. Puis la coupure des liaisons benzyliques O-CHAr et N-CHPh conduit aux dérivés homophénylalanine, avec des rendements moyens à bons depuis les cycloadduits parents. Cependant, lorsque l'hydrogénolyse est menée dans des conditions différentes, à savoir en présence de Zn/AcOH, l'isolation de la γ -lactone intermédiaire est alors possible (**Schéma 30**). L'acide α -aminé est donc accessible sous les formes linéaire et cyclique en deux étapes depuis la

⁸² Long, A. et Baldwin, S. W. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5343-5345.

nitronne de départ. L'énantiopureté de l'homophénylalanine (Ar = Ph) a été prouvée par mesure du pouvoir rotatoire et comparaison avec les données de la littérature.

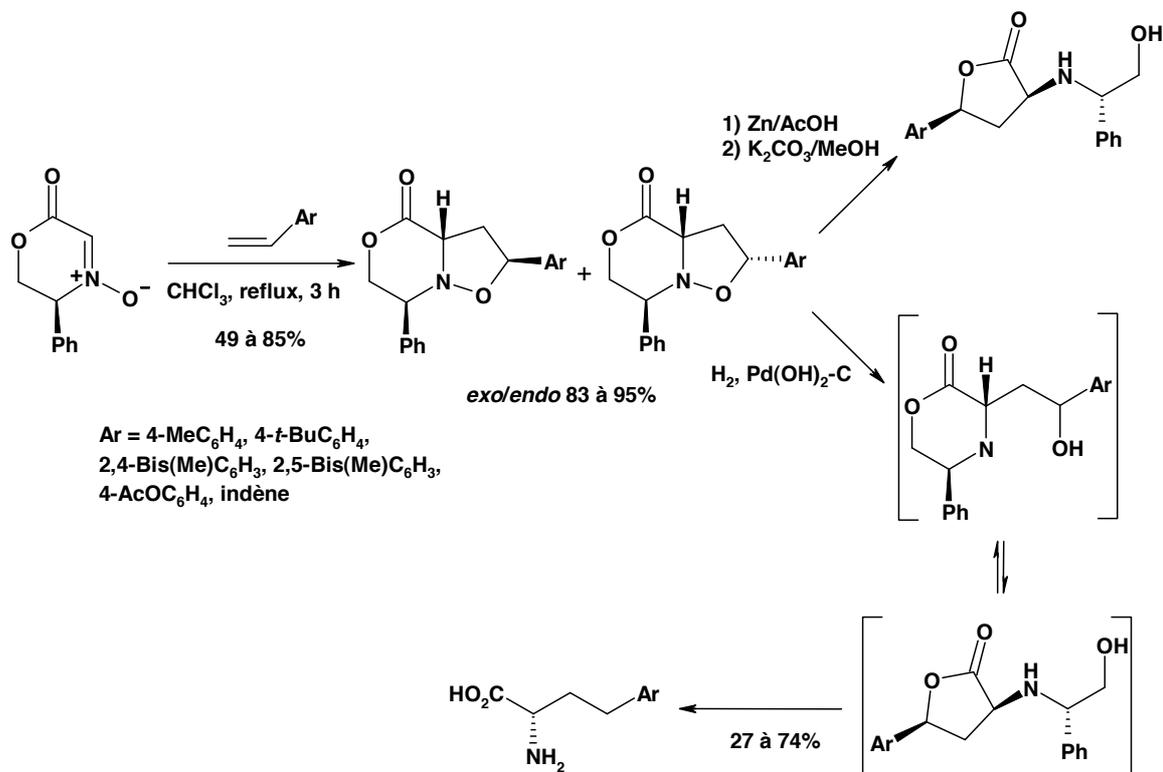


Schéma 30 : Préparation de dérivés homophénylalanine selon S. W. Baldwin

La méthode présentée au travers de cet exemple ne permet pas la récupération de la copule chirale ayant servi à la préparation de la nitronne.

Il est aussi possible de préparer des acides α -aminés par addition radicalaire sur des nitrones. Nous avons précédemment présenté l'addition radicalaire sur une α -alkoxycarbonyl-nitronne chirale cyclique à six chaînons. T. Naito⁶⁷ a montré sur un exemple que l'hydroxylamine résultante, obtenue avec une très bonne diastéréosélectivité, peut être convertie en acide *N*-Cbz- α -aminé par réduction de la liaison N-O, hydrogénolyse puis protection de la fonction amino. Le composé est obtenu sous forme énantiopure (**Schéma 31**). Cependant, la généralité de cette méthode n'a pas été démontrée. Elle dépend de l'accès aux radicaux correspondant aux chaînes latérales souhaitées, sachant de plus que seul un tiers des groupements alkyles d'un trialkylborane est transférable et que la réaction d'addition radicalaire conduit à des sous-produits.

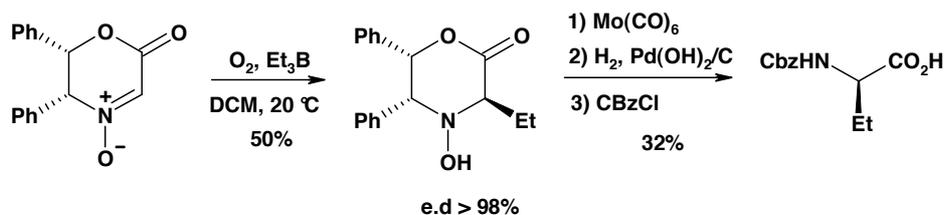


Schéma 31 : Synthèse d'un acide α -aminé selon T. Naito

➤ *Nitrones chirales cycliques à cinq chaînons*

Les nitrones chirales cycliques à cinq chaînons utilisées pour la synthèse d'acides α -aminés sont de type α_C -alkoxy-nitrones, α_C -alkoxycarbonyl-nitrones ou α_C -dialkylaminocarbonyl-nitrones.

✓ α_C -alkoxy-nitrones

P. Merino et A. Goti⁸³ utilisent une α_C -alkoxy-nitrone issue de l'acide (*R*)-citramalique, qui présente la particularité d'être disubstituée en position α_C et qui est synthétisée en six étapes depuis le précurseur chiral. Cette nitrone est engagée dans une réaction d'addition nucléophile totalement diastéréosélective en présence de furyllithium (**Schéma 32**). Le choix de ce nucléophile repose sur le fait qu'il s'agit d'un équivalent synthétique de la fonction carboxyle, ce qui est néanmoins à l'encontre du principe d'économie d'atomes. L'hydroxylamine résultante est désoxygénée, fournissant un intermédiaire pyrrolidine qui doit être protégée avant l'oxydation du groupe furyle en acide carboxylique. Une dernière étape de déprotection conduit à la (2*R*,3*R*)-3-hydroxy-3-méthylproline avec un rendement global de 33% à partir de la nitrone (cinq étapes) (**Schéma 32**). La molécule comporte deux centres asymétriques, de sorte qu'une épimérisation éventuelle aurait pu être détectée par analyse RMN ¹H.

⁸³ Merino, P., Revuelta, J., Tejero, T., Cicchi, S., Goti, A. *Eur. J Org. Chem.* **2004**, 776-782.

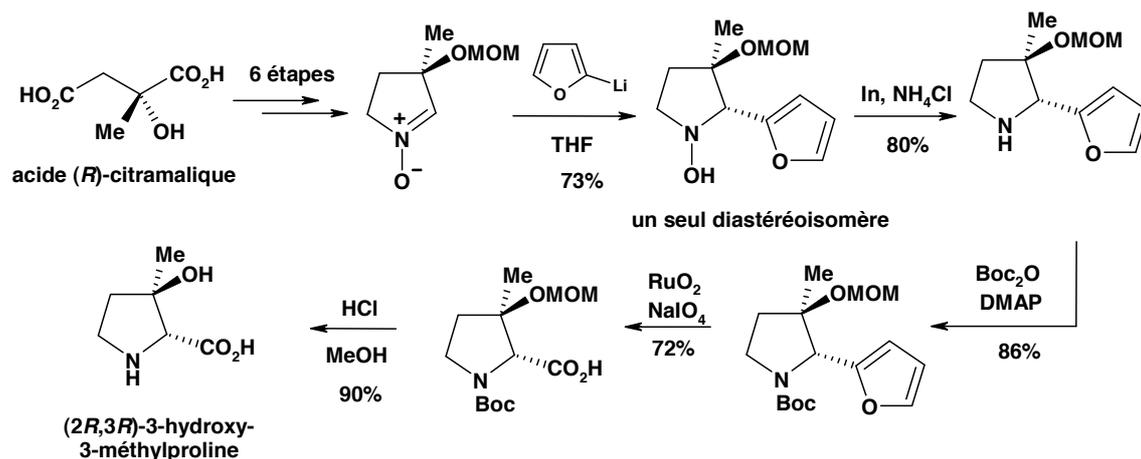


Schéma 32 : Synthèse de la (2*R*,3*R*)-3-hydroxy-3-méthylproline selon P. Merino et A. Goti

Pendant, l'inversion de la diastéréosélectivité de l'addition nucléophile par l'utilisation d'acides de Lewis est, dans ce cas, infructueuse. Donc la préparation de l'autre énantiomère de l'acide α -aminé n'est possible que par le passage par une oxydation de l'hydroxylamine suivie d'une réduction qui donne l'autre diastéroisomère de celle-ci. La (2*S*,3*R*)-3-hydroxy-3-méthylproline alors obtenue présente un pouvoir rotatoire en accord avec les données de la littérature.

✓ α -alkoxycarbonyl-nitrones

L'utilisation d'une telle nitrone est rapportée dans les travaux de N. Katagiri.⁸⁴ Celui-ci obtient des acides α -aminés à partir d'une spironitrone de type *N*-oxy-oxazolidinone, issue de la réaction entre la (-)-menthone et l'isonitroso de l'acide de Meldrum. Cette réaction fait intervenir un intermédiaire nitrosocétène, qui subit une cycloaddition [3+2] avec la cétone (**Schéma 33**). La méthode de préparation de la nitrone est complexe et, d'une façon générale, le succès de l'étape de cyclisation dépend des substituants présents sur la cétone.

⁸⁴ Katagiri, N., Okada, M., Kaneko, C., Furuya, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1801-1804.

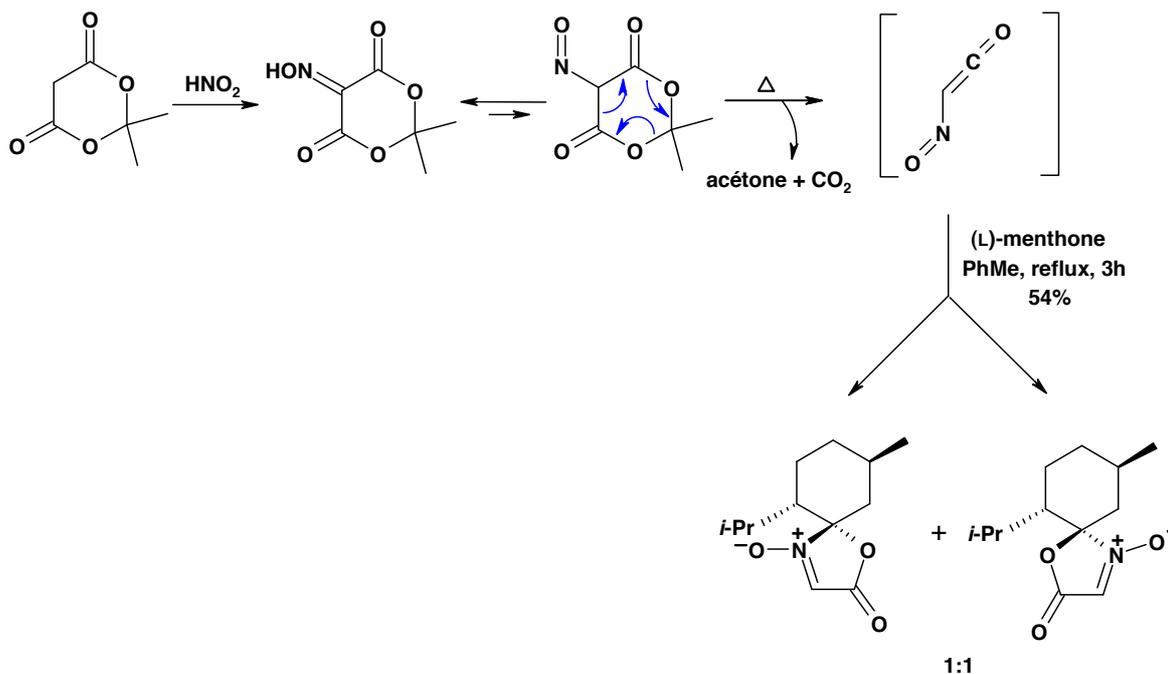


Schéma 33 : Obtention des *N*-oxy-oxazolidinones issues de la (-)-menthone

Après séparation du mélange équimolaire des deux diastéréoisomères (rendements 26 et 28%), il s'ensuit une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire en présence d'allyltriméthylsilane, qui nécessite soit de travailler sous haute pression (800 MPa), soit d'utiliser une activation par un acide de Lewis ($\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$) (**Schéma 34**). L'unique isomère obtenu subit un traitement hydrolysant afin de couper les liaisons avec la copule chirale. Notons que cette déprotection peut s'effectuer dans des conditions douces, à t.a.. Cependant, la menthone, molécule très épimérisable ne peut vraisemblablement pas être recyclée sans séparation des diastéréoisomères.

Puis, une hydrogénolyse conduit au γ -hydroxy- α -amino-acide correspondant, qui peut encore être transformé en (*S*)-allylglycine après une étape d'oléfination. Une mesure de la pureté optique de l'acide aminé par HPLC chirale montre un e.e. proche de 100%. La même stratégie peut être appliquée au second diastéréoisomère de la nitrone, pour lequel la réaction de cycloaddition s'effectue avec la même sélectivité. Les auteurs obtiennent ainsi la (*R*)-allylglycine (**Schéma 34**).

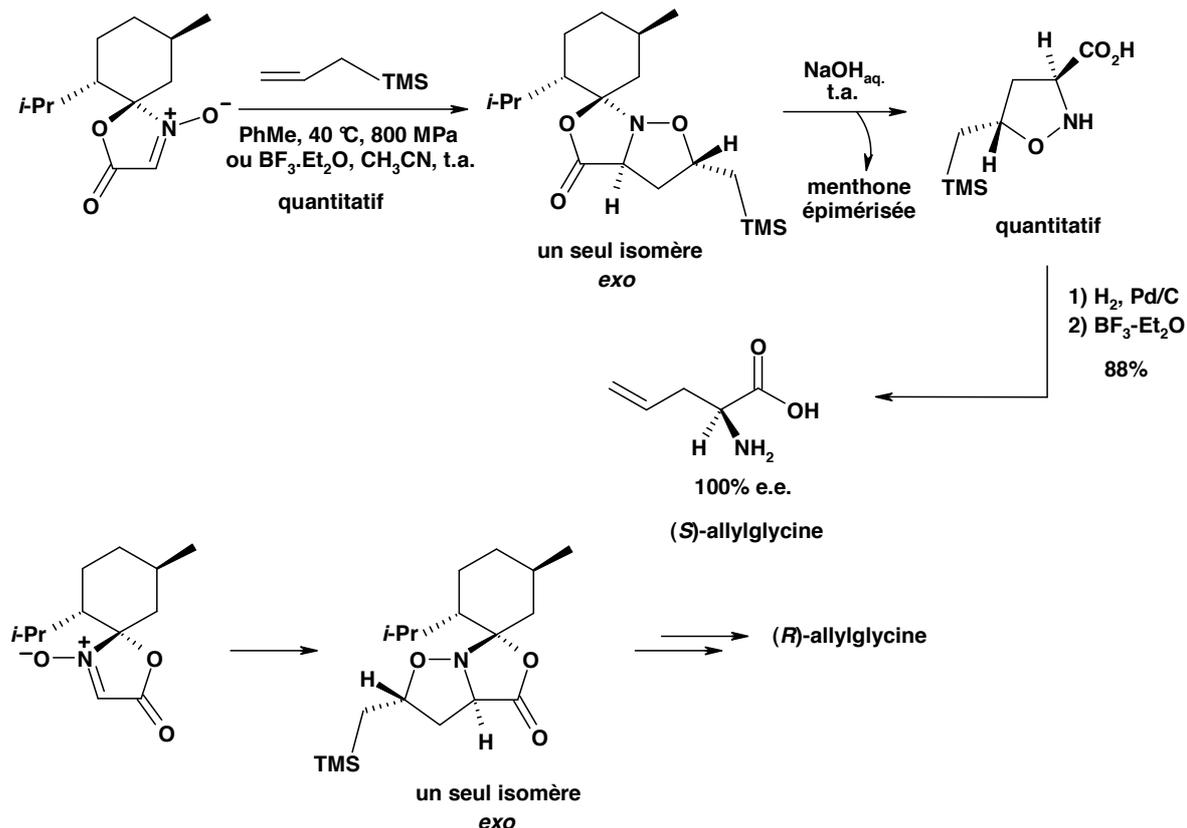


Schéma 34 : Préparation de la (*S*)- et (*R*)-allylglycine selon N. Katagiri

Les trois premières étapes de la synthèse ont également été mises en œuvre pour la préparation de l' α -cyclopentyl, α -amino-acide. Dans ce cas, le dipolarophile est le cyclopentène et la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire peut s'effectuer à pression atmosphérique pendant trois jours ou sous haute pression pendant 19 h.

L'utilisation de pressions fortes ou d'un acide de Lewis pour les réactions de cycloaddition à partir de la nitrone développée par N. Katagiri ont été interprétées par O. Tamura par une différence de réactivité entre les nitrones cycliques à cinq et six chaînons.⁸⁵ L'auteur stipule que la distance entre les atomes $C_{nit.}$ et $O_{nit.}$ serait plus courte dans le second cas, permettant un meilleur recouvrement entre les orbitales de la nitrone et celles de l'alcène (Figure 11 : $a < b$). De plus, la distance entre les atomes $C_{nit.}$ et α_N serait plus courte dans le cas d'un composé cyclique à cinq chaînons, ce qui, sur l'exemple de la nitrone de N. Katagiri, augmenterait les répulsions entre les groupements en position β_N et le dipolarophile (Figure 11). Ainsi, selon O. Tamura, les nitrones cycliques à six chaînons sont plus réactives.

⁸⁵ Tamura, O., Gotenda, K., Yoshino, J., Morita, Y., Terashima, R., Kikushi, M., Miyawaki, T., Mita, N., Yamashita, M., Ishibashi, H., Sakamoto, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8544-8551.

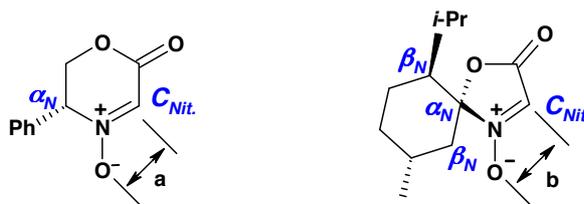


Figure 11 : Distances entre les atomes $C_{nit.}$ et $O_{nit.}$, et entre $C_{nit.}$ et α_N

✓ α_C -dialkylaminocarbonyl-nitrones

Les α_C -dialkylaminocarbonyl-nitrones cycliques présentent la structure générale de la **Figure 12**.

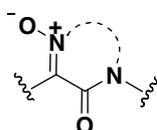


Figure 12 : α_C -dialkylaminocarbonyl-nitron

La conception des α_C -dialkylaminocarbonyl-nitrones cycliques est inspirée des travaux de D. Seebach.⁸⁶ Celui-ci a popularisé les cycles imidazolidinones représentés sur le **Schéma 35** comme précurseurs d' α -aminoacides. Dans son travail, l'imidazolidinone est utilisée comme un précurseur d'énolate chiral et est opposée à divers électrophiles.

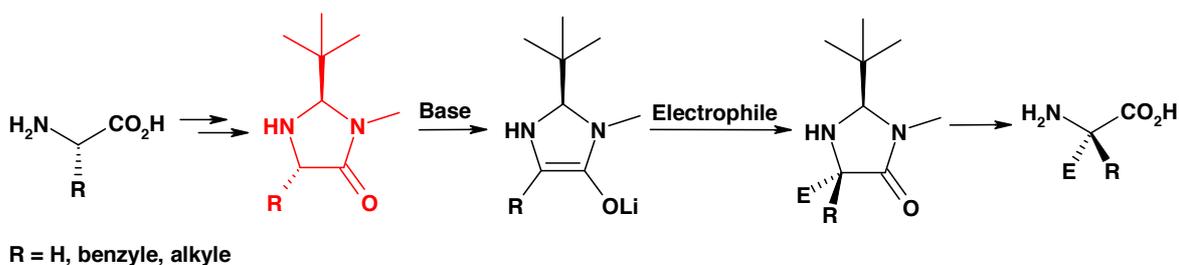


Schéma 35 : Stratégie de synthèse d'acides α -aminés développée par D. Seebach

Cela a inspiré à plusieurs groupes l'idée que des nitrones dérivées d'imidazolidinones pourraient présenter d'intéressantes propriétés en termes de stéréosélectivité.

⁸⁶ (a) Seebach, D., Juaristi, E., Miller, D. D., Schickli, C., Weber, T. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 237-261. (b) Fitzi, R. et Seebach, D. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5277-5292.

Il faut ensuite distinguer deux cas, selon si l'acide aminé utilisé pour la préparation des imidazolidinones est la glycine ou un autre composé.

Dans le premier cas, l'imidazolidinone peut être synthétisée par condensation d'un dérivé glycine avec une cétone énantiopure, qui est la source de chiralité. Cette stratégie est décrite dans le brevet relatant les travaux de H.-J. Altenbach et A. Vogt,⁸⁷ qui utilisent la cétone issue du (-)- ou (+)-menthol (**Schéma 36**). La nitronne obtenue à partir de l'imidazolidinone sert alors de substrat pour des réactions d'addition nucléophile diastéréosélective et l'hydroxylamine ainsi obtenue peut subir deux types de transformation. Une première voie consiste à la transformer en acide aminé α -monosubstitué et une seconde voie implique une réoxydation, suivie d'une deuxième addition, ce qui permettrait d'accéder à un α -amino-acide α,α -disubstitué (**Schéma 36**). Cependant, cette deuxième voie n'a été menée que jusqu'au stade de la seconde addition nucléophile.

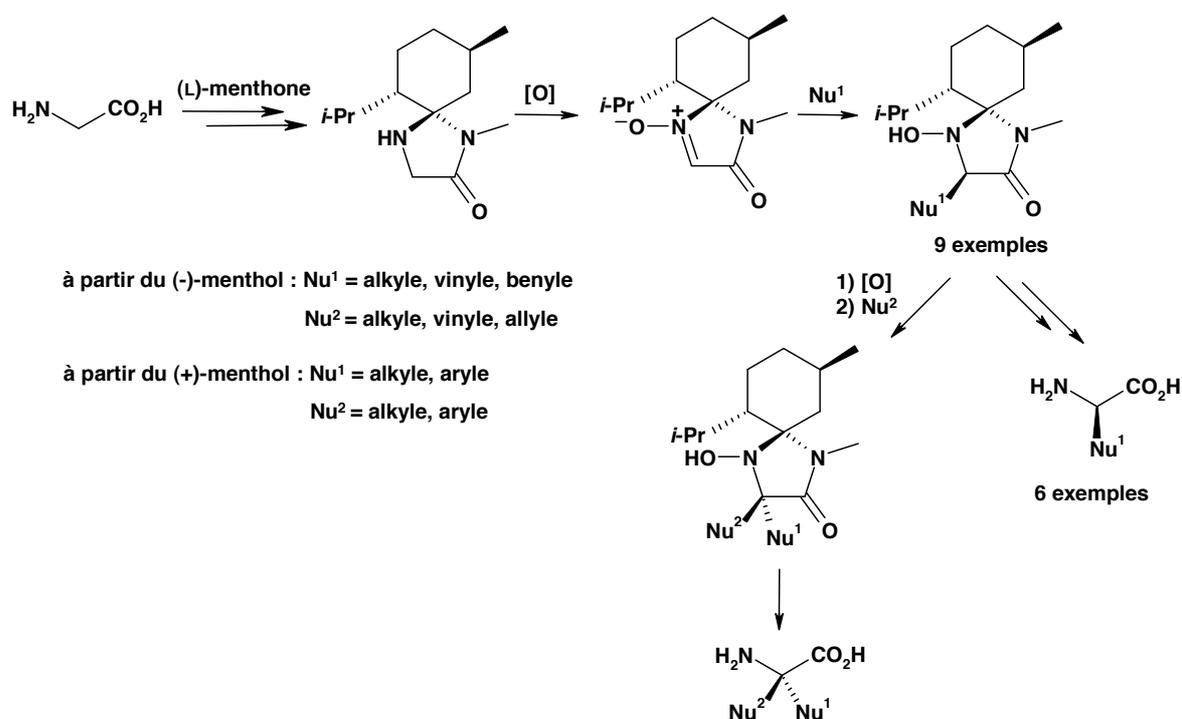


Schéma 36 : Synthèse d'acides α -aminés par addition nucléophile selon H.-J. Altenbach et A. Vogt

En ce qui concerne la première étape d'addition nucléophile, un diastéréoisomère de l'hydroxylamine est isolé avec des rendements compris entre 39 et 83%. Néanmoins,

⁸⁷ (a) Vogt, A., Altenbach, H.-J., Kirschbaum, M., Hahn, M.-G., Matthäus, M. S. P., Hermann, A. R. *US 6 121 487* **1997**. (b) Altenbach, H.-J., Kottenhahn, M., Vogt, A., Matthäus, M., Grundler, A., Hahn, M.-G. *US 6 018 050* **2000**.

lorsque l'organomagnésien est un halogénure d'arylmagnésium les rendements sont faibles (26% pour Ar = Ph, 11% pour Ar = *p*-Br-C₆H₄). A la fin de la synthèse, la déprotection de l'acétal libère intermédiairement une fonction amide, dont l'hydrolyse est effectuée dans des conditions acides fortes (HCl aq. 0.75N, AcOH, 105 °C, 20 h).

Les auteurs préparent ainsi des acides α -aminés dont la chaîne latérale comporte des groupements alkyle, vinyle et benzyle. L'e.e. des composés, mesuré par HPLC chirale après dérivatisation, est supérieur à 99%, sauf dans le cas de la (L)-vinylglycine (20% e.e.). Les deux énantiomères des acides α -aminés sont accessibles, selon que la nitronne est préparée à partir du (-)- ou (+)-menthol. Mais il s'agit d'une technique peu économe en atomes et la menthone est un composé qu'il faut préparer juste avant utilisation par oxydation. De surcroît, comme on l'a mentionné au sujet des travaux de N. Katagiri, la menthone ne peut être recyclée sans séparation des diastéréoisomères.

La nitronne préparée à partir de la (-)-menthone a également été utilisée par H.-J. Altenbach dans des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire (**Schéma 37**).^{87,88} Une partie des travaux relate l'utilisation de glycosides allyliques comme dipolarophiles et la réaction s'effectue avec une régio- et une diastéréo-sélectivité totales pour conduire aux cycloadduits correspondants avec de très bons rendements. La réaction nécessite néanmoins des conditions assez dures. Puis, la coupure réductrice de la liaison N-O s'effectue sous l'action de SmI₂ car les conditions classiquement utilisées (H₂, Pd/C et Zn/AcOH) ne sont pas compatibles avec les groupements protecteurs sur la partie glycosidique.

L'acétal est ensuite hydrolysé en milieu acide, et enfin l'hydrolyse du groupe amide intermédiairement libéré s'effectue sous l'action de lithine. Les auteurs précisent que ces deux étapes sont facilitées par la présence du groupement hydroxyle libre de l'amino-alcool. Ces deux dernières transformations sont quantitatives, menant à six exemples de γ -hydroxy- α -amino-acides C-glycosylés. Il n'y a aucune mention de l'énantiopureté des composés mais ils comportent plusieurs centres asymétriques, si bien qu'une éventuelle épimérisation peut être détectée par analyse RMN ¹H (**Schéma 37**).

⁸⁸ Westermann, B., Walter, A., Flörke, U., Altenbach, H.-J. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1375-1378.

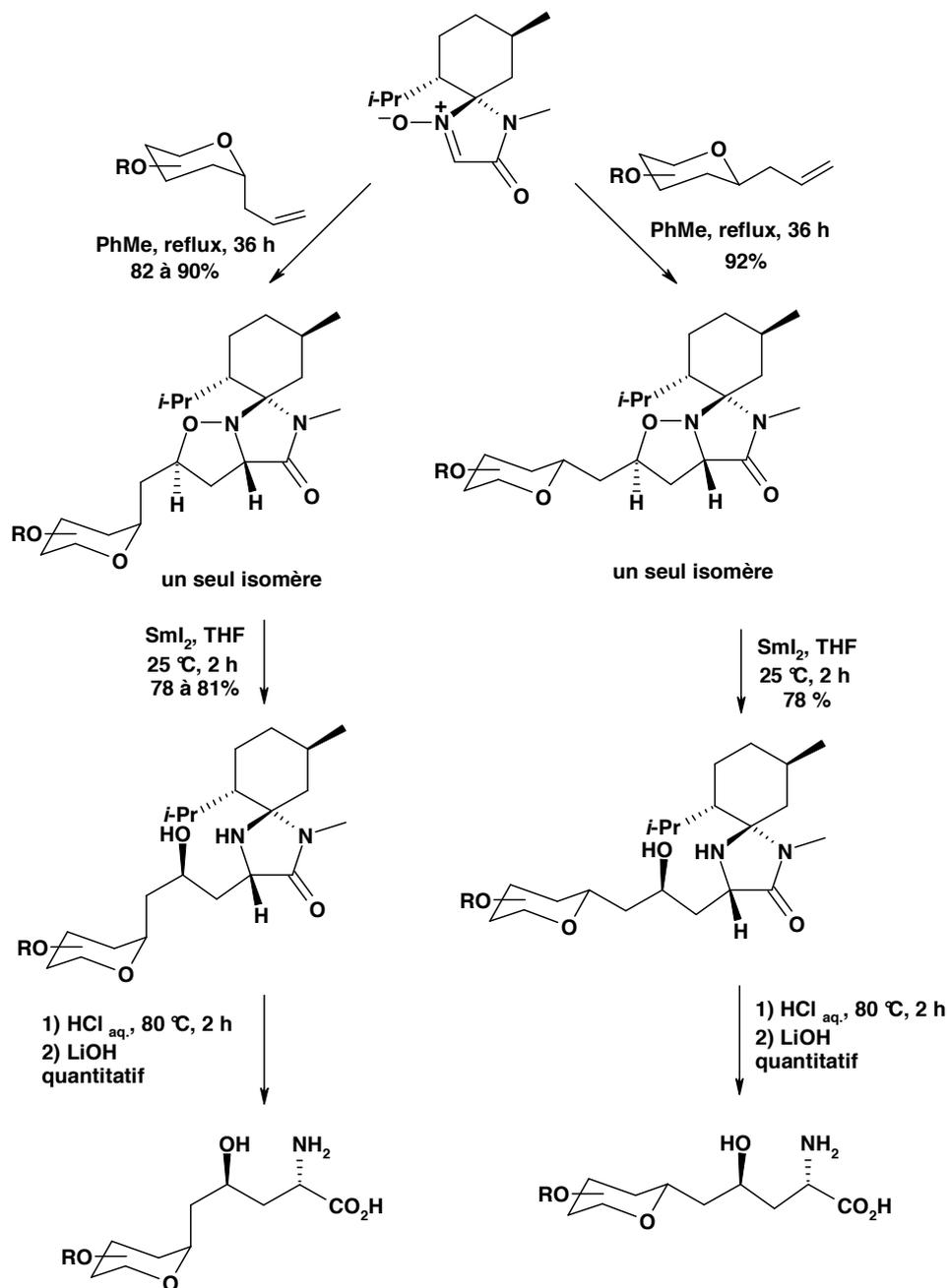


Schéma 37 : Synthèse de γ -hydroxy- α -amino-acides C-glycosylés par cycloaddition selon H.-A. Altenbach

J.-P. Praly⁸⁹ met également en œuvre des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire entre cette même nitrone issue de la (-)-menthone et différents alcènes. La (2*S*,3*R*,4*R*)-4-hydroxyisoleucine est ainsi préparée à partir du (*Z*)-but-2-èn-1,4-diol avec un rendement de

⁸⁹ (a) Aouadi, K., Jeanneau, E., Msaddek, M., Praly, J.-P. *Synthesis* **2007**, *21*, 3399-3405. (b) Aouadi, K., Jeanneau, E., Msaddek, M., Praly, J.-P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1145-1152. (c) Aouadi, K., Lajoix, A.-D., Gross, R., Praly, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 61-71.

34% sur cinq étapes (**Schéma 38**). Les données physiques du produit obtenu sont compatibles avec celles rapportées dans la littérature.

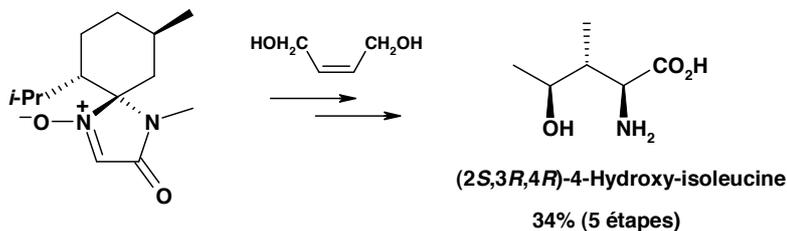


Schéma 38 : Synthèse de la (2S,3R,4R)-4-hydroxyisoleucine selon J.-P. Praly

Une autre stratégie pour rendre chirale une imidazolidinone issue de glycine est d'effectuer un dédoublement. Cela a été mis en œuvre par D. Seebach, qui dédouble ainsi par cristallisation fractionnée l'imidazolidinone **1** avec l'acide (*S*)-(-)-mandélique (**Schéma 39**).⁹⁰

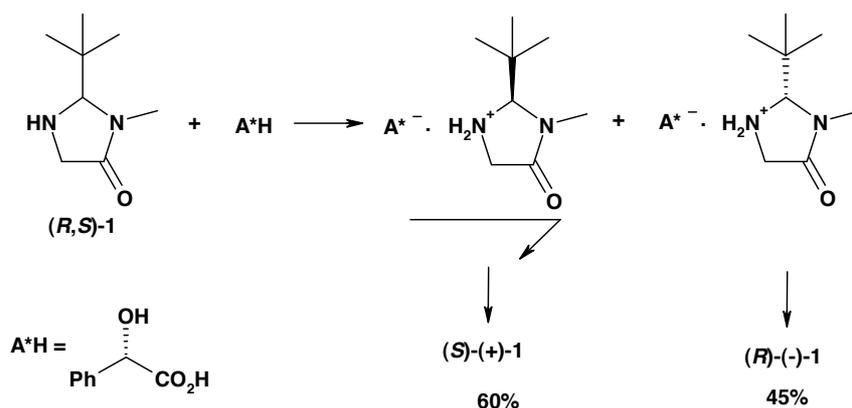


Schéma 39 : Dédoublement de l'imidazolidinone **1**

Indépendamment l'un de l'autre, S. W. Baldwin et P. Y. Chavant ont alors transformé l'imidazolidinone **1** en la nitronne **2** (**Schéma 40**). Celle-ci est assez facilement accessible depuis l'ester éthylique de la glycine, à partir duquel elle est obtenue avec un rendement moyen.

⁹⁰ Fitzi, R. et Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, 25, 345-346.

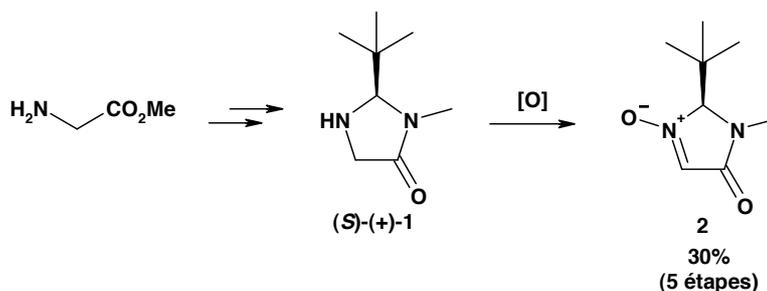


Schéma 40 : Transformation de (S)-(+)-1 en la nitrone 2

Le premier l'a utilisée comme dipôle dans des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire (**Schéma 41**).⁹¹ En présence d'alcènes monosubstitués par des groupements aryle ou alkyle et d'alcènes disubstitués (méthacrylate de méthyle et crotonate de méthyle), il se forme les isoxazolidines correspondantes avec des sélectivités et rendements très bons. Les cycloadduits sont transformés en 1,3-amino-alcools par hydrogénolyse dans des conditions de transfert ou traitement par Zn/AcOH dans le cas des cycloadduits dérivés du styrène. Puis, une hydrolyse en milieu acide mène quantitativement aux γ -hydroxy- α -amino-acides désirés sous forme de lactones. Une hydrolyse de celles-ci en conditions basiques permet également d'obtenir les composés sous forme non cyclisée, sauf dans un cas sur cinq pour lequel une décomposition de la lactone est observée (**Schéma 41**). Le pouvoir rotatoire a été comparé aux données de la littérature dans le cas d'une des lactones et d'un des acides α -aminés préparés et trouvé cohérent.

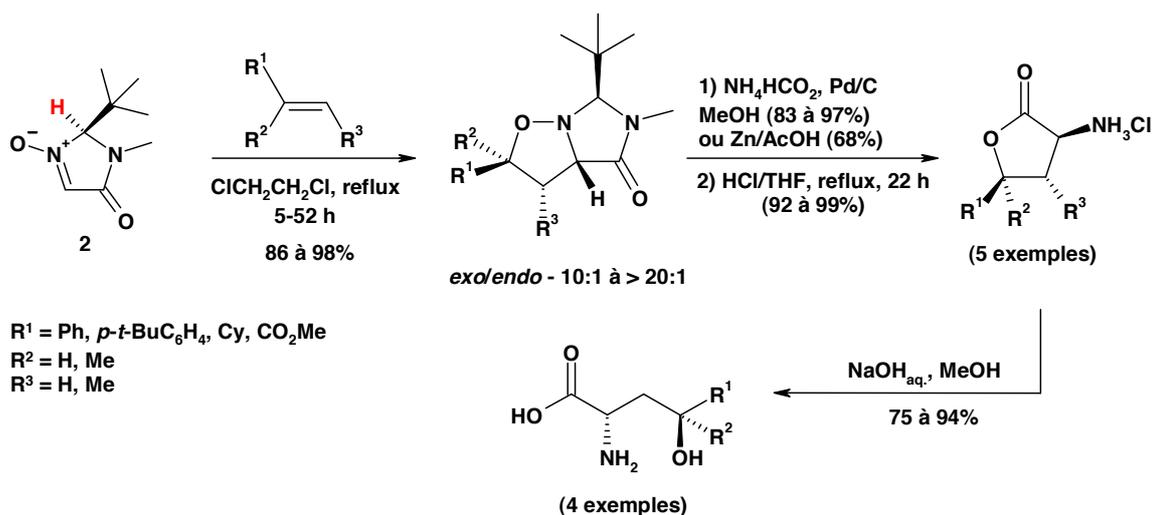


Schéma 41 : Synthèse de γ -hydroxy- α -amino-acides selon S. W. Baldwin

⁹¹ Baldwin, S. W. et Long, A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1653-1656.

L'inconvénient de la nitrone **2** est son instabilité au stockage, liée à la présence d'un proton acide en position α_N .

L'équipe de P. Y. Chavant^{61b} a utilisé la nitrone **2** comme substrat électrophile dans des réactions d'addition nucléophile. Cependant, un problème de métallation est apparu en présence d'organomagnésiens et organolithiens, également lié à l'acidité du proton en position α_N . En effet, la réaction prépondérante est la formation d'un ylure de nitronium qui reste inerte dans le milieu et restituée, après hydrolyse, la nitrone racémique (**Schéma 42**). Seuls des alcynylzinciques peuvent être additionnés sans provoquer ce phénomène.

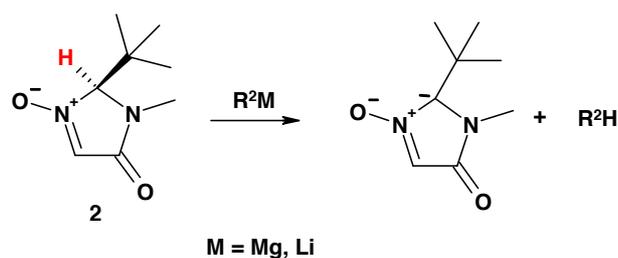


Schéma 42 : Réaction de **2** avec des organomagnésiens et organolithiens

Pour faire face au problème d'instabilité de **2**, la préparation d'une autre série de *N*-oxy-imidazolidinones a ensuite été entreprise. Le centre en position α_N a alors été quaternarisé, et pour cela l'atome d'hydrogène a été remplacé par un groupement méthyle.^{61c} De plus, l'imidazolidinone **3** est préparée à partir d'un acide aminé, qui est la seule source de chiralité. Cette idée, mise en œuvre dans les travaux de D. Seebach,⁹² est basée sur le principe d'autorégénération des centres stéréogènes (Self-Regeneration of Stereocenters (SRS)) et est illustrée sur le **Schéma 43**.

La chiralité de l'acide aminé (alanine ou phénylalanine) est utilisée pour induire celle du centre 2 lors de la cyclisation diastéréosélective. La chiralité originelle du centre 5 issu de l'acide α -aminé est ensuite perdue lors de l'oxydation en nitrone **4**, mais la molécule reste chirale grâce au second centre en position 2. Celui-ci peut alors induire la diastéréosélection de l'addition nucléophile sur le centre 5.

La nitrone de structure **4** est accessible en trois étapes depuis l'ester méthylique de la glycine, à partir duquel elle est obtenue avec un rendement médiocre.

Les premiers essais d'addition d'organomagnésiens sur **4** ont conduit avec succès à l'hydroxylamine correspondante, obtenue sous la forme d'un unique diastéréoisomère. Cette stratégie pourrait permettre d'accéder à des α -amino-acides α,α -disubstitués. On

⁹² Seebach, D., Sting, R. A., Hoffmann, M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 2708-2748.

peut néanmoins noter la présence d'un proton acide au niveau du groupe méthyle porté par l'atome $C_{nit.}$, qui pourrait être arraché en présence d'organométalliques (**Schéma 43**).

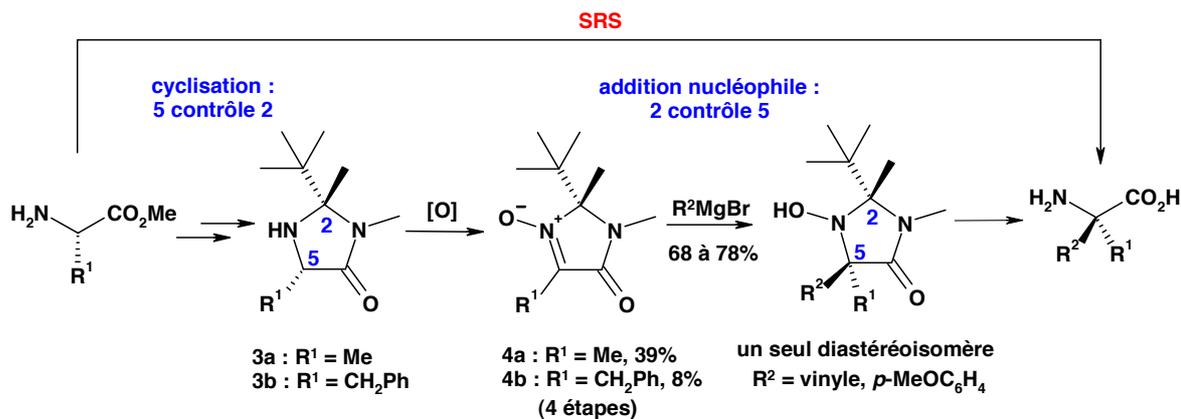


Schéma 43 : SRS et réaction d'addition nucléophile sur 4

Conclusion

La plupart des nitrones chirales utilisées pour la préparation d'acides α -aminés sont issues du pool chiral (sucres, acides, acides aminés, cétones). Elles sont de type α_C -alkoxy, α_C -alkoxycarbonyl- ou α_C -dialkyaminocarbonyl-nitrones et peuvent être acycliques ou cycliques. Les aldonitrones cycliques à cinq chaînons sont les plus représentées.

Deux stratégies sont possibles pour l'obtention des composés cibles à partir d'un synthon nitrone. On peut envisager soit l'introduction du groupement carboxyle, par une réaction d'addition nucléophile, soit l'introduction de la chaîne latérale, par une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire, ou d'addition nucléophile ou radicalaire (**Figure 13**).

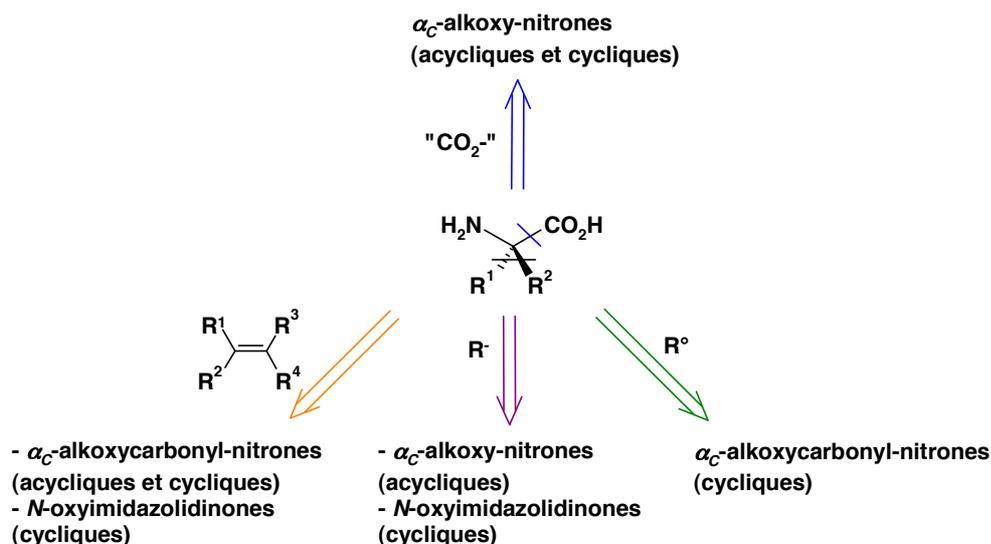


Figure 13 : Stratégies d'accès à des d'acides α -aminés à partir de nitrones décrites dans la littérature

La première approche est peu économe en atomes et limite la diversité des groupements fonctionnels présents sur la molécule.

La seconde stratégie est plus intéressante car elle permet de diversifier la nature de la chaîne latérale, notamment par le choix du nucléophile. Cependant, son intérêt n'est réel qu'à la condition que l'addition nucléophile soit hautement diastéréosélective, ce qui est le cas des α_C -dialkylaminocarbonyl-nitrones cycliques de type *N*-oxy-imidazolidinone. Les composés chiraux ne comportant pas d'auxiliaire chiral sacrificiel présentent encore davantage d'intérêt.

La stratégie d'introduction de la chaîne latérale par une étape clé de cycloaddition 1,3-dipolaire permet d'accéder par exemple à des structures de type γ -hydroxy- α -amino-acide. Pour cette transformation, les nitrones cycliques sont à privilégier car elles conduisent à de meilleures sélectivités que leurs homologues acycliques. Parmi ces composés, les *N*-oxy-imidazolidinones, là-encore, mènent à des réactions hautement sélectives.

Les *N*-oxy-imidazolidinones développées jusqu'ici sont donc des structures intéressantes en termes d'induction asymétrique. Cependant, elles sont obtenues avec des rendements moyens et la réactivité observée vis-à-vis de réactifs organométalliques n'en font pas des substrats polyvalents exploitant la large gamme de réactivité des nitrones.

CHAPITRE II

PROJET DE LA THESE

Chapitre II. Projet de la thèse

Le projet de la thèse est en lien avec l'idée générale se dégageant du chapitre I, à savoir que les nitrones présentent une large gamme d'applications et, lorsqu'elles sont chirales, constituent un synthon intéressant pour la préparation d'acides aminés non protéinogéniques. Ainsi, nous souhaitons développer un synthon nitrone et exploiter toutes les facettes de sa réactivité. Concernant la conception de celui-ci, nous avons noté dans le chapitre précédent des points importants. Tout d'abord, certains aspects de la réactivité des nitrones imposent dans leur structure la présence d'un centre quaternaire en position α_N . Ensuite, il est préférable d'apporter la chiralité de la nitrone autrement que par l'utilisation d'un centre stéréogène issu du pool chiral et sacrifié à la fin de la synthèse du composé cible. Pour cela, une méthode peut être d'obtenir la nitrone chirale *via* un dédoublement, avec recyclage de l'agent de résolution. Enfin, une bonne différenciation faciale est indispensable pour assurer une haute induction asymétrique lors des différentes réactions.

Compte-tenu de ces éléments, nous avons travaillé à partir des nitrones de type *N*-oxy-imidazolidinone déjà étudiées au laboratoire (**Figure 14**).

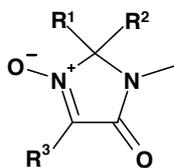


Figure 14 : *N*-oxy-imidazolidinones

Nous avons alors fixé $R^3 = H$ et modulé les groupements R^1 et R^2 afin de trouver un compromis satisfaisant le cahier des charges suivant :

- synthèse extrapolable à grande échelle (efficacité, robustesse, coût, facilité de purification),
- facilité d'obtention sous forme énantiopure à moindre coût et par une méthode économe en atomes,
- stabilité (chimique et optique),
- chimiosélectivité des réactions sur la nitrone,
- très haute induction asymétrique,
- polyvalence (grand nombre de cibles accessibles à partir d'un même synthon).

Les aspects concernant la chimiosélectivité et l'induction asymétrique seront vérifiés sur des réactions test.

La conception et le développement d'un synthon *N*-oxy-imidazolidinone répondant à l'ensemble de ces critères seront présentés dans le chapitre III.

Une fois effectué le choix de ce synthon, nous avons exploré son éventail d'applications possibles. Ainsi, l'addition nucléophile d'organomagnésiens aromatiques (ou hétéroaromatiques) sur celui-ci conduit à des intermédiaires hydroxylamine, que nous avons exploités de deux façons différentes.

D'une part, il est facile d'oxyder l'intermédiaire en une nouvelle nitrone, dite de seconde génération, qui peut présenter des qualités en tant que piège à radicaux libres (**Schéma 44**). D'après l'étude bibliographique présentée en annexes, ce type de nitrone possède en effet toutes les caractéristiques structurales requises pour être un excellent candidat pour cette application, à savoir :

- l'inclusion du groupe nitrone dans un cycle,
- un groupement aromatique porté par l'atome $C_{nit.}$,
- la présence d'un centre quaternaire en position α_N .

En revanche, la conjugaison avec un groupement amide représente une inconnue en termes d'activité pour le piégeage de radicaux libres.

La réactivité de la nitrone de départ, alliée à la facilité à réoxyder l'hydroxylamine, sont des clés de cette partie du projet.

On peut noter que, pour une application en tant que piège à radicaux, il n'est pas indispensable d'utiliser un substrat nitrone chiral. Nous avons donc développé un modèle achiral de *N*-oxy-imidazolidinone, ce qui nous a également permis de commencer les études de réactivité. L'ensemble de cette étude sera présentée au chapitre IV.

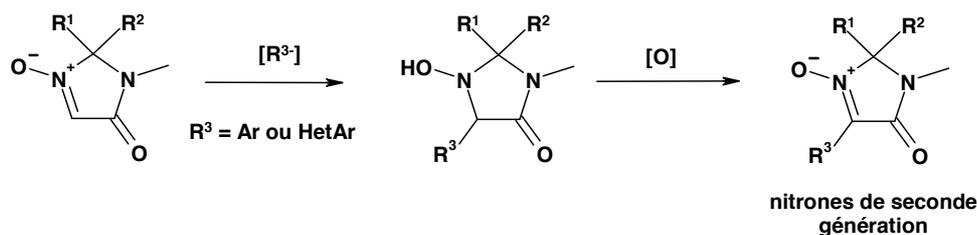


Schéma 44 : Accès à des pièges à radicaux libres potentiels

D'autre part, on peut envisager de transformer l'hydroxylamine intermédiaire en acides aminés, arylglycine et α -alkyl, α -arylglycine (**Schéma 45**). L'accès à ces acides aminés à partir des nitrones était peu développé jusqu'ici dans la littérature. Nous y consacrerons les chapitres V et VI.

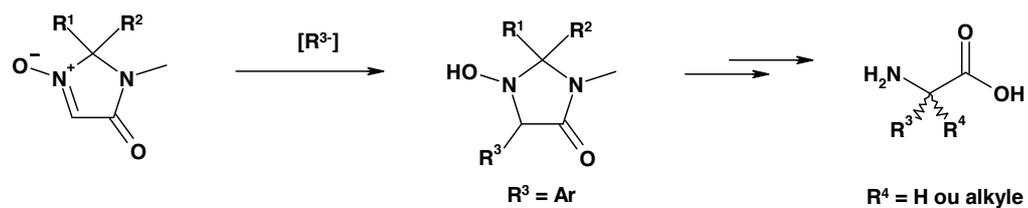


Schéma 45 : Accès à des arylglycines et α -alkyl, α -arylglycines

Enfin, nous présenterons dans le chapitre VII l'utilisation du synthon *N*-oxyimidazolidinone dans des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire, réactions qui constituent un aspect essentiel de la chimie des nitrones. Les cycloadduits obtenus conduisent à la préparation de γ -hydroxy- α -amino-acides (**Schéma 46**).

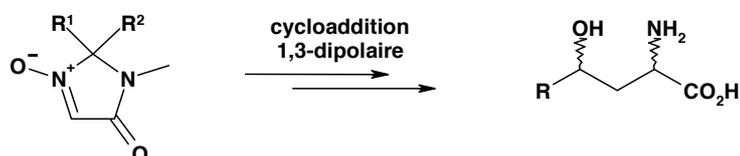


Schéma 46 : Accès à des γ -hydroxy- α -amino-acides

CHAPITRE III

Conception et développement des nitrones de première

génération MiPNO et CYCNO

Chapitre III. Conception et développement des nitrones de première génération MiPNO et CYCNO

Nous avons souhaité développer des nitrones de première génération possédant une structure de type *N*-oxy-imidazolidinone (**Figure 15**).

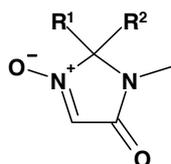


Figure 15 : *N*-oxy-imidazolidinones

Dans la conception d'une nitrone chirale, le choix des groupements R^1 et R^2 est important car les deux faces de la nitrone doivent être suffisamment différenciées d'un point de vue stérique pour permettre la diastéoselectivité des réactions qui seront effectuées ensuite. Différents couples R^1 , R^2 ont été étudiés, ce qui nous a conduit à finalement sélectionner $R^1 = \text{Me}$ et $R^2 = i\text{-Pr}$, c'est-à-dire à la nitrone MiPNO.

Par ailleurs, nous voulions également disposer d'une nitrone achirale et nous avons pour cela choisi $R^1, R^2 = -(\text{CH}_2)_5-$. Cette nitrone comportant un motif spirocyclohexyle a été appelée CYCNO.

I. Préparation des *N*-oxy-imidazolidinones racémiques ou achirales

Le schéma général de synthèse des *N*-oxy-imidazolidinones de première génération s'inspire des travaux de D. Seebach. L'auteur synthétise des imidazolidinones qu'il utilise comme précurseurs d'énolates chiraux pour la préparation d'acides α -aminés. Cette méthode de synthèse d'imidazolidinones a ensuite été mise en œuvre par H.-J. Altenbach et A. Vogt, puis indépendamment par S.W. Baldwin et P.Y. Chavant. Ces auteurs utilisent ces intermédiaires pour la préparation de nitrones de type *N*-oxy-imidazolidinones.* Nous avons donc repris et amélioré la méthode.

La stratégie de synthèse des *N*-oxy-imidazolidinones débute par la transformation du chlorhydrate de l'ester éthylique de la glycine **5·HCl** en le *N*-méthylamide correspondant **6·HCl**. Celui-ci subit une condensation en présence d'une cétone pour

* Cf. Chapitre I.

fournir une imidazolidinone, qui, enfin, est oxydée en la nitrone correspondante (**Schéma 47**).

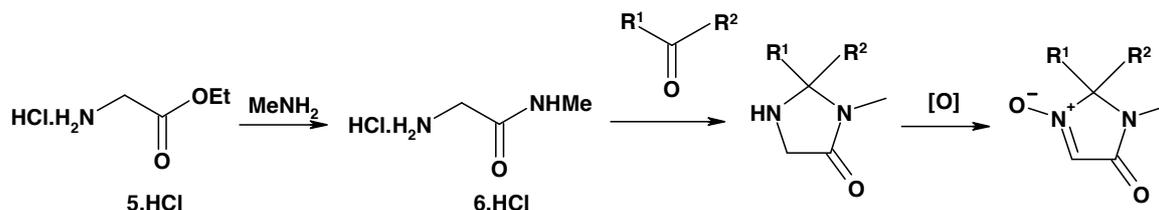


Schéma 47 : Schéma de synthèse général des *N*-oxy-imidazolidinones

I.1. Préparation du chlorhydrate de l'acétamide **6.HCl**

Le chlorhydrate de l'ester éthylique de la glycine **5.HCl** est mis en présence de 3 équ. d'une solution éthanolique de méthylamine et la réaction est menée à température ambiante pendant 16 h.⁹³ Une série de reprises dans l'éthanol suivies d'évaporations sous vide suffit à éliminer l'excès de méthylamine, ce qui laisse l'acétamide **6.HCl** sous forme de chlorhydrate. Cependant, dans ces conditions on observe la présence d'un dimère de **6.HCl** (**Schéma 48**).*

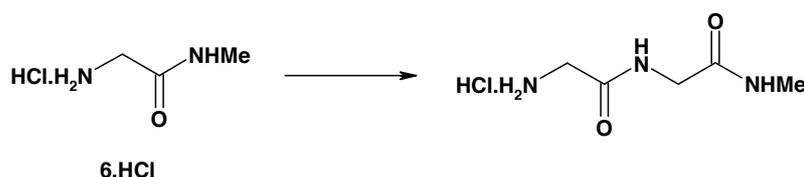


Schéma 48 : Réaction concurrente de dimérisation de **6.HCl**

Ainsi, afin de favoriser la réaction conduisant au produit désiré, un plus large excès de méthylamine (5 équ.) a été utilisé par la suite. Ces conditions permettent d'une part d'éviter la formation du sous-produit et d'autre part de pallier à la volatilité de la méthylamine. Le rendement est alors quantitatif, la réaction propre, et le produit cristallin (**Schéma 49**). La réaction a été conduite jusqu'à une échelle de 500 mmoles de substrat.

⁹³ Naef, R. et Seebach, D. *Helv. Chim. Acta*, **1985**, 68, 135-139.

* Un produit dérivant du dimère représenté a été isolé et identifié sans ambiguïté (RMN 1D et 2D) à une étape ultérieure de la séquence réactionnelle.

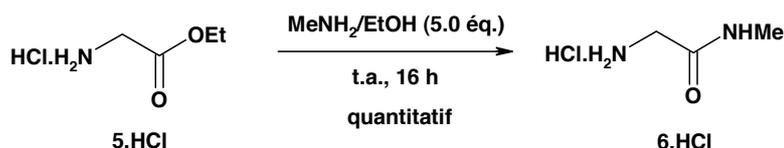


Schéma 49 : Obtention du chlorhydrate de l' amino-amide **6·HCl**

Nous avons montré récemment que le remplacement de l'éthanol par l'eau conduit à un tout aussi bon résultat.⁹⁴ L'avantage réside dans le moindre coût d'une solution aqueuse de méthylamine par rapport à une solution éthanolique. Ce constat pourra être pris en compte pour une possibilité d'amélioration de la voie de synthèse des nitrones cibles.

I.2 Préparation de l'imidazolidinone

➤ *Utilisation de la pinacolone*

Les travaux de notre groupe ont commencé par la préparation de l'imidazolidinone **7**, dérivée de la pinacolone.^{61c} Au cours du présent travail nous avons tout d'abord tenté d'utiliser **7** et d'en améliorer la préparation.

Dans un premier temps, nous avons cherché à transposer les conditions utilisées par D. Seebach,⁹⁰ qui réalise la condensation de **6·HCl** avec le pivalaldéhyde en présence de triéthylamine (1.5 équ.), à reflux du dichlorométhane pendant 10 h. Un montage de type Soxhlet composé d'une ampoule de coulée isobare contenant des tamis moléculaires et surmontée d'un réfrigérant est utilisé pour piéger l'eau formée pendant la réaction. L'auteur isole ainsi l'imine correspondante, qui subit une cyclisation en milieu acide, pour conduire à l'imidazolidinone (*rac*)-**1** (**Schéma 50**).

⁹⁴ Stage M2 Antoine Wallabregue, Université Joseph Fourier, janvier-juin 2010.

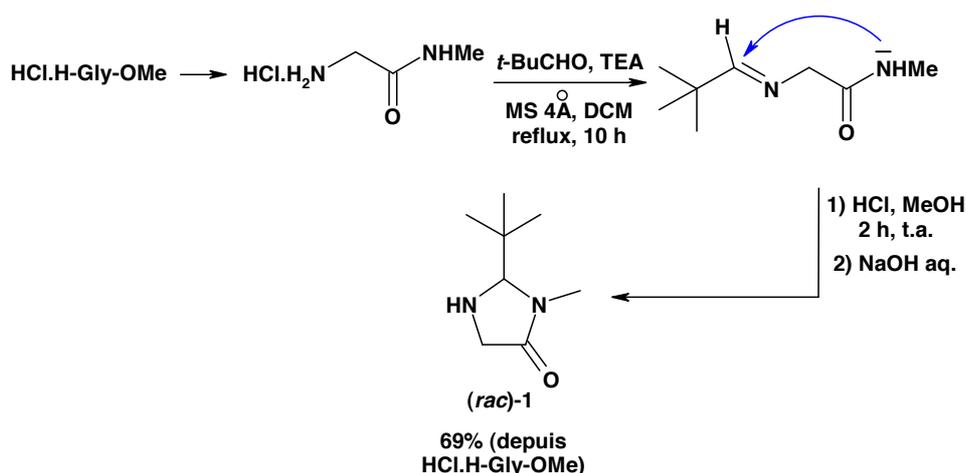


Schéma 50 : Formation de l'imidazolidinone *(rac)*-1 selon D. Seebach et coll.

Lorsque nous avons appliqué ces conditions à la pinacolone, aucune réaction n'est observée.⁹⁵ En effet, il s'agit d'une cétone, plus encombrée et moins réactive qu'un aldéhyde ; la condensation désirée nécessite donc une température plus élevée.

H.-J. Altenbach et A. Vogt réalisent la condensation de **6·HCl** avec la menthone à reflux de l'éthanol,⁸⁷ formant directement l'imidazolidinone correspondante. Nous avons alors remplacé le dichlorométhane par l'éthanol pour faire réagir l'amino-amide **6·HCl** et la pinacolone. Après traitement, c'est-à-dire élimination de la cétone, volatile, puis ajout d'acétate d'éthyle pour permettre une précipitation complète du chlorhydrate de triéthylamine, nous avons isolé un mélange équimolaire d'imidazolidinone **7** sous forme base et de cétimine, résultant d'une cyclisation incomplète. Le rendement de cette étape est de 55%, cette perte étant attribuable à une hydrolyse partielle de l'imine (**Schéma 51**).

Nous avons vérifié que le remplacement du dispositif Soxhlet par l'addition de tamis moléculaires directement dans le milieu réactionnel n'est pas moins efficace. Cette dernière technique étant plus facile à mettre en œuvre, c'est celle-ci que nous avons retenue.

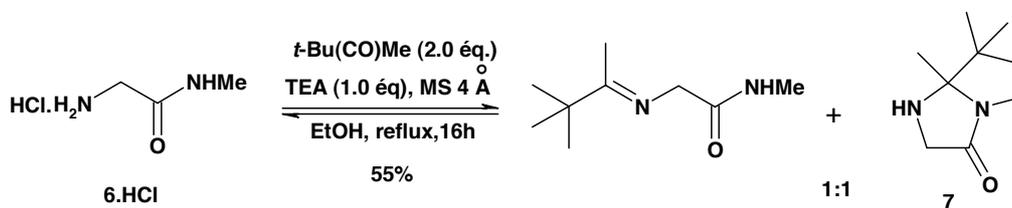


Schéma 51 : Cyclisation de **6·HCl** avec la pinacolone

⁹⁵ Frédéric Cantagrel, Thèse de Doctorat de l'Université Joseph Fourier, Grenoble, **2004**.

La suite de la procédure mise en place auparavant par l'équipe consistait à traiter le mélange des deux composés par l'acide chlorhydrique anhydre en excès dans le méthanol, à 20 °C, pendant 20 heures pour provoquer la cyclisation désirée (**Schéma 52**). Après concentration, un mélange des chlorhydrates d'amino-amide **6·HCl** et d'imidazolidinone **7·HCl** était alors obtenu. Ce dernier, ainsi que la cétimine, se décomposent en effet facilement pour restituer le produit de départ **6·HCl**.

A ce stade, une recristallisation dans l'acétonitrile permettait de séparer **6·HCl** (insoluble) et **7·HCl** (plus soluble). Le cas échéant, les dernières traces de **6·HCl** étaient éliminées quand **7·HCl** était traité dans l'acétate d'éthyle par une solution de K₂CO₃ pour libérer l'amine base (**6** est soluble dans l'eau à tous les pH). L'imidazolidinone **7** était finalement obtenue avec un rendement faible de 32% (**Schéma 52**).

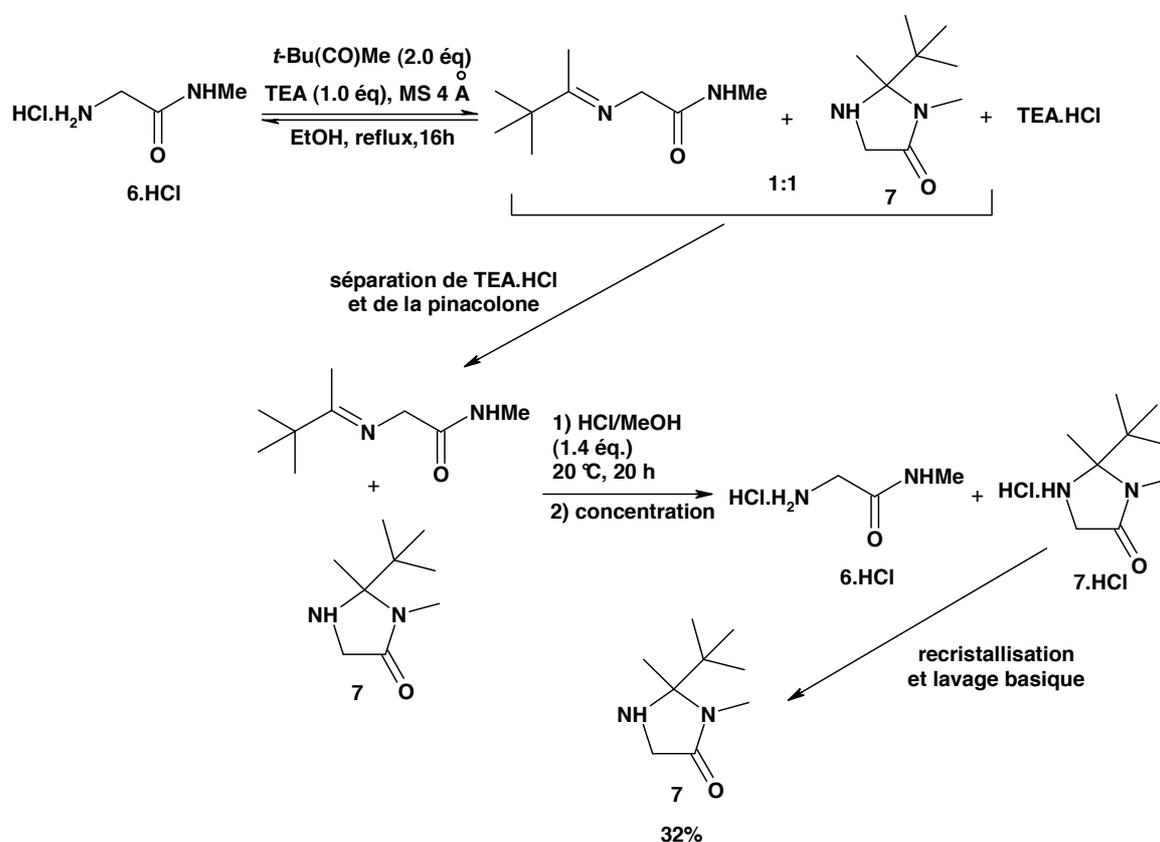


Schéma 52 : Procédure précédemment employée pour l'obtention de **7**

A priori et de manière générale, la condensation et la cyclisation sont des réactions équilibrées. Selon les substrats (et les conditions réactionnelles), l'équilibre est plus ou moins déplacé dans un sens. Dans le cas présent, on observe que les deux équilibres ne sont pas déplacés vers la droite : la pinacolone conduit à une imine encombrée, peu réactive, qui à la fois s'hydrolyse facilement et cyclise difficilement. De plus, la réaction

irréversible de transamidation peut aussi avoir lieu dans les conditions utilisées et déplacer tous les équilibres vers la gauche (**Schéma 53**).

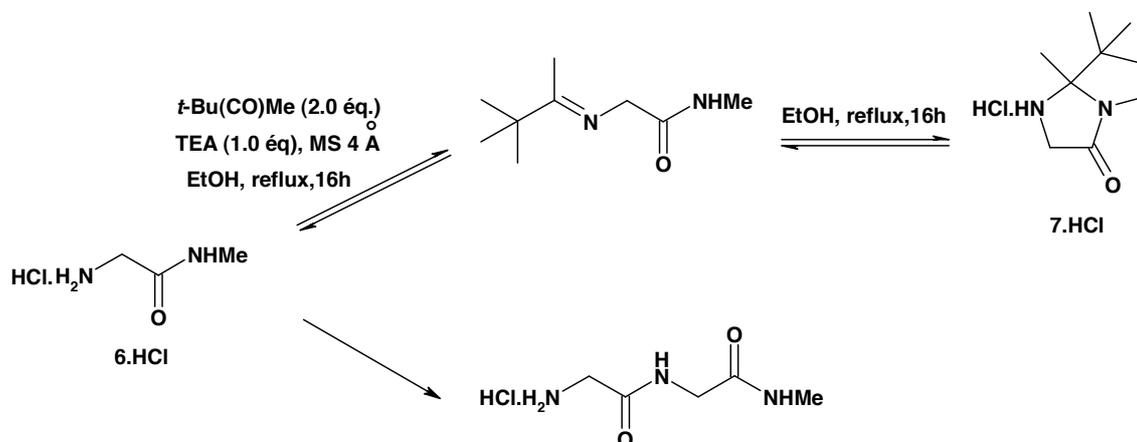


Schéma 53 : Succession d'équilibres mis en jeu

Néanmoins, avant de chercher à résoudre ces difficultés, nous avons oxydé l'imidazolidone **7** en nitrone **8*** et montré que l'addition nucléophile d'halogénure d'arylmagnésium ($\text{Ar} = p\text{-MeO-C}_6\text{H}_4$) sur celle-ci est totalement diastéréosélective (conditions non optimisées) (**Schéma 54**).

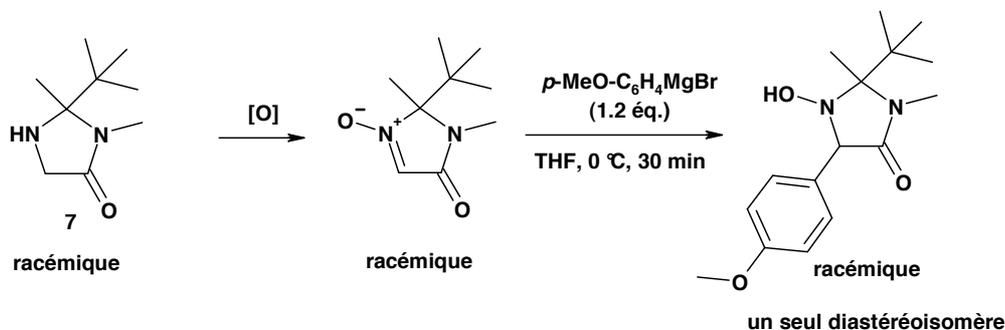


Schéma 54 : Diastéréosélectivité de l'addition nucléophile sur **8**

Une analyse NOESY nous a permis d'établir que le groupement aromatique introduit et le groupe *t*-butyle présentent une relation *trans* (**Figure 16**).

* UHP/MTO ou UHP/ $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, voir dans la suite du manuscrit.

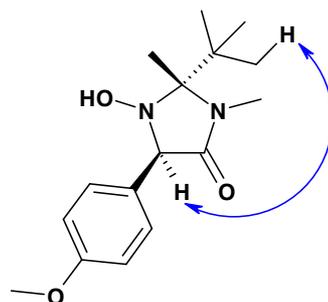


Figure 16 : Corrélation NOESY observée sur l'hydroxylamine résultante

Dès lors, nous nous sommes attachés à optimiser la synthèse de **7** en améliorant la procédure mise en place auparavant. Celle-ci est en effet lourde à mettre en œuvre et peu efficace du point de vue du rendement.

Le premier axe d'amélioration a consisté à travailler sur la réaction de condensation/cyclisation afin d'augmenter la proportion d'imidazolidinone.

Pour cela, une solution peut être d'améliorer l'élimination de l'eau issue de la réaction de condensation au fur et mesure de sa formation. La réaction a été menée avec un montage de type Dean Stark, dans le cyclohexane. Dans ces conditions, on obtient la forme cyclique en mélange 3:7 avec la cétimine, résultat inférieur au précédent.

Nous avons également essayé de déplacer les équilibres réactionnels vers la formation de l'imidazolidinone sous la forme de chlorhydrate. Pour cela, nous avons opéré en présence de seulement 0.5 éq. de triéthylamine. Dans ces conditions, il y a coexistence de chlorhydrate d'amino-amide **6·HCl** et d'imidazolidinone **7** sous forme amine base. Ces deux espèces sont en équilibre mais la seconde est plus basique que l'amino-amide libre **6**, donc nous pouvons nous attendre à ce que l'équilibre soit déplacé vers le chlorhydrate de l'imidazolidinone **7·HCl** (**Schéma 55**). Malheureusement, les proportions respectives d'imidazolidinone et de cétimine sont restées identiques (1:1) dans ces conditions.

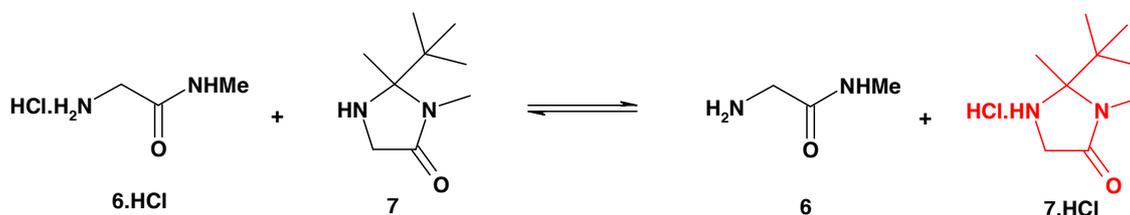


Schéma 55 : Déplacement de l'équilibre vers le chlorhydrate de l'imidazolidinone **7·HCl**

Ces tentatives ayant été infructueuses, nous nous sommes orientés vers une deuxième voie d'amélioration, consistant à travailler à partir du mélange imidazolidinone/cétimine afin de tenter de cycliser cette dernière.

Nous nous sommes d'abord inspirés de la procédure utilisée auparavant au laboratoire, en traitant le mélange des deux formes par 1 éq. d'un acide : HCl, mais aussi MeSO₃H et TFA. Nous n'avons pas utilisé d'excès car les deux derniers acides sont difficiles à éliminer, et la même quantité d'HCl a alors été utilisée afin de comparer les différents résultats. Nous pensions ainsi provoquer la cyclisation désirée et ensuite isoler le sel de l'imidazolidinone par précipitation. Mais aucun de ces essais ne nous a permis d'augmenter la proportion de forme cyclique.

Il a également été tenté de piéger l'amine cyclique formée par benzylation (**Schéma 56**). Outre la formation d'un produit stable qui servirait de force motrice à la cyclisation, on pouvait envisager que celle-ci serait accélérée par la formation d'un intermédiaire acyliminium. Cependant, nous n'avons observé que la benzylation du produit cyclique, l'autre forme ayant été dégradée comme en témoigne le faible rendement obtenu (**Schéma 56**).

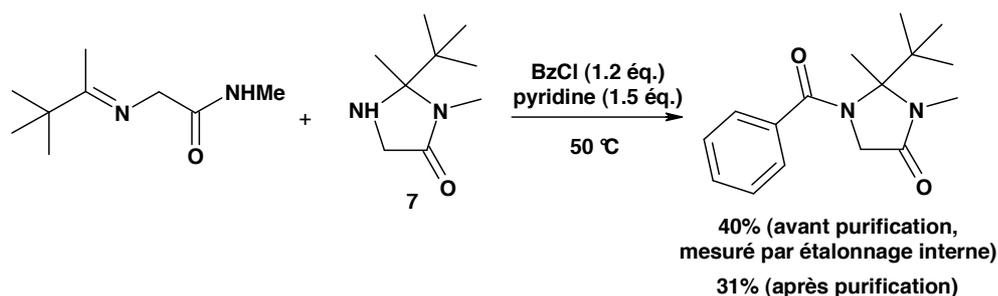


Schéma 56 : Réaction de benzylation du mélange des formes cétimine et imidazolidinone

Nous pouvions encore espérer observer la cyclisation désirée pendant l'étape suivante d'oxydation du mélange (**Schéma 57**). Il est en effet possible d'oxyder une imine en nitronne⁹⁶ et la cyclisation serait ensuite facilitée à partir de cet intermédiaire car la fonction nitronne est plus électrophile que la fonction imine. Mais dans les conditions d'oxydation mises en œuvre,* la forme cétimine est dégradée, conduisant donc à la perte de la moitié du produit (**Schéma 57**).

⁹⁶ Soldaini, G., Cardona, F., Goti, A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 473-476.

* UHP/MTO ou UHP/Na₂WO₂•H₂O, voir dans la suite du manuscrit.

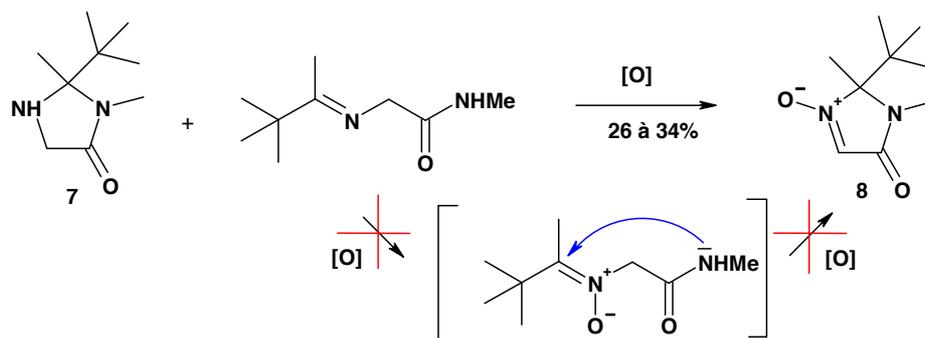


Schéma 57 : Oxydation du mélange des formes cétimine et imidazolidinone

Donc, la nitronne **8** ne peut être préparée qu'avec un faible rendement et selon une procédure longue. Cela est d'autant plus rédhibitoire que cette préparation conduit à la nitronne sous forme racémique, et qu'il faudra donc ensuite faire appel à un dédoublement. C'est pourquoi nous avons envisagé la préparation d'autres imidazolidinones.

➤ *Utilisation de la 3-méthylbutan-2-one*

Nous avons alors mis en jeu la 3-méthylbutan-2-one dans l'étape de formation de l'imidazolidinone. Nous avons choisi cette cétone légèrement moins encombrée que la pinacolone, pensant que la cyclisation en serait facilitée. Dans nos premiers essais, nous avons travaillé avec 2 éq. de cétone, afin, comme dans le cas de la pinacolone, de compenser d'éventuelles pertes par évaporation ($T_{\text{éb.}} = 95\text{ °C}$) lors de la réaction ; puis au cours des essais de montée en échelle nous nous sommes aperçus qu'1.5 éq. conduisaient au même résultat. Ainsi, la condensation avec l'amino-amide **6·HCl** mène uniquement la forme imidazolidinone **9** avec un rendement de 77% (**Schéma 58**).

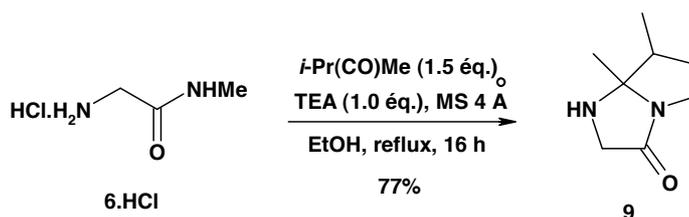


Schéma 58 : Obtention de l'imidazolidinone **9**

Une mesure par étalonnage interne a montré que la pureté du produit **9** est de 87%, la nature des impuretés n'ayant pas été identifiée. Même s'il est suffisamment propre pour être utilisé tel quel, **9** est néanmoins purifiable par filtration sur gel de silice. Le rendement est alors de 50%.

➤ Utilisation de l'acétophénone

Nous avons également mis en jeu l'acétophénone, pour voir quel comportement aurait une cétone aromatique. Nous avons travaillé avec seulement un léger excès de cétone car celle-ci possède un point d'ébullition élevé ($T_{\text{éb.}} = 202\text{ }^{\circ}\text{C}$) qui la rend plus difficile à éliminer en fin de réaction. Il se forme alors un mélange équimolaire d'imidazolidinone et de cétimine, obtenu avec un rendement de 95% (**Schéma 59**).

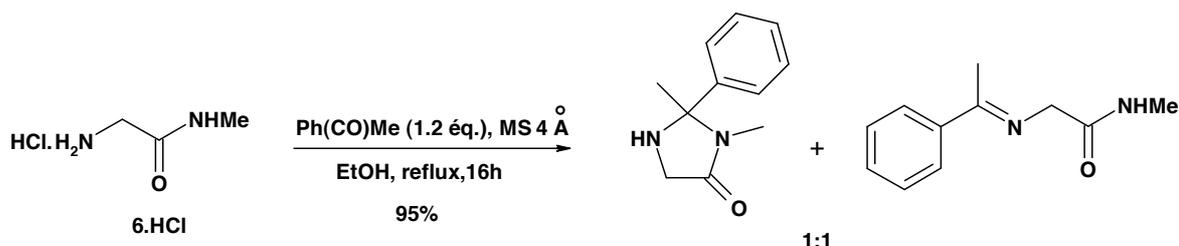
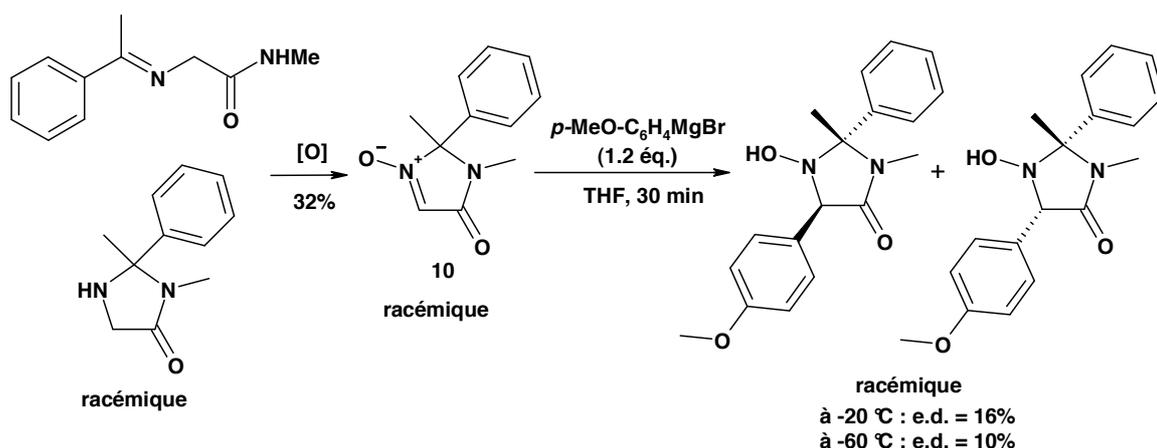


Schéma 59 : Cyclisation de **6·HCl** avec l'acétophénone

Ce rendement est supérieur à celui obtenu à partir de la pinacolone, ce qui peut s'expliquer par une plus grande stabilité de la cétimine. L'imidazolidinone n'a pas été isolée et la suite de la séquence a été réalisée à partir du mélange des deux composés. Ceci nous a permis d'obtenir un échantillon de la nitrone correspondante **10*** avec un faible rendement.

Nous n'avons pas tenté d'améliorer la cyclisation dans la mesure où il est apparu que l'addition nucléophile d'halogénures d'arylmagnésium ($\text{Ar} = p\text{-MeO-C}_6\text{H}_4$) sur **10** n'a qu'une très faible diastérosélectivité (e.d. maximum = 16%). Le résultat n'est pas amélioré lorsqu'on opère à très basse température (**Schéma 60**)

* UHP/ $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, voir dans la suite du manuscrit.



➤ *Utilisation de la cyclohexanone*

Pour notre modèle de nitroène achirale, nous avons choisi un partenaire cyclohexanone. En effet, dans la littérature, des exemples relatent la condensation efficace de cétones cycliques avec des dérivés de la glycine pour conduire à l'imidazolidinone. Ainsi, nous avons montré dans le chapitre I que H.-J. Altenbach et A. Vogt mettent en jeu la menthone sur le *N*-méthylamide de la glycine **6·HCl**, et S. Cheng⁹⁷ utilise la cyclohexanone sur l'amide primaire correspondant. Notons que pour préparer une imidazolidinone achirale, nous aurions pu choisir la cétone la plus simple existante, à savoir l'acétone. La condensation de celle-ci avec le *N*-benzylamide de la glycine a été récemment décrite avec un rendement de 90%.⁹⁸ Cependant, dans notre cas, le substrat est le *N*-méthylamino-amide de la glycine, moins lipophile ; nous pouvions donc craindre des difficultés de récupération du produit après les différents traitements. Nous avons donc choisi le partenaire cyclohexanone.

Lorsque nous avons mis cette cétone en présence de l'amino-amide **6·HCl** nous avons obtenu le produit de la réaction **11** uniquement sous forme cyclique, avec un rendement quantitatif (**Schéma 61**). Par ailleurs il est également possible de réaliser la condensation dans un réacteur clos sous irradiation microondes pendant 10 min à 160 °C. Le rendement est comparable à la première méthode (**Schéma 61**).

⁹⁷ Cheng, S., Wu, H., Hu, X. *Synthetic Commun.* **2007**, 37 (2), 297-308.

⁹⁸ Dai, Y., Miller, M. W., Stamford, A. W. *Org. Lett.* **2010**, 12, 2718-2721.

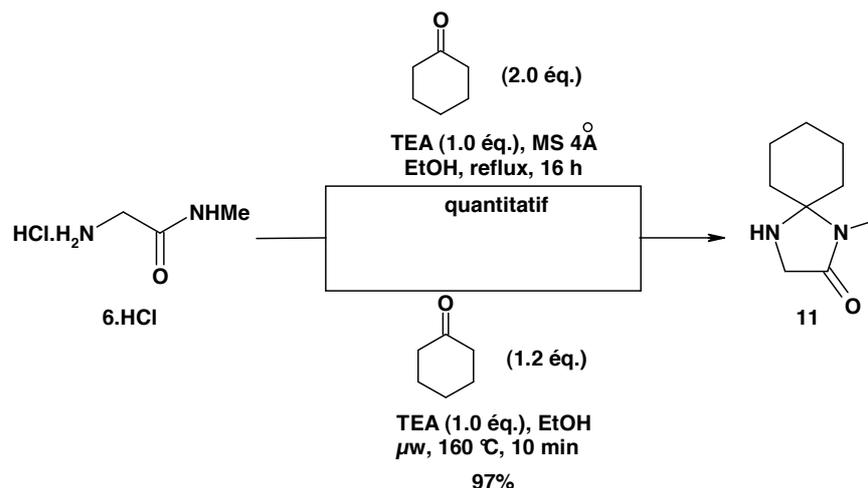


Schéma 61 : Procédures possibles pour la préparation de **11**

On constate finalement que la condensation de certaines cétones (3-méthylbutan-2-one et cyclohexanone) avec l'amino-amide **6.HCl** conduit à un unique produit imidazolidinone avec des rendements bon à excellent. Le choix de la cétone est donc un facteur important pour la réaction de cyclisation de la cétimine.

I.3. Oxydation en N-oxy-imidazolidinone

➤ Méthodes existantes pour l'oxydation d'amines secondaires en nitrones

Un premier oxydant possible est le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 , qui est utilisé sous forme de solutions aqueuses diluées (30 ou 35%) et peut être remplacé par UHP (Urea Hydrogeno Peroxyde). Celui-ci est un complexe d'eau oxygénée et d'urée, solide et stable. La présence de l'urée limite les risques d'explosion. Cependant, UHP ou H_2O_2 ne s'utilisent pas seuls, un catalyseur est nécessaire à la réaction d'oxydation.

✓ UHP/MTO (ou H_2O_2 /MTO)

A. Goti⁹⁹ décrit l'oxydation d'amines secondaires en nitrones par 3 équ. d'UHP et 2% mol. de MTO (méthyltrioxorhénium) à température ambiante. La transformation est également rapportée en utilisant H_2O_2 .¹⁰⁰ Sous l'action de l'eau oxygénée, il se forme des complexes monoperoxo- et diperoxo-rhénium(VII) qui sont en équilibre.¹⁰¹ Ce sont ces complexes, et principalement le second, qui sont les formes oxydantes du système.

⁹⁹ Goti, A. et Nannelli, L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6025-6028.

¹⁰⁰ Murray, R. W. et Iyanar, K. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8099-8102.

¹⁰¹ Soldaini, G. *Synlett* **2004**, 10, 1849-1850.

Les résultats obtenus par A. Goti sont meilleurs lorsque le solvant est le méthanol plutôt que le DCM. En effet, l'auteur mentionne l'importance de l'utilisation d'un solvant alcoolique pour atteindre une bonne conversion et compléter l'oxydation de l'hydroxylamine intermédiaire en nitroène. La réaction requiert en fait 2 éq. d'oxydant mais avec 1 éq. supplémentaire la réaction est accélérée et il est possible de diminuer la quantité de catalyseur. On note également que la transformation d'amines encombrées nécessite une quantité plus importante d'oxydant (5 éq.) De plus, lorsque l'amine est dissymétrique c'est la nitroène la plus stable qui est obtenue, c'est-à-dire celle dont la double liaison est la plus substituée. Par ailleurs, il est rapporté¹⁰² que cette méthode d'oxydation conduit, pour les amines chirales, à des rendements bons et reproductibles sans perte d'activité optique. Enfin, il s'agit d'une procédure d'oxydation simple à mettre en œuvre.

En revanche, MTO est un catalyseur onéreux qui doit être conservé au froid et à l'abri de la lumière. Il se dégrade au cours de la réaction et il est donc généralement nécessaire d'en rajouter en cours de réaction (0.1% mol. toutes les 30 min selon A. Goti¹⁰²).

✓ UHP/ Na₂WO₄·2H₂O (ou H₂O₂/ Na₂WO₄·2H₂O)

En raison des nombreux inconvénients du MTO, on peut lui préférer un autre catalyseur, le tungstate de sodium. Ce catalyseur est plus stable puisqu'il se conserve à température ambiante, sans contrainte particulière de sécurité et ne se dégrade pas dans le milieu réactionnel. De plus, il est peu coûteux et peut donc être introduit en plus grande quantité. Ainsi, S.-I. Murahashi¹⁰³ décrit l'oxydation d'amines secondaires en nitroènes en présence de 3 éq. d'H₂O₂ et de 4% de Na₂WO₄·2H₂O. La réaction est menée dans le méthanol à température ambiante pendant 3 h. L'auteur note que dans le cas de nitroènes cycliques de faible masse moléculaire (exemple : pipéridine), le seul solvant permettant une oxydation efficace est H₂O.

✓ UHP (ou H₂O₂) et autres catalyseurs

Na₂WO₄·2H₂O et MTO sont les deux catalyseurs couramment utilisés dans la littérature lorsque l'oxydant est UHP ou H₂O₂. D'autres catalyseurs ont été proposés : SeO₂,¹⁰⁴ Pt(II),¹⁰⁵ Ti(IV)¹⁰⁶ et Mo(VI).¹⁰⁷

¹⁰² Goti, A., Cardona, F., Soldaini, G. *Org. Synth.*, **2004**, *81*, 204.

¹⁰³ Murahashi, S. I., Mitsui, H., Shiota, T., Tsuda, T., Watanabe, S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1736-1744.

¹⁰⁴ Murahashi, S. I. et Shiota, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2383-2386.

¹⁰⁵ Colladon, M., Scarso, A., Strukul, G. *Green Chem.* **2008**, *10*, 793-798.

¹⁰⁶ Zonta, C., Cazzola, E., Mba, M., Licini, G. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2503-2506.

¹⁰⁷ Marcantoni, E., Petrini, M., Polimanti, O. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3561-3562.

✓ Autres hydroperoxydes

Une procédure d'oxydation par l'hydroperoxyde de cumyle ($C_6H_5-C(CH_3)_2-OOH$) ou l'hydroperoxyde de *tert*-butyle est décrite.¹⁰⁸ La réaction est catalysée par un alkoxyde de titane comportant un ligand trialkanolamine qui permet d'empêcher la dégradation du catalyseur par l'eau libérée. Pour la même raison, du tamis moléculaire est introduit. Les nitrones désirées sont ainsi obtenues avec de très bons rendements (> 98%), dans le chloroforme ou sans solvant. De bonnes sélectivités sont observées et 10% mol. de catalyseur sont nécessaires dans la plupart des cas présentés.

✓ Oxone

L'utilisation d'oxone ($2KHSO_5.KHSO_4.K_2SO_4$) pour l'oxydation d'amines *N,N*-disubstituées en nitrones est rapportée.¹⁰⁹ Il s'agit d'une oxydation en milieu biphasique basique, en présence de $NaHCO_3$, d'une solution aqueuse de Na_2EDTA (éthylènediaminetétraacétate de disodium), d'acétonitrile et de THF. La réaction s'effectue en 20 min à 5 °C sous l'action d'un léger excès d'oxydant. On peut souligner le manque de régiosélectivité lorsque le substrat ne comporte pas d'éléments de conjugaison qui orientent la régiochimie de l'oxydation. Celle-ci peut être inversée en remplaçant la solution aqueuse de Na_2EDTA par l'eau. La réaction s'effectue néanmoins avec de bons rendements, est compatible avec des groupements fonctionnels tels que les esters et n'affecte pas les centres stéréogènes existants.

✓ Dioxiranes

Il existe une méthode d'oxydation par le méthyl(trifluorométhyl)dioxirane ou le diméthylidioxirane¹¹⁰ mais elle s'avère difficile à mettre en œuvre à grande échelle. En effet, elle implique la préparation préalable de solutions diluées de ces deux réactifs. De plus, les résultats obtenus sont peu reproductibles¹¹¹ et la tolérance au niveau du substrat est limitée.

¹⁰⁸ Forcato, M., Mba, M., Nugent, W. A., Licini, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 740-748.

¹⁰⁹ Gella, C., Ferrer, E., Alibés, R., Busqué, F., de March, P., Figueredo, M., Font, J. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6365-6367.

¹¹⁰ Murray, R. W. et Singh, M. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2954-2957.

¹¹¹ Baldwin, S. W., Young, B. G., McPhail, A. T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6819-6822.

✓ Réactifs de Davis

Des auteurs rapportent l'oxydation d'amines secondaires en nitrones sous l'action de 2-(phénylsulfonyl)-3-phényloxaziridine.¹¹² La nitrone obtenue peut être contaminée par de l'amine non consommée ainsi que par un sous-produit non identifié.

✓ Oxygène moléculaire

Deux méthodes impliquant le dioxygène comme oxydant sont décrites. Dans le premier cas, l'oxydation est catalysée par l'enzyme Cyclohexanone monooxygenase.¹¹³ On remarque que pour certains substrats la réaction n'est pas régiosélective. De plus, une limitation importante à cette méthode existe puisque seules les amines benzyliques sont acceptées comme substrat par l'enzyme.

Dans le deuxième cas,¹¹⁴ il s'agit d'une catalyse biomimétique par un catalyseur de type flavine (5% mol.), en présence de monohydrate d'hydrazine comme cosubstrat. Ce dernier a pour rôle de régénérer l'espèce active du catalyseur. Le solvant le meilleur est le trifluoroéthanol. Le rendement de la réaction est très bon mais la principale limitation réside dans l'accès au catalyseur, dont la préparation nécessite cinq étapes de synthèse.

✓ Conclusion

Cet examen de la littérature nous permet de dégager deux méthodes de choix pour l'oxydation d'amines secondaires en nitrones. Il s'agit d'UHP (ou H₂O₂)/MTO et UHP (ou H₂O₂)/Na₂WO₄·2H₂O. L'avantage du premier catalyseur est son efficacité, et l'avantage du second est son coût modeste.

➤ *Résultats précédents au laboratoire*

L'équipe avait travaillé sur l'oxydation de l'imidazolidinone (S)-(+)-**1** en nitrone **2** (Schéma 62).^{61b,c} Comme indiqué dans le chapitre I, celle-ci s'est avérée instable (chimiquement et optiquement) lors de la chromatographie sur silice mais également au stockage, ces problèmes de stabilité étant liés à la présence d'un proton acide en position α_N .

¹¹² Zajac, W. W., Walters, T. R., Darcy, M. G. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5856-5860.

¹¹³ Colonna, S., Pironti, V., Carrera, G., Pasta, P., Zambianch, F. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 569-575.

¹¹⁴ Imada, Y., Iida, H., Ono, S., Masui, Y., Murahashi, S.-I. *Chem. Asian. J.* **2006**, *1-2*, 136-147.

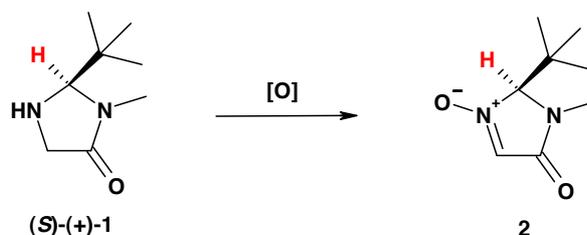


Schéma 62 : Oxydation de l'imidazolidinone (S)-(+)-1

Le meilleur moyen de pouvoir travailler sur ce type de nitronne était alors de la préparer juste avant de l'utiliser, par une méthode suffisamment sélective pour ne pas avoir à purifier au stade de la nitronne. Dans cette optique, une méthode de préparation en deux étapes impliquant l'intermédiaire hydroxylamine pouvait être intéressante. En effet, l'hydroxylamine précurseur de **2** est stable, y compris du point de vue de sa pureté optique, et peut donc être isolée et stockée.

Ainsi, après divers tâtonnements, la solution suivante a été adoptée : l'imidazolidinone (S)-(+)-1 était traitée par 1.2 éq. d'oxydant, ce qui conduisait à l'hydroxylamine en mélange avec 20% de nitronne. L'oxydant pouvait être *m*-CPBA¹¹⁵ ou UHP/MTO. Le premier nécessite l'élimination de l'acide *m*-chlorobenzoïque, ce qui peut se révéler problématique pour ce type de nitronne issue de glycine. Le second réactif d'oxydation a donc été préféré ; il doit être employé dans le dichlorométhane pour que l'oxydation s'arrête au stade de l'hydroxylamine. Puis, une oxydation sélective du mélange par MnO₂ donnait **2** avec une pureté suffisante pour être utilisée directement (**Schéma 63**). MnO₂ est un réactif doux, efficace et non toxique pour l'oxydation d'hydroxylamines en nitrones.¹¹⁶ Sur ce dernier point il est préféré à HgO,¹¹⁷ également utilisable pour cette transformation.

¹¹⁵ Feenstra, R. W., Stokkingreef, E. H. M., Reichwein, A. M., Lousberg, W. B. H., Ottenheijm, H. C. J., Kamphuis, J., Booesten, W. H. J., Schoemaker, H. E., Meijer, E. M. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 1745-1756.

¹¹⁶ Cicchi, S., Marradi, M., Goti, A., Brandi, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6503-6505.

¹¹⁷ Goti, A., Cicchi, S., Fedi, V., Nannelli, L., Brandi, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3119-3125.

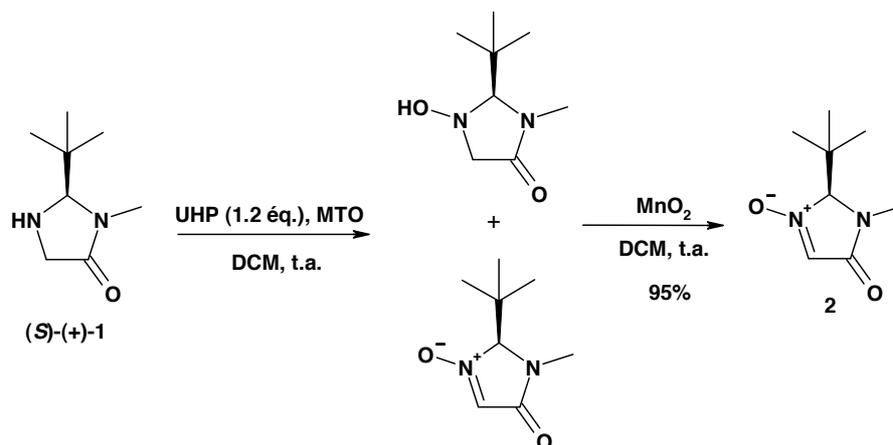


Schéma 63 : Obtention de la nitrone **2**

On retiendra donc que la méthode en deux étapes choisie ici a été motivée par l'instabilité des nitrones. Dans le cas actuel, ce problème n'est pas rencontré puisque les nitrones développées possèdent un groupement méthyle en position 2 du cycle. Ainsi, si cette stratégie est appliquée aux présentes nitrones, ce n'est que pour des raisons historiques.

➤ *Oxydation de l'imidazolidinone **11** : obtention de la nitrone CYCNO **12***

L'imidazolidinone **11** a été engagée dans une réaction d'oxydation avec le système UHP (1.2 équ.) /MTO (0.6 % mol.) dans le méthanol, en ajoutant le catalyseur par portions de 0.1% mol. toutes les 30 min. Ce délai moyen correspond à la disparition de la couleur jaune du milieu, qui est interprétée comme une faible concentration des espèces catalytiques actives, responsable d'une perte d'efficacité du cycle catalytique.¹⁰² Le méthanol doit être utilisé comme solvant car le dichlorométhane conduit ici à une conversion de l'imidazolidinone ne dépassant pas 25%.

Ces conditions ont mené à l'intermédiaire hydroxylamine (sans doute contaminée par de la nitrone), détectée lors du suivi par CCM avec le système TTC (Chlorure de 2,3,5-triphényltétrazolium)/NaOH, qui est un révélateur spécifique des hydroxylamines non substituées sur l'atome d'oxygène. A ce stade, nous pouvions faire le choix de compléter l'oxydation en ajoutant de l'UHP et du MTO, ou bien en traitant le milieu par MnO₂. Or, notre expérience au laboratoire nous a montré que MTO catalyse beaucoup mieux l'étape d'oxydation de l'amine en hydroxylamine que celle de l'hydroxylamine en nitrone, et compléter l'oxydation par UHP/MTO nécessite une très grande quantité de MTO pour un résultat peu reproductible. Il est beaucoup plus simple et moins coûteux d'utiliser MnO₂.

La nitrone résultante **12**, appelée CYCNO, est obtenue avec un rendement de 66% depuis le chlorhydrate de l'ester éthylique de la glycine (3 étapes) (**Schéma 64**).

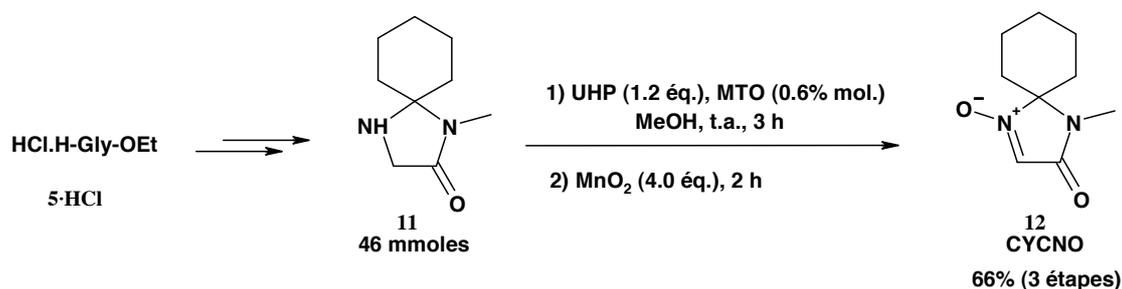


Schéma 64 : Préparation de CYCNO **12**

Même si la méthode d'oxydation mise en œuvre a conduit au produit voulu avec un rendement acceptable, elle présente des inconvénients car le protocole de la première étape implique des ajouts successifs de MTO, d'où une reproductibilité moyenne. Par ailleurs, CYCNO est parfaitement stable, il n'y a donc finalement pas de nécessité d'adopter la procédure en deux étapes utilisée pour la préparation de la nitrone **2**.

➤ *Oxydation de l'imidazolidinone **9** : obtention de la nitrone MiPNO **13***

Compte-tenu des conclusions précédentes quant au système oxydant UHP/MTO, nous avons privilégié une oxydation de **9** par UHP/Na₂WO₄·2H₂O. Le catalyseur (10% mol.) a été introduit en suspension dans un minimum d'eau afin de permettre une meilleure dispersion dans le milieu. Par ailleurs, nous avons remarqué que réaliser les oxydations par Na₂WO₄·2H₂O à une température supérieure à l'ambiante permet d'augmenter la solubilité du catalyseur et donc la concentration en espèces actives, d'où une réaction globalement plus rapide. En effet, à température ambiante, la réaction tarde à démarrer, puis s'emballe. Face à cela, le milieu réactionnel est préchauffé à 40 °C avant l'addition du catalyseur. Par la suite, la réaction étant exothermique, il est important de maintenir une température interne inférieure à 50 °C pour empêcher tout risque d'emballement. Enfin, l'utilisation de 5 équ. d'UHP plutôt que 3 équ. est également un moyen d'accélérer la réaction.

Si UHP est une source solide d'H₂O₂, très pratique sur petite échelle, l'élimination de l'urée résiduelle pose rapidement problème quand on travaille sur plusieurs centaines de mmoles. Nous avons donc montré que la réaction donne d'aussi bons résultats lorsque l'oxydant est sous la forme d'une solution aqueuse d'H₂O₂.

Dans les conditions réactionnelles décrites ci-dessus, le rendement de la séquence est de 55% depuis le chlorhydrate de l'ester éthylique de la glycine **5·HCl** et après

recristallisation (**Schéma 65**). La nitrone **13** ainsi préparée, appelée MiPNO, est obtenue sous la forme d'un solide stable au stockage.

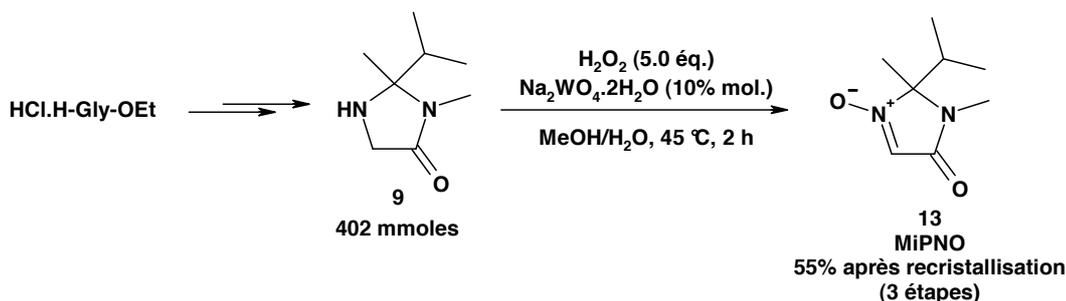


Schéma 65 : Préparation de MiPNO **13**

Une analyse de MiPNO par diffraction des rayons X a été effectuée. Les deux énantiomères sont présents dans la maille cristalline triclinique centrosymétrique (P-1) (**Figure 17**).

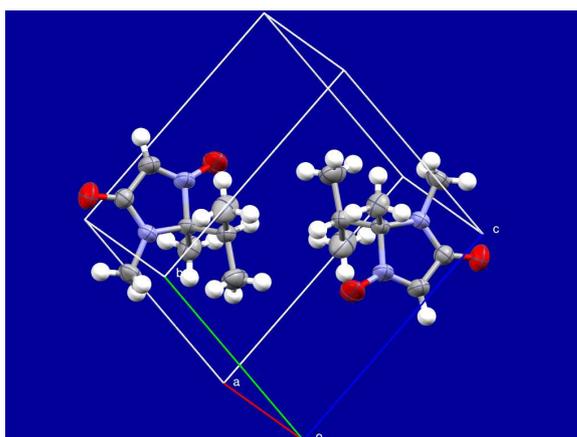


Figure 17 : Maille cristalline de (*rac*)-MiPNO

Nous avons de suite vérifié que l'addition d'halogénures d'arylmagnésium sur MiPNO est totalement diastéréosélective. Ces résultats seront présentés dans le chapitre V.

Conclusion

CYCNO est une nitrone achirale facilement accessible depuis l'ester éthylique de la glycine, qui pourra être utilisée pour étudier la réactivité des *N*-oxy-imidazolidinones et pour le développement de pièges à radicaux potentiels.

Nous avons travaillé à la préparation de trois *N*-oxy-imidazolidinones chirales, mais seule l'une d'entre elles peut être retenue pour la suite du travail. En effet, MiPNO se

distingue des autres nitrones car le précurseur imidazolidinone est obtenu facilement par condensation entre un dérivé de la glycine et la 3-méthylbutan-2-one. De plus, l'addition nucléophile d'halogénures d'arylmagnésium sur MiPNO est totalement diastéréosélective. Ayant pris en compte l'ensemble de ces paramètres, nous avons choisi de l'utiliser comme substrat pour la préparation d'acides α -aminés. Pour cela, nous avons entrepris sa préparation sous forme énantiopure.

II. Dédoublément de la *N*-oxy-imidazolidinone racémique MiPNO

Les nitrones cycliques énantiopures sont très souvent préparées à partir de réactifs issus du pool chiral^{8c} mais la synthèse énantiosélective de ces composés est rarement décrite. A. Goti¹¹⁸ rapporte cependant la résolution cinétique d'hydroxylamines par une réaction d'oxydation catalysée par des complexes Salen-Mn(III).

Un dédoublément au niveau de l'amine cyclique est décrit dans les travaux de D. Seebach. Le principe est d'utiliser un acide chiral de façon à former des sels diastéréoisomères séparables par cristallisation fractionnée. L'auteur dédouble ainsi une imidazolidinone avec l'acide (*S*)-(-)-mandélique.⁹⁰ Cette dernière méthode paraissait la plus simple à mettre en œuvre.

II.1. Dédoublément à partir de l'imidazolidinone 9

L'obtention de MiPNO énantiopure a donc tout d'abord été tentée par un dédoublément au stade du précurseur imidazolidinone racémique. Pour maximiser nos chances de cristallisation nous avons travaillé sur l'imidazolidinone **9** préalablement purifiée par filtration sur gel de silice.

Les tentatives de dédoublément ont été effectuées avec des acides (1 éq.), choisis parmi les agents de dédoublément usuels. Dans le cas des acides (-)-mandélique, (L)-pyroglutamique, (L)-malique, (+)-*O*-acétyl mandélique, *N*-benzoyl-(L)-phénylalanine, aucune précipitation de solide n'est observée. Dans le cas des acides (+)-camphresulfonique et *O,O'*-dibenzoyl-L-tartrique, le solide obtenu conduit au mélange 50:50 des deux diastéréoisomérique. Enfin, l'utilisation de l'acide (L)-tartrique a fourni un sel diastéréoenrichi dont l'excès diastéréoisomérique s'élève à 20%.

Dès lors, il nous a fallu envisager une autre stratégie d'obtention de MiPNO énantiopure. Nous nous sommes donc orientés vers un dédoublément au stade de la *N*-hydroxy-imidazolidinone parente.

¹¹⁸ Cicchi, S., Cardona, F., Brandi, A., Corsi, M., Goti, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1989-1992.

II.2. Dédoublément à partir de la *N*-hydroxy-imidazolidinone **14**

➤ *Principe de la stratégie de dédoublement*

Cette stratégie repose sur une méthodologie développée au laboratoire pour le dédoublement d'hydroxylamines.¹¹⁹ Elle met à profit la grande nucléophilie de l'atome d'oxygène de l'hydroxylamine¹²⁰ pour l'utiliser comme poignée pour le couplage covalent avec un des multiples agents de dédoublement d'alcools. Une *O*-acylation de la *N*-hydroxy-imidazolidinone **14** en présence d'un acide chiral conduirait à la formation de deux diastéréoisomères. Après séparation de ces derniers, l'élimination de la copule chirale suivie d'une oxydation permettrait d'accéder à la nitronne énantiopure (**Schéma 66**).

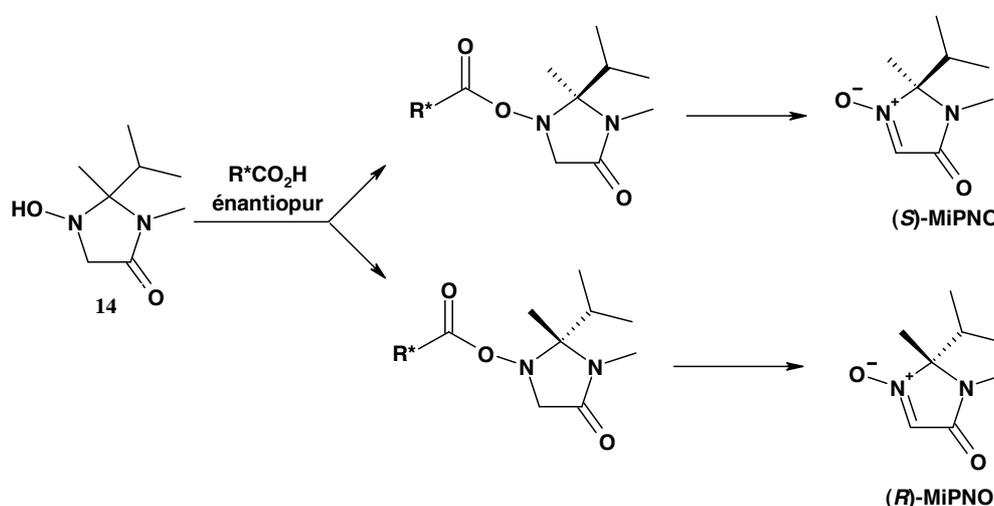


Schéma 66 : Principe de l'obtention de MiPNO énantiopure

Avant de pouvoir mettre en œuvre ce concept, la première étape est la préparation de la *N*-hydroxy-imidazolidinone **14** à partir de laquelle sera effectué le dédoublement.

➤ *Obtention de la *N*-hydroxy-imidazolidinone **14** par oxydation du précurseur **9***

Nous avons tout d'abord envisagé sa préparation par oxydation directe du groupement amino de l'imidazolidinone parente **9** dont nous disposons.

¹¹⁹ N. Burchak, O., Philouze, C., Chavant, P.-Y., Py, S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3021-3023.

¹²⁰ (a) Fina, J. O. et Edwards, N. J. *Int. J. Chem. Kinetics* **1973**, *5*, 1-26. (b) Ren, Y. et Yamataka, H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5660-5667.

✓ Méthodes existantes pour l'oxydation d'amines en hydroxylamines

Des méthodes d'oxydation sélective d'amines secondaires en hydroxylamines sont décrites dans la littérature. La transformation peut se faire par le diméthylidioxirane,¹²¹ obtenu à partir de l'oxone. Dans l'exemple cité, les auteurs préparent le réactif sous forme de solutions diluées, mais il est également possible de le préparer *in situ*.¹²² Ces méthodes de préparation rendent son utilisation peu pratique à grande échelle. Il est aussi possible d'utiliser directement l'oxone,¹²³ mais là encore il s'agit d'une technique peu pratique dans la mesure où il s'agit d'une réaction supportée sur silice ou alumine, nécessitant un préconditionnement et des quantités de support assez importantes (7,5 g de support pour 3 mmol de substrat).

Une autre méthode décrit l'utilisation du système oxydant UHP/Na₂WO₄·2H₂O dans l'éther diéthylique.¹²⁴ Cette dernière méthode est peu recommandable dans la mesure où H₂O₂ en présence d'éther diéthylique peut conduire à la formation de peroxydes explosifs. De plus, la réaction d'oxydation est exothermique, ce qui pose un problème supplémentaire si elle est conduite dans ce solvant à bas point d'ébullition.

Par ailleurs, un travail précédemment effectué au laboratoire a permis l'oxydation d'amines secondaires cycliques en hydroxylamines par *m*-CPBA mais a montré que l'élimination du sous-produit acide *m*-chlorobenzoïque pouvait se révéler problématique. En revanche, l'utilisation d'UHP et MTO dans le dichlorométhane a conduit à l'hydroxylamine avec de bons rendements.

✓ Application au cas présent

Ce sont ces dernières conditions qui ont été appliquées au substrat **9**, en ajoutant 0.1% mol. de MTO toutes les 30 min, soit 0.5% mol. au total. La réaction étant assez lente, elle est effectuée à 30 °C. Cependant, la conséquence est une oxydation non sélective puisqu'à un taux de conversion du substrat de seulement 43%, un mélange hydroxylamine **14**/nitro **13** - 88:12 est obtenu (**Schéma 67**). Un temps de réaction prolongé permet la conversion complète de l'imidazolidinone mais il en résulte un mélange inséparable des deux produits d'oxydation. Ces deux produits présentent en fait un *R_f* identique en CCM, d'où l'impossibilité de suivre la réaction.

¹²¹ Murray, R. W. et Singh, M. *Synthetic Commun.* **1989**, *19*, 3509-3522.

¹²² Murray, R. W. et Jeyaraman, R. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2847-2853.

¹²³ Fields, J. D. et Kropp, P. J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5937-5941.

¹²⁴ Heydari, A. et Aslanzadeh, S. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1223-1225.

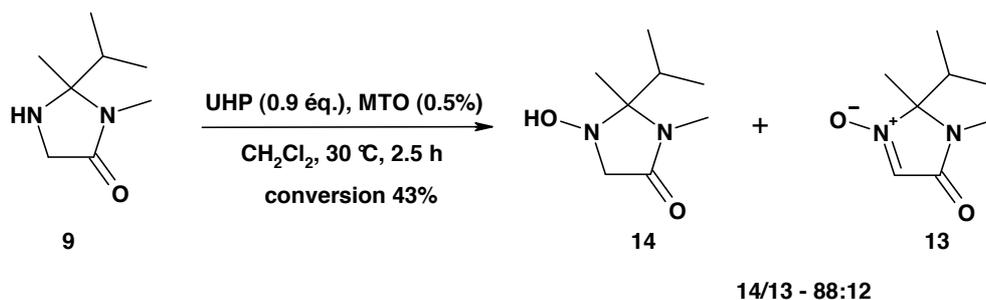


Schéma 67 : Oxydation de l'imidazolidinone **9** par UHP/MTO

➤ *Obtention de la N-hydroxy-imidazolidinone 9 par réduction de MiPNO*

Face à cet échec nous avons envisagé une procédure en deux étapes impliquant l'oxydation de l'imidazolidinone **9** en nitron MiPNO, suivie de la réduction sélective de cette dernière en l'hydroxylamine correspondante **14** (**Schéma 68**).

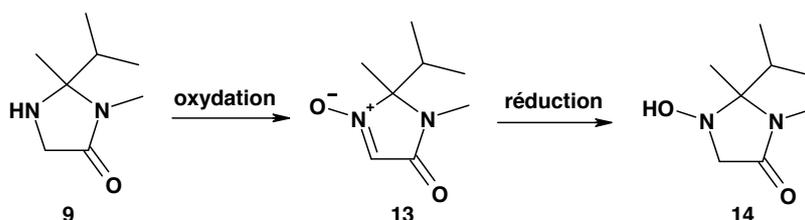


Schéma 68 : Seconde stratégie d'accès à la N-hydroxy-imidazolidinone **14**

La première étape a été décrite précédemment, nous nous intéresserons donc ici à la seconde (**Tableau 1**).

Entrée	réducteur	Conditions	Conversion (%) ^a	Hydroxylamine (%) ^a	Imine (%) ^a
1	NaBH ₄ (3.0 éq)	MeOH, 0 °C → t.a., 1,5 h	100	70	30
2	BH ₃ /pyridine (1.5 éq)	THF, 1 h à t.a. puis 16 h à 50 °C	0	0	0
3	BH ₃ /diéthylaniline (1.5 éq)	THF, t.a., 4 h	100	100	0
4	BH ₃ /TEA (1.5 éq)	THF, 1 h à t.a. puis 4,5 h à 40 °C	0	0	0
5	BH ₃ /DMS (2M/THF, 1.3 éq.)	THF, t.a., 0.3 h	100	100 (quant.) ^b	0
6	NaBH ₄ (2.0 éq)	THF, t.a., 1.5 h	100	100 (quant.) ^b	0
7	LiBH ₄ (2.0 éq)	THF, t.a., 4,3 h	100	100 (83%) ^b	0

^a valeurs calculées sur la base du spectre RMN ¹H du produit brut

^b rendement isolé (sans chromatographie)

Tableau 1 : Réduction de MiPNO en l'hydroxylamine **14**

La réduction de nitrones en hydroxylamines est généralement effectuée sous l'action de NaBH₃CN en milieu acide,¹²⁵ ou encore de NaBH₄ dans un solvant alcoolique.¹²⁶ Le premier réactif est peu pratique à grande échelle et conduit à libération d'acide cyanhydrique sous l'action d'acides. Nous avons donc mis en œuvre la seconde procédure, mais MiPNO est un cas particulier car la réaction s'accompagne de la formation d'un sous-produit imine **15** (entrée 1). Celui-ci est issu de la déshydratation de l'hydroxylamine désirée, qui possède un proton acide en position 5 du cycle (**Schéma 69**). La réaction entre le méthanol et le borohydrure de sodium conduit à un milieu basique et donc à l'imine **15**.

¹²⁵ Maeda, H. et Kraus, G. A. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2314-2315.

¹²⁶ Palmer, A. M. et Jäger, V. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1293-1308.

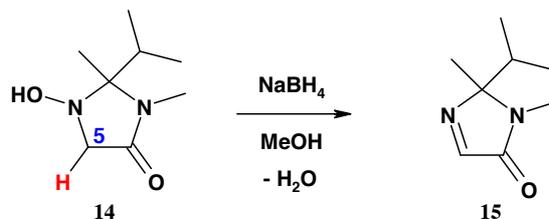


Schéma 69 : Formation du sous-produit **15**

Nous nous sommes ensuite intéressés à l'utilisation de boranes, qui peuvent apparaître comme une solution au problème précédent. Ainsi, BH_3 /diéthylaniline (entrée 3) et BH_3 /DMS (entrée 5) conduisent au produit voulu de façon chimiosélective. En revanche, aucune réaction n'est observée dans le cas de BH_3 /pyridine (entrée 2) et BH_3 /triéthylamine (entrée 4). Dans les deux premiers essais, le borane est complexé à des ligands faibles alors que dans les deux derniers, le borane est complexé à une amine basique au sens de Lewis, d'où un complexe plus stable et une quantité moindre de borane libre.

Cependant, les boranes comportent des inconvénients. Dans le cas de BH_3 /diéthylaniline, il se pose le problème de l'élimination de la diéthylaniline résiduelle, l'hydroxylamine ne pouvant être purifiée par distillation. La réduction par BH_3 /DMS est difficilement envisageable à grande échelle en raison de l'odeur incommodante du réactif.

Puisqu'aucune des conditions testées jusqu'à présent ne convenait parfaitement, la réduction de MiPNO par NaBH_4 a été retravaillée, en changeant le solvant de réaction. Ainsi, lorsque le méthanol est remplacé par le THF, on n'observe pas la formation de l'imine **15** (entrée 6) et l'hydroxylamine **14** est obtenue avec un rendement quantitatif. L'utilisation de LiBH_4 conduit à la même sélectivité (entrée 7) mais il s'agit d'un réactif onéreux.

L'utilisation de NaBH_4 dans le THF apparaît donc comme la meilleure solution pour la réduction de MiPNO en hydroxylamine. Elle conduit efficacement et sélectivement au produit attendu, le réducteur est peu coûteux et la procédure simple à mettre en œuvre. L'étape suivante est le dédoublement à partir de **14**.

➤ *Première itération : utilisation de la Moc-(L)-Phe-OH comme agent de dédoublement*

✓ Critères de choix de l'agent de dédoublement

Dans un premier temps, nous nous sommes tournés vers des acides aminés comme agents de dédoublement de la *N*-hydroxy-imidazolidinone **14**, par analogie avec ce qui

avait été utilisé précédemment au laboratoire.¹¹⁹ Le choix de l'acide aminé et du groupement protecteur de l'azote terminal était dicté par les critères principaux suivants :

- présence de groupements pouvant favoriser la cristallinité, caractéristique qui favoriserait une séparation par cristallisation des diastéréoisomères formés,
- lipophilie suffisante pour permettre une récupération du produit,
- coût acceptable.

Ainsi, les acides aminés suivants ont été sélectionnés comme candidats en tant qu'agent de dédoublement (**Figure 18**) :

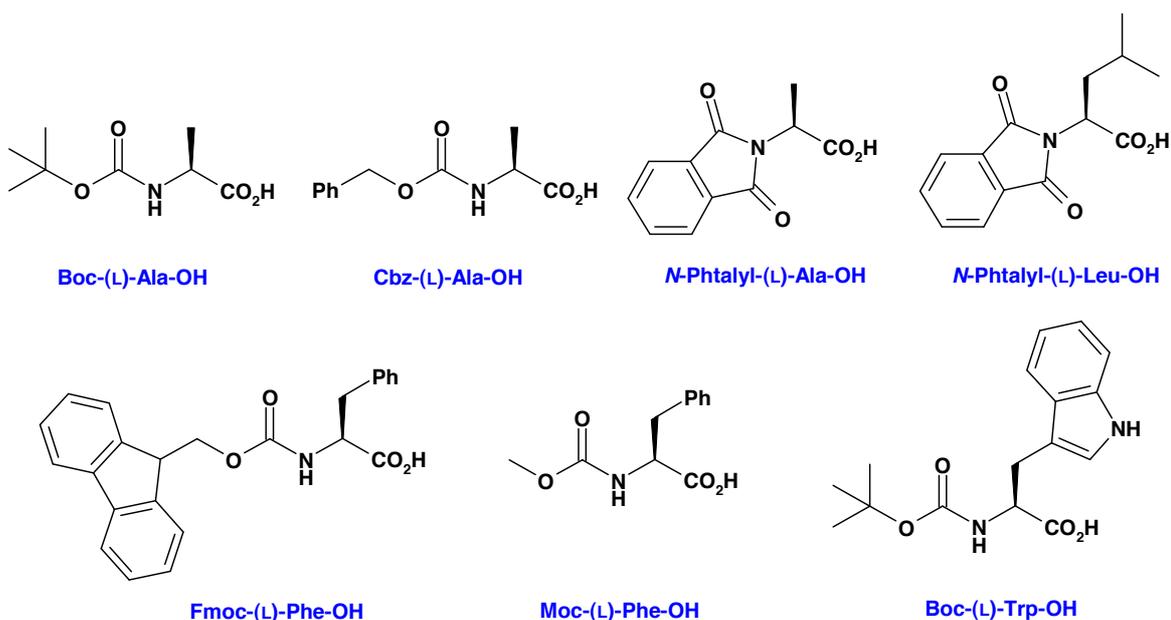


Figure 18 : Acides aminés testés comme agent de résolution

Il est à noter que seuls les acides aminés dont l'azote terminal est protégé par un groupement Fmoc ou Boc proviennent d'une source commerciale. Les autres sont préparés simplement, par réaction entre l'acide aminé libre et le chloroformiate adéquat dans le cas de Cbz-(L)-Ala-OH¹²⁷ et de Moc-(L)-Phe-OH.¹²⁸ Dans le cas du groupement protecteur phtalyle, il s'agit d'une réaction en milieu fondu entre l'acide aminé libre et l'anhydride phtalique.¹²⁹

¹²⁷ Lai, M. Y. H., Brimble, M. A., Callis, D. J., Harris, P. W. R., Levi, M. S., Sieg, F. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 533-548.

¹²⁸ Waykole, L. M., McKenna, J. J., Bach, A., Prashad, M., Repič, O., Blacklock, T. J. *Synthetic Commun.* **2007**, *37* (9), 1445-1454.

¹²⁹ Ma, T., Gao, O., Chen, Z., Wang, L., Liu, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 1079-1083.

✓ Couplage avec **14** et séparation des diastéréoisomères

La réactivité de l'hydroxylamine permet de la coupler facilement et efficacement avec l'acide aminé énantiopur, en présence de l'agent de couplage DCC (dicyclohexylcarbodiimide, 1.2 éq. par rapport à l'acide aminé) dans le dichlorométhane à 0 °C (**Schéma 70**).

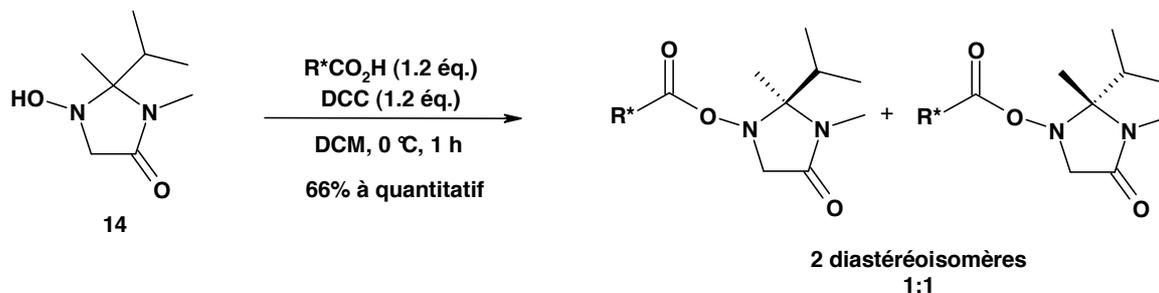


Schéma 70 : Couplage entre **14** et un acide aminé

Le produit de la réaction est obtenu sous la forme d'un mélange 1:1 de deux diastéréoisomères, que nous avons cherché à séparer par cristallisation et/ou par chromatographie.

Dans les cas où l'acide aminé est la Moc-(L)-Phe-OH (**16a**), la Fmoc-(L)-Phe-OH (**16b**) et la Boc-(L)-Trp-OH (**16c**), le produit est obtenu sous forme solide. Différents solvants de cristallisation ont été testés (*t*-BuOMe, Et₂O, EtOH, pentane/Et₂O, cyclohexane/AcOEt, cyclohexane/*t*-BuOMe) mais les solides obtenus à partir de **16b** et **16c** ne présentaient aucun enrichissement diastéréoisomérique. Une recristallisation de **16a** avec le système cyclohexane/acétate d'éthyle a conduit à un solide dont les deux diastéréoisomères sont présents en proportions de 7:3. Mais le rendement est de 18% seulement par rapport au mélange 1:1.

Par ailleurs, pour chacun des mélanges équimolaires de diastéréoisomères, nous avons tenté une séparation par CCM avec de nombreux systèmes d'éluants (DCM/*t*-BuOMe, cyclohexane/AcOEt, cyclohexane/Et₂O, DCM/AcOEt, cyclohexane/*t*-BuOMe) Un résultat intéressant a alors été obtenu dans le cas des diastéréoisomères **16a₁** et **16a₂**, qui se distinguent très nettement l'un de l'autre par CCM (**Schéma 71**). Une possibilité de séparation par chromatographie est alors apparue.

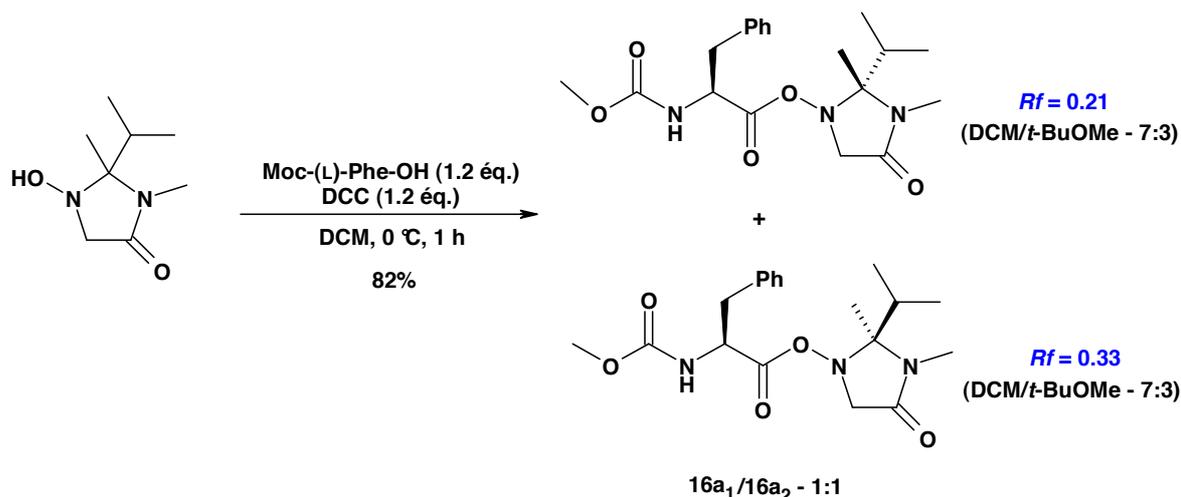


Schéma 71 : Obtention des diastéréoisomères **16a₁** et **16a₂**

Cependant, nous avons rencontré un problème au cours de la séparation par cette technique dans la mesure où l'hydroxylamine *O*-acylée s'est avérée instable sur gel de silice. En effet, elle subit une élimination du groupement carboxylique pour se décomposer en imine **15** et Moc-Phe-OH (**Schéma 72**), en raison de l'acidité du proton en position α du groupe amide.

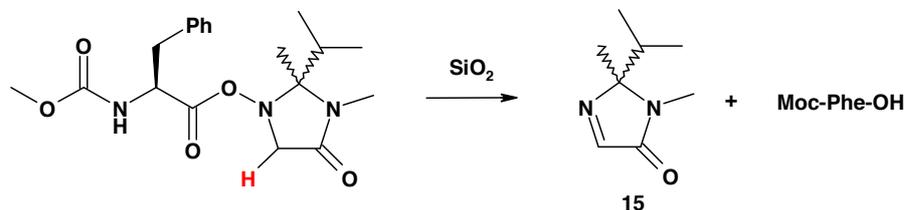


Schéma 72 : Dégradation de l'hydroxylamine *O*-acylée sur gel de silice

Nous avons tenté de minimiser ce problème en diminuant le temps de contact entre l'hydroxylamine *O*-acylée et la silice. Pour cela, nous avons mis en œuvre une chromatographie liquide moyenne pression,¹³⁰ permettant de travailler à un débit de 30 mL/min (éluant : DCM/Et₂O). Ces conditions n'ont pas permis d'amélioration notable, de telle sorte que seul le diastéréoisomère **16a₁**, élué en premier, est récupéré, avec un rendement de 32%.

Une analyse par diffraction des rayons X de ce diastéréoisomère a permis de déterminer la configuration relative des centres stéréogènes. Connaissant la configuration

¹³⁰ Stage L3 Alicia Contet, Université Joseph Fourier, janvier 2009.

absolue du centre asymétrique issu de la Moc-(L)-Phe-OH, il a alors été possible d'établir que le centre stéréogène du fragment imidazolidinone est de configuration (*R*) (**Figure 19**).

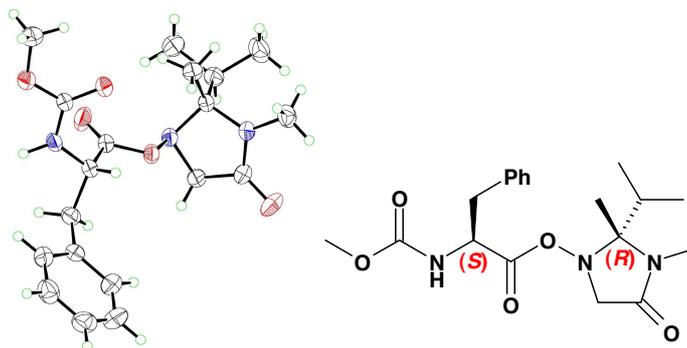


Figure 19 : Représentation ORTEP et configuration absolue du diastéréoisomère **16a₁**

✓ Coupure de l'agent de dédoublement

Malgré le faible rendement obtenu sur le diastéréoisomère **16a₁** nous avons cherché à couper la liaison covalente avec l'agent de dédoublement pour récupérer (*R*)-MiPNO. Pour cela, nous avons choisi des conditions permettant de libérer l'hydroxylamine et de l'oxyder *in situ*.

Le traitement de **16a₁** par 10 éq. d'H₂O₂ en présence de NaHCO₃ conduit à la libération de l'hydroxylamine par attaque nucléophile sur le groupement C=O du fragment Phe-OH de la molécule. Ces conditions ont déjà été utilisées dans la littérature pour la coupure d'un acétate¹³¹ mais la réaction était réalisée dans le THF. Nous avons préféré un autre solvant, le méthanol, car la présence simultanée de THF et d'H₂O₂ peut donner lieu à la formation d'hydroperoxydes, qui sont explosifs s'ils sont concentrés. A ce stade de la réaction, l'hydroxylamine est alors en présence de plusieurs oxydants (H₂O₂, le peracide Moc-Phe-OOH et HCO₄⁻¹³²), qui peuvent provoquer l'oxydation d'hydroxylamine en nitronne. Cette réaction a en effet lieu mais est lente puisqu'elle nécessite 16 h à température ambiante (rendement 53%). Il est possible d'effectuer l'oxydation plus rapidement en ajoutant MnO₂ directement dans le milieu une fois la libération de l'hydroxylamine terminée. MnO₂ permet également la destruction catalytique de l'excès de peroxydes (**Schéma 73**).

On obtient alors (*R*)-MiPNO ($[\alpha]_D^{25}$ -16.2) avec un rendement de 70% et un e.e. \geq 99%, d'après les analyses effectuées par HPLC chirale (**Figure 20**).

¹³¹ Zheng, Q. Y., Darbie, L. G., Cheng, X., Murray, K. C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2001-2004.

¹³² Balagam, B. and Richardson, D. E. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 1173-1178.

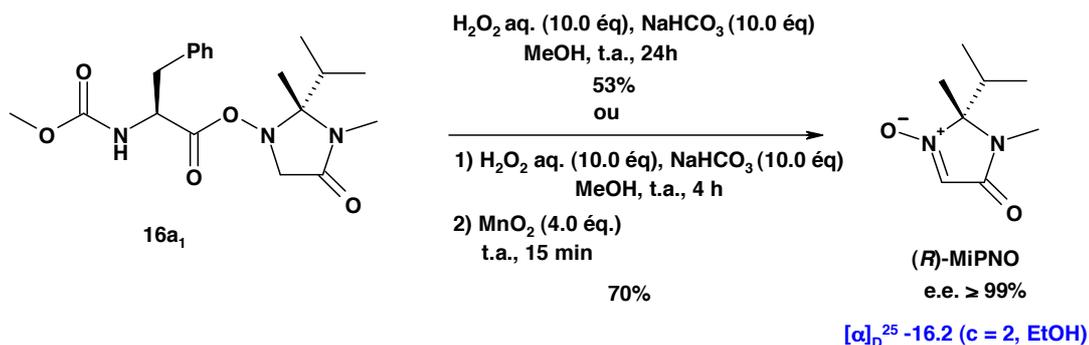


Schéma 73 : Obtention de (R)-MiPNO

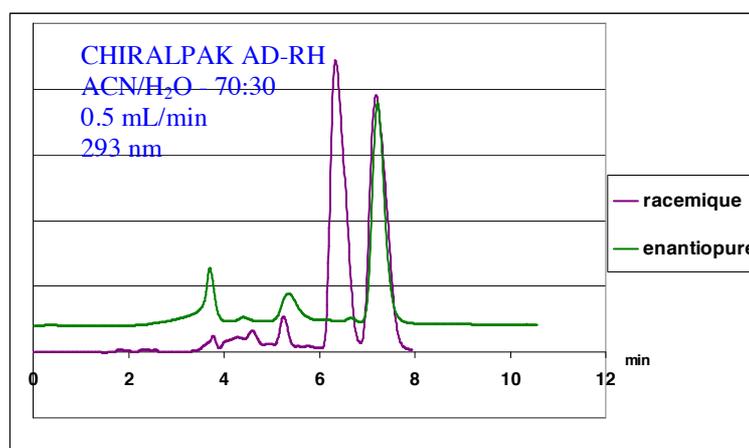


Figure 20 : Chromatogramme HPLC de (R)-MiPNO

✓ Conclusion

Même si l'utilisation de la Moc-(L)-Phe-OH comme agent de dédoublement a conduit à l'obtention du composé voulu sous forme énantiopure, cette méthode ne peut être retenue pour la suite des travaux. Elle repose sur une séparation des diastéréoisomères intermédiaires par chromatographie, technique qui non seulement pose des problèmes de stabilité de l'hydroxylamine *O*-acylée mais encore est inutilisable à l'échelle de travail visée (plusieurs dizaines de grammes de diastéréoisomères) pour des raisons pratiques et économiques. Nous avons alors souhaité privilégier une technique de séparation par cristallisation, et pour cela nous devons repenser notre choix d'agent de dédoublement.

- Deuxième itération : utilisation de la Naphthaloyl-(L)-Phe-OH **17** comme agent de dédoublement¹³³

- ✓ Préparation de l'agent de dédoublement

Tenant compte des enseignements précédents, notre choix d'agent de dédoublement s'est porté sur la *N*-Naphthaloyl-(L)-Phe-OH **17**, dont les noyaux aromatiques peuvent apporter de la cristallinité aux diastéréoisomères formés intermédiairement.

17 est préparé par couplage entre la H-(L)-Phe-OH et l'anhydride naphthalique en présence de pyridine sous irradiation microondes (**Schéma 74**). Ces conditions sont en fait une amélioration d'un protocole¹³⁴ qui rapporte la préparation de **17** à reflux de la pyridine, utilisée comme solvant.

A ce stade, la pureté énantiomérique de l'acide obtenu **17** a été vérifiée par formation de sels diastéréoisomères en présence d' α -méthylbenzylamine énantio pure ; le dédoublement des pics de l'acide est ensuite mesuré par analyse RMN ¹H, sur le composé racémique d'abord, puis sur celui préparé. Par cette méthode, nous avons calculé un e.e. de 90%, qui a pu être amélioré jusqu'à 95% par recristallisation dans l'éthanol, dans lequel (*rac*)-**17** cristallise dans une forme très peu soluble. A l'issue de cette étape de purification, le rendement en **17** est de 60% (**Schéma 74**).

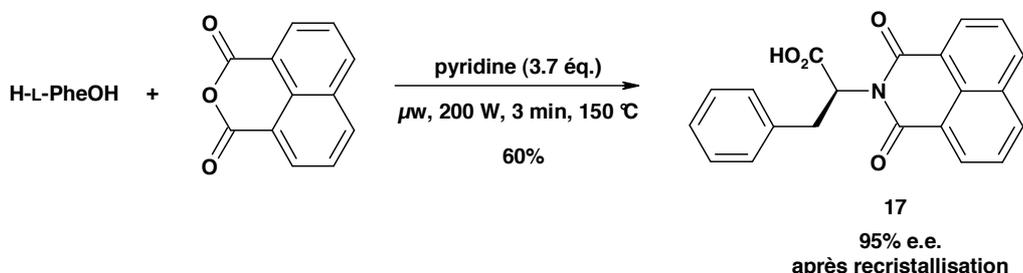


Schéma 74 : Préparation de l'agent de dédoublement **17**

- ✓ Couplage avec **14** et séparation des diastéréoisomères

L'acide **17** a ensuite été transformé en chlorure d'acide par action du chlorure d'oxalyle. On obtient alors **18**, qui est couplé à la *N*-hydroxy-imidazolidinone **14** en présence de pyridine et d'une quantité catalytique de DMAP. La réaction fournit le

¹³³ Une partie du travail a été réalisée dans le cadre du stage M1 de François Vibert, Université Joseph Fourier, avril-juin 2009.

¹³⁴ Jursic, B. S. et Patel, P. K. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 919-926.

mélange de diastérisomères **19a** et **19b** avec un rendement de 67% depuis l'acide **17** (2 étapes) (**Schéma 75**).

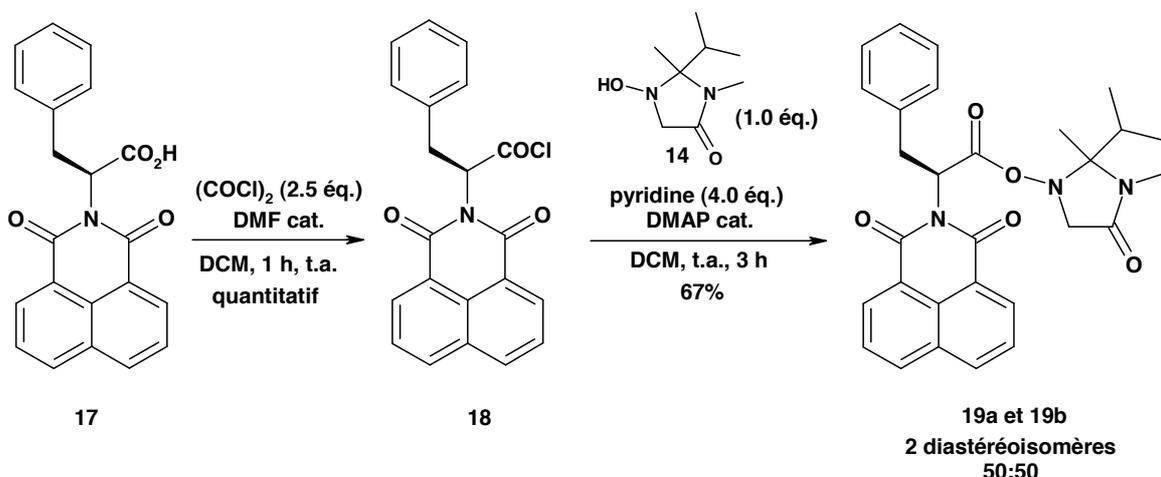


Schéma 75 : Obtention du mélange de diastérisomères **19a** et **19b**

Les deux composants du mélange 50:50 ont pu être séparés par une succession d'empâtages. Cette technique consiste à dissoudre seulement la partie la plus soluble du mélange et la partie qui reste solide est séparée par filtration. Le mélange 50:50 a été porté quelques secondes à reflux d'un mélange toluène/acétate d'éthyle - 1:3 ; le solide obtenu après filtration a ainsi été enrichi en un des deux diastérisomères (**19a**). Cette opération a été répétée jusqu'à avoir un rapport diastérisomérique correct. Par ailleurs, les différents filtrats récupérés ont été évaporés puis portés à reflux dans le toluène. Après élimination du solide (50:50), le filtrat est laissé cristalliser pour donner un solide enrichi majoritairement en l'autre diastérisomère (**19b**). A l'issue de ce processus, on obtient les diastérisomères **19a** et **19b** avec des rendements respectifs de 61% et 26%, et des e.d. respectifs de 90% et 98%. Avant de chercher à améliorer la séparation, nous avons souhaité vérifier si la coupure de la liaison avec l'agent de dédoublement est possible.

✓ Coupure de l'agent de dédoublement

Les essais de coupure de l'agent de dédoublement sont résumés dans le **Tableau 2**. Nous avons tout d'abord mis en œuvre les conditions utilisées avec succès dans le cas précédent (H_2O_2 aq., $NaHCO_3$, méthanol, température ambiante), l'hydroperoxyde de sodium n'étant pas préformé. Cependant celles-ci n'ont conduit à aucune transformation du substrat (entrée 1). Lorsque la réaction est menée à plus haute température, l'imine **15** est le seul produit observé (entrée 2 et **Schéma 76**). A ce stade il apparaît un problème majeur pouvant expliquer cet échec, il s'agit de la faible solubilité du substrat dans le méthanol.

Nous avons donc d'abord cherché des solvants dans lesquels les diastéréoisomères soient solubles. Nous avons ainsi été amenés à utiliser le DMSO (entrée 3) et le système THF/H₂O - 4:1 (entrée 4). Dans les deux cas, seul **15** se forme alors que la conversion du substrat, qui ne peut être chiffrée précisément par manque de lisibilité du spectre, est incomplète. Dans l'hypothèse où l'excès de base est responsable de l'arrachement du proton conduisant à l'imine, la réaction a ensuite été conduite avec seulement 1 éq. d'hydroperoxyde de sodium, préformé. Mais **15** est là encore le seul produit observé (entrée 5).

Le mélange de diastéréoisomères étant soluble dans un solvant qui solubilise mal le réactif (H₂O₂ + NaHCO₃), nous avons aussi mis en œuvre des conditions de réaction par transfert de phase. Celles-ci utilisent le mélange de solvants DCM/H₂O, le premier solubilisant le substrat, en présence de l'agent de transfert de phase Adogen 64 (chlorure de méthyltrialkyl(C8-C10) ammonium). Dans ce cas également, seule l'imine **15** a été obtenue (entrée 6).

Par ailleurs, nous nous sommes intéressés à d'autres réactifs, avec lesquels nous avons simplement cherché à libérer l'hydroxylamine, sans oxydation *in situ* de celle-ci. Une source de nucléophile oxygéné simple est la lithine, mais son utilisation a conduit exclusivement à la réaction non désirée, quel que soit le solvant du substrat (entrées 7 et 8). Le même résultat a été obtenu avec un nucléophile azoté tel que la méthylamine (entrée 9).

Enfin, nous avons tenté des essais de libération de la nitrone désirée sous l'action de réactifs qui agiraient en provoquant une coupure oxydante de la liaison N-O. *m*-CPBA (entrées 11 et 12) est le réactif usuel ;¹³⁵ nous avons aussi testé NaBO₃·4H₂O (entrée 10) et *t*-BuOOH (entrée 13). Ces réactifs n'ont conduit à aucune transformation, ou bien ont abouti des produits de dégradation.

¹³⁵ Exemples : (a) Brogini, G et Zecchi, G *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1431-1434. (b) Hashmi, S. M. A., Ali, S. A., Wazeer, M. I. M. *Tetrahedron* **1998**, 54, 12959-12972. (c) Moosa, B. A. et Ali, S. A. *Tetrahedron* **2009**, 65, 8231-8243. (d) Iwamoto, O., Sekine, M., Koshino, H., Nagasawa, K. *Heterocycles* **2006**, 70, 107-112.

Entrée	Réactifs	Solvant	Conditions	Résultat ^a
1	H ₂ O ₂ (10.0 éq.), NaHCO ₃ (10 éq.)	MeOH	4 h à t.a.	Départ
2	H ₂ O ₂ (10.0 éq.), NaHCO ₃ (10.0 éq.)	MeOH	16 h à 50 °C	Imine
3	H ₂ O ₂ (10.0 éq.), NaHCO ₃ (10.0 éq.)	DMSO	16 h à t.a.	Imine (conversion incomplète) ^b
4	H ₂ O ₂ (10.0 éq.), NaHCO ₃ (10.0 éq.)	THF/H ₂ O - 4 :1	8 h à t.a.	Imine (conversion incomplète) ^b
5	UHP (1.0 éq.), NaHCO ₃ (1.0 éq.) ^c	THF/H ₂ O - 4 :1	8 h à t.a.	Imine 100% (conversion 16%) ^{c,d}
6	H ₂ O ₂ (10.0 éq.), Adogen 64, NaHCO ₃ (10.0 éq.)	DCM/H ₂ O - 1 :1	24 h à t.a.	Imine
7	LiOH.H ₂ O (5.0 éq.)	DMF	3 h à t.a.	Imine
8	LiOH.H ₂ O (5.0 éq.)	THF/H ₂ O - 4 :1	1 h à t.a.	Imine
9	MeNH ₂ 8M/EtOH	MeNH ₂ 8M/EtOH	1h30 à t.a.	Imine
10	NaBO ₃ •4H ₂ O (5.0 éq.)	THF	16 h à t.a.	Départ
11	<i>m</i> -CPBA (5.0 éq.)	DCM	4 h à 40 °C	Départ
12	<i>m</i> -CPBA (5.0 éq.)	PhMe	μw : 20 min à 150 W	Dégradation
13	<i>t</i> -BuOOH (2.0 éq.)	DCM	4 h à t.a.	Départ

^a Quand « imine » est indiqué, il s'agit du seul produit observé.

^b La conversion ne peut être chiffrée par manque de lisibilité du spectre RMN ¹H.

^c Préformation de l'hydroperoxyde de sodium.

^d Valeur calculée sur la base du spectre RMN ¹H du produit brut.

Tableau 2 : Essais de coupure de la liaison avec l'agent de dédoublement

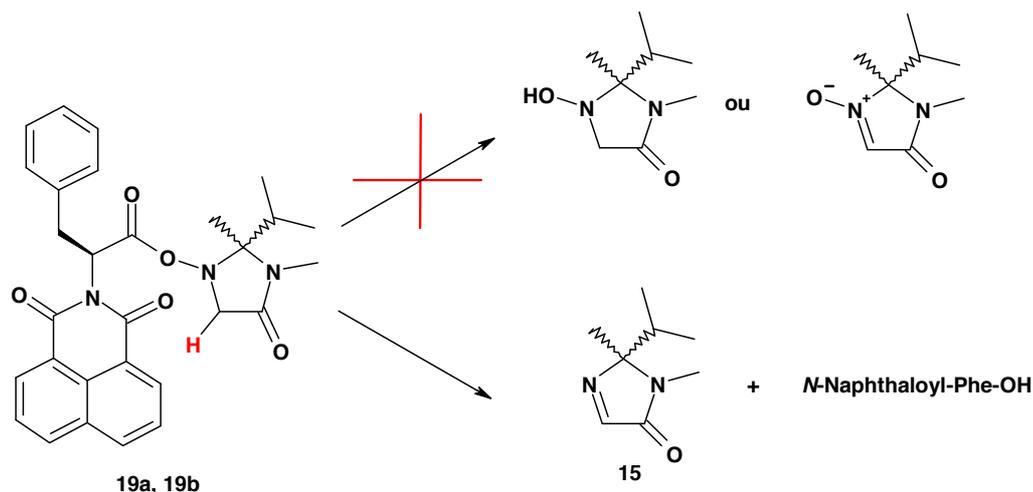


Schéma 76 : Formation de l'imine **15** à partir du mélange de diastéréoisomères

Deux arguments pourraient expliquer l'échec de la coupure de la liaison avec l'agent de dédoublement pour libérer l'hydroxylamine.

D'une part, dans le cas précédent de **16a₁** qui a très bien fonctionné, l'hydrolyse pourrait avoir été favorisée par la formation d'oxazolone au cours de la réaction. (**Schéma 77**). Inversement, dans le cas de **19a** et **19b** la fonction diimide rend très improbable ce mécanisme.

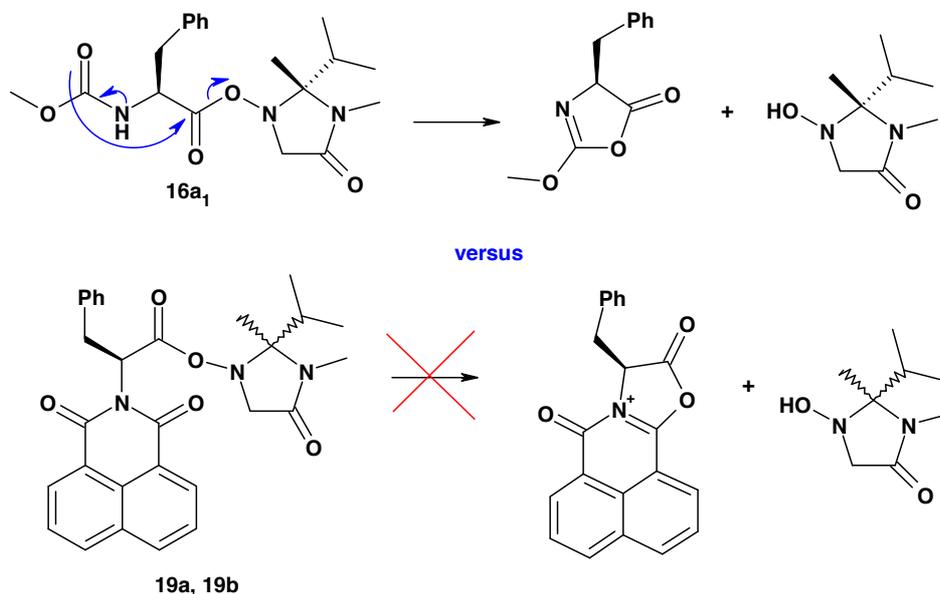


Schéma 77 : Hypothèse de la libération de l'hydroxylamine favorisée par la formation d'une oxazolone

D'autre part, les conditions qui permettent l'hydrolyse de **16a₁** ne sont tout simplement pas transposables à **19a** et **19b** à cause de leur faible solubilité dans le méthanol à température ambiante.

On peut remarquer que nous aurions pu tenter d'obtenir la nitrone MiPNO par oxydation du sous-produit imine. Cette stratégie n'a pas été explorée dans la mesure où il n'existe pas de méthode générale dans la littérature pour cette transformation, mais plutôt une somme de cas particuliers.

✓ Conclusion

En conclusion, la *N*-Naphthaloyl-(L)-Phe-OH **17** représentait un bon choix d'agent de dédoublement de MiPNO du point de vue de la cristallinité des diastéréoisomères formés, caractéristique permettant une séparation relativement aisée. Mais sa faible solubilité dans les milieux hydrolysants constitue un handicap majeur pour l'étape de libération de la *N*-hydroxy-imidazolidinone.

A partir de ce constat, nous avons donc décidé de réorienter une nouvelle fois notre choix d'agent de dédoublement en choisissant un composé qui conduise à des diastéréoisomères intermédiaires à la fois cristallisables et solubles dans les milieux d'hydrolyse.

➤ *Troisième itération : utilisation d'un dérivé de l'acide (L)-(+)-tartrique comme agent de dédoublement*

✓ Synthèse de l'agent de dédoublement **20** et couplage avec **14**

Prenant en compte ces éléments, nous avons sélectionné l'anhydride *O,O'*-dibenzoyl-(L)-(+)-tartrique **20** comme agent de dédoublement. Le produit est préparé par réaction entre l'acide (L)-(+)-tartrique (peu coûteux) et le chlorure de benzoyle en présence de DMAP. On assiste à la benzoylation des deux groupements hydroxyle et à la déshydratation du diacide, fournissant le produit attendu **20** avec un rendement de 83% (**Schéma 78**).¹³⁶ La comparaison de son pouvoir rotatoire avec celui de la littérature atteste d'une pureté optique très satisfaisante.¹³⁷

20 est ensuite couplé avec la *N*-hydroxy-imidazolidinone **14** en une réaction catalysée par la DMAP qui fournit très rapidement le mélange 1:1 des deux diastéréoisomères **21a** et **21b** (**Schéma 78**). Celui-ci est obtenu sous forme solide, laissant espérer une possibilité de séparation par cristallisation fractionnée.

¹³⁶ Ness, R. K., Fletcher, Jr., H. G., Hudson, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 4759-4761.

¹³⁷ Yang, H. -J. et Chen, Y. -Z. *Organic Mass Spectroscopy* **1992**, 27, 736-740.

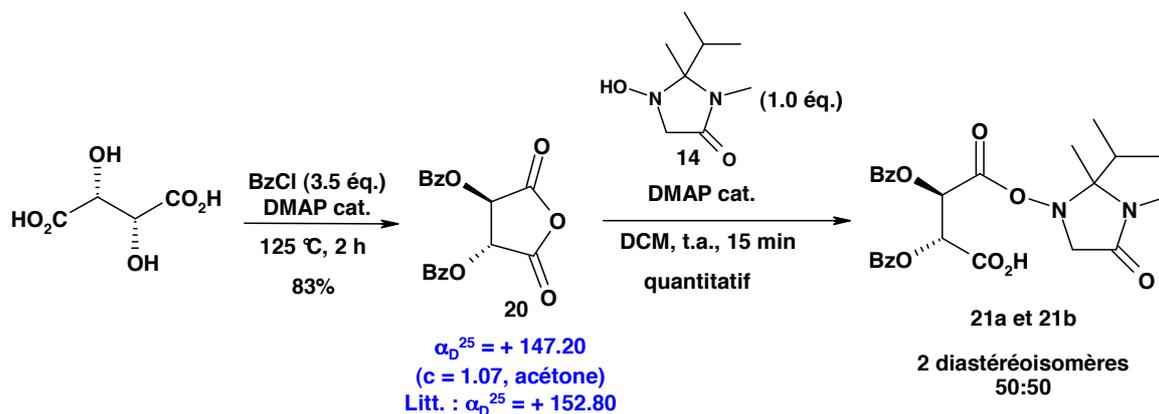


Schéma 78 : Préparation des diastéréoisomères **21a** et **21b**

✓ Séparation des diastéréoisomères **21a** et **21b**

Nous avons d'abord cherché des solvants qui permettent une recristallisation du produit, puis nous avons analysé la composition du solide obtenu par analyse RMN ^1H . Le calcul des proportions est facile car les deux diastéréoisomères sont bien différenciés sur le spectre, en particulier au niveau du singulet correspondant au groupe méthyle de la partie imidazolidinone (**Figure 21**). On appellera **21a** celui pour lequel ce signal est le plus à droite et **21b** celui dont ce signal est le plus à gauche.

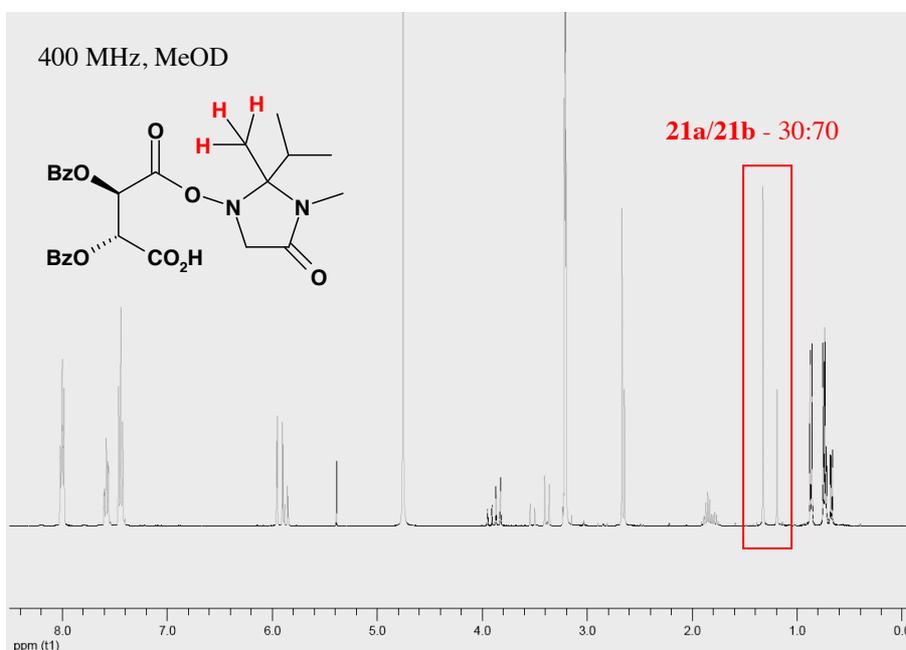


Figure 21 : Différenciation de **21a** et **21b** sur le spectre RMN ^1H

En recristallisant le mélange des deux diastéréoisomères dans le THF, on obtient un solide tel que **21a/21b** - 63:37. Mais lorsque ce même mélange 50:50 est chauffé à reflux du toluène, la dissolution n'est pas totale. L'insoluble est isolé et présente en fait un important enrichissement diastéréoisomérique en **21b** (**21a/21b** - 10:90). A partir du mélange cyclohexane/AcOEt - 2:1, le même comportement est observé et on obtient un solide tel que **21a/21b** - 11:89. Dans ces deux derniers cas, il s'agit donc d'empâtages plutôt que de recristallisations, c'est-à-dire qu'il y a une dissolution sélective d'un des deux composés. Ces premiers essais se sont avérés très encourageants car ils mettent en évidence une différence de solubilité entre les deux diastéréoisomères.

Celle-ci a été confirmée par d'autres essais. Nous avons tenté une procédure encore plus simple en effectuant des empâtages avec de l'acétate d'éthyle à température ambiante. On obtient des solides de composition **21a/21b** - 32:68 et **21a/21b** - 5:95 en partant respectivement de lots dont les proportions sont **21a/21b** - 65:35 et **21a/21b** - 30:70. On retiendra de ces essais que **21b** est moins soluble que **21a** dans l'acétate d'éthyle et peut être isolé par un empâtage dans ce solvant. De plus, on opère à température ambiante, ce qui limite les risques de dégradation des produits.

Par ailleurs, nous avons constaté qu'un empâtage du mélange 50:50 avec du dichlorométhane à température ambiante fournit un solide tel que **21a/21b** - 89:11, un second empâtage de ce solide porte le rapport à 97:3. La seconde information importante que l'on dégage alors est que **21a** est moins soluble que **21b** dans le dichlorométhane, ce qui permet une séparation de ce diastéréoisomère par un empâtage dans ce solvant.

Pour rendre compte de ces différences de comportement, des mesures de solubilité ont été effectuées sur chacun des diastéréoisomères dans le dichlorométhane d'une part et dans l'acétate d'éthyle d'autre part (**Tableau 3**).¹³⁸

Diastéréoisomère	Solubilité dans l'acétate d'éthyle (mg/mL)	Solubilité dans dichlorométhane (mg/mL)
21a	33	8
21b	7	48

Tableau 3 : Valeurs de solubilité indicatives à 18 °C de **21a** et **21b**

¹³⁸ Une partie du travail a été réalisée dans le cadre du stage L3 de Céline Plantevin, Université Joseph Fourier, janvier 2010.

Ces mesures ont été effectuées en préparant une solution saturée de chaque diastéréoisomère dans un solvant considéré à 18 °C ; un volume précis du surnageant est ensuite prélevé et concentré. Les résultats ont montré que **21b** est 6 fois plus soluble que **21a** dans le dichlorométhane, tandis que **21a** est 5 fois plus soluble que **21b** dans l'acétate d'éthyle. Ces solubilités relatives quasiment opposées permettent de séparer les deux diastéréoisomères par une série de dissolutions sélectives, autrement dit d'empâtages (**Figure 22**).

Le processus débute par un empâtage dans l'acétate d'éthyle, au cours duquel le solide est agité dans le solvant pendant 15 min à température ambiante. Le solide non dissout, enrichi en **21b**, est récupéré par filtration, tandis que le filtrat est concentré sous vide. Le résidu est empâté dans le dichlorométhane, fournissant après filtration un solide enrichi en **21b**. L'alternance des solvants, dont les volumes sont calculés sur la base des valeurs de solubilité des composés, permet de récupérer des fractions enrichies en l'un et l'autre des diastéréoisomères. Cette succession d'empâtages est répétée jusqu'à l'obtention d'un filtrat qui ne cristallise plus après concentration à cause de l'accumulation d'impuretés, c'est-à-dire d'acide *O,O'*-dibenzoyl-(L)-tartrique et d'imine **15**, issus de la coupure de l'agent de dédoublement par élimination (**Figure 23**). Ces impuretés représentent 25% mol. du dernier filtrat, soit 3 g sur 102.50 g de mélange de diastéréoisomères.

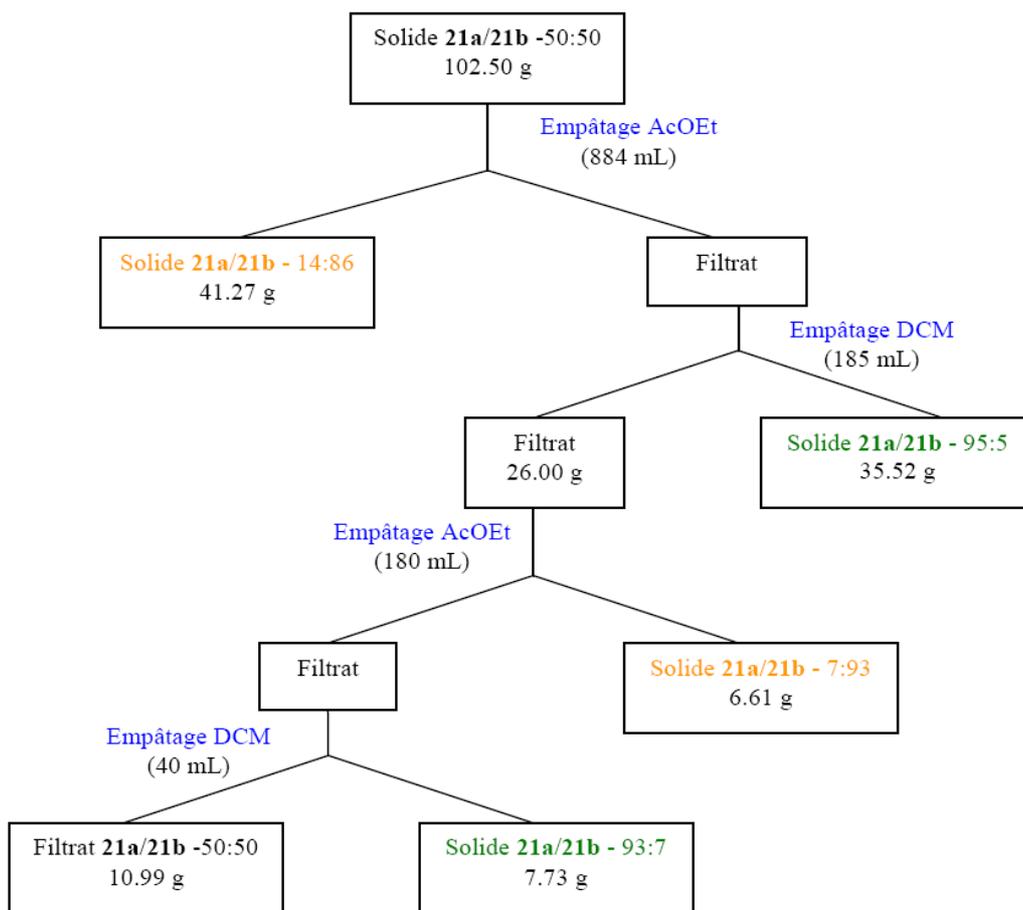


Figure 22 : Processus d'empâtages successifs

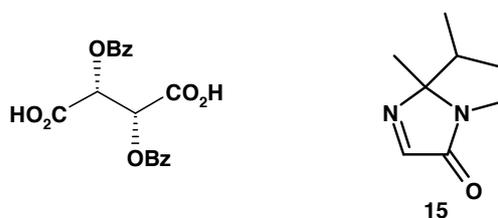


Figure 23 : Impuretés observées dans le filtrat en fin de cycle d'empâtages

A l'issue du processus, on obtient des fractions très enrichies en chaque diastéréoisomère.

Les lots enrichis en un même composé ont été rassemblés pour être recristallisés dans l'acétone afin d'accroître jusqu'à son maximum la pureté diastéréoisomérique. On obtient alors **21a** et **21b**, chacun sous la forme d'un unique diastéréoisomère, avec des rendements respectifs de 45% et 51% depuis l'hydroxylamine **14**. Les spectres RMN ^1H de

chacun des composés purs sont présentés ci-après (**Figure 24** et **Figure 25**). Notons que les différents filtrats issus des recrystallisations peuvent être réengagés dans le processus.

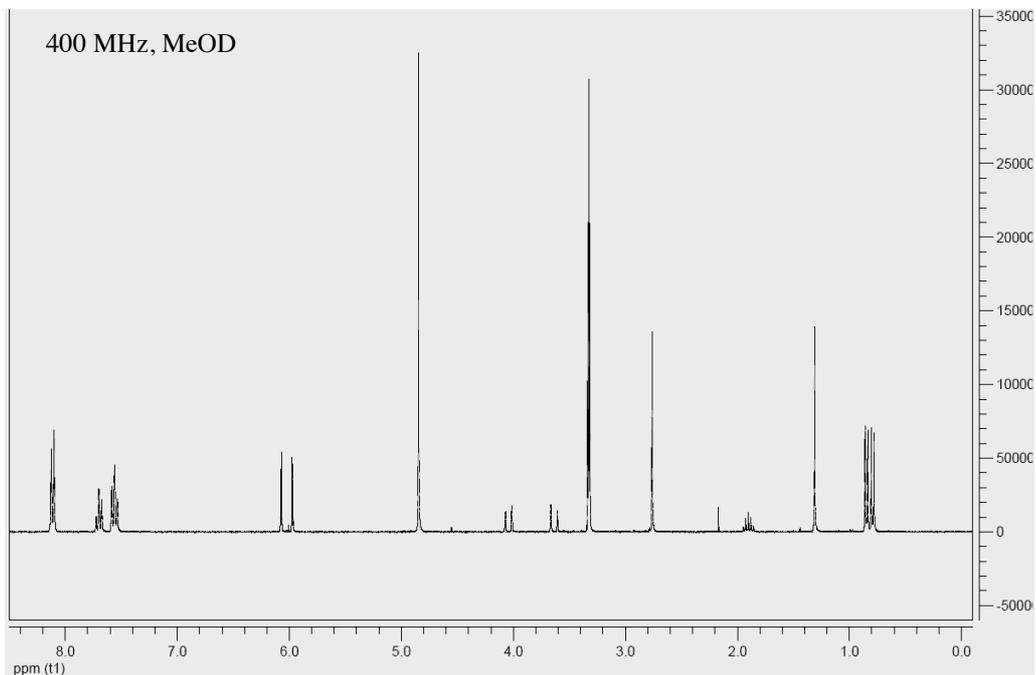


Figure 24 : Spectre RMN ^1H de **21a**

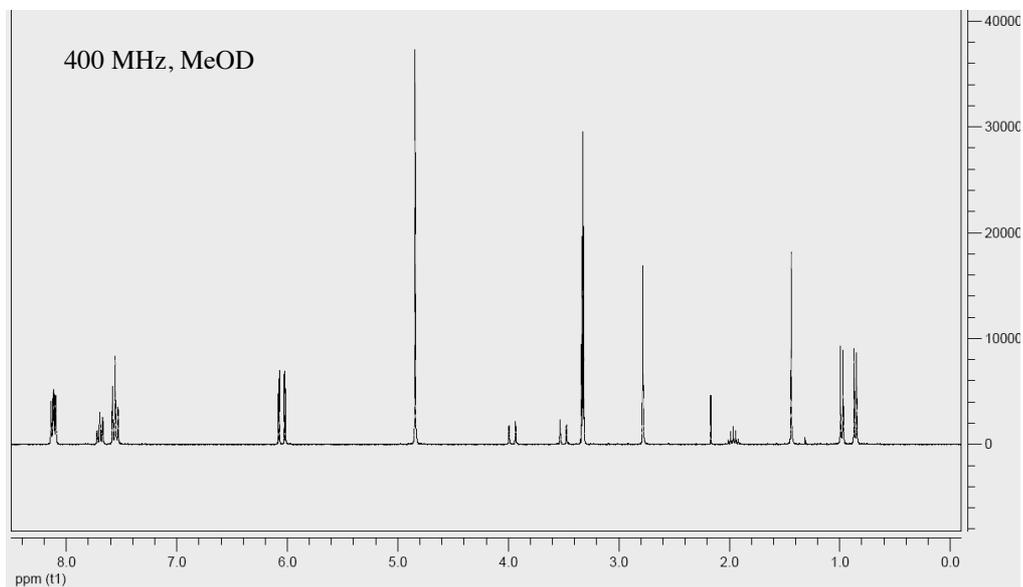


Figure 25 : Spectre RMN ^1H de **21b**

Ce procédé de séparation de deux diastéréoisomères par dissolution sélective en exploitant les différences de solubilité relatives des deux composés dans différents solvants

n'est rencontré que très rarement dans la littérature. Seul un exemple est rapporté,¹³⁹ les solvants utilisés étant le toluène et l'isopropanol. Cependant, il ne s'agit que d'un différentiel de solubilité, c'est-à-dire que c'est le même diastéréoisomère qui est le plus soluble dans les deux solvants et la différence de solubilité qui change (rapports de solubilités de 1.15 dans le toluène et 1.65 dans l'isopropanol). Ce qui est remarquable dans notre cas est d'avoir des solubilités relatives pratiquement opposées.

Il est peu probable que cette différence de solubilité entre **21a** et **21b** trouve son origine dans la différence de constante diélectrique des deux solvants¹⁴⁰ car celle-ci est peu importante ($\epsilon = 6.1$ dans le cas de l'acétate d'éthyle, et $\epsilon = 8.9$ dans le cas du dichlorométhane). On pourrait par ailleurs envisager¹⁴¹ la formation d'un solvate dans un des deux solvants, ce qui provoquerait une inversion de stabilité. Un solvate avec le dichlorométhane peut être formé lorsque, à la fin de la synthèse des diastéréoisomères, on évapore à sec ; ensuite, après le premier empâtage dans l'acétate d'éthyle, le filtrat est évaporé à sec, ce qui peut conduire à la formation d'un solvate avec l'acétate d'éthyle.

Nous avons déjà remarqué des différences entre les deux diastéréoisomères à l'état solide. En effet, **21b** fournit facilement des cristaux d'aspect correct après recristallisation dans l'acétone ou l'acétonitrile, tandis que **21a** conduit à des cristaux de type aiguilles quel que soit le solvant de recristallisation utilisé. Les composés **21a** et **21b** ont été analysés par diffraction des rayons X, afin de mieux comprendre l'origine de la différence de solubilité observée. Malheureusement, pour **21a** la maille cristalline s'est avérée rhomboédrique tandis que **21b** s'est avéré présenter des polytypes, ce qui ne nous a pas permis de trouver un cristal adapté à l'analyse .

✓ Coupure de l'agent de dédoublement

La coupure de la liaison avec l'agent de dédoublement a ensuite été réalisée en présence d'une solution aqueuse d'H₂O₂ en milieu basique. La différence avec le cas où l'agent de dédoublement est la Moc-(L)-Phe-OH est la pré-formation de l'espèce nucléophile par réaction entre H₂O₂ aq. et NaHCO₃ dans l'eau, avant sa mise en présence du substrat en suspension dans le méthanol. Nous utilisons ce protocole pour éviter la formation d'imine **15**.

On obtient alors intermédiairement la *N*-hydroxy-imidazolidinone, qui est récupérée par extraction au dichlorométhane, puis cette phase organique est traitée par MnO₂ pour poursuivre l'oxydation jusqu'au stade de la nitrone. Cette procédure permet d'éliminer les peroxydes, ce qui limite les risques de dégradation de l'hydroxylamine et

¹³⁹ Bender, D. R., DeMarco, A. M., McCauley, J. A. *Sep. Sci. Technol.* **1993**, 28, 1169-1176.

¹⁴⁰ Sakai, K., Sakurai, R., Hirayama, N. *Top. Curr. Chem.* **2007**, 269, 233-271.

¹⁴¹ Coquerel, G., Université de Rouen, communication personnelle.

représente une précaution au niveau de la sécurité chimique si la réaction est menée à grande échelle. La séquence fournit les deux énantiomères de MiPNO avec, après recristallisation, un rendement de 60% et un ee \geq 99% (déterminé par HPLC chirale) (Schéma 79). Cette étape de déprotection a été réalisée sur des échelles de 12 à 44 mmol d'hydroxylamine *O*-acylée.

La comparaison de certaines données analytiques (pouvoir rotatoire, temps de rétention en HPLC chirale) avec celles obtenues pour (*R*)-MiPNO issue du premier dédoublement présenté ont permis d'identifier la stéréochimie de chaque énantiomère et donc du diastéréoisomère parent. **21a** est donc de stéréochimie (*R,R,R*), tandis que celle de **21b** est (*R,R,S*) (Schéma 79).

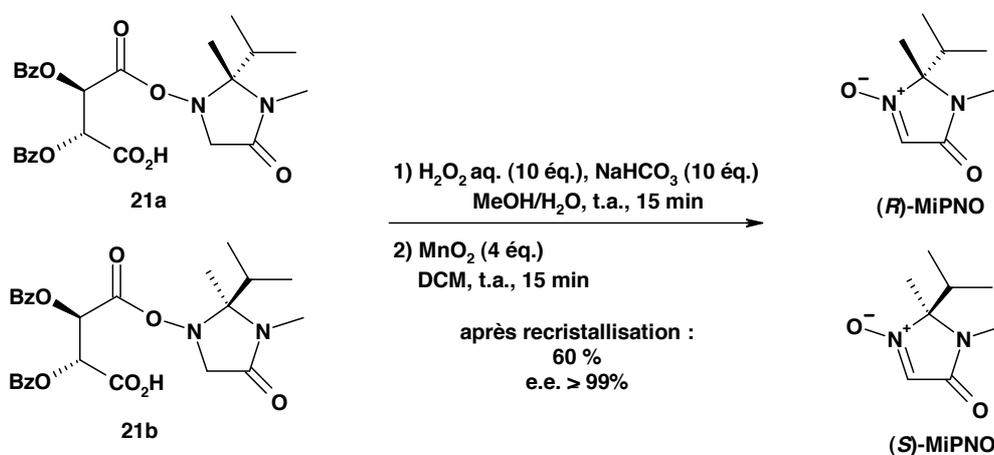


Schéma 79 : Obtention de (*R*)- et (*S*)-MiPNO

Par ailleurs, l'agent de dédoublement a pu être récupéré sous la forme acide *O,O'*-dibenzoyl-(*L*)-tartrique avec un rendement de 83%, au cours d'un essai mené sur une échelle de 25 mmol. Un échantillon de celui-ci (1.1 mmol) a été converti en l'anhydride correspondant **20** par action de chlorure d'acétyle dans le cyclohexane à 50 °C. Le composé, obtenu avec un rendement de 65%, possède une pureté optique équivalente à celle de l'anhydride ayant servi au dédoublement, comme l'atteste la mesure du pouvoir rotatoire (Schéma 80). Cela montre que l'agent de dédoublement peut donc tout à fait être recyclé.

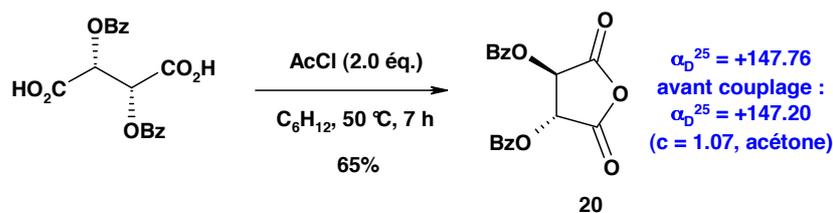


Schéma 80 : Régénération de l'agent de dédoublement

Conclusion

D'une part, cette partie du travail nous a permis d'identifier une nitronne cyclique chirale de choix, MiPNO. Celle-ci a été préparée jusqu'à une échelle de plusieurs centaines de mmoles sous sa forme racémique, en trois étapes et une seule purification (recristallisation finale), depuis le chlorhydrate de l'ester éthylique de la glycine avec un rendement de 55%. Cette synthèse efficace utilise des réactifs peu coûteux et (*rac*)-MiPNO est obtenue sous la forme d'un composé solide, facilement purifiable, stable et stockable.

Plusieurs stratégies ont été mises en œuvre pour son obtention sous forme énantiopure. Tout d'abord, un dédoublement au stade de l'imidazolidinone parente a été tenté mais n'a pas abouti. C'est donc le dédoublement au niveau de la *N*-hydroxy-imidazolidinone qui a été retenu et mis en œuvre avec succès. En effet, la création d'une liaison covalente avec un dérivé de l'acide (L)-(+)-tartrique a conduit à la formation de deux diastéréoisomères, qui, remarquablement, présentent des solubilités relatives quasiment opposées dans deux solvants qu'on peut alors qualifier d'« orthogonaux ». Cette caractéristique a permis leur séparation par une série de dissolutions sélectives et on peut souligner que ce procédé est original. (*R*)- et (*S*)-MiPNO sont ainsi accessibles avec un excellent e.e. et des rendements respectifs de 15 et 17% depuis le chlorhydrate de l'ester éthylique de la glycine (six étapes).

D'autre part, à ce stade du travail, nous disposons également d'une nitronne cyclique achirale (CYCNO), qui servira de modèle d'étude pour l'addition de réactifs de Grignard aromatiques. Cet aspect sera développé dans le chapitre suivant.

CHAPITRE IV

Utilisation de la nitroène CYCNO

Chapitre IV. Utilisation de la nitrone CYCNO

I. Objectifs

Dans cette partie du travail, notre première priorité a été d'utiliser la nitrone CYCNO comme modèle pour la préparation et l'addition nucléophile d'organomagnésiens aromatiques (ou hétéroaromatiques). Nous avons choisi d'introduire des groupements aromatiques car ce sont ceux qui seront mis en place pour la préparation des arylglycines et des α -alkyl, α -arylglycines (chapitres V et VI), cibles que nous avons déterminées pour montrer le potentiel synthétique de notre synthon nitrone chirale. A ce stade, nous avons donc souhaité obtenir des informations que nous pourrions utiliser par la suite.

Nous nous sommes par ailleurs intéressés aux applications possibles pour valoriser les hydroxylamines obtenues par addition nucléophile sur CYCNO. L'oxydation de celles-ci est facile et mène à de nouvelles nitrones, dites de seconde génération (**Schéma 81**). Ces nitrones présentent plusieurs caractéristiques structurales particulières puisqu'elles sont cycliques, comportent un centre quaternaire en position α_N et un groupement aromatique. D'après la littérature, nous pourrions donc utiliser les nitrones de seconde génération comme pièges à radicaux libres.

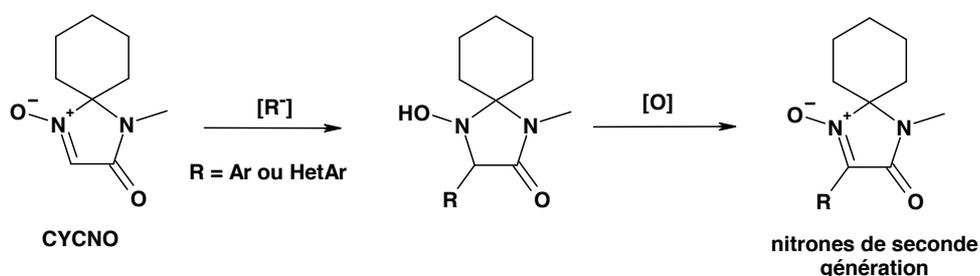


Schéma 81 : Obtention des nitrones de seconde génération

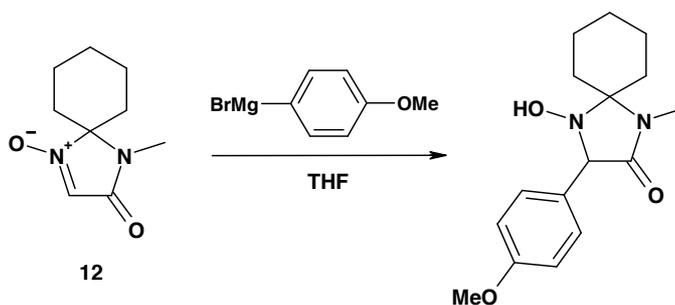
Cette partie du travail avait donc pour but de nous permettre d'acquérir une expérience pour la suite du travail tout en créant des molécules valorisables. Elle a été réalisée en parallèle au développement de la nitrone chirale MiPNO.

II. Préparation des nitrones de seconde génération

II.1. Addition d'halogénures d'arylmagnésium commerciaux ou préparés par insertion de magnésium

➤ *Mise au point des conditions réactionnelles*

Une étude préliminaire visant à mettre au point les conditions réactionnelles d'addition nucléophile sur CYCNO a été réalisée en utilisant du bromure de *p*-méthoxyphényl magnésium. Celui-ci est un organomagnésien commercial, choisi pour sa signature RMN ^1H . Au cours de cette étude, nous avons fait varier différents paramètres réactionnels, puis évalué le rendement en l'hydroxylamine correspondante. Les valeurs sont calculées sur la base du spectre RMN ^1H du composé brut par étalonnage interne au dichlorométhane.* On accède ainsi à la masse d'hydroxylamine produite, sans qu'il soit nécessaire de purifier. Les résultats obtenus sont regroupés dans le **Tableau 4**.



Entrée	T° (°C)	Temps (min)	ArMgBr (éq. =)	CYCNO récupérée ^a (%) ^b	Rendement en hydroxylamine (%) ^a
1	0	15	1.2	0	55 (rdt isolé : 47%)
2	-55	45	1.2	15	49
3	-20	15	1.2	5	71
4	-20	15	1.3	0	85

^a Valeurs calculées après traitement, sur le produit brut, par étalonnage interne en RMN ^1H .

^b Valeurs exprimées en pourcentage de la quantité de nitrone introduite.

Tableau 4 : Conditions d'addition nucléophile sur CYCNO

* Une masse connue de dichlorométhane est ajoutée à l'ensemble du brut réactionnel en solution dans le CDCl_3 et une fraction de ce mélange est analysée par RMN ^1H .

Dans les essais présentés ci-dessus, la température indiquée est celle du milieu (thermomètre plongeant). Nous avons travaillé avec une concentration constante du milieu réactionnel (0.25 M) afin de ne pas introduire un facteur de variation supplémentaire. Dans chaque cas, c'est l'organomagnésien qui est additionné sur la nitrone et l'hydrolyse est effectuée par une solution saturée en NH_4Cl non refroidie, mais ajoutée au milieu à la température de la réaction.

La consommation de la nitrone a été suivie par CCM et révélation par le KMnO_4 . La réaction a été arrêtée lorsque la nitrone n'était plus détectée, ou bien lorsque l'analyse montrait qu'il n'y avait plus d'évolution de la réaction.

Nous avons réalisé le premier essai d'addition nucléophile à 0 °C en présence d'1.2 éq. d'organomagnésien (entrée 1). Dans ces conditions, on n'observe ni sous-produit, ni nitrone CYCNO restante. Cependant le rendement isolé en hydroxylamine n'est que de 47%. Le rendement par étalonnage étant de 55%, ceci indique que le produit de la réaction est bien purifiable par chromatographie sur gel de silice.

Il apparaît que la conversion de CYCNO ne peut pas être chiffrée dans la mesure où sa solubilité partielle dans l'eau* entraîne la perte d'une partie de la masse résiduelle durant les traitements aqueux. C'est pourquoi nous mentionnons simplement la quantité de nitrone récupérée, exprimée en pourcentage de la quantité introduite. Cette information manquante sur la conversion rend difficile l'interprétation des résultats : est-ce un problème de réactivité de la nitrone ou est-elle transformée en une espèce qui se dégrade dans le milieu et dont l'on perd la trace ? En particulier, il pourrait y avoir une seconde addition de l'organomagnésien, sur la fonction amide cette fois.

Nous avons alors cherché à abaisser la température pour éviter une éventuelle réaction secondaire. Un essai réalisé à -55 °C n'a pas permis d'améliorer le rendement (entrée 2). La quantité notable de nitrone récupérée indique que la réaction n'était probablement pas terminée contrairement à ce qu'indiquait le suivi CCM. Ce type de « faux négatif » (non détection de la CYCNO pourtant retrouvée dans le brut final) est là encore une conséquence de la solubilité dans l'eau de cette nitrone. CYCNO passe vraisemblablement en phase aqueuse dans les conditions d'hydrolyse des aliquotes utilisées.

Lorsque nous avons opéré à -20 °C, toujours avec 1.2 éq. de réactif, nous avons obtenu un bon rendement en hydroxylamine ; il s'agit donc de la température qui offre le meilleur compromis (entrée 3). Enfin, en augmentant légèrement l'excès d'organomagnésien, le rendement et la conversion sont encore améliorés (entrée 4). Ces

* Nous avons montré que CYCNO est partiellement soluble dans l'eau car le rendement de récupération est de 87% après un processus de lavage à l'eau et réextraction.

conditions de réaction (-20 °C, 15 minutes, 1.3 éq. d'halogénure d'arylmagnésium, hydrolyse du milieu à -20 °C) ont donné des résultats reproductibles et seront utilisées pour la suite.

Dans cette série achirale basée sur CYCNO, les molécules valorisables sont les nitrones de seconde génération. L'hydroxylamine brute est suffisamment propre pour être engagée directement dans l'étape suivante d'oxydation. Nous avons utilisé la procédure décrite dans le chapitre précédent, qui consiste à réaliser la réaction d'oxydation de l'hydroxylamine sous l'action de MnO₂ dans le dichlorométhane à température ambiante (**Schéma 82**). Dans ce cas aussi, la réaction s'effectue facilement.

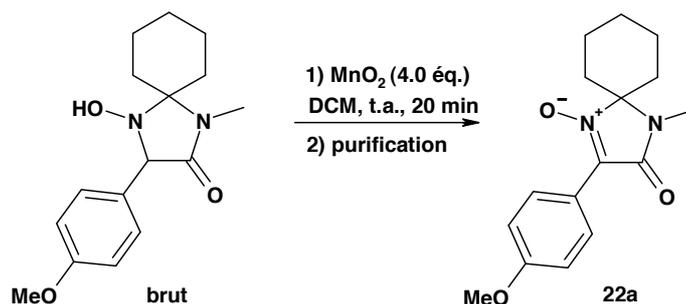


Schéma 82 : Obtention de la nitronne **22a** à partir du précurseur hydroxylamine

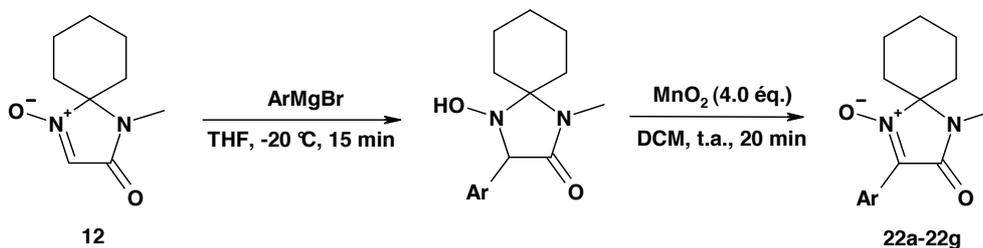
Dans un des essais d'addition de magnésien sur CYCNO, nous avons repéré un sous-produit interprété comme étant la nitronne de seconde génération, pouvant résulter de l'oxydation directe de l'alcoolate magnésien. Nous avons donc tenté d'oxyder l'hydroxylamine *in situ* en faisant buller de l'air dans le milieu réactionnel une fois la réaction d'addition nucléophile terminée et avant l'hydrolyse. Cette tentative n'a pas conduit à la transformation attendue. Nous avons effectué sur un autre essai une hydrolyse par une solution aqueuse d'eau oxygénée, toujours sans succès.

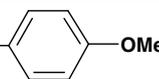
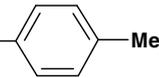
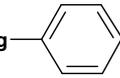
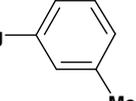
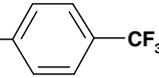
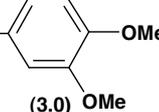
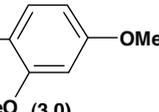
➤ *Préparation d'une première série de nitrones de seconde génération*

Nous avons ensuite additionné sur CYCNO différents halogénures d'arylmagnésium commerciaux ou préparés par insertion de magnésium à partir des bromures correspondants.* Nous avons essayé d'introduire des motifs variés sur le cycle, afin d'accéder à une première série de nitrones de seconde génération. Les conditions réactionnelles choisies sont celles issues de l'étude précédente ; en particulier et en

* Conditions : addition lente d'une solution du bromure correspondant dans le THF sur des copeaux de magnésium préalablement activés avec du 1,2-dibromoéthane (concentration théorique en organomagnésien : 1M).

l'absence de méthode de suivi efficace, le milieu réactionnel est hydrolysé au bout de 15 minutes. L'addition nucléophile, suivie de l'oxydation de l'hydroxylamine intermédiaire, a conduit aux nitrones **22a-22g** (Tableau 5) :



Entr\u00e9e	ArMgX (\u00e9q. =)	Rendement en nitron isol\u00e9 (%) ^a
1	BrMg-  -OMe (1.3)	89 ^b (22a)
2	BrMg-  -Me (1.3)	88 (22b)
3	ClMg-  (1.3)	90 (22c)
4	BrMg-  -Me (3.0)	20 ^c (22d)
5	BrMg-  -CF ₃ (3.0)	53 (22e)
6	BrMg-  -OMe (3.0)	65 (22f)
7	BrMg-  -OMe (3.0)	46 (22g)

^a Rendement exprim\u00e9 depuis CYCNO (2 \u00e9tapes)

^b NB : il s'agit d'une autre exp\u00e9rience que celle du Tableau 1, entr\u00e9e 4.

^c Probl\u00e8me au niveau de la purification.

Tableau 5 : Addition d'halog\u00e9nures d'arylmagn\u00e9sium sur CYCNO

Nous avons utilisé 1.3 éq. de réactif lorsqu'il s'agit d'organomagnésiens commerciaux (entrées 1 à 3). En revanche, lorsque le réactif n'est pas commercial, nous avons voulu voir s'il était possible de préparer des quantités minimales, dans l'éventualité de pouvoir à terme utiliser des halogénures aromatiques élaborés. Nous avons donc préparé les organométalliques à une échelle (5 mmol) connue pour être faible si on opère à partir de tournure de magnésium. Un dosage de l'halogénure d'arylmagnésium formé est nécessaire. Pour cela, nous avons utilisé la méthode de S. C. Watson and J. F. Eastham.¹⁴² Le réactif de Grignard est mis en présence d'une faible quantité d'orthophénantroline ou de bisquinoléine, ce qui forme un complexe de couleur rouge ; puis on ajoute progressivement une solution titrée d'un alcool (butan-2-ol ou *iso*-propanol) dans le toluène (ou le xylène). A l'équivalence, l'organomagnésien est complètement consommé par réaction avec l'alcool, ce qui se traduit par la disparition de la couleur rouge. Cependant le dosage de nombre de ces magnésiens a été rendu difficile par la coloration intrinsèque des réactifs de Grignard aromatiques. En conséquence, nous avons finalement choisi d'introduire 3 éq. de bromure d'arylmagnésium pour l'addition sur CYCNO, en considérant un titre de 0.5 M (entrées 4 à 7).

Dans aucune des différentes réactions d'addition nucléophile effectuées, on n'observe, dans le produit brut après hydrolyse et traitement extractif, de sous-produit (autre que des produits dérivés du magnésien). Les rendements mentionnés sont ceux obtenus après oxydation de l'hydroxylamine par MnO₂ et purification de la nitrone de seconde génération par chromatographie sur gel de silice.

Dans le cas des organomagnésiens commerciaux (entrées 1-3), nous n'avons jamais observé la présence de nitrone CYCNO résiduelle et les rendements sont très bons. En revanche, une quantité importante de CYCNO était visible sur le spectre RMN ¹H de l'hydroxylamine intermédiaire* dans le cas des magnésiens que nous avons préparés par insertion de magnésium (entrées 4-8), ce qui explique en partie les rendements obtenus en nitrone de seconde génération. Cela nous a montré qu'il serait nécessaire, dans la suite, de préparer des solutions de magnésiens aromatiques à part, à une échelle suffisante pour avoir de bons rendements.

Nous avons ainsi préparé sept nitrones de seconde génération présentant des motifs aromatiques variés. Cependant, la préparation d'organomagnésiens par insertion de magnésium ne permet pas d'accéder facilement à tout type de structure ; en particulier, la présence de groupements électroattracteurs réactifs (esters et nitriles par exemple) est

¹⁴² Watson, S. C. et Eastham, J. F. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *9*, 165-168.

* CYCNO/hydroxylamine – 12:88 à 30:70.

rédhibitoire (sauf utilisation de formes hautement réactives de magnésium¹⁴³). Depuis 1998 a été développée une préparation de réactifs organomagnésiens aromatiques par échange halogène-métal, qui a considérablement élargi l'éventail des groupements aromatiques possibles.¹⁴⁴ Nous avons donc utilisé cette méthode pour préparer d'autres organomagnésiens et étudier leur addition sur la nitroène CYCNO.

II.2. Addition d'halogénures d'arylmagnésium préparés par échange halogène-métal

➤ *Rappels bibliographiques*

L'échange halogène-métal est une technique ancienne de préparation de composés organométalliques. Les halogénures mis en jeu sont des iodures ou des bromures ; le métal peut être le magnésium,¹⁴⁵ le lithium,¹⁴⁶ le cuivre,¹⁴⁷ ou le zinc.¹⁴⁸ Cette procédure permet d'accéder à des organométalliques de type aryle, hétéroaryle, alcényle et alkyle.

Nous nous intéresserons ici à l'échange halogène-magnésium à partir d'halogénures aromatiques (**Schéma 83**). La réaction d'échange halogène-métal est rapide et s'effectue à basse température, permettant l'inertie des réactifs organométalliques vis-à-vis de nombreux groupements fonctionnels. Ainsi, on peut accéder à des composés polyfonctionnalisés comportant notamment des groupements acide carboxylique, ester, amine, amide, imine, nitrile, nitro, ou encore halogénure. La présence de groupements électroattracteurs sur l'halogénure aromatique facilite de plus la réaction d'échange.¹⁴⁹ Il s'agit donc d'une méthode complémentaire à celle qui utilise l'insertion de magnésium dans une liaison carbone-halogène.

¹⁴³ Exemple d'obtention du magnésien du 8-bromooctane-1-nitrile : Burns, T. P. et Rieke, R. D. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3674-3680.

¹⁴⁴ Revue : Knochel, P., Dohle, W., Gommermann, N., Kneisel, F. F., Kopp, F., Korn, T., Ssapountzis, I., Vu, V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4302-4320.

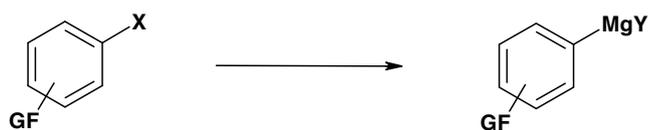
¹⁴⁵ Prévost, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1931**, *49*, 1372.

¹⁴⁶ (a) Wittig, G., Pockels, U., Dröge, H. *Ber Dtsch. Chem. Ges. A* **1938**, *71*, 1903. (b) Gilman, H., Langham, W., Jacoby, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 106-109. (c) Jones, R. G. Et Gilman, H. *Org. React.* **1951**, *6*, 339. (d) Parham, W. E. et Sayed, Y. A. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2051-2053.

¹⁴⁷ Kondo, Y., Matsudaira, T., Sato, J., Muraka, N., Sakamoto, T. *Ang. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 736-738.

¹⁴⁸ (a) Kneisel, F. F., Dochnahl, M., Knochel, P. *Ang. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1017-1021. (b) Kneisel, F. F., Leuser, H., Knochel, P. *Synthesis* **2005**, 2625-2629.

¹⁴⁹ (a) Delacroix, T., Béryllon, L., Cahiez, G., Knochel, P. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8108-8110. (b) Shi, L., Chu, Y., Knochel, P., Mayr, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 202-204. (c) Shi, L., Chu, Y., Knochel, P., Mayr, H., *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2760-2764. (d) Shi, L., Chu, Y., Knochel, P., Mayr, H. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3502-3505.

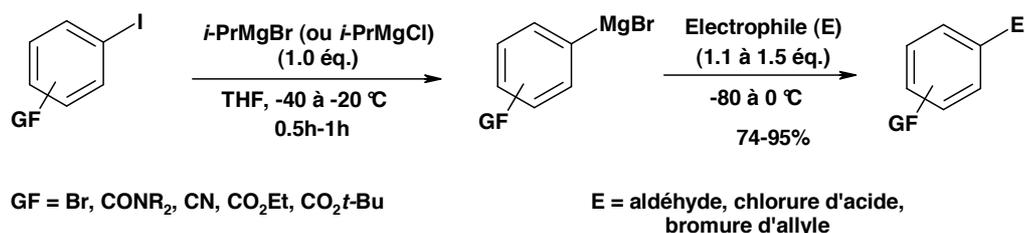


X = Br, I

GF = acide carboxylique, ester, amine, amide, imine, nitrile, nitro, halogénure...

Schéma 83 : Echange halogène-magnésium à partir d'halogénures aromatiques

Les composés organomagnésiens aromatiques fonctionnalisés ont été préparés pour la première fois par G. Cahiez et P. Knochel.¹⁵⁰ Les auteurs ont montré que la réaction d'échange iode-magnésium, à partir d'iodures aromatiques fonctionnalisés, est quantitative à basse température (-40 à -20 °C) dans le THF (**Schéma 84**). Un électrophile, généralement un aldéhyde, un chlorure d'acide ou un bromure d'allyle, est ensuite additionné, conduisant au produit d'addition avec de très bons rendements. Typiquement, les auteurs introduisent un léger excès de substrat électrophile, le rendement étant exprimé par rapport à l'iodure aromatique (**Schéma 84**).



GF = Br, CONR₂, CN, CO₂Et, CO₂*t*-Bu

E = aldéhyde, chlorure d'acide, bromure d'allyle

Schéma 84 : Echange iode-magnésium et addition nucléophile

La stabilité du réactif de Grignard ainsi préparé est diminuée¹⁵¹ par la présence de l'iodure d'*iso*-propyle formé pendant la réaction d'échange ; une réaction entre les deux espèces peut en effet conduire à l'élimination d'acide iodhydrique (**Schéma 85**). Ce type d'organomagnésien ne peut être conservé.

¹⁵⁰ Boymond, L., Rottländer, M., Cahiez, G., Knochel, P. *Ang. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1701-1703.

¹⁵¹ (a) Tang, W. J., Sarvestani, M., Wei, X. D., Nummy, L. J., Patel, N., Narayanan, B., Byrne, D., Lee, H., Yee, N. K., Senanayake, C. H. *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 1426-1430. (b) Reeves, J. T., Sarvestani, M., Song, J. J., Tan, Z., Nummy, L. J., Lee, H., Yee, N. K., Senanayake, C. H. *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 1258-1262.

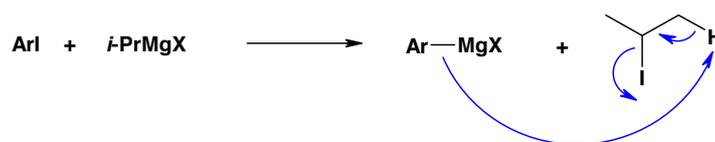


Schéma 85 : Réaction secondaire entre le réactif de Grignard et l'iodure d'*iso*-propyle

L'échange brome-magnésium est plus lent que l'échange iode-magnésium, ce qui implique de travailler à plus haute température, d'où une tolérance fonctionnelle moins grande. Néanmoins, en présence de LiCl, P. Knochel¹⁵² a montré qu'il devient possible d'effectuer la réaction d'échange à partir de bromures aromatiques comportant les mêmes fonctionnalités que celles tolérées durant l'échange iode-magnésium (**Schéma 86**).

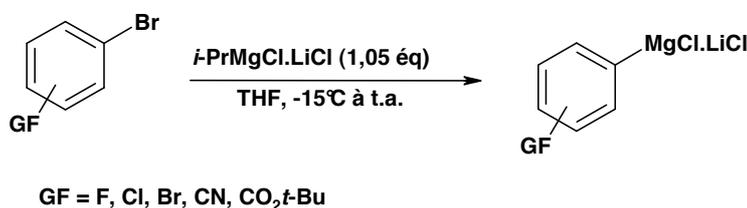


Schéma 86 : Echange brome-magnésium en présence de LiCl

L'auteur suppose que l'addition de LiCl rompt les agrégats polymériques d'*i*-PrMgCl, produisant un complexe réactif possédant un caractère magnésiate ($[i\text{-PrMgCl}_2]^- \text{Li}^+$), responsable de l'augmentation de la réactivité observée (**Schéma 87**).

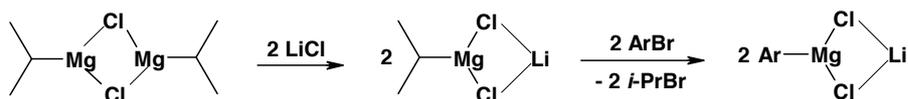


Schéma 87 : Réaction d'échange Br/Mg en présence de LiCl

En 2006, l'équipe de X.-j. Wang¹⁵³ a effectué la réaction d'échange iode-magnésium à température ambiante. Pour ce faire, les auteurs ont employé le bis[2-(*N,N*-diméthylamino)éthyl]éther pour complexer l'organomagnésien formé au cours de l'échange, afin d'abaisser sa réactivité vis-à-vis des groupements fonctionnels présents sur le substrat (**Schéma 88**). L'application des réactifs de Grignard ainsi formés a été limitée à

¹⁵² (a) Krasovskiy, A. et Knochel, P. *Ang. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3333-3336. (b) Krasovskiy, A., Straub, F., Knochel, P. *Ang. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 159-162.

¹⁵³ (a) Wang, X.-j., Zhang, L., Sun, X., Xu, Y., Krishnamurthy, D., Senanayake, C. H. *Org. Lett.* **2006**, *7*, 5593-5595. (b) Wang, X.-j., Sun, X., Zhang, L., Xu, Y., Krishnamurthy, D., Senanayake, C. H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 305-307.

leur addition sur le triméthylborate, ajouté au milieu réactionnel à la fin de la réaction d'échange.

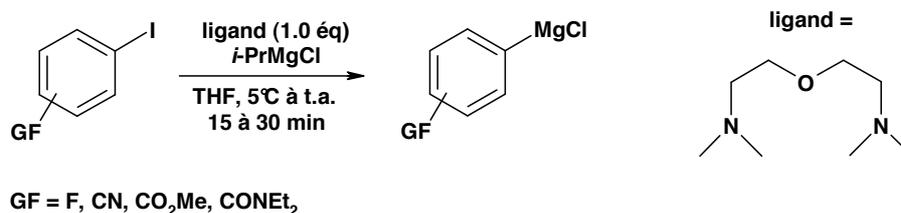


Schéma 88 : Echange iode-magnésium à température ambiante

➤ *Mise au point des conditions réactionnelles*

Nous avons réalisé la réaction d'échange halogène-magnésium uniquement à partir d'iodures aromatiques. La mise au point des conditions réactionnelles d'échange et d'addition sur CYCNO a été réalisée sur le 4-iodobenzoate de méthyle. Nous avons choisi ce substrat car il est connu pour posséder une bonne réactivité lors de la réaction d'échange et réagir facilement à -20°C avec des aldéhydes.¹⁴⁴ La séquence échange-addition a été réalisée sur la base d'une quantité de nitronne de départ de 0.5 à 0.8 mmol. Notre problématique était de consommer totalement la nitronne et d'avoir un bon rendement par rapport à celle-ci.

La réaction d'échange peut être suivie par chromatographie en phase gazeuse. L'hydrolyse d'un échantillon du milieu réactionnel provoque la transformation quantitative d' ArMgCl en ArH , détectable, tout comme ArI , par cette technique d'analyse. En introduisant un étalon interne dans le milieu (ici le décane), on peut donc connaître la quantité d'halogénure d'arylmagnésium formé et la conversion de l'iodure de départ. L'iodolyse d'un autre échantillon permet de s'assurer que le composé ArH détecté ne provient pas (même en partie) de la protolyse de l'organomagnésien dans le milieu (par réaction avec le 2-iodopropane ou avec des contaminants protiques).

La réaction d'échange sur le 4-iodobenzoate de méthyle et le 4-iodobenzoate d'éthyle a été décrite par P. Knochel.¹⁵⁴ Sur une solution d'iodure refroidie à -20°C est ajouté $i\text{-PrMgBr}$ ou $i\text{-PrMgCl}$ (1,1 équ.) ; la réaction d'échange dure 30 minutes et est suivie de l'addition d'un électrophile à -20°C . Nous avons utilisé le mode opératoire plus précisément décrit par G. Cahiez et C. Duplais.¹⁵⁵ La solution d'iodure (1.0 équ.) est

¹⁵⁴ (a) Jensen, A. E., Dohle, W., Sapountzis, I., Lindsay, D. M., Vu, V.A., Knochel P. *Synthesis* **2002**, 565-569. (b) Sapountzis, I. et Knochel, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 9390-9391.

¹⁵⁵ Christophe Duplais, Thèse de Doctorat de l'Université de Cergy-Pontoise, **2008**.

refroidie à $-30\text{ }^{\circ}\text{C}^{\dagger}$ avant addition de la solution d'*i*-PrMgCl (1.1 éq). Puis, le milieu est laissé à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}^{\dagger}$ pendant 20 minutes, durée au bout de laquelle une analyse par chromatographie en phase gazeuse montre que l'échange iode-magnésium est total (**Schéma 89**).

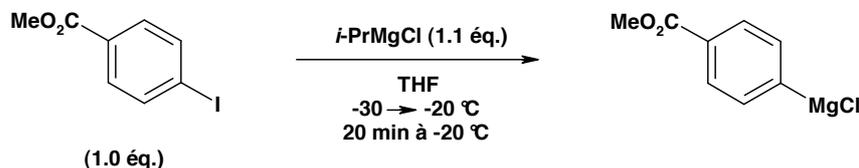


Schéma 89 : Echange iode-magnésium à partir du 4-iodobenzoate de méthyle

Nous avons par ailleurs vérifié qu'il est possible d'utiliser indifféremment *i*-PrMgBr et *i*-PrMgCl, qui ne montrent pas de différence de réactivité.

En ce qui concerne la phase d'addition nucléophile sur CYCNO, comme décrit dans la littérature, c'est l'électrophile qui est additionné à l'organomagnésien formé, et comme précédemment, la réaction est conduite à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ et l'hydrolyse est effectuée sous l'action d'une solution saturée en NH_4Cl non refroidie, mais ajoutée au milieu alors que celui-ci est toujours à la température de la réaction.

Lorsque nous n'avons utilisé qu'un léger excès d'*i*-PrMgCl (1.4 éq.) et d'iodure par rapport à CYCNO (**Schéma 90**), les contrôles CCM ne montraient quasiment plus d'évolution dès 15 minutes.* Il s'est avéré que, même après 75 minutes de réaction, une large partie de CYCNO n'était pas consommée : des proportions CYCNO/hydroxylamine de 64:36 ont été déterminées sur le spectre RMN ^1H de l'hydroxylamine brute. On peut supposer que la nitrone est peu réactive vis-à-vis de l'organomagnésien et que ce dernier se dégrade dans le milieu réactionnel,‡ par réaction avec l'iodure d'*iso*-propyle comme présenté précédemment. Une solution serait alors d'augmenter la quantité d'organomagnésien dans le milieu et de réduire la durée de contact entre les espèces.

Par ailleurs, dans ces conditions réactionnelles initiales, nous avons observé une très faible quantité (< 5%) d'un sous produit que nous avons par la suite identifié** comme étant une imine (**Schéma 90**).

En introduisant 2 éq. de réactifs par rapport à la nitrone, la conversion était apparemment meilleure après 15 minutes de réaction mais il s'est formé plus d'imine

[†] Température interne.

* Les informations obtenues lors des CCM d'aliquotes hydrolysées restent cependant sujettes à caution.

‡ La présence de benzoate de méthyle est en tout cas visible dans le produit brut.

** On repère sur les spectres RMN ^1H et ^{13}C les mêmes pics caractéristiques que ceux observés sur l'imine isolée à partir du 4-iodobenzonitrile (voir partie expérimentale).

(Schéma 93). Cette formation d'imine sera discutée en détail au chapitre V. A ce stade, nous avons décidé de retenir ces conditions, qui apparaissaient comme le meilleur compromis entre conversion et formation de produit secondaire. De plus, l'hydroxylamine étant un composé fragile, nous avons opté pour une hydrolyse en milieu neutre par une solution aqueuse saturée en NaCl non refroidie, mais ajoutée au milieu alors que celui-ci est toujours à la température de la réaction.

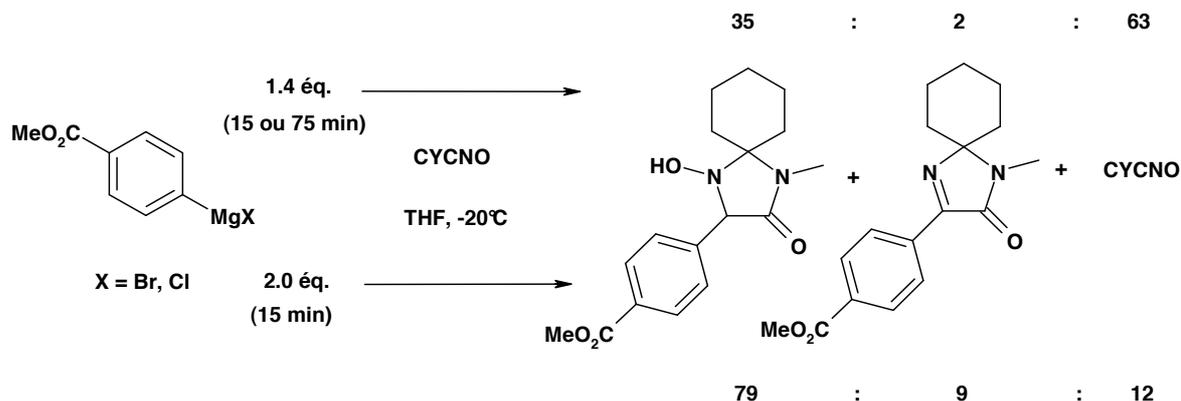
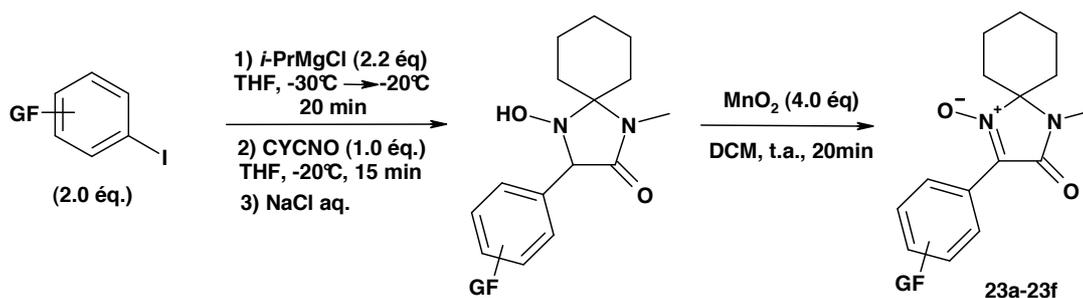


Schéma 90 : Addition nucléophile sur CYCNO

➤ Préparation d'une deuxième série de nitrones de seconde génération

La réaction a ensuite été appliquée à divers iodures aromatiques, pour conduire aux nitrones **23a-23f** (Tableau 6).



Entrée	ArI	CYCNO/hydroxylamine/ imine ^a	Rendement en nitronne isolée (%) ^b
1		12/79/9	57 (23a)
2		25/66/9	40 (23b)
3		1/95/4	82 (23c)
4		8/92/0	79 (23d)
5		0/100/0	81 (23e)
6		8/92/0	72 (23f)

^a Proportions calculées sur la base du spectre RMN ¹H de l'hydroxylamine brute.

^b Rendement exprimé depuis CYCNO (2 étapes)

Tableau 6 : Obtention des nitrones de seconde génération par échange iode-magnésium

Les rendements en nitronne de seconde génération sont exprimés sur 2 étapes depuis CYCNO. La purification du composé final a été effectuée par chromatographie sur gel de silice, à laquelle s'est parfois ajoutée une recristallisation, seul moyen de séparer l'imine éventuellement formée au cours de la première étape (entrées 1 et 2). Pour les deux

nitrones concernées, le rendement est donc encore plus faible (cas de **23a** : 70%, dont 10% d'imine, après chromatographie, et 57% après recristallisation ; cas de **23b** : 53%, dont 12% d'imine, après chromatographie, et 40% après recristallisation).

Nous pouvons remarquer que la formation d'imine se produit essentiellement dans le cas d'halogénures d'arylmagnésium substitués par un groupement électroattracteur par effet mésomère (entrées 1 et 2). On peut invoquer en particulier la plus forte acidité du proton en α de l'azote sur le produit d'addition, le carbanion correspondant étant fortement stabilisé par résonance.

En outre, on peut noter que les substrats polyhalogénés échangent un seul halogène, sélectivement (entrées 3, 4 et 5). Après la première magnésiation, la densité électronique du cycle aromatique augmente, de telle sorte que le second échange est infiniment ralenti.¹⁴⁴ En outre, rappelons que l'échange iode-magnésium est plus rapide que l'échange brome-magnésium, d'où la chimiosélectivité observée dans le cas du 1-bromo-4-iodobenzène (entrée 3).

➤ *Cas d'un aromatique substitué par un groupement nitro*

Nous avons testé l'échange iode-magnésium à partir du 2-iodonitrobenzène, (**Schéma 91**).¹⁵⁶ P. Knochel rapporte que les composés de ce type peuvent subir une réaction d'échange à condition d'utiliser PhMgCl au lieu d'*i*-PrMgCl ; ce dernier est trop réactif et réagit avec le groupement nitro. De plus, l'auteur mentionne que dans le cas des substrats *o*-iodonitrobenzène, l'échange iode-magnésium est facilité par une chélation de l'atome de magnésium par le groupe nitro. En revanche, il note que dans le cas où la fonctionnalité nitro est en position *mé*ta ou *para* sur le cycle aromatique, il y a addition de PhMgCl sur celle-ci.

P. Knochel effectue la réaction d'échange à partir du 2-iodonitrobenzène à -40 °C en 5 minutes, puis additionne un aldéhyde ou un bromure d'allyle comme électrophile (1.2 éq.). L'addition nucléophile dure 30 minutes dans le cas du benzaldéhyde et est menée à -40 °C dans chaque cas. Elle conduit au produit correspondant avec des rendements compris entre 64 et 94%.

Nous avons reproduit ces conditions d'échange en conservant les mêmes paramètres de temps et température, préconisés en raison de la forte électrophilie de la fonctionnalité nitro. Après ajout de CYCNO à -40 °C et agitation à cette température pendant 1 h, aucun adduit n'est observé (**Schéma 91**). L'analyse du spectre RMN ¹H nous a montré que le 2-iodonitrobenzène n'est plus présent, donc que l'échange a été complet. En revanche, le produit d'hydrolyse correspondant (nitrobenzène) a été détecté. Nous

¹⁵⁶ Sapountzis, I. et Knochel, P. *Ang. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1610-1611.

pouvons donc penser que l'halogénure d'arylmagnésium n'est pas suffisamment réactif pour produire la réaction d'addition nucléophile sur CYCNO. Il s'agit en effet d'un réactif de Grignard fortement désactivé par la présence du groupement électroattracteur nitro.

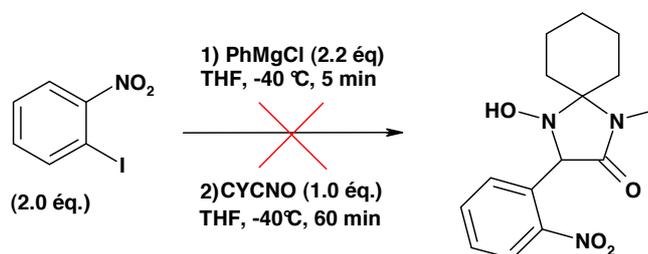


Schéma 91 : Essai de réaction à partir du 2-iodonitrobenzène

➤ *Résultat à partir d'un iodure hétéroaromatique*

L'introduction d'un groupement hétéroaromatique sur CYCNO nous permettrait d'accéder à des structures dont il serait intéressant de comparer le potentiel de piégeage de radicaux libres avec celui des nitrones de seconde génération comportant un simple groupement aromatique. Il existe dans la littérature¹⁵⁷ des exemples de nitrones possédant un groupe hétéroaromatique sur l'atome C_{nit} et présentant des capacités de piégeage intéressantes.

Parmi les iodures hétéroaromatiques dont l'échange iode-magnésium est rapporté se trouve la 2-chloro-4-iodopyridine. Il s'agit d'un composé hétérocyclique simple, disponible commercialement et réactif car pauvre en électrons. P. Knochel¹⁵⁸ décrit l'échange à partir de cet iodure à -40 °C pendant 30 minutes. Puis il introduit un aldéhyde et obtient l'alcool attendu avec un rendement > 80%.

Nous avons mis en œuvre cette réaction d'échange, puis mis l'organomagnésien hétéroaromatique formé en présence de CYCNO à -20 °C pendant 15 min, selon les conditions mises au point lors de l'étude présentée précédemment (**Schéma 92**). Dans ces conditions, l'analyse du brut réactionnel par RMN 1H a montré que la conversion était incomplète et que nous avons obtenu un mélange constitué de 75% d'hydroxylamine attendue et de 25% d'imine correspondante (**Schéma 92**). De plus, la présence d'iodure aromatique indique que l'échange iode-magnésium n'a pas été total. En revanche, nous n'avons pas détecté le produit d'hydrolyse (2-chloropyridine) de l'halogénure

¹⁵⁷ Dhainaut, A., Tizot, A., Raimbaud, E., Lockhart, B., Lestage, P., Goldstein, S. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2165-2175.

¹⁵⁸ (a) Bérillon, L., Leprêtre, A., Turck, N., Plé, G., Quéguiner, G., Cahiez, G., Knochel, P. *Synlett* **1998**, 1359-1361. (b) Abarbi, M., Dehmel, F., Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7449-7453. (c) Abarbi, M., Thibonnet, J., Bérillon, L., Dehmel, F., Röttlander, M., Knochel, P. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4618-4634.

d'hétéroarylmagnésium formé. Lorsque la phase d'addition nucléophile a été menée à plus basse température (-40 °C) pendant la même durée, nous avons obtenu 35% d'imine et récupéré davantage de nitrone CYCNO non consommée (21% par rapport à la quantité engagée).

Après oxydation du brut réactionnel obtenu lors du premier essai et purification par chromatographie, la nitrone désirée **24** a été obtenue avec un rendement de 27% depuis CYCNO (Schéma 92). Nous pouvons noter qu'il s'agit du premier cas où nous parvenons à séparer la nitrone de l'imine par cette technique de purification. La masse d'hydroxylamine brute est inférieure à celle attendue, montrant que des pertes ont eu lieu pendant la première étape d'addition.

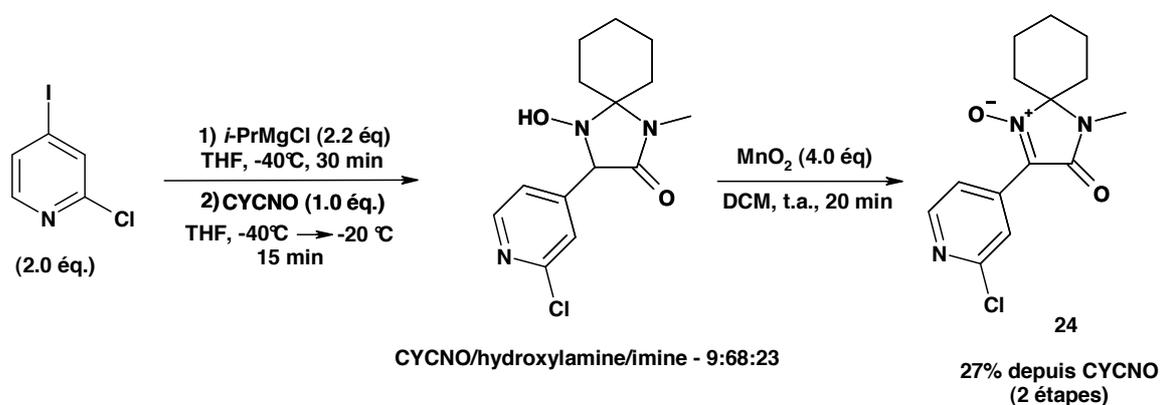


Schéma 92 : Réaction à partir de la 2-chloro-4-iodopyridine

II.3. Addition d'indoles

La réactivité des indoles sur les nitrones est une thématique de recherche développée au laboratoire par l'équipe de J.-N. Denis.¹⁵⁹ L'addition de l'indole est réalisée en présence d'HCl anhydre pour fournir la 3-indolyhydroxylamine correspondante. L'HCl anhydre est généré *in situ* préalablement à l'ajout des réactifs, par réaction entre le chlorure d'acétyle et le méthanol anhydre à 0 °C.

Nous avons ainsi réalisé l'addition de l'indole et du 5-iodoindole sur CYCNO, et après oxydation de l'hydroxylamine obtenue sous l'action de MnO₂ et purification par chromatographie sur gel de silice, nous avons obtenu respectivement les nitrones **25a** et **25b** avec de bons rendements (Schéma 93).

¹⁵⁹ Chalaye-Mauger, H., Denis, J.-N., Averbuch-Pouchot, M.-T., Vallée, Y. *Tetrahedron* **2000**, 56, 791-804.

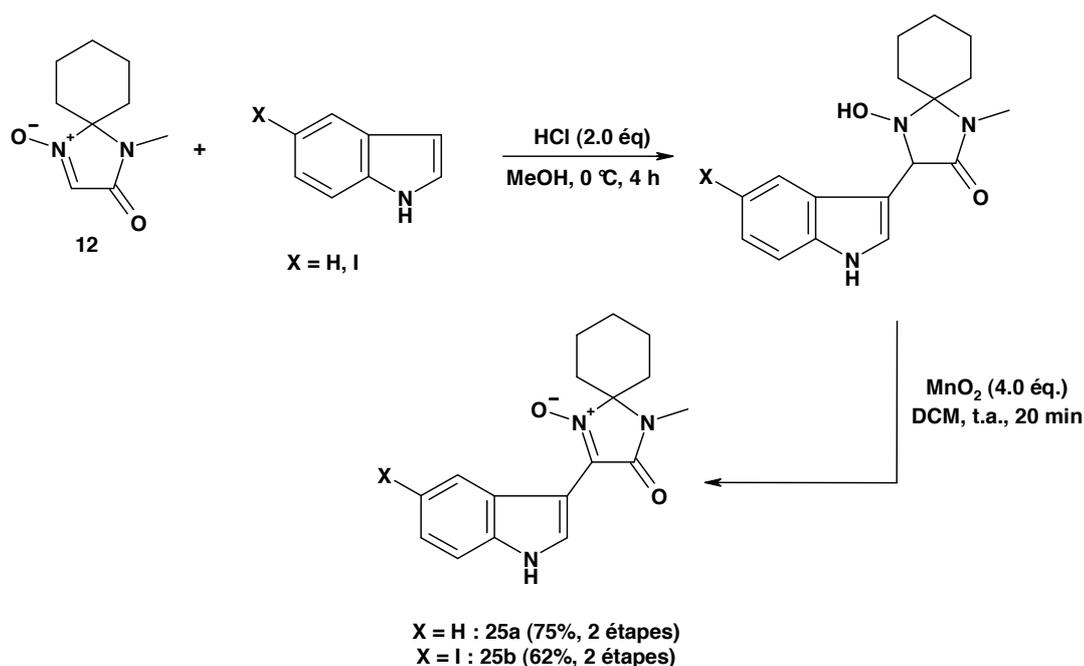


Schéma 93 : Addition d'indoles sur CYCNO

II.4. Accès à des nitrones de seconde génération plus élaborées

Les nitrones de seconde génération **23c**, **23d** et **23e** sont particulièrement intéressantes puisque la présence de l'halogénure permet des transformations synthétiques ultérieures. Nous avons souhaité les utiliser pour ouvrir un accès à des composés plus élaborés pouvant comporter d'autres fonctionnalités que celles introduites jusqu'à présent. Ceci pourrait permettre de faire varier finement les propriétés de ces nitrones et d'accéder à des structures α -alkyl, α -arylglycines complexes. Par ailleurs, un sujet de recherche sur la borylation est développé au laboratoire, nous pouvons donc en exploiter les avancées.

Nous avons considéré deux voies de synthèse (**Schéma 94**). La voie A envisage un couplage de Suzuki entre la nitronne de seconde génération et un ester boronique fonctionnalisé. La voie B consiste à réaliser une borylation de Miyaura sur la nitronne de seconde génération, puis à effectuer un couplage de Suzuki avec différents halogénures aromatiques fonctionnalisés.

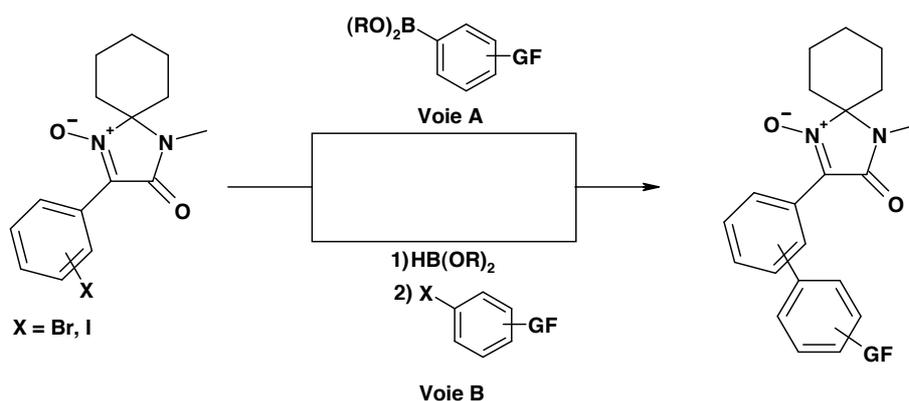


Schéma 94 : Voies d'accès à des nitrones de seconde génération plus élaborées

La voie A est *a priori* la plus simple à mettre en œuvre. Cependant, il existe une plus grande variété d'halogénures aromatiques fonctionnalisés que d'esters boroniques fonctionnalisés. Donc, la voie B permettrait une plus grande diversification fonctionnelle des groupements présents sur le noyau aromatique introduit. Mais la question qui se pose pour mettre en œuvre la voie B est de savoir si on peut boryler un iodure aromatique fonctionnalisé par une nitrone et un amide.

➤ *Voie A*

La voie A a été mise en œuvre à partir d'un ester boronique particulier **26**, préparé à partir de méthylpentanediolborane (MPBH) selon une méthodologie développée au laboratoire.¹⁶⁰ Les nitrones **23c**, **23d** et **23e** ont subi le couplage de Suzuki en présence de PdCl₂(PPh₃)₂ comme catalyseur (6% mol.) et d'une solution aqueuse de Na₂CO₃ comme base. Après 16 h au reflux d'un mélange* EtOH/toluène - 3:7 (72 °C, température interne), les composés de couplage **27a** et **27b**, ont été obtenus avec de très bons rendements (**Schéma 95**).

¹⁶⁰ PraveenGanesh, N. et Chavant P. Y. *Eur. Org. Chem.* **2008**, 27, 4690-4696.

* L'éthanol a été ajouté afin de rendre le milieu plus homogène.

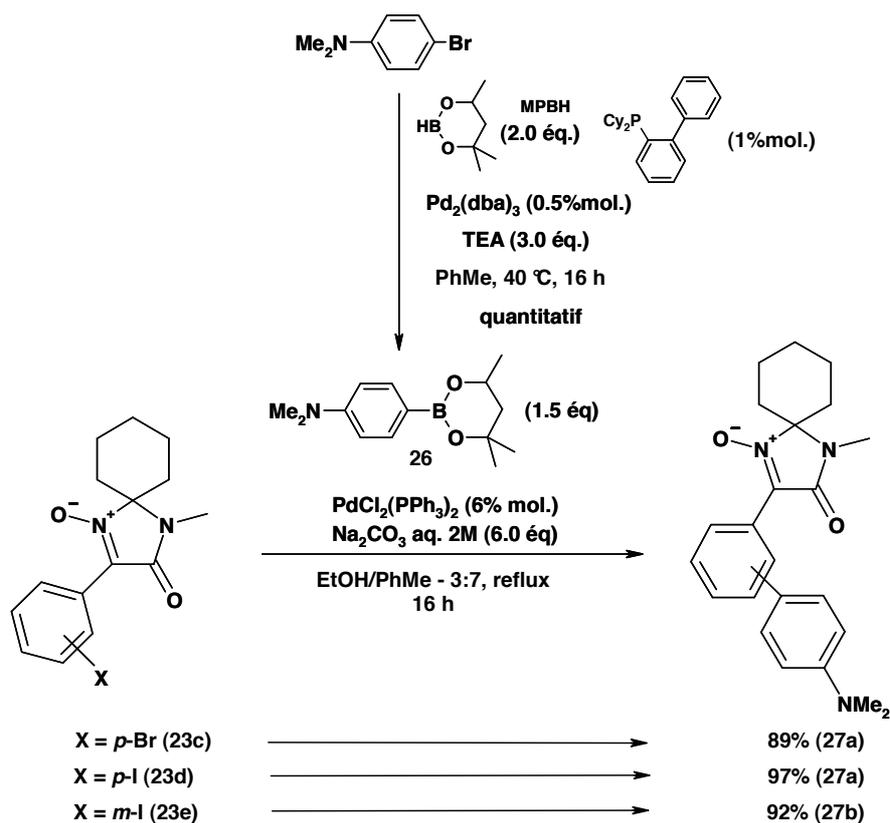


Schéma 95 : Mise en œuvre de la voie A

Ce couplage de Suzuki semble donc parfaitement compatible avec un groupement nitronne porté par l'halogénure d'aryle. Ces trois réactions sont à notre connaissance le premier exemple d'un tel couplage.

➤ Voie B

La voie B a été testée à partir de la nitronne **23e**. Celle-ci a été mise en réaction en présence de MPBH, dans des conditions de borylation similaires à celles utilisées pour la préparation de **26** (Schéma 96). Mais après 16 h de réaction à 60 °C, nous avons obtenu un mélange contenant principalement le substrat inchangé, et le produit issu de la réduction de la liaison C-I du substrat. Ce dernier a été identifié par comparaison avec le spectre RMN ^1H de la nitronne **22c** (Ar = Ph). Nous avons également récupéré MPBOH, résultant de l'hydrolyse de MPBH au traitement.

Il a été montré depuis ce travail que des substrats fortement électroattracteurs sur le noyau aromatique (ici une nitrone) favorisent la réduction du substrat par rapport à la borylation.¹⁶¹

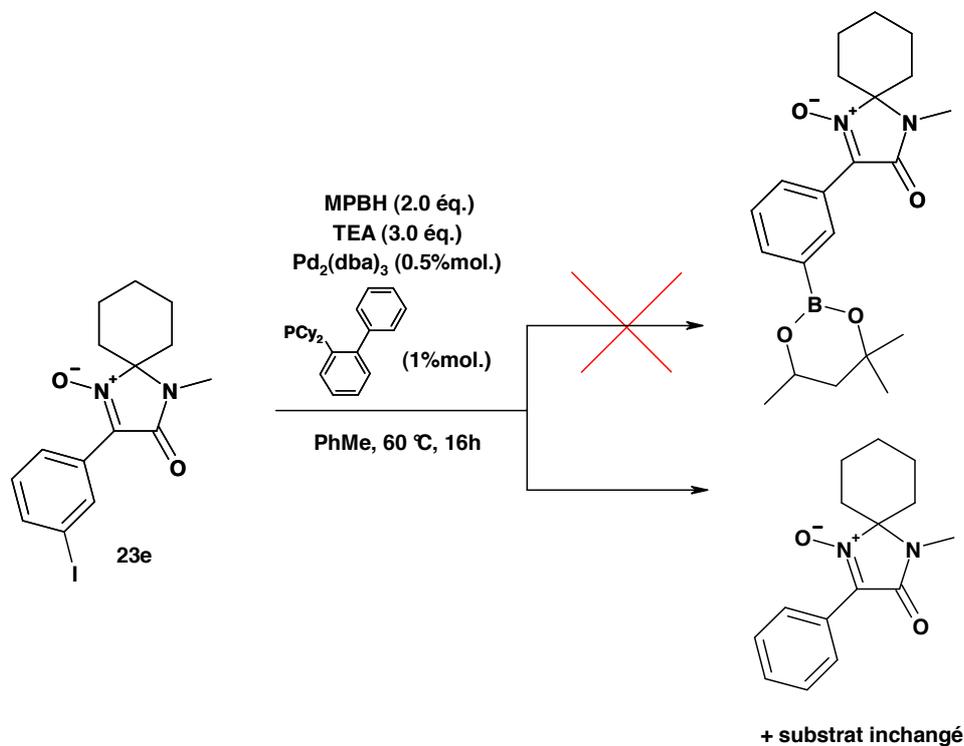


Schéma 96 : Tentative de borylation de **23e**

➤ *Voie alternative*

L'échec rencontré lors de la mise en œuvre de la voie B nous a conduits à concevoir une autre stratégie pour la préparation de nitrones dont le noyau aromatique est borylé. Celle-ci débute à partir de CYCNO, qui subirait l'addition nucléophile d'un ester arylboronique magnésié. L'hydroxylamine ainsi formée pourrait être réoxydée pour fournir une nitrone, engagée dans un couplage de Suzuki avec divers halogénures aromatiques fonctionnalisés (**Schéma 97**).

¹⁶¹ PraveenGanesh, N., Demory, E., Gamon, C., Blandin, V., Chavant, P. Y. *Synlett*, DOI : 10.1055/s-0030-1258059.

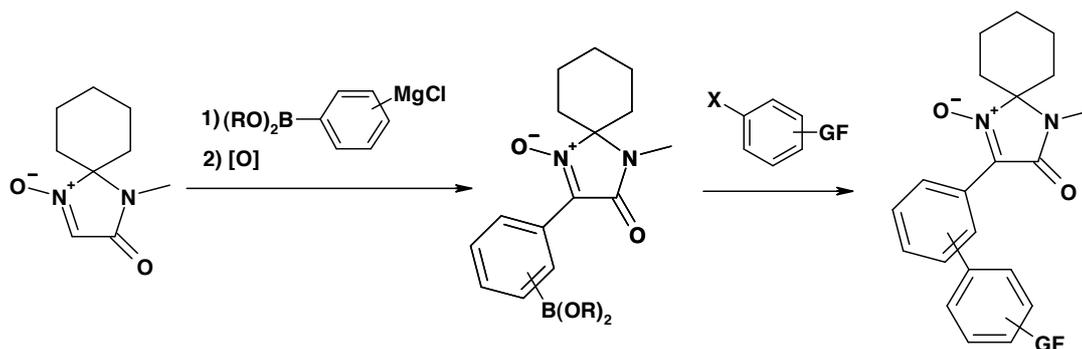


Schéma 97 : Voie alternative

Nous nous sommes d'abord intéressés à la préparation du réactif aromatique bimétallique. Dans un premier temps, le 1,4-diiodobenzène a subi un échange iode-magnésium comme décrit précédemment. Puis l'halogénure d'arylmagnésium ainsi généré a été mis en présence du dioxaborolane MPBO*i*Pr **28**. Il en a résulté la formation de l'ester boronique iodoarylique **29**, obtenu avec un rendement de 71% (Schéma 98).

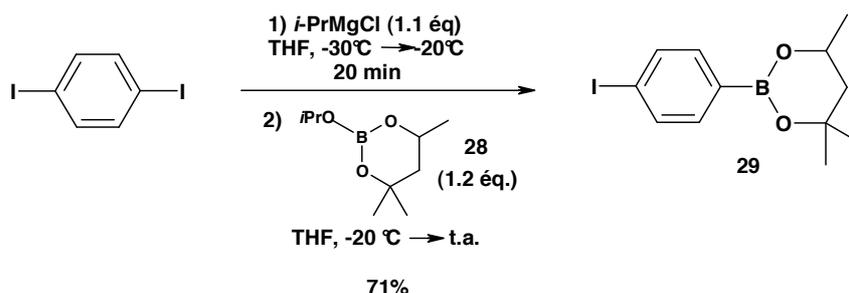


Schéma 98 : Préparation de l'ester boronique iodoarylique **29**

L'intermédiaire **29** a ensuite été engagé dans une réaction d'échange iode-magnésium à -78°C en présence du complexe $i\text{-PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ dans le THF. Nous avons utilisé les conditions décrites par P. Knochel,¹⁶² qui prépare ainsi des esters boroniques aromatiques magnésiés non fonctionnalisés, tels celui que nous ciblons.

Cependant, dans ces conditions, un suivi réactionnel par chromatographie en phase gazeuse a montré que l'échange attendu n'a pas lieu. La réaction a alors été reproduite à -40°C et en l'absence de LiCl , sans plus de succès. Même lorsque la température du milieu réactionnel a été laissée remonter jusqu'à 0°C , la réaction ne s'est pas produite (Schéma 99). Il faut alors admettre que les esters boroniques de pinacol utilisés par Knochel ont une réactivité différente de celles des esters d'hexylèneglycol.

¹⁶² Baron, O. et Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3133-3135.

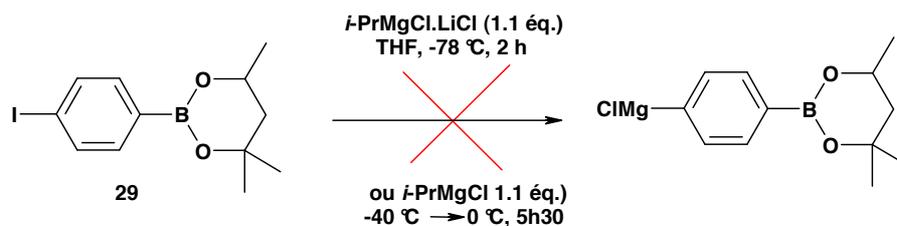


Schéma 99 : Essai d'échange iode-magnésium à partir de **29**

Une autre possibilité pour obtenir une nitrone dont le noyau aromatique est borylé serait de réaliser un échange iode-magnésium sur une iodoaryl-nitronne comme **23d** ou **23e** puis de piéger l'organomagnésien formé par le dioxaborolane MPBO*i*-Pr. La réaction d'échange serait facilitée par la présence du groupement nitronne électroattracteur.¹⁶³

Conclusion

Cette première partie du travail nous a permis de démontrer la faisabilité de l'addition nucléophile de divers organomagnésiens aromatiques (et hétéroaromatiques) sur une *N*-oxy-imidazolidinone et de vérifier que l'hydroxylamine formée était purifiable par chromatographie sur gel de silice. Nous avons déterminé des conditions pour l'addition d'organomagnésiens préparés par insertion de magnésium et par échange iode-magnésium. Dans ce dernier cas, la méthode s'est généralement avérée très efficace.

Nous avons cependant constaté un certain nombre de difficultés. D'une part, le suivi des réactions est peu envisageable et le manque d'informations sur le devenir des espèces rend délicate l'interprétation des résultats. D'autre part, on constate dans certains cas la formation d'imine à partir de l'adduit hydroxylamine.

Cette dégradation en imine serait notamment fonction du substituant présent sur le cycle benzénique et sera discutée plus en détails dans le chapitre suivant. Néanmoins, ce sous-produit imine pourrait être intéressant en soi. En effet, des imines de type imidazolidinone comportant un groupement aromatique conjugué avec la fonction imine sont décrites dans la littérature pour leurs propriétés biologiques. Ces composés sont des inhibiteurs de transporteurs de glycine utilisables dans le traitement des psychoses ; ils sont synthétisés en trois étapes à partir d'arylglycines ou en quatre étapes *via* un intermédiaire 2-oxo-thionamide.¹⁶⁴

Les hydroxylamines intermédiaires peuvent être oxydées en nitrones de seconde génération, facilement et sans purification préalable. Afin de diversifier le squelette des

¹⁶³ Emilien Demory, Thèse de Doctorat de l'Université Joseph Fourier, Grenoble, en cours.

¹⁶⁴ Coulton, S., Marshall, H., Nash, D. J., Porter, R. A. *WO 2007104775 A1*, **2007**.

nitrones de seconde génération disponibles, nous avons réalisé de nouveaux couplages de Suzuki, à partir des halogénoaryl-nitrones obtenues. Nous avons également fait appel à l'addition d'indoles sur CYCNO pour obtenir des nitrones portant un tel motif.

Au total, dix-huit nitrones de seconde génération ont ainsi été synthétisées, comportant un noyau aromatique ou hétéroaromatique diversement substitué (halogénures, alkyle, ester, nitrile, alkoxy, aniline).

Par ailleurs, nous avons souhaité commencer à défricher le champ des applications des nitrones de seconde génération. Des résultats préliminaires ont été obtenus quant à leur capacité antioxydante, leur capacité à piéger des radicaux libres (étude RPE) et leur efficacité en polymérisation radicalaire contrôlée (CRP). Ceux-ci sont présentés en annexes. Notons déjà que nous sommes parvenus en peu d'étapes à des molécules présentant des propriétés à approfondir. Ainsi, **27a** dont le noyau aromatique comporte un groupement diméthylaniline en position *para* présente des propriétés de fluorescence, ce qui n'est pas le cas de son analogue **27b** pour lequel ce même groupe est en position *mé*ta (Figure 26).

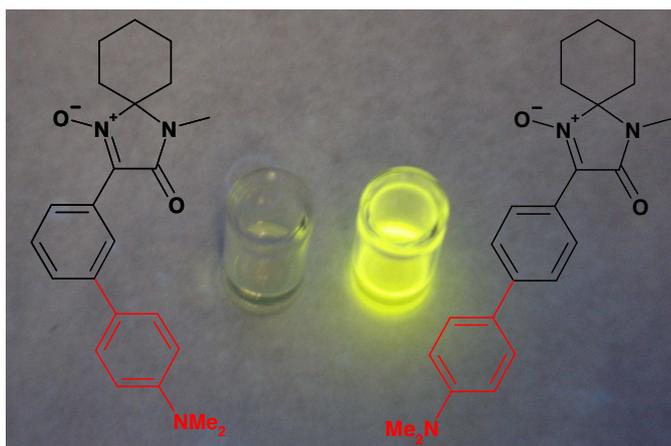


Figure 26 : **27b** (à gauche) et **27a** (à droite) en solution dans le dichlorométhane (1mg/mL), vues sous lampe UV (365 nm)

CHAPITRE V

Synthèse d'arylglycines

Chapitre V. Synthèse d'arylglycines

I. Intérêt des arylglycines

Les acides α -aminés sont une des cinq familles de produits naturels les plus importantes et sont des molécules essentielles dans plusieurs domaines scientifiques.¹⁶⁵ En particulier, les arylglycines constituent une classe d'acides aminés non protéinogéniques intéressante puisqu'elles sont présentes dans de nombreux médicaments et produits naturels, notamment les antibiotiques de type glycopeptides.¹⁶⁶ L'un d'entre eux est la vancomycine, premier antibiotique glycopeptidique, découvert en 1956¹⁶⁷ et dont la structure est un heptapeptide comprenant trois motifs acides aminés de type arylglycine (**Figure 27**).

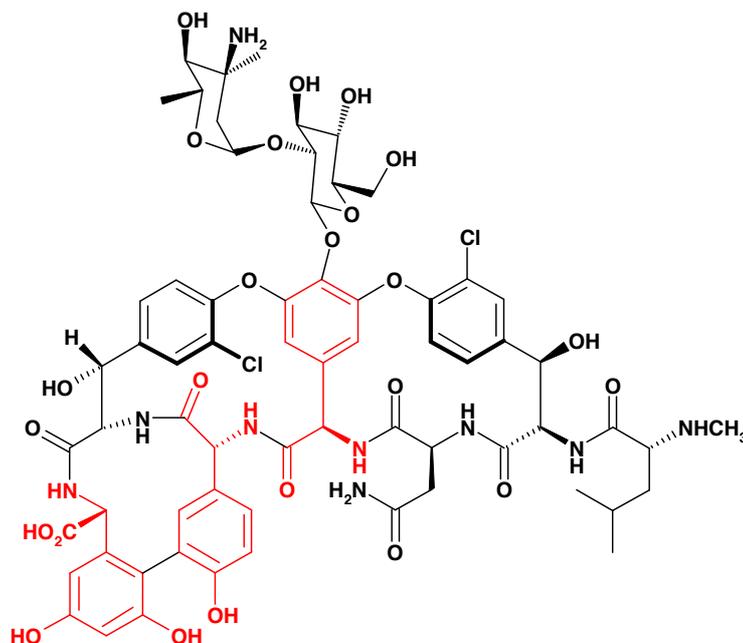


Figure 27 : Vancomycine

On rencontre également les arylglycines dans des antibiotiques de type β -lactame, par exemple les pénicillines, céphalosporines et nocardines (**Figure 28**).¹⁶⁸ Les céphalosporines et penicillines semisynthétiques comportent une (D)-arylglycine non

¹⁶⁵ Najera, C. et Sansano, J. M. *Chem Rev.* **2007**, *107*, 4584-4671.

¹⁶⁶ Hirner, S., Panknin, O., Edefuhr, M., Somfai, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1907-1909.

¹⁶⁷ Mc Cormick, M. H., Stark, W. M., Pittenger, G. H., Pittenger, R. C., Mc Guire, G. M. *Antibiot. Annu.* **1955-1956**, 606.

¹⁶⁸ Towensend, C. A. et Brown, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 913-918.

naturelle sur la chaîne latérale du β -lactame, ce qui permet de faciliter l'absorption orale de ces molécules. Parmi ces deux familles de composés, on peut citer les antibiotiques céphalexine,¹⁶⁹ céfadroxile et amoxicilline¹⁷⁰ (Figure 29).

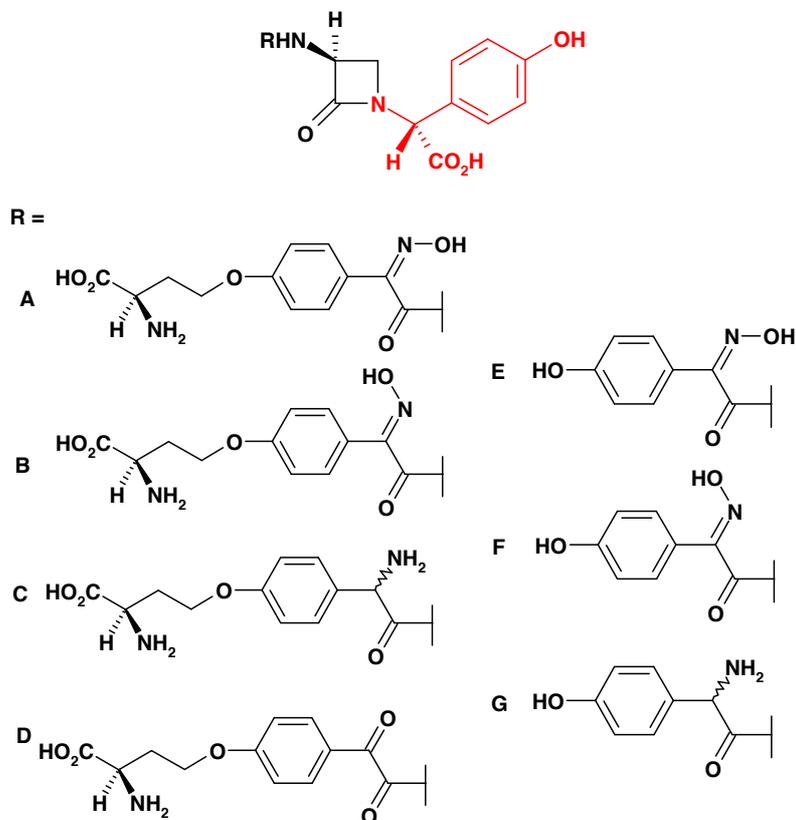


Figure 28 : Nocardicines A-G

¹⁶⁹ Williams, R. M. et Hendrix, J. A. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 889-917.

¹⁷⁰ Meijer, E. M., Boesten, W. H. J., Shoemaker, H. E., van Balken, J. A. M. *Biocatalysts in Organic Synthesis* Eds.: Tremper, J., van der Plas, H. C., Linko, P., Elsevier: Amsterdam, 1985, 135-158.

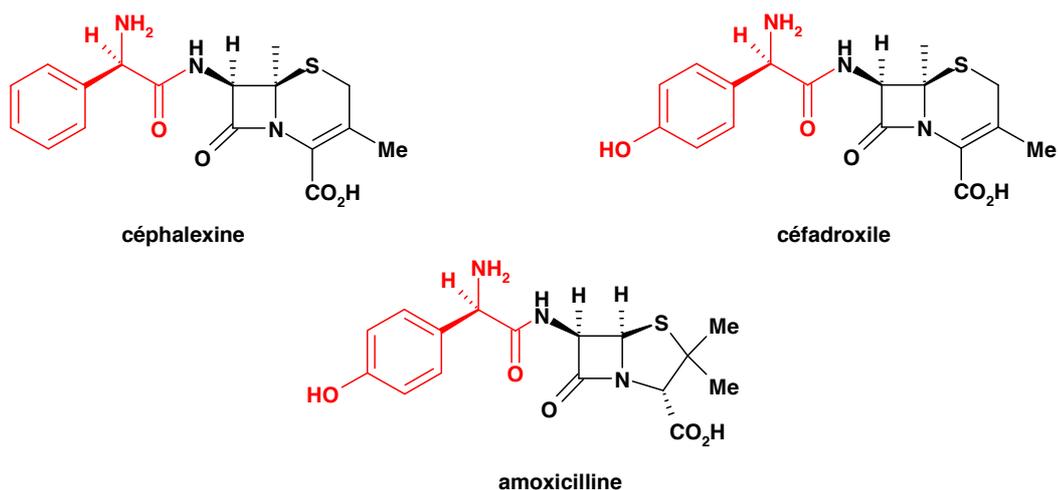


Figure 29 : Antibiotiques céphalexine, céphadroxile et amoxicilline

Par ailleurs, les arylglycines sont présentes dans des agents cardiovasculaires,¹⁶⁹ dont le plavix (Sanofi-Aventis) (**Figure 30**).

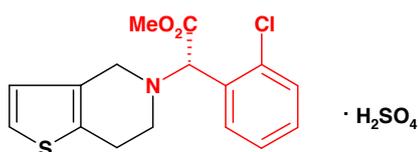


Figure 30 : Plavix

On rencontre également ces composés dans des alcaloïdes marins comme la dihydrohamacanthine, qui possède une activité cytotoxique puissante et sélective (**Figure 31**).¹⁷¹

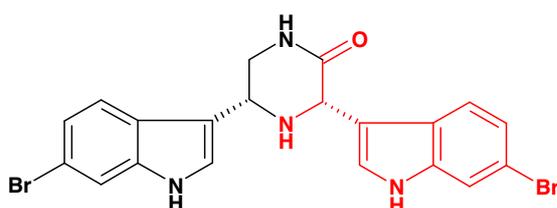


Figure 31 : (+)-*cis*-3,4-dihydrohamacanthine B

Enfin, il a été découvert récemment que certaines arylglycines peuvent moduler sélectivement l'activité des récepteurs métabotropiques du glutamate¹⁷² (mGluRs) et sont

¹⁷¹ Faulkner, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 1-48.

¹⁷² Moloney, M. G. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 485-498.

utilisées pour développer de nouveaux médicaments pour le traitement de maladies neurodégénératives.

L'intérêt que présentent les arylglycines en raison de leur présence dans des molécules aux activités biologiques variées a conduit à une intensification des recherches pour l'obtention de nouveaux composés de ce type.

II. Méthodes de synthèse stéréosélective d'arylglycines décrites dans la littérature

En dépit de l'apparente simplicité structurale des arylglycines, leur synthèse énantiosélective est rendue difficile par la facilité d'une racémisation baso-catalysée du stéréocentre. C'est pourquoi de nombreuses arylglycines sont préparées sous forme racémique, puis on fait appel à la séparation par résolution enzymatique et chimique pour les obtenir sous forme énantio pure.¹⁶⁹ De plus, on ne peut les obtenir par hydrogénation d'alcènes, qui est une méthode largement utilisée pour la synthèse catalytique énantiosélective d'autres classes d'acides aminés.¹⁷³

Les méthodes de synthèse existantes sont très diverses du point de vue des réactions mises en jeu. L'inventaire de ces méthodes apparaît comme une somme d'exemples.

Jusqu'à présent, la méthode la plus utilisée pour obtenir les acides α -aminés, parmi lesquels les α -aryl- α -amino-acides, est la réaction de Strecker, qui permet l'introduction de la fonction carboxyle. C'est pourquoi nous nous intéresserons à celle-ci, dans sa version énantiosélective. Ensuite, nous nous concentrerons sur les méthodes qui consistent à mettre en place le groupement aryle sur des substrats qui sont des équivalents électrophiles de glycine car cette stratégie est celle que nous utilisons.

II.1. Réaction de Strecker et catalyse énantiosélective

La réaction de Strecker, découverte en 1850,¹⁷⁴ consiste en la condensation d'un aldéhyde avec de l'ammoniaque et du cyanure d'hydrogène pour fournir un α -amino-nitrile, dont le groupement nitrile est ensuite hydrolysé. A partir du milieu des années 1990, on assiste au développement de procédés énantiosélectifs catalytiques pour cette réaction.¹⁷⁵ Néanmoins, les dangers inhérents aux réactifs de cyanation et les conditions

¹⁷³ (a) Knowles, W. S. *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 106-112. (b) Nájera, C. et Sansano, J. M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4584-4671.

¹⁷⁴ Strecker, A. *Ann. Chem. Pharm.* **1850**, *75*, 27.

¹⁷⁵ Connon, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1176-1178.

fortes requises pour l'hydrolyse du groupement cyano sont des inconvénients non négligeables de cette méthode.

Le premier exemple d'une réaction de Strecker asymétrique catalytique est le fait de l'équipe de M. Lipton,¹⁷⁶ qui décrit la synthèse d' α -amino-nitriles, précurseurs d'arylglycines, par l'addition d'H₂CN sur des *N*-benzhydrylarylimines avec un dipeptide cyclique (2% mol.) comme catalyseur (**Figure 32**). Les e.e. sont alors compris entre 64% et > 99% et les rendements sont supérieurs à 80%.

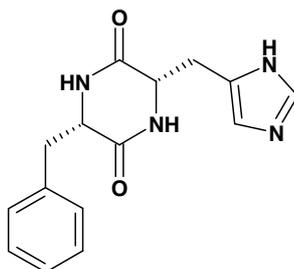


Figure 32 : Catalyseur utilisé par M. Lipton

Par ailleurs, l'équipe d'A. H. Hoveyda¹⁷⁷ a mis au point l'addition de TMS₂CN sur des arylaldimines, catalysée par des complexes au titane de type base de Schiff tripeptidique (10% mol). Après purification, les α -amino-nitriles correspondants sont obtenus avec un e.e. > 99% (excepté un seul cas) et un rendement \geq 80%. La conversion en *N*-Boc- α -aryl, α -amino-acides est illustrée sur un exemple et s'effectue sans perte d'énantiosélectivité (**Schéma 100**). Les auteurs précisent que lorsque la durée d'hydrolyse de l' α -amino-nitrile est prolongée jusqu'à 48 h, une racémisation partielle est observée.

¹⁷⁶ Iyer, M. S., Gistad, K. M., Namdev, N. D., Lipton, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4910-4911.

¹⁷⁷ Krueger, C. A., Kuntz, K. W., Dzierba, C. D., Wirschun, W. G., Gleason, J. D., Snapper, M. L., Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4284-4285.

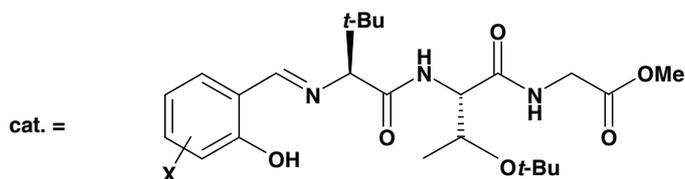
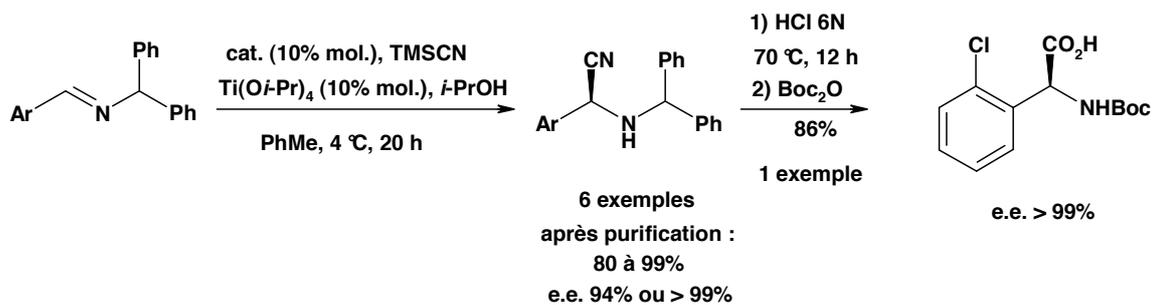


Schéma 100 : Hydrocyanation d'aryladimines par A. H. Hoveyda

Récemment, l'équipe d'E. N. Jacobsen¹⁷⁸ a développé un processus performant d'hydrocyanation catalytique énantiosélective de *N*-benzhydrylimines. L'agent d'hydrocyanation est HCN, qui est généré *in situ* à partir de TMSCN et de méthanol. Le catalyseur est un dérivé amido-thiourée assez facilement accessible puisqu'il peut être préparé en trois étapes à partir de réactifs commerciaux à l'échelle de 5 g (74% de rendement). Dans le cas qui nous intéresse, les substrats sont des imines dérivées d'aryl- ou hétéroaryl-aldéhydes, mais on peut noter que la méthode est également applicable à des aldimines issues d'alkyl- et d'alcynyl-aldéhydes. Divers substituants aromatiques, électroattracteurs ou électrodonneurs, peuvent être présents sur le cycle benzénique, en position *ortho*, *méta* ou *para*.

Les α -amino-nitriles correspondants, précurseurs d'acides α -aminés, sont ainsi obtenus de façon hautement énantiosélective avec d'excellents rendements (**Schéma 101**).

¹⁷⁸ Zuend, S. J., Coughlin, M. P., Lalonde, M. P., Jacobsen, E. N. *Nature* **2009**, *461*, 968-971.

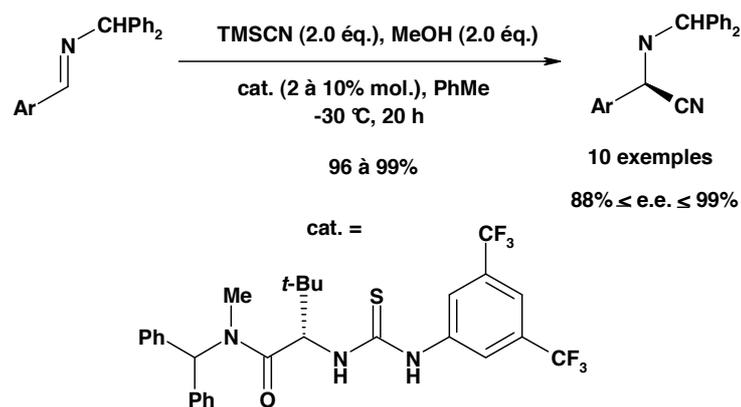


Schéma 101 : Hydrocyanation asymétrique d'aldimines

L'auteur démontre la possibilité de transformer en acides *N*-Boc- α -aminés les α -amino-nitriles obtenus à partir d'alkylaldéhydes (toutefois, aucun exemple d'arylglycine n'est proposé). Les produits sont isolés par recristallisation à l'échelle de plusieurs grammes et l'ensemble de la séquence de synthèse ne fait intervenir aucune autre purification.

Ce dernier exemple illustre l'avancée dans le domaine de la réaction de Strecker asymétrique depuis les premiers travaux.

II.2. Arylation d'équivalents de glycine électrophiles

L'arylation d'équivalents de glycine électrophiles peut s'effectuer par réaction de Friedel-Crafts ou par addition nucléophile.

➤ *Par une réaction de Friedel-Crafts*

U. Schöllkopf¹⁷⁹ utilise un éther de bis-lactime dérivé de Val-Gly, qui est rendu électrophile par chloration (**Schéma 102**). L'étape clé est une condensation diastéréosélective avec des composés aromatiques riches en électrons en présence de SnCl_4 . Après hydrolyse en milieu acide, les α -aryl, α -amino-acides correspondants sont obtenus avec de bons rendements et des e.e. compris entre 84 et > 95% (**Schéma 102**).

¹⁷⁹ Schöllkopf, U., Gruttner, S., Anderskewitz, R., Egert, E., Dyrbusch, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 683-684.

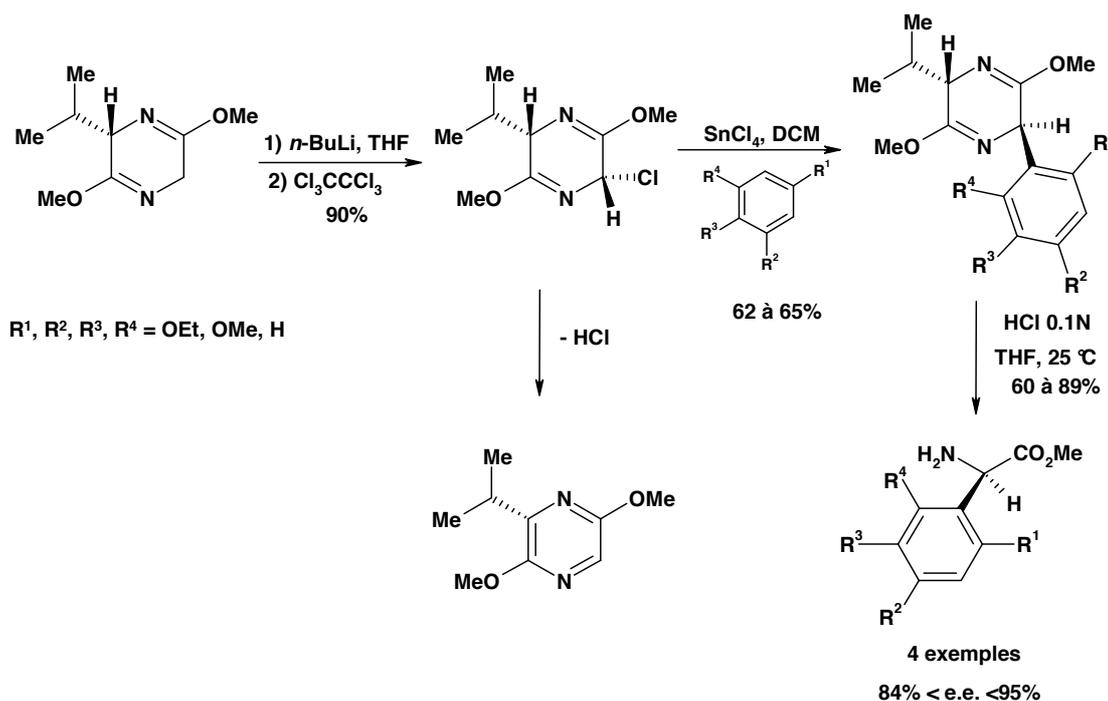


Schéma 102 : Synthèse d'arylglycines par U. Schöllkopf

Une première limitation est le choix restreint des groupements aryles que l'on peut introduire, et ensuite la tendance à l'aromatization du bis-lactime chloré. Pendant l'étape de condensation, celui-ci subit une élimination d'HCl pour donner la 2,5-diméthoxy-3-isopropylpipérazine correspondante, qui est récupérée en mélange avec le produit de couplage désiré (Schéma 102).

Cette stratégie basée sur la réaction de Friedel-Crafts est également employée par Harding et Davis,¹⁸⁰ qui ont développé un équivalent de glycine électrophile en utilisant un camphre sultame comme auxiliaire chiral.

➤ Par addition nucléophile

J.-P. Obrecht¹⁸¹ utilise l'ester de 8-phénylmenthyle pour préparer la *N*-Boc-phénylglycine. Le substrat est bromé, puis l'ajout d'un réactif de Grignard aromatique provoque une déhydrohalogénéation ; il en résulte une imine qui subit l'addition nucléophile diastéréosélective de cet organomagnésien. La difficulté consiste en l'impossibilité de couper la liaison avec l'auxiliaire chiral par hydrolyse ou transestérification sans racémisation. L'auteur doit utiliser une séquence en deux étapes, en formant l'amino alcool

¹⁸⁰ Harding, K. E. et Davis, C. S. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1891-1894.

¹⁸¹ Emert, P., Meyer, J., Schneebeli, J., Obrecht, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1265-1268.

dans des conditions réductrices puis en l'oxydant en *N*-Boc-phénylglycine. L'e.e. est alors seulement de 82% (**Schéma 103**).

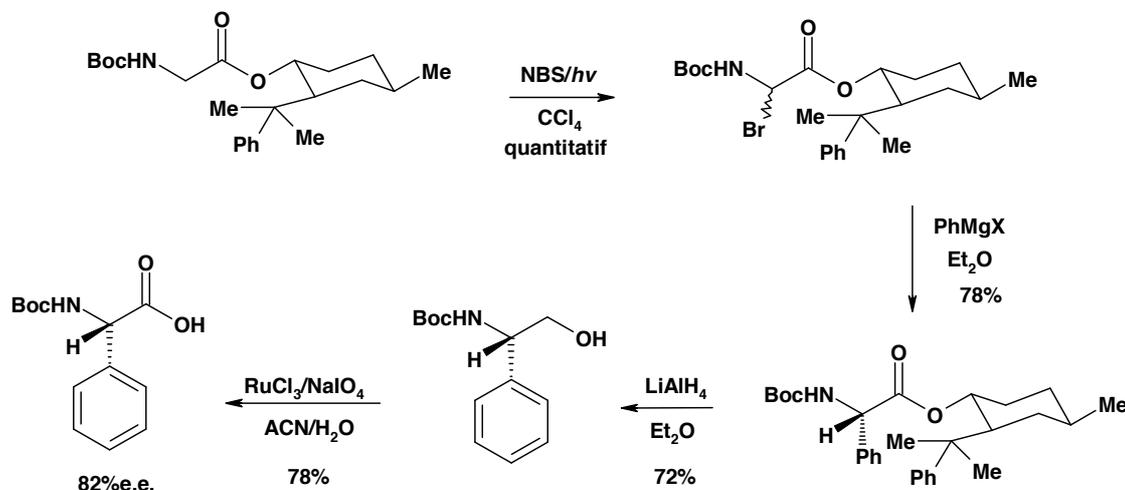


Schéma 103 : Synthèse de *N*-Boc-phénylglycine selon J.-P. Obrecht

Par ailleurs, R. M. Williams et J. A. Hendrix¹⁸² utilisent une bromo-oxazinone chirale qui subit l'addition nucléophile diastéréosélective d'arylcuprates. La déprotection finale s'accompagne d'une racémisation partielle et les e.e. sont de 82% et 94%.

En outre, dans le chapitre I, nous avons présenté les travaux de P. Merino⁷² qui décrit la synthèse de dérivés de la (D)- et (L)-phénylglycine par addition diastéréosélective de bromure de phénylmagnésium sur une nitroène chirale. Les avantages et inconvénients de cette méthode ont été discutés à ce moment.

II. 3. Autres méthodes

D'autres méthodes existent pour la synthèse énantiosélective d'arylglycines. On peut mentionner l'amination hydroxylation asymétrique développée par K. B. Sharpless,¹⁸³ l'hydrogénation asymétrique d' α -aryl-imino-esters catalysée par un complexe à base de rhodium,¹⁸⁴ ou encore l'amination catalytique énantiosélective d'énolates mise au point par D. A. Evans.¹⁸⁵ Ces méthodes, bien qu'intéressantes, ne seront pas développées dans cette étude bibliographique car elles ne correspondent pas à l'approche rétrosynthétique que nous avons choisie.

¹⁸² Williams, R. M. et Hendrix, J. A. *Org. Chem.* **1990**, *55*, 3723-3728.

¹⁸³ Reddy, K. L. et Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1207-1217.

¹⁸⁴ Shang, G., Yang, Q., Zhang, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6360-6362.

¹⁸⁵ Evans, D. A. et Nelson, S.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6452-6453.

Conclusion

Parmi les méthodes performantes de synthèse énantiosélective d'arylglycine existantes, très peu sont basées sur le couplage d'un groupe aromatique et d'un synthon glycine chirale. Notre approche repose sur l'arylation de MiPNO, équivalent de glycine électrophile, par addition nucléophile d'arylmagnésiens. Elle a pour objectif de conduire à des α -aryl, α -amino-acides fonctionnalisés de façon énantiosélective.

III. Méthode de synthèse d'arylglycines développée au laboratoire

La voie de synthèse débute par une réaction d'addition nucléophile d'organomagnésiens aromatiques (et hétéroaromatiques) sur MiPNO.

III.1. Addition nucléophile d'halogénures d'arylmagnésium

➤ *Diastéréosélectivité de l'addition nucléophile*

Afin de déterminer la diastéréosélectivité de la réaction d'addition nucléophile sur MiPNO, nous avons effectué, sur la nitrone racémique, une réaction test mettant en jeu le bromure de 4-biphénylmagnésium, préparé par insertion de magnésium à partir du bromure correspondant. Les analyses RMN ^1H et ^{13}C effectuées sur l'hydroxylamine brute (*rac*)-**30a** (aucun sous-produit comportant le cycle imidazolidinone) ne montrent qu'un seul isomère de l'adduit. Nous en avons déduit que la réaction est totalement diastéréosélective. Une analyse RMN 2D NOESY nous a permis d'établir que le noyau aromatique et le groupement *iso*-propyle présentent une relation *trans* (**Schéma 104** et **Figure 33**).

Le même résultat est obtenu lors de l'addition nucléophile du bromure de *p*-tolylmagnésium sur MiPNO, conduisant à l'hydroxylamine (*rac*)-**30b** (**Schéma 104** et **Figure 33**).

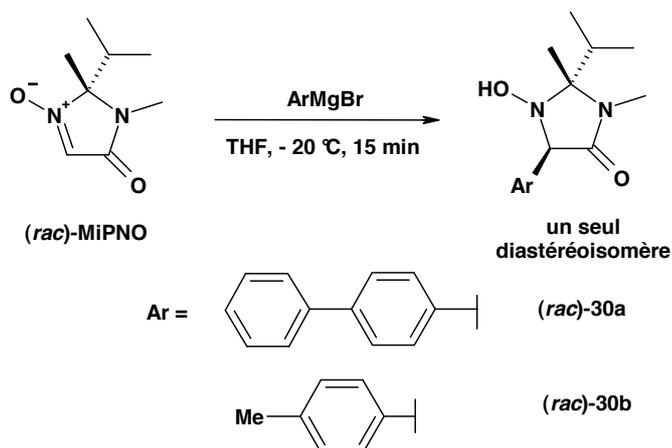


Schéma 104 : Diastéréosélectivité de l'addition nucléophile sur MiPNO

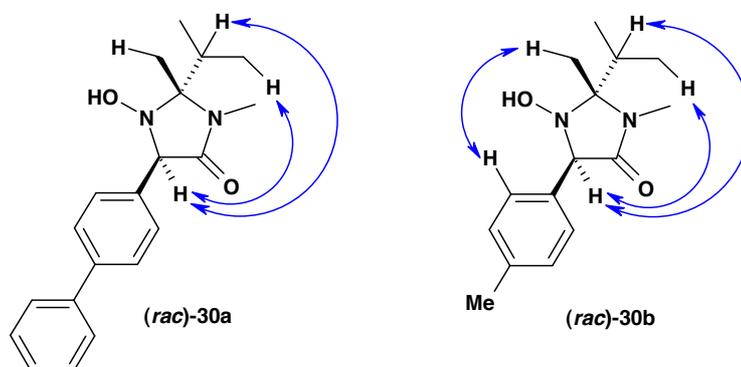


Figure 33 : Corrélations NOESY observées sur *(rac)*-30a et *(rac)*-30b

L'analyse par diffraction des rayons X de MiPNO montre qu'elle présente un cycle plan et une face qui est plus encombrée que l'autre par le groupement *iso*-propyle (**Figure 34**). L'addition du réactif a donc lieu uniquement à l'opposé de cette face la plus encombrée.

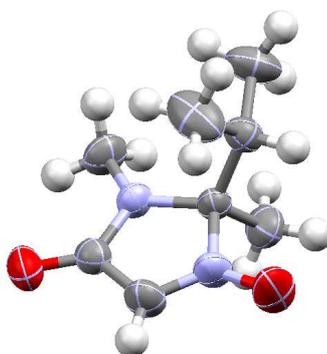


Figure 34 : Structure de MiPNO obtenue par diffraction des rayons X

Le degré de diastéréosélectivité de la réaction d'addition nucléophile sur MiPNO est donc aussi haut que celui de l'addition sur la nitronne issue de la pinacolone (*t*-Bu au lieu d'*i*-Pr). On pouvait s'attendre à une diminution de la sélectivité en raison d'une différenciation stérique moindre des deux faces, mais il n'en n'est rien.

➤ *Mise au point des conditions*

Nous avons effectué un premier essai d'addition nucléophile du bromure de 4-biphénylmagnesium (1.3 éq.) sur une solution de MiPNO dans le THF, à -20 °C. La durée de réaction est de 15 min. Ces conditions sont celles utilisées pour l'addition sur CYCNO et là encore, nous ne pouvons pas chiffrer la conversion de MiPNO.* Nous pouvons donc simplement donner les proportions suivantes pour cet essai : MiPNO récupérée/hydroxylamine **30a** - 9/91 ; de plus nous n'observons aucun sous-produit. Après purification par chromatographie, le rendement est de 59%.

Nous avons constaté que MiPNO est moins soluble que CYCNO dans le THF et a tendance à précipiter à -20°C. Nous avons donc souhaité travailler à plus haute température. Dans ce cas, 0 °C est une température de choix, en particulier dans l'idée de pouvoir monter en échelle. En effet, non seulement le mélange eau + glace est facile à mettre en œuvre, mais, en plus, un solide qui peut fondre lors d'une réaction exothermique est beaucoup plus efficace qu'un liquide comme moyen de contrôler la température.

L'addition nucléophile réalisée à 0 °C (1.3 éq., 10 min) ne permet pas non plus une conversion totale de MiPNO et l'hydroxylamine brute est contaminée par un sous-produit de type imine : MiPNO/hydroxylamine **30a**/imine - 5/90/5 (**Figure 35**). Le rendement en adduit purifié est de 51%. Nous avons montré que le produit secondaire est bien l'imine en la synthétisant par ailleurs (molécule **57**, cf. chapitre VI). Les spectres RMN ¹H et ¹³C de l'impureté issue de l'addition sur MiPNO sont identiques à ceux de l'échantillon authentique d'imine.

* Nous avons montré que MiPNO est partiellement soluble dans l'eau (rendement de récupération de 73% après un processus de lavage à l'eau et réextraction). Il est probable qu'une partie de la nitronne non consommée ne soit pas récupérée à la fin des traitements aqueux, nous amenant à surestimer la conversion.

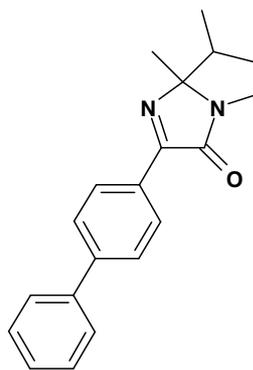


Figure 35 : Sous-produit imine **57**

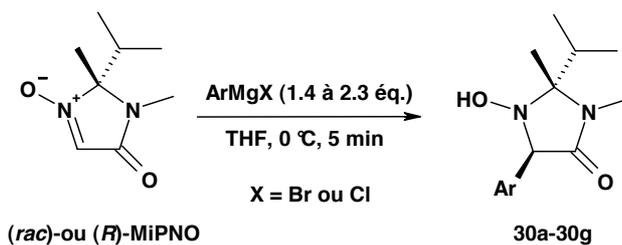
Les conditions précédentes ne permettent pas une conversion complète de MiPNO et nous pouvons supposer que cela est dû à la consommation d'organomagnésien par une réaction secondaire (hydrolyse, notamment, si le milieu est contaminé par de l'eau). Nous avons alors décidé de doser le réactif *in situ*, afin de s'assurer que la quantité de magnésien disponible est suffisante pour effectuer la réaction d'addition désirée. Pour cela, quelques milligrammes d'orthophénantroline ont été introduits dans le milieu et l'apparition d'une couleur rouge indique la formation d'un complexe entre l'indicateur coloré et l'organomagnésien. Or, l'apparition de la coloration a lieu à la goutte près et la coloration est alors permanente ; ceci indique que le magnésien entrant était instantanément consommé jusqu'à cette goutte. Par ailleurs, un contrôle CCM ne montre plus d'évolution de la réaction dès 5 min ;* nous avons donc choisi d'hydrolyser la réaction au bout de cette durée. Dans ces conditions, le produit brut ne contient pas d'imine et le rendement en hydroxylamine isolée (*rac*)-**30a** est de 69% même si la conversion n'est toujours pas totale. De plus, ce résultat, meilleur que les précédents, est reproductible car la même réaction effectuée sur (*R*)-MiPNO donne l'adduit sans imine, avec 62% de rendement après purification. Nous avons donc retenu ces conditions pour la préparation d'une série d'hydroxylamines à partir de MiPNO.

➤ *Addition d'halogénures d'arylmagnésium commerciaux ou préparés par insertion de magnésium*

Nous avons réalisé l'addition nucléophile sur MiPNO racémique et énantiopure (*R*) de divers halogénures d'arylmagnésium (**Tableau 7**), qui sont soit commerciaux (entrées 1 à 3), soit fraîchement préparés par insertion de magnésium sur les composés bromés

* Les informations obtenues lors des CCM d'aliquotes hydrolysées restent cependant sujettes à caution.

correspondants (entrées 4 à 7). Les organomagnésiens non commerciaux ont été préparés à l'échelle de 20 mmol et dosés selon la méthode de S. C. Watson and J. F. Eastham.¹⁴²



Entr\u00e9e	Hydroxylamine (Ar ou H\u00e9tAr =)	Rendement isol\u00e9 en hydroxylamine (%) ^a	MiPNO/hydroxylamine/ Imine ^{a,b}
1		62 (69)	9/91/0 (5/95/0)
2		60 (65)	1/94/5 (5/92/3)
3		71 (65)	7/90/3 (0/97/3)
4		67 (64)	1/94/5 (3/91/6)
5		52 (49)	8/86/6 (6/87/7)
6		65 (65)	5/89/6 (5/95/0)
7		79 (77)	4/94/2 (7/90/3)

^a Les valeurs indiqu\u00e9es entre parenth\u00e8ses correspondent \u00e0 l'addition sur (rac)-MiPNO.

^b Proportions calcul\u00e9es sur la base du spectre RMN ¹H de l'hydroxylamine brute.

Tableau 7 : Addition sur MiPNO d'halog\u00e9nures d'arylmagn\u00e9sium commerciaux ou pr\u00e9par\u00e9s par insertion de magn\u00e9sium

A noter que **30e** (entrée 4) est obtenu par l'addition d'un organomagnésien qui peut aussi être préparé par échange iode-magnésium à partir du 1-bromo-4-iodobenzène, comme nous l'avons montré dans le chapitre précédent. Ici, nous l'avons préparé par insertion de magnésium à partir du *p*-dibromobenzène, procédure plus économique, permettant, si besoin, de préparer le réactif à plus grande échelle. Au cours de la synthèse de l'organomagnésien, du composé dimagnésié se forme de façon marginale, mais précipite et se sépare après décantation du milieu.

Les résultats obtenus pour l'addition nucléophile sur (*rac*)-MiPNO (valeurs entre parenthèses) sont similaires à ceux issus de l'addition sur (*R*)-MiPNO, aussi bien en termes de quantité de nitronne récupérée, sélectivité et rendement. Les rendements vont de moyen à bon, ce qui nous a amené à nous interroger sur une éventuelle dégradation de l'hydroxylamine lors de la purification sur gel de silice. Sur un exemple (Ar = *p*-Me-C₆H₄), nous avons alors effectué, par étalonnage interne, une mesure de la quantité de produit présente avant purification, et cette valeur a été comparée avec la quantité réellement obtenue après chromatographie. Comme dans le cas de CYCNO, les deux valeurs concordent. L'hydroxylamine **30b** présente dans le brut réactionnel a donc été correctement récupérée après cette purification. Les rendements obtenus pourraient alors s'expliquer par la réactivité de MiPNO, et en particulier on pourrait penser qu'il se produit un arrachement par l'organomagnésien du proton porté par l'atome C_{nit.}, ce qui restituerait après hydrolyse la nitronne inchangée. Une telle déprotonation de nitrones par LDA ou le butyllithium a déjà été observée (**Schéma 105**).¹⁸⁶

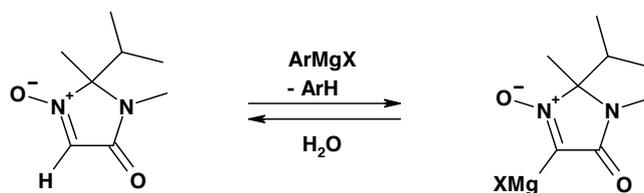


Schéma 105 : Méallation de MiPNO en position C_{nit.}

On constate que l'addition nucléophile sur MiPNO s'accompagne de la formation du sous-produit imine. Il s'agit du seul produit secondaire observé. Nous l'avons identifié par analogie avec les résultats obtenus en série 4-biphényle. En effet, le spectre RMN ¹H de l'imine **57**, parente de l'hydroxylamine **30a**, est caractérisé par un important écart de déplacement chimique entre les signaux correspondant à chacun des groupes méthyle du

¹⁸⁶ (a) Voinov, M. A., Grigor'ev, I. A., Volodarsky, L. B. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4071-4077. (b) Voinov, M. A. et Grigor'ev, I. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2445-2447. (c) Voinov, M. A., Shevelev, T. G., Rybalova, T. V., Gatilov, Y. V., Pervukhina, N. V., Burdukov, A. B., Grigor'ev, I. A. *Organometallics* **2007**, *26*, 1607-1615.

motif *iso*-propyle. Cette caractéristique n'est observée ni dans le cas de l'hydroxylamine **30a**, ni dans le cas de la nitrone de seconde génération correspondante **53** (Tableau 8). On retrouve systématiquement ces ordres de grandeur très différents – $\Delta(\delta_{\text{Me} (i\text{-Pr})}) = 0,03\text{-}0,04$ ppm et $0,60\text{-}0,70$ ppm – sur les signaux correspondant respectivement aux hydroxylamines **30b-30g** et au sous-produit les contaminant. De plus, nous avons préparé les nitrones de seconde génération à partir des hydroxylamines **30c**, **30f** et **30g** (cf. partie expérimentale) et on observe, comme pour **53**, un faible écart de déplacement chimique ($\Delta(\delta_{\text{Me} (i\text{-Pr})}) = 0\text{-}0,07$ ppm).

Produit	$\Delta(\delta_{\text{Me} (i\text{-Pr})})$ (ppm)
Hydroxylamine 30a	0.04
Imine 57	0.66
Nitronne 53	0.05

Tableau 8 : $\Delta(\delta_{\text{Me}(i\text{-Pr})})$ de **30a**, de l'imine **57** et de la nitronne **53** correspondantes

La présence de cette imine est d'autant plus problématique que, quelle que soit la nature du groupement aryle, l'imine ne se sépare pas de l'hydroxylamine par chromatographie. Les causes de sa formation seront discutées ultérieurement. Une purification par recristallisation a été mise en œuvre pour les cas où la proportion d'imine est supérieure ou égale à 5%, entraînant une perte de rendement. Dans les autres cas, l'imine est en très faible quantité et n'est pas séparée. Notons que dans la suite de la synthèse, l'hydrolyse du cycle imidazolidinone transforme l'imine correspondante en un ester phénylglyoxylique facilement séparable.

➤ *Addition d'halogénures d'arylmagnésium préparés par ortho-métallation/transmétallation*

L'*ortho*-métallation d'arènes est décrite depuis longtemps dans la littérature.¹⁸⁷ Nous avons voulu exploiter cette autre technique de préparation d'organométalliques pour introduire sur MiPNO des noyaux aromatiques substitués en position *ortho*.

¹⁸⁷ (a) Gilman, H. et Bebb, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 109-112. (b) Wittig, G. et Fuhrman, G. *Chem. Ber.* **1940**, *73*, 1197.

Nous avons alors réalisé l'*ortho*-métallation du 1,3-diméthoxybenzène¹⁸⁸ et testé l'addition de l'aryllithien correspondant sur (*rac*)-MiPNO. La réaction de métallation a été suivie par chromatographie en phase gazeuse : des échantillons du milieu réactionnel sont iodolysés et, en utilisant le dodécane comme étalon interne, il est possible de quantifier l'espèce ArI formée et donc de déterminer la conversion du substrat. Nous avons ainsi déterminé que la réaction d'*ortho*-métallation est terminée après 90 minutes à 0 °C (**Schéma 106**).

Lorsque nous avons réalisé l'addition nucléophile à -60°C, un mélange complexe de produits de dégradation a été obtenu (**Schéma 106**).

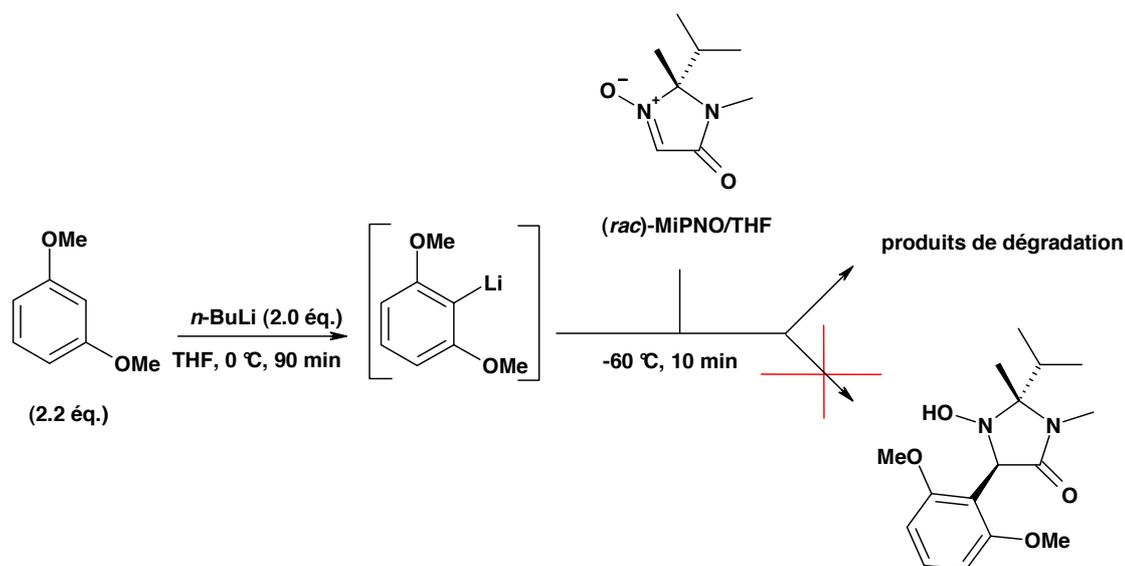


Schéma 106 : Addition sur (*rac*)-MiPNO d'un aryllithien issu du 1,3-diméthoxybenzène

Nous nous sommes alors tournés vers un autre modèle, l'anisole, afin de diminuer les problèmes liés à l'encombrement stérique. La séquence d'*ortho*-métallation/addition nucléophile a mené à un mélange de MiPNO non réagi et de produits de dégradation (**Schéma 107**).

¹⁸⁸ Wada, M., Nobuki, S.-i., Tenkyuu, Y., Natsume, S., Asahara, M., Erabi, T. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 580, 282-289.

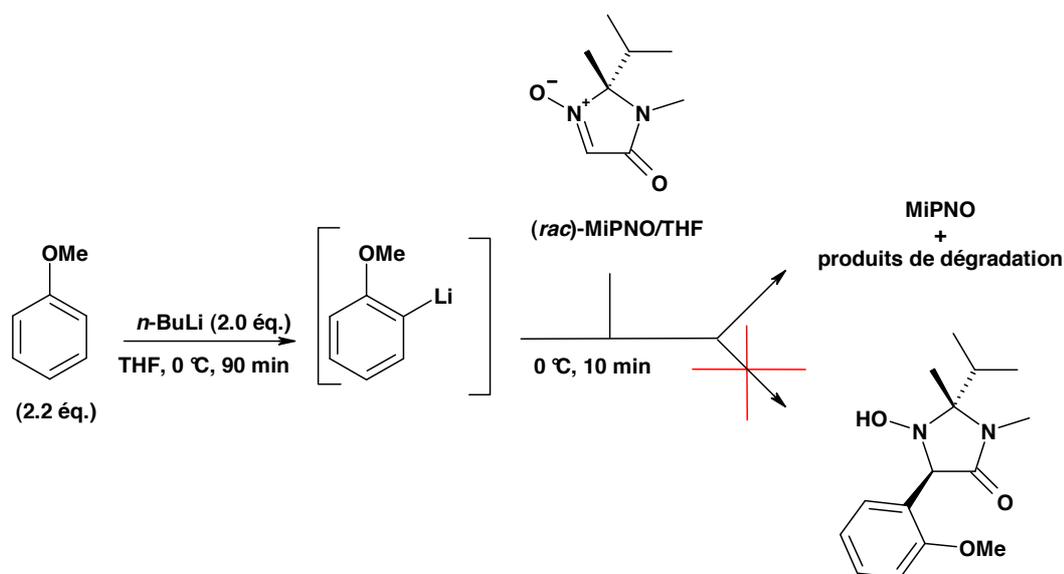


Schéma 107 : Addition sur (*rac*)-MiPNO d'un aryllithien issu de l'anisole

Les aryllithiens ne conduisant pas à l'addition attendue, nous avons ensuite envisagé une séquence d'*o*-métallation/transmétallation à partir de l'anisole, afin de générer un organométallique moins réactif. Ainsi, l'anisole a été mis en présence de *t*-BuLi à 0 °C dans le THF (**Schéma 108**) ; nous avons utilisé ici un réactif de lithiation encombré afin de diminuer les risques de son addition sur MiPNO. De plus, un large excès d'anisole (3 équ.) a été utilisé par rapport au *t*-BuLi afin de consommer la totalité de celui-ci et d'empêcher des réactions secondaires sur la nitrone. La réaction d'*ortho*-métallation, suivie par chromatographie en phase gazeuse, est terminée après 2,5 h.

L'organolithien formé a alors subi une transmétallation sous l'action de MgBr₂ (**Schéma 108**). Celui-ci a été introduit à 0 °C sous la forme d'une solution fraîchement préparée dans l'éther éthylique. Cette procédure est préférable à une introduction de MgBr₂ sous forme solide car celui-ci est fortement hygroscopique.

Puis, une solution de (*S*)-MiPNO dans le THF a été additionnée à 0 °C sur l'arylmagnésien ainsi généré. Cet ordre d'addition ne s'explique que par des raisons pratiques, la solution contenant l'organomagnésien n'étant pas totalement homogène. MiPNO doit être en solution dans le THF car elle est trop peu soluble dans l'éther éthylique. La sélectivité en faveur de l'hydroxylamine attendue est totale. Après purification par chromatographie, le composé désiré **31** a été obtenu avec un rendement de 72% (**Schéma 108**).

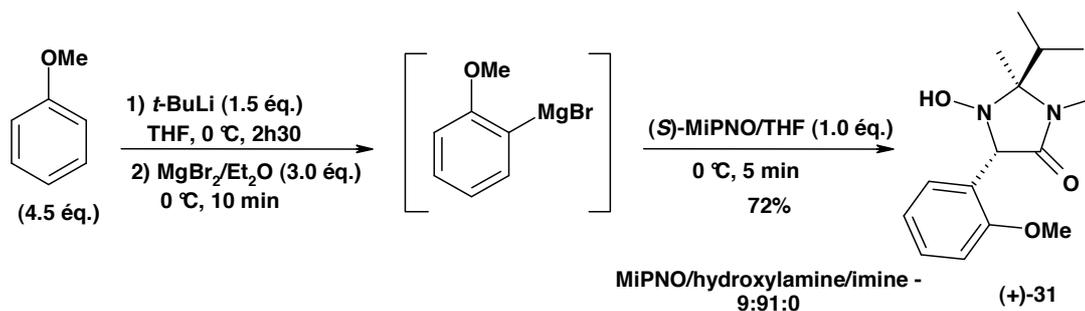


Schéma 108 : Obtention de l'hydroxylamine (+)-31

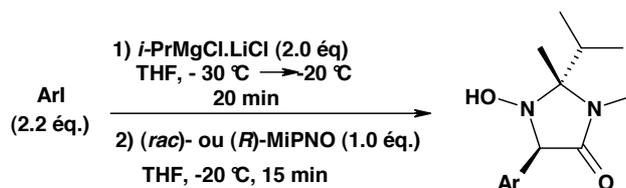
Les résultats décrits dans ce paragraphe ont montré deux points importants : il n'est pas possible de réaliser l'addition directe d'aryllithiens sur MiPNO, mais on peut introduire des composés aromatiques préparés par *ortho*-lithiation, si on la fait suivre par une transmétallation. Enfin, il faut remarquer que l'échec de l'addition d'organolithiens peut être expliqué par l'arrachement du proton en position C_{nit} selon M. A. Voinov¹⁸⁶ comme nous l'avons proposé précédemment pour expliquer la conversion incomplète de la nitronne en présence de magnésiens (**Schéma 105**).

➤ *Addition d'halogénures d'arylmagnésium préparés par échange halogène-métal*

Nous avons expliqué dans le chapitre précédent l'intérêt de la méthode de préparation d'halogénures d'arylmagnésium par échange iode-magnésium.

Nous avons réutilisé les conditions mises au point pour la préparation et l'addition nucléophile de ces organomagnésiens sur CYCNO, avec quelques modifications. D'une part, nous avons utilisé ici une solution commerciale d'*i*-PrMgCl complexé à LiCl. A ce stade du travail, nous avons montré par chromatographie en phase gazeuse qu'en présence de ce réactif, l'échange iode-magnésium à partir du 4-iodobenzoate de méthyle est terminé après 5 minutes. D'autre part, nous avons introduit un léger excès d'iodure aromatique (1.1 équ.) par rapport à *i*-PrMgCl·LiCl. Il s'agit d'une précaution pour consommer totalement ce dernier et éviter son addition sur MiPNO.

Les résultats obtenus sont regroupés dans le **Tableau 9**.



Entr\u00e9e	Hydroxylamine (Ar =)	Rendement isol\u00e9 en hydroxylamine (%) ^a	MiPNO/hydroxylamine/ Imine ^{a,b}
1		89 (84)	0/100/0 (0/100/0)
2		78 (71)	6/94/0 (10/90/0)
3		Non isol\u00e9	22/69/9
4		Non isol\u00e9	37/49/14

^a Les valeurs indiqu\u00e9es entre parenth\u00e8ses correspondent \u00e0 l'addition sur (*rac*)-MiPNO, toutes les autres se rapportent \u00e0 (*R*)-MiPNO.

^b Proportions calcul\u00e9es sur la base du spectre RMN ¹H de l'hydroxylamine brute.

Tableau 9 : Addition sur MiPNO d'organomagn\u00e9siens aromatiques pr\u00e9par\u00e9s par \u00e9change iode-magn\u00e9sium

L'addition nucl\u00e9ophile sur MiPNO d'halog\u00e9nures d'arylmagn\u00e9sium issus du 1,4-diiodobenz\u00e8ne (entr\u00e9e 1) ou du pentafluoro-iodobenz\u00e8ne (entr\u00e9e 2) a donn\u00e9 de bons r\u00e9sultats, en termes de s\u00e9lectivit\u00e9 et de rendement. Des valeurs peu diff\u00e9rentes ont \u00e9t\u00e9 obtenues pour (*rac*)- et (*R*)-MiPNO. De plus, elles sont comparables \u00e0 celles obtenues \u00e0 partir de CYCNO.

En revanche, l'organomagn\u00e9sien issu du 4-iodobenzoate de m\u00e9thyle ne s'additionne pas efficacement sur MiPNO ; en effet une quantit\u00e9 assez importante de nitro\u00e8ne non consomm\u00e9e est r\u00e9cup\u00e9r\u00e9e et une proportion non n\u00e9gligeable d'imine est obtenue (entr\u00e9e 3).

Comme dans le cas de CYCNO, il s'agit d'un des réactifs conduisant aux plus mauvais résultats. Une difficulté est également apparue lorsque le substrat était le 1-bromo-2-iodobenzène, iodure conduisant à un organomagnésien relativement peu réactif car encombré (entrée 4).

L'ensemble des résultats, à l'échelle préparative, d'addition nucléophile d'halogénures d'arylmagnésium sur les nitrones de première génération a désormais été présenté. Nous allons à présent discuter les causes possibles de la formation d'imine lors de cette réaction.

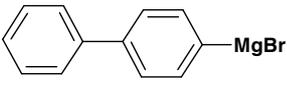
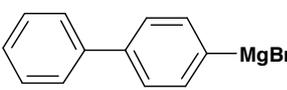
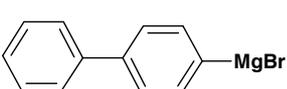
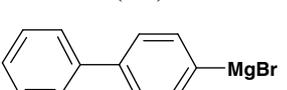
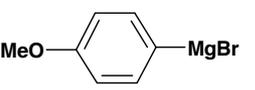
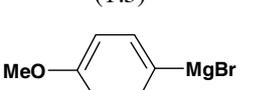
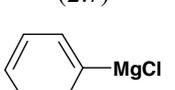
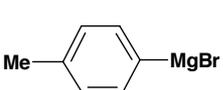
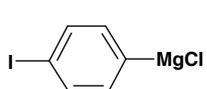
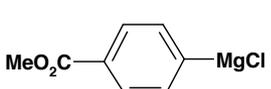
➤ *Discussion sur la formation d'imine*

La formation d'imine à l'issue de la réaction d'addition nucléophile est observée aussi bien à partir de MiPNO que de CYCNO. Elle implique la perte du proton acide positionné entre le carbonyle de l'amide, le noyau aromatique, et l'azote de l'aminal du produit d'addition.

Nous nous sommes d'abord posé la question de savoir si le phénomène a lieu pendant la réaction à partir de l'intermédiaire alcoolate magnésien, ou bien à l'hydrolyse par déshydratation de l'hydroxylamine. Dans le second cas, l'étendue de la dégradation devrait être liée au pH du milieu au moment de l'hydrolyse. Dans notre procédure habituelle de traitement, l'hydrolyse est effectuée par ajout d'une solution aqueuse saturée en NH_4Cl et le pH final alors obtenu est de 9.

Deux essais d'hydrolyse du milieu réactionnel par des solutions aqueuses fortement basiques ont mené à la formation d'imine ($\text{Ar} = p\text{-Me-C}_6\text{H}_4$) : NaOH aq. 1M a conduit à 12% d'imine et LiOH aq. 1M a conduit à 9%. Lorsque l'hydrolyse a été réalisée en milieu acide (HCl aq. 1M), nous avons observé 15% d'imine ($\text{Ar} = p\text{-Me-C}_6\text{H}_4$). Les rendements bruts sont équivalents à ceux obtenus après une hydrolyse par NH_4Cl aq. saturé, qui mène à 3 à 5% d'imine. Ainsi, les milieux fortement basiques et acides favorisent la formation d'imine, mais de façon marginale. Le pH à l'hydrolyse n'est donc pas le facteur principal de dégradation de l'hydroxylamine et nous avons considéré que la formation du sous-produit a lieu durant la réaction.

Nous avons reconsidéré différents essais d'addition sur MiPNO effectués pendant notre étude et les avons complétés par d'autres afin de comprendre l'origine de cette dégradation (**Tableau 10**).

Entrée	ArMgX (éq.)	Ordre d'ajout ^a	Température (°C)	Durée (min)	MiPNO/hydroxylamine/imine ^b
1	 (1.0)	A	0	10	5/87/5
2	 (2.0)	A	0	20	0/79/21
3	 (3.0)	A	0	10	0/70/30
4	 (1.3)	B	0	15	0/22/78
5	 (1.3)	A	0	5	3/91/6
6	 (2.7)	A	0	5	0/80/20
7	 (2.0)	A	-40	15	5/95/0
8	 (3.0)	A	-55	30	9/91/0
9	 (2.0)	C	-20	15	22/78/0
10	 (2.0)	C	-20	15	22/69/9

^a A : L'organomagnésien est additionné sur la nitroène.

B : La nitroène est additionnée sur l'organomagnésien par portions et en solution dans du THF.

C : La nitroène est additionnée sur l'organomagnésien en une seule portion solide.

^b Proportions calculées sur la base du spectre RMN ¹H de l'hydroxylamine brute.

Tableau 10 : Addition nucléophile sur MiPNO selon différentes conditions

La comparaison des entrées 1 à 3 montre que plus l'excès d'halogénure d'arylmagnésium introduit est important, plus la proportion d'imine formée est importante. De même, lorsqu'on procède en additionnant la nitrone sur l'organomagnésien, l'hydroxylamine formée se trouve tout au long de la réaction en présence d'un fort excès de réactif (entrée 4). Il en résulte une transformation prépondérante du produit en imine. Ce défaut de nitrone par rapport au réactif est d'autant plus important que la nitrone est ajoutée lentement en solution.

La comparaison des entrées 5 et 6, qui décrivent des expériences réalisées à partir d'un autre réactif de Grignard, confirment cette tendance : l'excès d'organomagnésien serait responsable de la formation d'imine. L'organomagnésien agirait donc en arrachant le proton acide du produit d'addition, bien que celui-ci soit alors sous forme d'un « alcoolate » magnésien.

Les résultats indiqués sur les entrées 7 et 8 montrent l'influence de la température sur le phénomène. En effet, il est possible d'utiliser un excès de réactif, à condition de travailler à basse température (≤ -40 °C). La formation d'imine est donc défavorisée dans ces conditions de température (comparaison des entrées 3 et 8), même avec un temps de réaction prolongé.

Les entrées 9 et 10 décrivent des essais dont le seul facteur de variation est l'halogénure d'arylmagnésium. Comme déjà observé dans le cas de CYCNO, il apparaît que la présence d'un substituant électroattracteur par effet mésomère sur l'arylmagnésien favorise la transformation du produit d'addition en imine. On peut invoquer ici encore la plus forte acidité du proton en α de l'azote sur le produit d'addition, le carbanion correspondant étant fortement stabilisé par résonance.

La formation d'imine au cours de la réaction d'addition nucléophile est donc un phénomène multi-paramètres. Le premier facteur est l'excès d'halogénure d'arylmagnésium, qui est peut être annulé en opérant à basse température mais aggravé lorsque l'organomagnésien comporte un substituant électroattracteur.

➤ *Ouverture du cycle imidazolidinone au cours de l'addition nucléophile*

Lors de travaux préliminaires portant sur l'addition nucléophile, nous avons remarqué, dans certains cas, une ouverture spontanée du cycle imidazolidinone au stade de l'alcoolate magnésien (**Schéma 109**). Cette ouverture a été observée lorsqu'on laisse le milieu réactionnel remonter jusqu'à température ambiante, après l'ajout de l'organomagnésien à basse température.

Après hydrolyse, la nitronne à chaîne ouverte résultante a été obtenue sous la forme d'un mélange 3:2 de deux stéréoisomères. Nous n'avons pas isolé le composé par purification, le jugeant trop sensible pour cela.

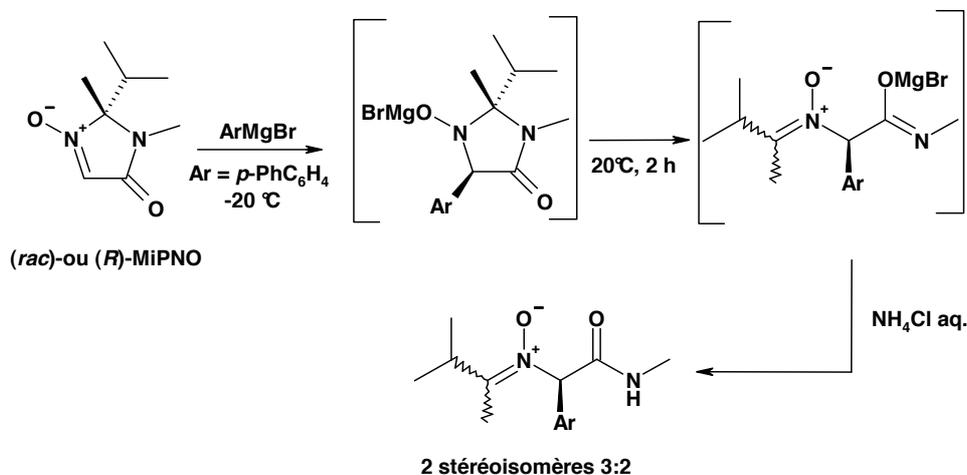


Schéma 109 : Ouverture de l'alcoolate magnésien *in situ*

Ce résultat aurait pu être très intéressant car il aurait pu devenir un moyen d'ouvrir le cycle imidazolidinone. Après hydrolyse de la nitronne formée, nous aurions eu accès à un *N*-hydroxy-amino-amide. Malheureusement, la réaction s'est avérée non exploitable car non reproductible, puisque dans certains cas, et dans des conditions réactionnelles comparables, nous avons observé la formation d'imine jusqu'à hauteur de 50%.

Nous avons donc cherché d'autres moyens d'ouvrir le cycle imidazolidinone. Deux stratégies sont envisageables pour accéder à l'arylglycine depuis l'adduit hydroxylamine, selon que l'ouverture du cycle a lieu avant ou après la réduction de la liaison N-O. Nous avons travaillé à partir de **(rac)-30a**, qui correspond au composé comportant un groupement 4-biphényle. Ce choix permet d'obtenir des produits plus lipophiles, donc plus facilement récupérables et identifiables.

III.2. De la *N*-hydroxy-imidazolidinone à l'arylglycine : voie A

La voie A envisage une réduction du groupe *N*-hydroxy préalablement à l'ouverture du cycle imidazolidinone (**Schéma 110**). La stratégie proposée par cette voie tient donc compte de la fragilité de l'hydroxylamine. La dernière étape permet la coupure de l'aminal puis l'hydrolyse de l'amide résultant.

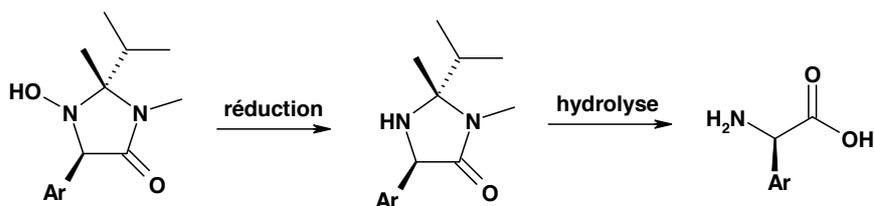


Schéma 110 : Voie A pour l'accès aux cibles arylglycines

Notons que dès lors que le groupement aminal ne sera plus présent sur la molécule nous ne pouvons plus purifier les molécules par chromatographie sur gel de silice car elles sont trop polaires.

➤ *Réduction de l'hydroxylamine*

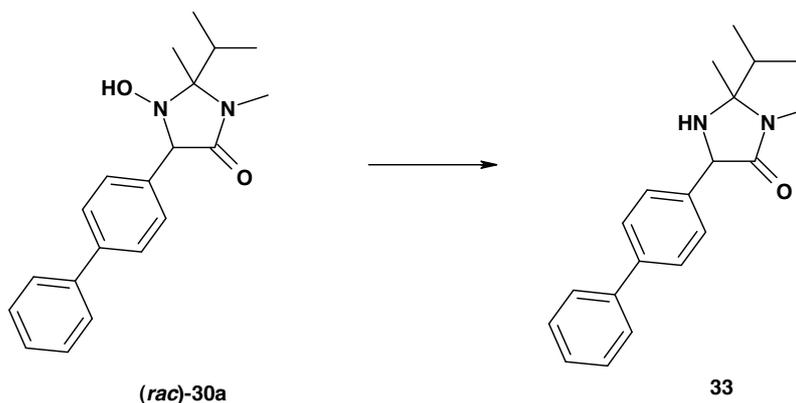
Diverses méthodes sont décrites dans la littérature pour la réduction d'hydroxylamines secondaires en amines. La transformation peut être effectuée par hydrogénation catalytique,¹⁸⁹ par action de thiosulfate de sodium Na₂S₂O₃,¹⁹⁰ de TiCl₃,¹⁹¹ de Zn ou Fe/AcOH,¹⁹² ou encore de SmI₂.¹¹⁹ Les procédures ont été testées sur (*rac*)-**30a**, en commençant par les plus simples à mettre en œuvre, conduisant aux résultats présentés dans le **Tableau 11**.

¹⁸⁹ Otero, J. M., Soengas, R. G., Estévez, J. C., Estévez, R. J., Watkin, D. J., Evinson, E. L., Nash, R. J., Fleet, G. W. *J. Org. Lett.* **2007**, 9, 623-626.

¹⁹⁰ Rudi, A., Shalom, H., Schleyer, M., Benayahu, Y., Kashman, Y. *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 106-109.

¹⁹¹ Kodera, Y., Watanabe, S., Imada, Y., Murahashi, S.-I. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, 67, 2542-2549.

¹⁹² Sár, C. P., Ösz, E., Jekö, J., Hideg, K. *Synthesis* **2005**, 255-259.



Entrée	Conditions	Résultat
1	H ₂ , Pd/C 10%, HCl aq. 1M (10 éq.), t.a., P _{atm} , 24 h	Pas de réaction
2	H ₂ , Pd(OH) ₂ 40%, MeOH/AcOH-9:1, t.a., P _{atm} , 96 h	Pas de réaction
3	Na ₂ S ₂ O ₃ ·5H ₂ O (1.3 éq.), H ₂ O/EtOH, 60 °C, 2 h	Pas de réaction
4	TiCl ₃ /HCl 2N (2.0 éq.), MeOH, t.a., 1 h	Pas de réaction
5	1) Zn (25 éq.), AcOH/H ₂ O-1:1, 65 °C, 2 h 2) NaHCO ₃ aq.	77%

Tableau 11 : Essais de réduction de **(rac)-30a**

L'étape de réduction a d'abord été tentée par hydrogénation catalytique, en présence de Pd/C (entrée 1), puis de Pd(OH)₂ (entrée 2). Aucun des deux essais n'a permis une transformation du substrat, qui est récupéré inchangé. Ceci pourrait s'expliquer par l'encombrement autour du groupement hydroxyle, dont l'approche de la surface du catalyseur est difficile.

Les réducteurs Na₂S₂O₃ (entrée 3) et TiCl₃ (entrée 4) se sont également avérés non réactifs vis-à-vis de **(rac)-30a**.

Seule l'utilisation de zinc dans un mélange d'eau et d'acide acétique a permis la réaction désirée en 2 h à 65 °C, conduisant à **33** avec un rendement de 77% (entrée 5). L'analyse par RMN ¹H a montré que l'amine correspondante est obtenue sous la forme d'un seul diastéréoisomère, indiquant qu'il n'y a pas eu épimérisation du stéréocentre portant le groupement aromatique.

Cependant, cette réduction en présence de zinc s'est avérée non reproductible tant au niveau du rendement que du temps de réaction. Ainsi, un autre essai mené dans les

mêmes conditions a abouti à une conversion de 65%, et un second à un rendement de 51% à conversion complète. Ceci s'explique par le fait que la réaction s'effectue dans un milieu hétérogène où le substrat n'est pas très soluble, difficulté qui peut être surmontée en opérant sous ultrasons en l'absence d'eau. Il a en effet été constaté récemment au laboratoire⁹⁴ que dans ces conditions, la réaction est plus efficace et plus rapide (15 minutes sur un substrat de structure proche). Un autre inconvénient est à noter, à savoir que le traitement après réaction implique l'élimination d'une quantité assez importante de sels de zinc par lavages. Ceci pourrait rendre difficile la récupération de produits moins lipophiles que celui du cas d'étude.

➤ De l'imidazolidinone à l'arylglycine

Les étapes suivantes sont l'hydrolyse du groupement aminoré de l'imidazolidinone **33** et du groupe amide résultant. H.-J. Altenbach⁸⁷ d'une part, et S. Baldwin⁹¹ d'autre part, réalisent cette transformation sur des composés possédant le même squelette imidazolidinone que **33** en opérant en milieu acide (AcOH (13 éq.)/HCl aq. 0.75N (7.5 éq.)/PhMe - 8:1:1, Dowex 50W-X8, 105 °C, 20 h pour le premier et THF/HCl aq. 6N (17 éq.) - 4:1, reflux, 22 h pour le second).

Dans notre cas, l'action d'un mélange HCl aq. 3N (7 éq.)/EtOH - 3:2 porté à reflux pendant 4 h a mené à l'intermédiaire α -aryl, α -amino-amide **34**, qui a été isolé avec un rendement de 94% (**Schéma 111**). L'éthanol sert à assurer la solubilité du substrat ; en son absence la conversion ne s'élève qu'à 83%.

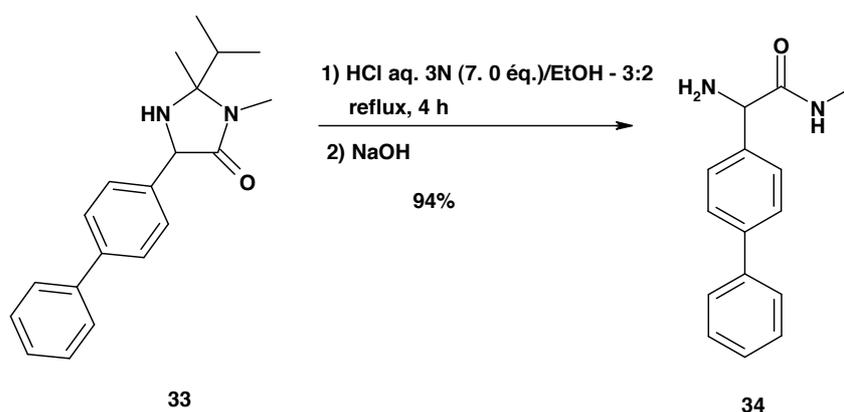


Schéma 111 : Obtention de l' α -aryl, α -amino-acide **34**

Ensuite, nous avons constaté que l'hydrolyse du groupement amide est possible en milieu acide (HCl aq. 6N (6 éq.)), sous irradiation microondes en tube fermé, procédure

plus efficace que le chauffage à reflux pendant un temps prolongé. La transformation attendue nécessite en effet seulement 20 minutes à 150 °C.

Nous avons alors pensé que si ces conditions permettent l'hydrolyse du groupement amide, elles peuvent aussi permettre celle du cycle aminal qui, elle, se produit dans des conditions moins fortes. Nous pouvions donc réaliser les deux étapes de manière monotope. Ainsi, lorsque le composé **33** est chauffé en présence d'HCl aq. 6N (6 éq.) pendant 20 min à 150 °C sous irradiation microondes, l'arylglycine (*rac*)-**35**·HCl correspondante précipite du milieu réactionnel, contrairement au chlorhydrate de méthylamine issu de la réaction d'hydrolyse de l'amide. Le produit a donc pu être isolé par filtration et obtenu sous forme de chlorhydrate avec un rendement de 80% (**Schéma 112**). Les analyses par RMN ¹H et spectrométrie de masse attestent d'une bonne pureté.

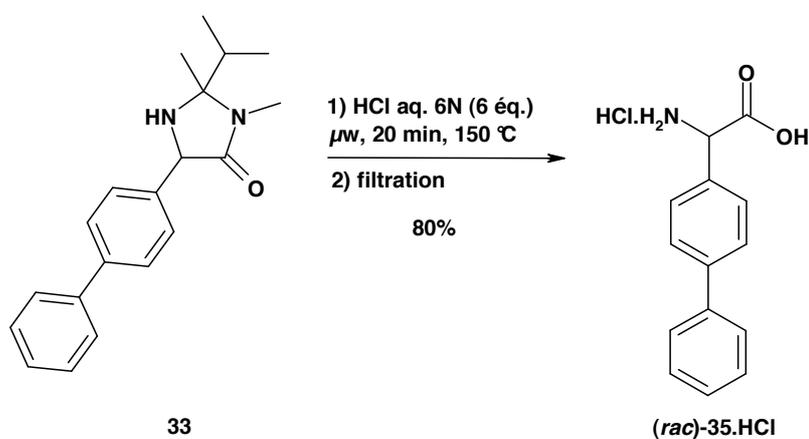


Schéma 112 : Obtention de l'arylglycine (*rac*)-**35**·HCl

Finalement, la stratégie A permet d'accéder à l'arylglycine (*rac*)-**35**·HCl en deux étapes à partir de l'hydroxylamine (*rac*)-**30a**, avec un rendement de 72%. La limitation se situe au niveau de l'étape de réduction de la *N*-hydroxy-imidazolidinone de départ. Cet inconvénient nous a amenés à considérer une autre voie de synthèse.

III.3. De la *N*-hydroxy-imidazolidinone à l'arylglycine : voie B

Dans le cas de la voie B, la première étape est l'hydrolyse du groupement aminal, fournissant un intermédiaire *N*-hydroxy-amino-amide. Celui-ci est ensuite réduit, puis une nouvelle étape d'hydrolyse du groupement amide conduit à l'arylglycine cible (**Schéma 113**).

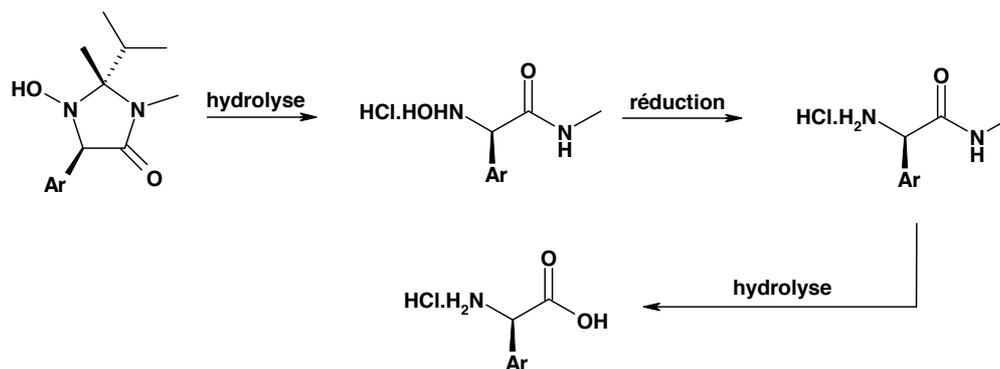


Schéma 113 : Voie B

Cependant, la voie B présente *a priori* deux difficultés. D'une part, le substrat hydroxylamine pourrait subir une déshydratation acido-catalysée dans les conditions d'hydrolyse mises en œuvre. D'autre part, le composé *N*-hydroxy-amino-amide comporte une hydroxylamine primaire, qui est une espèce sensible à l'oxydation.*

➤ *Obtention de l'intermédiaire N-hydroxy-amino-amide*

L'étape de coupure de l'aminal à partir d'une *N*-hydroxy-imidazolidinone n'est proposée ni par H.-J. Altenbach ni par S. Baldwin.

On peut raisonnablement penser que la formation du *N*-hydroxy-amino-amide à partir de l'hydroxylamine cyclique implique le passage par un intermédiaire de type nitronne (Schéma 114). L'ouverture du cycle et la recyclisation seraient deux réactions équilibrées. Néanmoins, la suite des réactions permettrait de déplacer l'équilibre, la recyclisation n'étant pas beaucoup plus rapide que l'hydrolyse de l'intermédiaire nitronne.

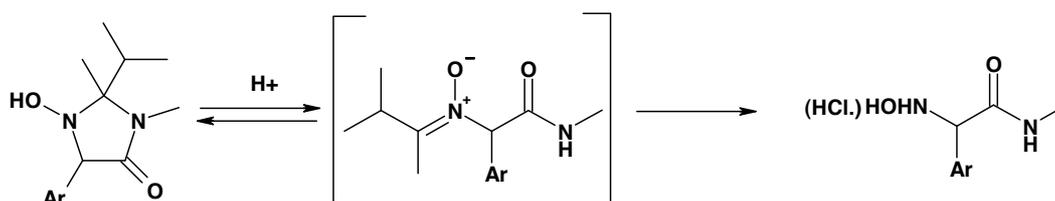


Schéma 114 : Equilibres conduisant au composé *N*-hydroxy-amino-amide

* Toutefois, les hydroxylamines sont moins facilement oxydées quand elles sont sous forme de sels, comme dans le cas présent.

Différentes conditions ont été essayées pour aboutir à l'ouverture du cycle aminal de la *N*-hydroxy-imidazolidinone (**rac**)-**30a** (Ar = *p*-Ph-C₆H₄). Elles sont résumées dans le **Tableau 12**.

Entrée	Conditions	Conversion (%)	Rendement (%)
1	HCl.H ₂ NOH (3.0 éq.), THF/H ₂ O, t.a., 96 h	0	0
2	HCl.H ₂ NOH (3.0 éq.), THF/H ₂ O, 60 °C, 16 h	0	0
3	HCl.H ₂ NOH (4.0 éq.), MeOH, t.a., 5 h	0	0
4	HCl.H ₂ NOH (4.0 éq.), EtOH, reflux, 18 h	58	Non isolé
5	1) HCl.H ₂ NOH (5.0 éq.), HCl aq.12N (0.18 éq.), EtOH, reflux, 18 h, 2) NaHCO ₃	100	83 (36)
6	1) HCl aq. 3N (7 éq.)/EtOH - 3:2, reflux, 2.5 h 2) NaOH	100	Non isolé
7	HCl aq. 12N (5.0 éq.)/EtOH - 3:7, μ w, 5 min, 130 °C.	100	Quantitatif (36·HCl)

Tableau 12 : Conditions d'accès à l'intermédiaire *N*-hydroxy-amino-amide **36·HCl**

Nous avons d'abord opéré en présence de chlorhydrate d'hydroxylamine, ce qui conduit à la formation d'un co-produit oxime, stable ((*i*-Pr(C=NOH)Me) et pourrait faciliter le déplacement de l'équilibre réactionnel vers le produit voulu. Lorsque le solvant est le THF, aucune réaction n'est observée, quelle que soit la température du milieu (entrées 1 et 2). Un solvant alcoolique est préférable (entrée 4) et la comparaison des entrées 3 et 4 montre que l'ouverture du cycle imidazolidinone nécessite une température de réaction relativement élevée. La réaction est encore améliorée en présence d'une quantité catalytique d'HCl, comme le montrent les conditions de l'entrée 5. Celles-ci représentent une première voie d'accès au produit voulu **36**, obtenu avec un rendement de 83%.

Une deuxième voie est possible, qui n'implique pas l'utilisation de chlorhydrate d'hydroxylamine. La réaction peut s'effectuer à reflux d'un mélange HCl aq. 3N (7 éq.)/EtOH - 3:2 (entrée 6), ou, plus efficacement, sous irradiation microondes (entrée 7). Pour cette dernière possibilité, nous avons déterminé que 5 minutes de chauffage à 130 °C suffisent. Le seul co-produit généré est la 3-méthylbutan-2-one, qui s'élimine par simple évaporation sous vide. A l'issue de cette étape, l'intermédiaire *N*-hydroxy-amino-amide

36·HCl est obtenu avec un rendement quantitatif après une simple concentration sous pression réduite. Nous avons donc retenu cette méthode, qui apparaît comme la plus efficace.

Une fois le produit attendu en main, nous avons tenté une hydrolyse de la fonction amide. Le composé **36·HCl** a été chauffé en présence d'une solution aqueuse d'HCl 6N (6 éq.) pendant 15 min à 130 °C sous irradiation microondes. Dans ces conditions, la conversion n'est pas complète, mais surtout on observe la formation de produits de dégradation (**Schéma 115**). Ainsi, le groupement *N*-hydroxy rend le substrat trop fragile pour subir directement cette hydrolyse. Nous avons donc décidé d'effectuer une réduction préalable pour former le *N*-méthylamino-amide correspondant.

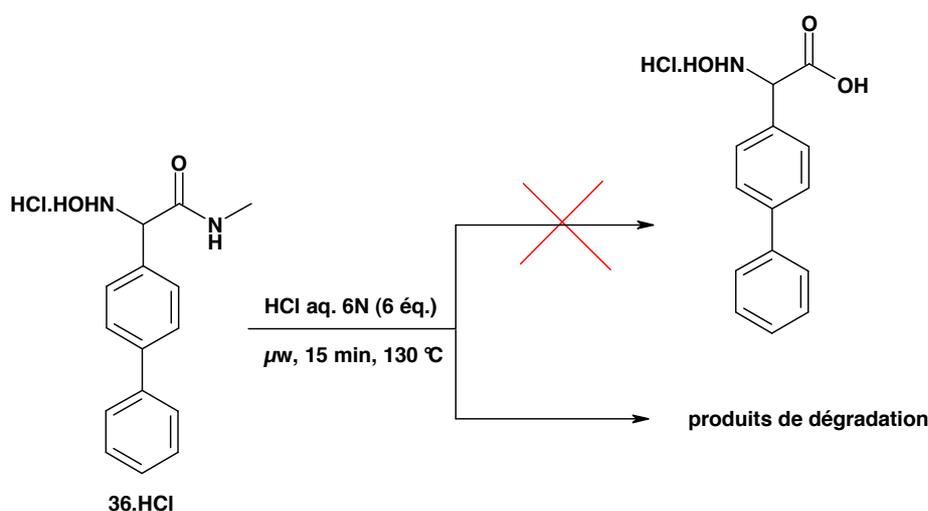


Schéma 115 : Tentative d'hydrolyse du *N*-hydroxy-amino-amide **36·HCl**

➤ De l'intermédiaire *N*-hydroxy-amino-amide à l'arylglycine

La réduction du groupe *N*-hydroxy a d'abord été tentée en présence de TiCl_3 , introduit sous forme d'une solution dans l'acide chlorhydrique. La réaction, conduite à température ambiante dans le méthanol, a mené à la dégradation du substrat.

Ensuite, nous avons testé deux méthodes avec succès. La réduction de **36·HCl** par le système Zn , $\text{AcOH}/\text{H}_2\text{O}$ fonctionne, de même qu'une hydrogénation catalytique par transfert en présence de formiate d'ammonium et de Pd/C . Cependant, ces deux méthodes présentent un inconvénient majeur puisqu'elles nécessitent des lavages, qui peuvent conduire à une perte de produit. En effet, l'hydrophilie de la molécule s'est accrue depuis la déprotection du cycle aminal. Ce risque est d'autant plus à prendre en compte dans la mesure où les autres composés que nous développerons ensuite posséderont un noyau aromatique moins lipophile que le produit choisi pour le cas d'étude.

Nous nous sommes donc orientés vers des techniques d'hydrogénation catalytique sous atmosphère d' H_2 , qui ne nécessitent pas de lavages. **36·HCl**, mis en présence de Pd/C à température ambiante et pression atmosphérique pendant 16 h, a alors conduit quantitativement au produit de réduction attendu **37·HCl** (Schéma 116).

Ensuite, comme décrit pour la voie A, l'hydrolyse finale du groupement amide a eu lieu en milieu acide (HCl aq. 6N (6 éq.)) sous irradiation microondes à 150 °C pendant 20 minutes (Schéma 116). L'arylglycine (*rac*)-**35·HCl**, qui précipite du milieu réactionnel, a été obtenue par filtration avec un rendement de 85%. La pureté a été contrôlée par RMN 1H

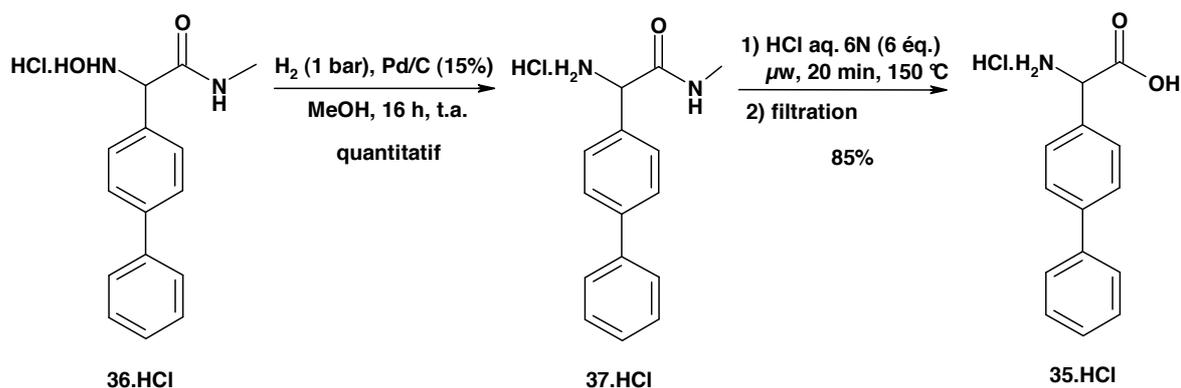


Schéma 116 : Obtention de l'arylglycine (*rac*)-**35·HCl**

A ce stade, nous disposons d'une deuxième voie d'accès aux arylglycines désirées. Ainsi, (*rac*)-**35·HCl** a été obtenu en 3 étapes à partir de la *N*-hydroxy-imidazolidinone (*rac*)-**30a**, avec un rendement de 85%. Cette voie apparaît plus robuste que la première et sera donc celle qui sera privilégiée.

Nous noterons que l'accès monotope à l' α -aryl, α -amino-acide (*rac*)-**35·HCl** depuis la *N*-hydroxy-imidazolidinone (*rac*)-**30a** a été tenté en opérant en milieu acide sous hydrogénation et sous irradiation microondes. Mais seuls des produits de dégradation ont été obtenus. Nous avons vérifié que si l'hydrogénation de **36·HCl** est conduite sous irradiation microondes à 130 °C pendant 10 minutes sous 7 bar d'hydrogène, le *N*-méthylamino-amide **37·HCl** est détecté, mais accompagné de produits de dégradation.

III.4. Application des stratégies de synthèse A et B à la préparation d'une série d'arylglycines

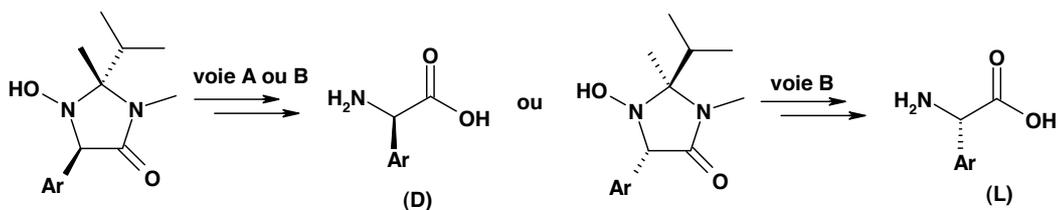
➤ *Arylglycines obtenues*

Nous avons préparé une série d'arylglycines à partir des hydroxylamines non racémiques, en mettant en œuvre la voie de synthèse B, ou en cas d'impossibilité, la stratégie A. Les résultats sont regroupés dans le **Tableau 13**.

Les rendements sont indiqués depuis l'hydroxylamine. Mis à part dans le cas de **(D)-35.HCl** (entrée 1), isolé par filtration, les rendements sont exprimés sur l'acide aminé libre obtenu après purification sur résine Dowex 50W-X8. L'étape de purification sur résine échangeuse a permis en particulier d'éliminer le chlorhydrate de méthylamine issu de l'hydrolyse du groupement amide. Les rendements obtenus peuvent s'expliquer par des pertes au moment du passage sur résine (entrées 2, 3, 5 et 7) ou au moment de la filtration finale (entrée 1). Les pertes sur résine peuvent en partie être dûes à la faible échelle de travail (100 à 200 mg de produit brut). Les acides aminés obtenus présentent une pureté satisfaisante en RMN (^1H et ^{13}C) mais les valeurs obtenues en microanalyse sont en dehors de limites de tolérance. De plus, les points de fusion sont différents de ceux rapportés dans la littérature (jusqu'à 30 °C en moins). Les composés sont vraisemblablement contaminés par des sels inorganiques (NH_4Cl).

Dans le cas où $\text{Ar} = p\text{-Br-C}_6\text{H}_4$, la stratégie B a conduit à une réduction de la liaison C-Br lors de l'étape d'hydrogénation catalytique. La mise en œuvre de la voie A s'est accompagnée d'une perte de rendement supplémentaire au niveau de la réduction de l'intermédiaire *N*-hydroxy-imidazolidinone.

Sur l'entrée 5, il s'agit au départ de l'adduit *p*-anisole. Lorsque le précurseur amino-amide a été mis en réaction selon les conditions mises au point (HCl aq. 6N (6 éq.), μw , 150 °C, 20 min), on obtient un mélange 8:2 contenant majoritairement l'acide aminé dont le groupement phénol est libre. Un temps de chauffage réduit à 5 minutes a également mené à une hydrolyse du groupement méthoxy, à hauteur de 50%. Nous avons donc décidé d'hydrolyser totalement le groupement protecteur, et pour cela 50 minutes de chauffage à 150 °C sont nécessaires. Toutefois, lorsque l' amino-amide parent de **(L)-38e** (entrée 6) a été placé dans les mêmes conditions B, le groupement méthoxy n'a pas été touché. Cela s'explique par son positionnement en *ortho* sur le cycle benzénique, qui le rend moins accessible.



Entrée	Arylglycine (Ar =)	Voie	Rendement isolé depuis l'hydroxylamine (%)
1	 (D)-35.HCl ^a	B	80
2	 (D)-38a	A	52
3	 (D)-38b	B	65
4	 (D)-38c	B	quantitatif
5	 (D)-38d	B ^b	56
6	 (L)-38e	B	84
7	 (D)-38f	B	17

^a C'est le chlorhydrate de l'acide aminé qui est isolé.

^b La durée de la dernière étape de la voie B a été rallongée à 50 min.

Tableau 13 : Préparation d'une série d'arylglycines

➤ *Enantiospécificité de la méthode*

L'énantiopureté a été mesurée au niveau de l'acide aminé mais aussi des différents intermédiaires.

Une mesure de l'e.e. a d'abord été effectuée sur le précurseur *N*-hydroxy-amino-amide libre de **(D)**-**38b** (Ar = *p*-Me-C₆H₄). Une analyse par HPLC chirale montre un e.e. ≥ 99% (**Figure 36**). Ceci met en évidence que les conditions utilisées pour l'ouverture du cycle imidazolidinone n'altèrent pas la pureté optique du produit. Nous ne sommes pas parvenus pour l'instant à obtenir une bonne résolution pour l'analyse d'autres *N*-hydroxy-amino-amides.

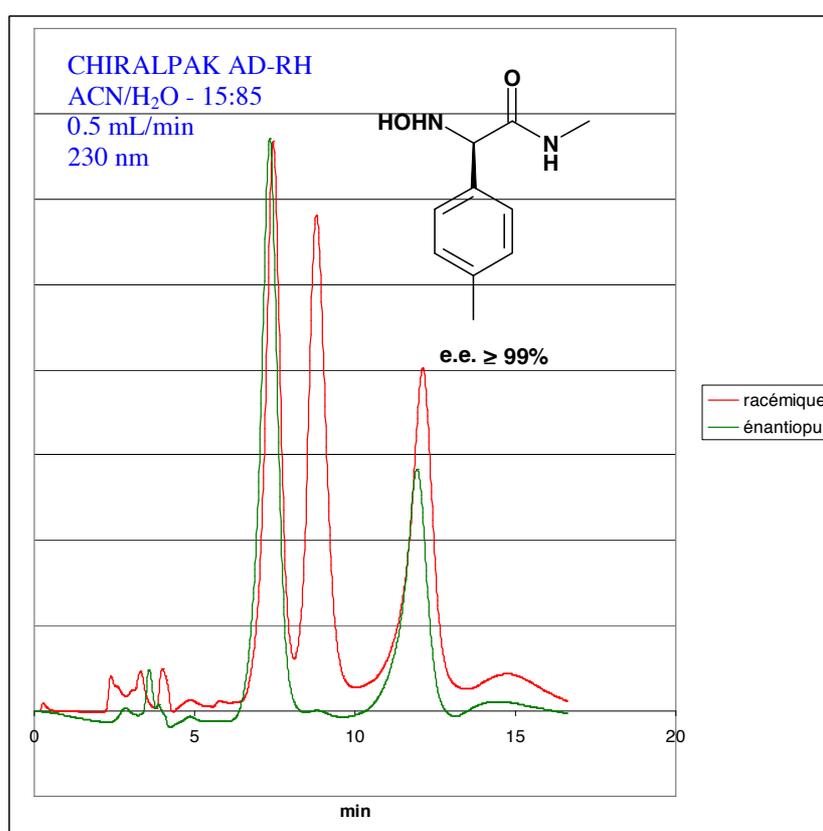


Figure 36 : Mesure de l'e.e. au stade *N*-hydroxy-amino-amide

Ensuite, nous avons mesuré l'énantiopureté au niveau de l'amino-amide libre précurseur de **(D)**-**38c** (Ar = Ph) par une méthode RMN ¹H consistant à former des sels diastéréoisomères à partir de l'acide (*S*)-(+)-*O*-acétylmandélique. L'analyse est d'abord effectuée sur le composé racémique, montrant un dédoublement des signaux correspondant au groupe méthyle. En reproduisant le protocole sur l'amino-amide, on détermine ensuite un e.e. de 84% pour l'amino-amide préparé.

Enfin, plusieurs méthodes ont été testées pour mesurer l'e.e. au stade de l'acide aminé. Nous avons choisi de déterminer l'e.e. sur **(D)-38c** (Ar = Ph) car nous disposons d'un échantillon commercial des composés racémique et énantiopur correspondants.

La première méthode testée est une expérience RMN reposant sur la formation de sels diastéréoisomères en présence d' α -méthylbenzylamine. Malheureusement, un essai réalisé sur la phénylglycine racémique a montré qu'il n'est pas possible de distinguer les sels diastéréoisomères formés puisqu'aucun dédoublement des pics n'est visible.

Nous avons également tenté sans succès une mesure à l'aide d'un sel d'euporium, le tris[3-(heptafluoropropylhydroxyméthylène)-(+)-camphorate] d'euporium (Eu(hfc)₃).

La phénylglycine racémique a ensuite subi une protection de l'azote terminal par un groupement Boc, afin d'obtenir un composé éventuellement analysable par HPLC chirale. Malheureusement, cela n'a pas été le cas sur le modèle dont nous disposons. Une expérience RMN ¹H en présence d' α -méthylbenzylamine n'a pas non plus donné de résultat car l'isomérisation *cis/trans* du *N*-Boc-acide aminé provoque un élargissement des signaux et rend impossible toute lecture d'e.d..

Enfin, nous avons formé l'ester méthylique de l'acide aminé¹⁹³ racémique, et une analyse par RMN ¹H en présence d'acide (*S*)-(+)-*O*-acétylmandélique conduit à la formation de deux sels diastéréoisomères dont les déplacements chimiques diffèrent assez distinctement. On observe en particulier un dédoublement du signal correspondant au proton en position α sur l'acide aminé. La réaction d'estérification a été reproduite sur **(D)-38c**, et la méthode d'analyse mise en place permet de déterminer un e.e. de 61%.

Par ailleurs, le pouvoir rotatoire mesuré sur **(D)-38c** ne correspond pas à celui mesuré au laboratoire sur un lot commercial de (D)-phénylglycine. Cependant, le fait que la microanalyse de notre échantillon donne des résultats en dehors des limites de tolérance laisse douter de la concentration réelle en phénylglycine lors de la mesure.

Ces résultats montrent que la réduction de l'intermédiaire *N*-hydroxy-amino-amide et l'hydrolyse finale du groupe amide altèrent la pureté optique de l'acide aminé. Pour résoudre le problème rencontré à la première étape, nous avons effectué la réduction en ajoutant au milieu réactionnel 1.6 éq. d'HCl aq. 12N. Ce milieu moins basique permet d'obtenir l'amino-amide correspondant sous la forme d'un seul énantiomère.

Par ailleurs, au vu des résultats obtenus sur la voie B, on peut prévoir que la dernière étape de la voie A est préjudiciable pour l'énantiopureté des acides aminés. Cependant, ce n'est pas celle-ci que nous avons privilégiée pour la synthèse des cibles et c'est pourquoi nous n'avons pas cherché à l'optimiser.

¹⁹³ Musonda, C. C., Ncokazi, K., Egan, T. J., Yardley, V., Carvalho de Souza, R., Chibale, K. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 4446-4451

➤ Cas infructueux

La transformation en acides aminés de certaines des hydroxylamines préparées a échoué. Ainsi (-)-**32a**, pour lequel Ar = *p*-I-C₆H₄, a subi une réduction de la liaison C-I aussi bien sous hydrogénation catalytique (voie B) que sous l'action de Zn (voie A) (Schéma 117).

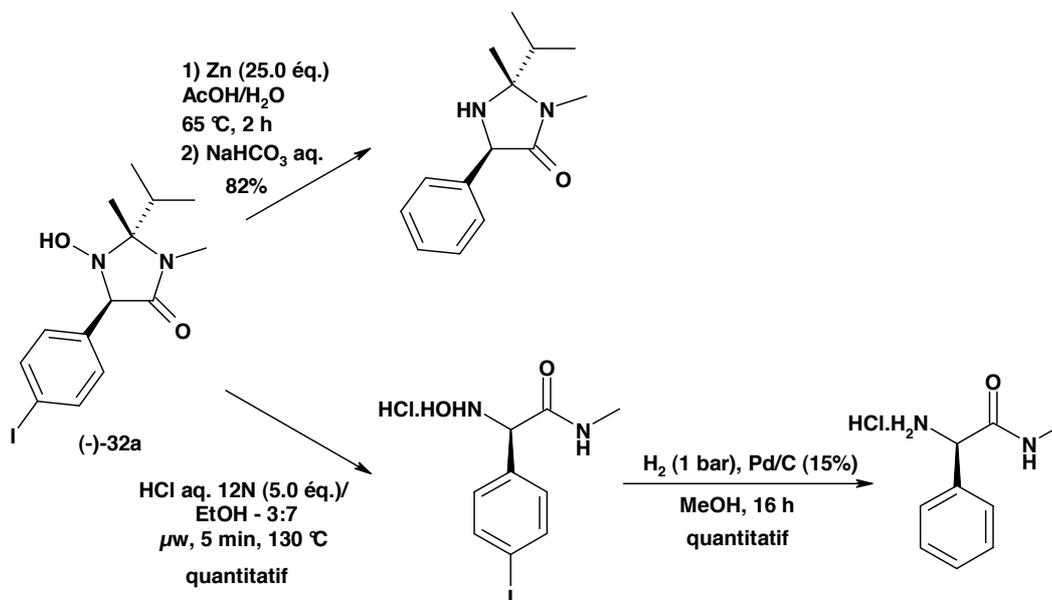


Schéma 117 : Réduction de la liaison C-I de (-)-**32a**

Concernant (-)-**30g**, seul cas présentant un noyau hétéroaromatique, l'hydrolyse du cycle aminal par la voie B s'est accompagnée de dégradation et les produits formés n'ont pu être identifiés (Schéma 118). La voie A a été mise en œuvre, mais lorsque l'imidazolidinone correspondante **39** a été soumise aux conditions d'hydrolyse sous irradiation microondes (HCl aq. 6N (6 équ.), 150 °C, 20 minutes), il s'est formé uniquement le sous-produit **40** résultant de la coupure de la liaison C-N (Schéma 118). Un chauffage moins fort (100 °C, 5 minutes) a abouti à une conversion de **39** en amino-amide **41·HCl** de 50%, sans sous-produit. Après 35 minutes à cette température, l'acide aminé a été observé en mélange 1:2 avec l'intermédiaire amino-amide, et des traces de produit secondaire **40** ont été détectées. Un chauffage encore prolongé a augmenté la proportion de celui-ci. Il n'est donc pas possible d'obtenir sélectivement l'acide aminé.

La synthèse a alors été menée sur un nouvel échantillon jusqu'au stade de l'amino-amide **41·HCl**, avec un rendement de 68% depuis la *N*-hydroxy-imidazolidinone (-)-**30g** (Schéma 118).

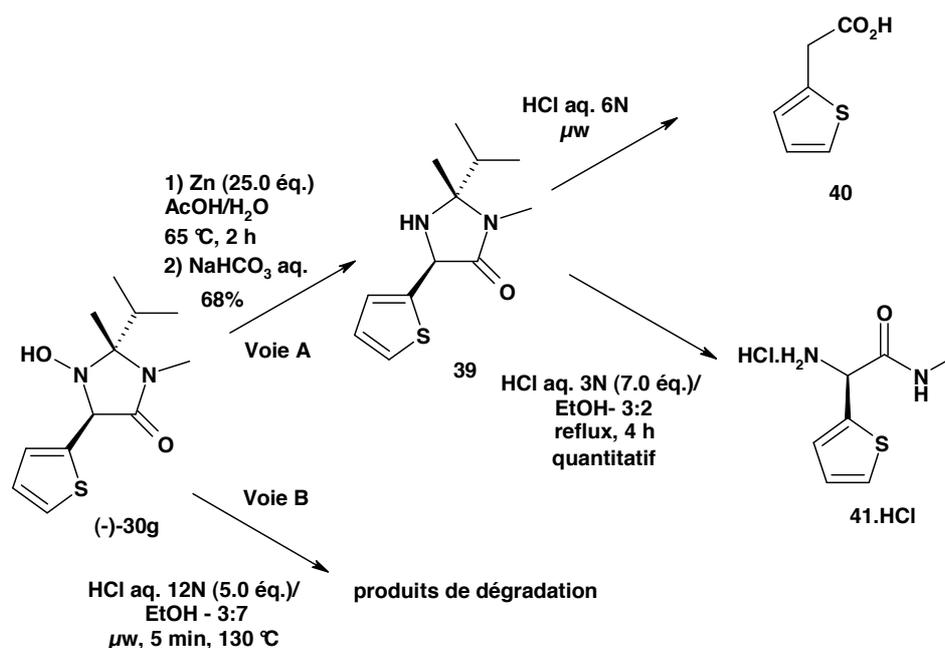


Schéma 118 : Transformations de la *N*-hydroxy-imidazolidinone (-)-**30g**

La formation de **40** pourrait être expliquée par une participation des doublets libres de l'atome de soufre du noyau thiophène conduisant à l'élimination du groupement amino (**Schéma 119**). Cette dégradation peut avoir lieu à partir de l'amino-amide ou de l'acide aminé.

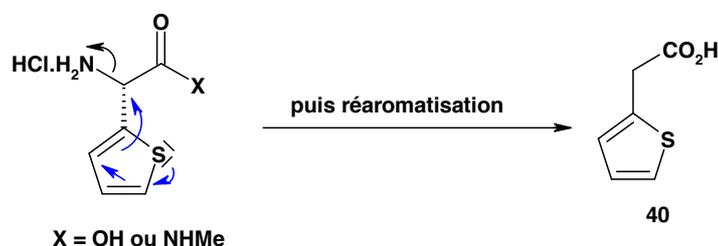


Schéma 119 : Mécanisme possible pour la formation de **40**

Le dernier cas pour lequel nous avons rencontré des difficultés est celui de (-)-**30f** (Ar = *p*-NMe₂-C₆H₄). Concernant la voie B, la première étape d'ouverture du cycle imidazolidinone a conduit à d'autres produits que celui attendu, non identifiés. Là-encore, on peut supposer qu'il y a eu participation des doublets de l'azote du groupement diméthylaniline pour mener à la rupture de la liaison C-NOH (**Figure 37**).

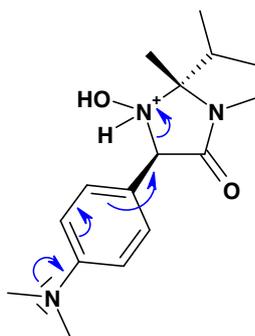


Figure 37 : Mécanisme possible de dégradation de (-)-**30f**

La voie A n'a pas été mise en œuvre, mais on peut raisonnablement penser que nous aurions eu le même résultat que dans le cas de (-)-**30g**, c'est-à-dire que nous aurions pu mener la synthèse seulement jusqu'au stade de l'amino-amide.

III.5. Extension de la méthodologie : synthèse d' α -alkyl, α -amino-acides

Par ailleurs, nous avons montré que la voie B est applicable à la préparation d' α -alkyl, α -amino-acides. Nous avons ainsi synthétisé l'acide (*S*)-2-amino-3,3-diméthylbutyrique ou (*L*)-*tert*-leucine et l'acide (*S*)-2-amino-5-méthyl-hexanoïque ou (*L*)- α -homoleucine. Ce sont deux acides aminés disponibles commercialement, mais à un prix élevé.

➤ *Addition nucléophile*

Pour préparer la (*L*)- α -homoleucine, nous avons réalisé l'addition nucléophile de bromure de 3-méthylbut-1-yl magnésium sur (*S*)-MiPNO. L'halogénure d'alkylmagnésium a été préparé par insertion de magnésium sur le bromure correspondant.

L'addition nucléophile est totalement diastéréosélective et conduit à **42**, accompagné de 10% de sous-produit imine, qui ne sont pas éliminés après purification par chromatographie (**Schéma 120**). La formation d'imine est donc également observée lorsque le nucléophile est un halogénure d'alkylmagnésium. **42** est engagé dans l'étape suivante en présence de cette impureté.

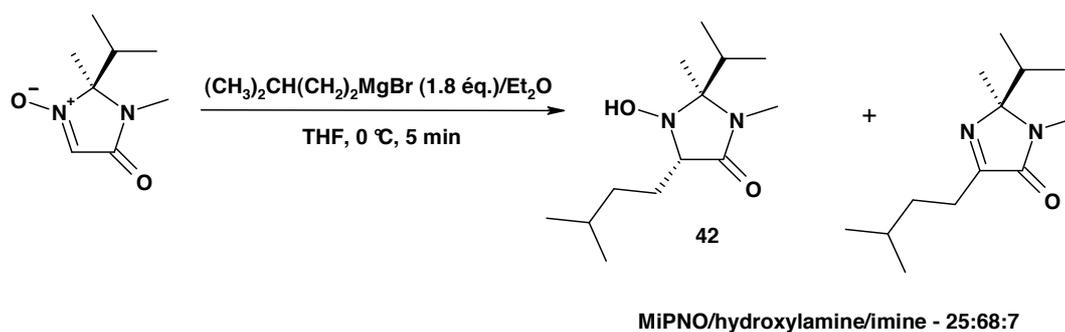


Schéma 120 : Préparation de 42

Pour préparer la (L)-*tert*-leucine, nous n'avons pas pu utiliser l'addition directe de *t*-BuLi sur MiPNO puisque l'organolithien s'est avéré trop réactif et non sélectif. Rappelons que cette trop forte réactivité des lithiens vis-à-vis de la nitronne avait déjà été soulignée dans le cas d'un composé aromatique.

Nous avons donc réalisé la transmétallation de *t*-BuLi par traitement avec une solution fraîchement préparée de MgBr₂ dans l'éther éthylique (Schéma 121). La réaction a été menée à 0 °C pendant 15 minutes. L'halogénure d'arylmagnésium ainsi formé a été additionné sur (*S*)-MiPNO à 0 °C et la durée de réaction a exceptionnellement été portée à 15 minutes. En effet, nous craignons que le réactif de Grignard soit moins réactif en raison de son encombrement stérique. A l'issue de la réaction, la nitronne de départ n'a pas été détectée mais l'hydroxylamine désirée 43 a été obtenue en mélange avec 30% de sous-produit imine et a été engagée sans purification dans l'étape suivante.

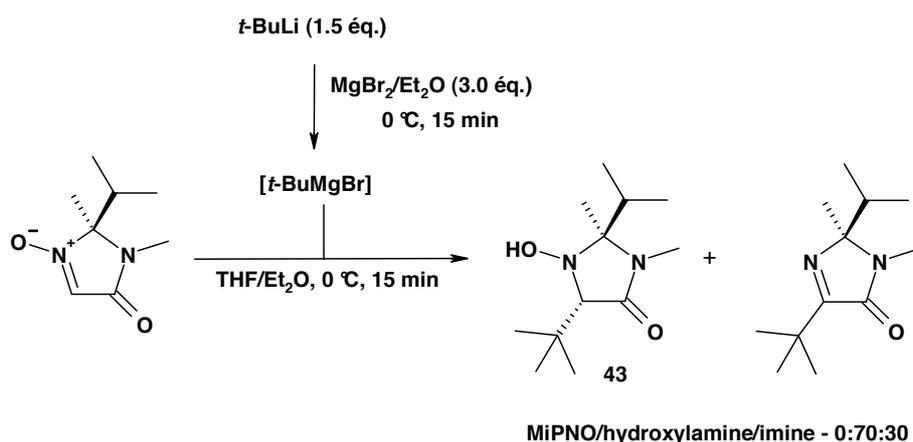


Schéma 121 : Obtention de 43

Une solution pour améliorer la sélectivité à l'avenir serait sans doute d'effectuer la réaction à plus basse température (-20 °C par exemple), en abaissant l'excès d'organométallique.

➤ De l'intermédiaire *N*-hydroxy-imidazolidinone à l'acide aminé

Pour la dernière partie de la synthèse, nous avons suivi la voie B pour chacune de molécules visées.

Ainsi, la (L)- α -homoleucine **44** est obtenue avec un rendement de 40% depuis la nitronne après purification sur résine Dowex (4 étapes) (**Schéma 122**). La pureté est correcte d'après les analyses par RMN (^1H et ^{13}C), mais les valeurs obtenues en microanalyse sont en dehors de limites de tolérance.

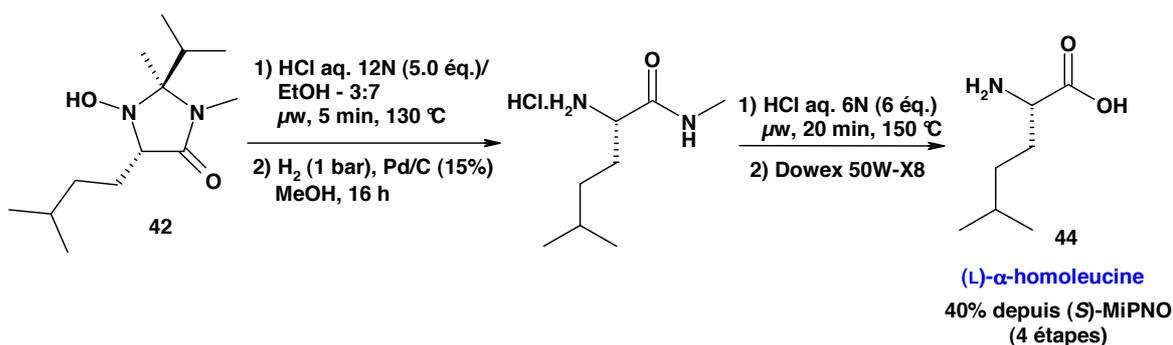


Schéma 122 : Synthèse de la (L)- α -homoleucine **44**

Concernant l'obtention de la (L)-*tert*-leucine **45**, nous avons rencontré des difficultés pour l'étape d'hydrolyse du groupement amide. En effet, les conditions classiquement utilisées (20 minutes à 150 °C sous irradiation microondes) n'ont permis qu'une transformation partielle. Pour atteindre une conversion totale de l'intermédiaire amino-amide, il a fallu employer des conditions de chauffage très fortes. Finalement, la molécule cible **45** a pu être obtenue avec un rendement de 58% sur 4 étapes après purification sur résine échangeuse d'ions (**Schéma 123**). Les mêmes commentaires que précédemment peuvent être faits au niveau de la pureté.

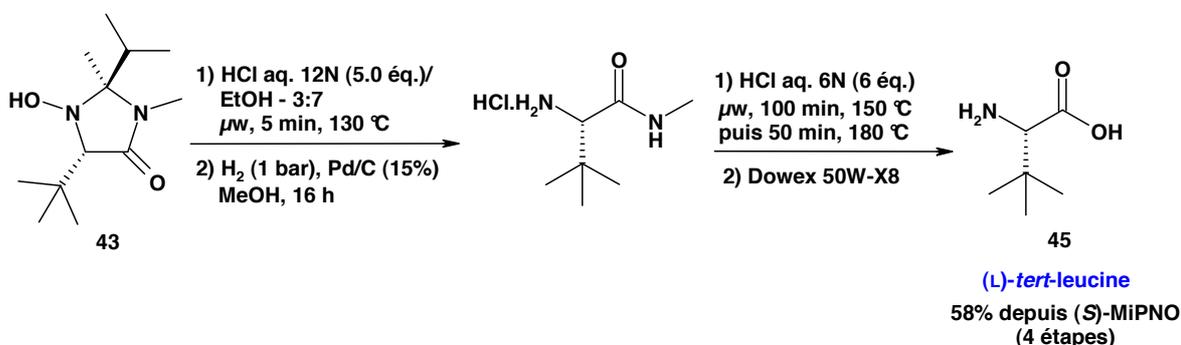


Schéma 123 : Synthèse de la (L)-*tert*-leucine **45**

La valeur du pouvoir rotatoire obtenu pour **45** ne coïncide pas avec celle rapportée dans la littérature¹⁹⁴ pour l'énantiomère opposé (**Figure 38**).

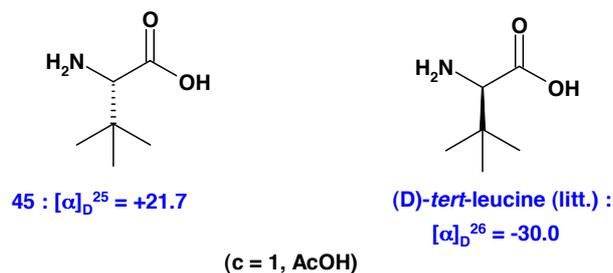


Figure 38 : Pouvoir rotatoire de **45** et de son énantiomère

Cependant, cette mesure ne permet pas de dire que **45** n'est pas énantiopur. D'une part, nous pouvons espérer que le risque d'épimérisation soit moins important que dans le cas des arylglycines, pour lesquelles le proton en position α serait plus acide. D'autre part, cette différence de pouvoir rotatoire peut être due à la pureté de l'échantillon (résultat non acceptable en microanalyse).

Conclusion

Dans le cadre de la synthèse d' α -aryl, α -amino-acides, une première partie du travail a porté sur l'addition nucléophile d'halogénures d'arylmagnésium sur la nitrone MiPNO. Nous avons montré que cette réaction s'effectue de façon totalement diastéréosélective, mais s'accompagne de la formation d'un sous-produit imine en proportions variables

Dans un second temps, nous avons étudié la transformation des hydroxylamines obtenues en α -aryl, α -amino-acides. La méthode mise au point permet un accès simple, direct et rapide à ces composés. Ainsi, 7 cibles ont pu être préparées, mais avec un e.e. modeste. Les deux étapes épimérisantes ont été identifiées et une première modification a permis d'annuler l'impact de l'une d'entre elles. De plus, l'intermédiaire *N*-hydroxy-amino-amide énantiopur pourrait être utilisé dans la préparation de *N*-hydroxy-peptides. Ce type de composés présente en effet des propriétés biologiques intéressantes¹⁹⁵ et le groupement *N*-hydroxyle peut être utilisé pour modifier ultérieurement le peptide.¹⁹⁶

¹⁹⁴ Miyazawa, T., Takashima, K., Mitsuda, Y., Yamada, T., Kuwata, S., Watanabe, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 1539-1540.

¹⁹⁵ Ottenheijm, H. C. J. et Herscheid, J. D. M. *Chem Rev.* **1986**, 86, 697-707.

¹⁹⁶ (a) Lawrence, J., Cointeaux, L., Maire, P., Vallée, Y., Blandin, V. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 3125-3241. (b) Lawrence, J., Jourdan, M., Vallée, Y., Blandin, V. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 4575-4581.

Par ailleurs, des limitations fonctionnelles sont apparues ; celles-ci excluent les groupements sensibles aux conditions réductrices et aux conditions acides. Ainsi, il n'est pas possible de préparer par cette méthode une arylglycine substituée sur le noyau aromatique par un groupement iodo ou *N,N*-diméthylaniline. La présence d'un hétérocycle de type thiophène est également incompatible. Cependant, il est possible de préparer les nitrones de seconde génération correspondantes[†] et nous pourrions alors les utiliser en tant que telles.

Enfin, nous avons pu étendre la méthodologie mise au point en l'appliquant à la préparation de la (L)-*tert*-leucine et la (L)- α -homoleucine.

Dans le chapitre suivant, nous verrons que les intermédiaires hydroxylamine obtenus ici peuvent également être utilisés pour préparer des acides aminés quaternaires de type α -aryl, α -méthylglycine.

[†] Voir partie expérimentale.

CHAPITRE VI

Synthèse d' α -aryl, α -méthylglycines

Chapitre VI. Synthèse d' α -aryl, α -méthylglycines

I. Intérêt des α -amino-acides α,α -disubstitués

Par rapport à leurs homologues α -monosubstitués, les acides aminés α,α -disubstitués présentent une meilleure stabilité en milieu biologique et une lipophilie accrue. Ils peuvent agir comme des inhibiteurs d'enzymes en mimant les propriétés de ligand de leurs analogues naturels mais en évitant des réactions enzymatiques ultérieures en raison de leur rigidité et de leur impossibilité à former des intermédiaires énolates.¹⁹⁷ Ils sont aussi utilisés pour l'étude de mécanismes enzymatiques.

Lorsqu'ils sont insérés dans des peptides, les acides aminés α,α -disubstitués peuvent modifier leur conformation en induisant des contraintes conformationnelles, ce qui peut influencer sur leurs propriétés et leur activité biologique. Ces peptides développent ainsi une résistance accrue face à la dégradation enzymatique et chimique.¹⁹⁸

Les α -aryl, α -méthylglycines, auxquelles nous consacreront la suite de cette introduction bibliographique, sont présentes dans de nombreuses molécules bioactives, dont des agents thérapeutiques potentiels (**Figure 39**).¹⁹⁹ Par exemple, la (*S*)- α -méthyl-4-carboxyphénylglycine²⁰⁰ (M4CPG) a été le premier composé décrit pour son action antagoniste aux groupes II et III des récepteurs métabotropiques au glutamate. Par la suite, des modifications structurales ont été entreprises afin d'améliorer encore la relation structure-activité. La (-)-fumimycine,²⁰¹ dont la configuration absolue n'est pas encore connue, possède quant à elle des propriétés antibiotiques. Dans le domaine de la recherche sur la protection des plantes, la (*S*)-fénamidone a été reconnue pour ses propriétés fongicides.²⁰²

¹⁹⁷ Schirlin, D., Gerhart, F., Hornsperger, J. M., Hamon, M., Wagner, J., Jung, M. J. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 30-36.

¹⁹⁸ Vogt, H., Bräse, S. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 406-430.

¹⁹⁹ (a) Stilz, H. U., Jablonka, B., Just, M., Knolle, J., Paulus, E. F., Zoller, G. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2118-2122. (b) Sobolov-Jaynes, S. B., Lowe, J. A. III, McLean, S. **2003**, WO2004000355.

²⁰⁰ Ma, D., Tian, H., Zou, G. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 120-125.

²⁰¹ Kwon, Y.-J., Sohn, M.-J., Zheng, C.-J., Kim, W.-G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2449-2451.

²⁰² De Melo Abreu, S., Herbert, P., Caboni, P., Cabras, P., Alves, A., Luigi Garau, V. *J. Environ. Sci. Health, Part B* **2007**, *42*, 817-822.

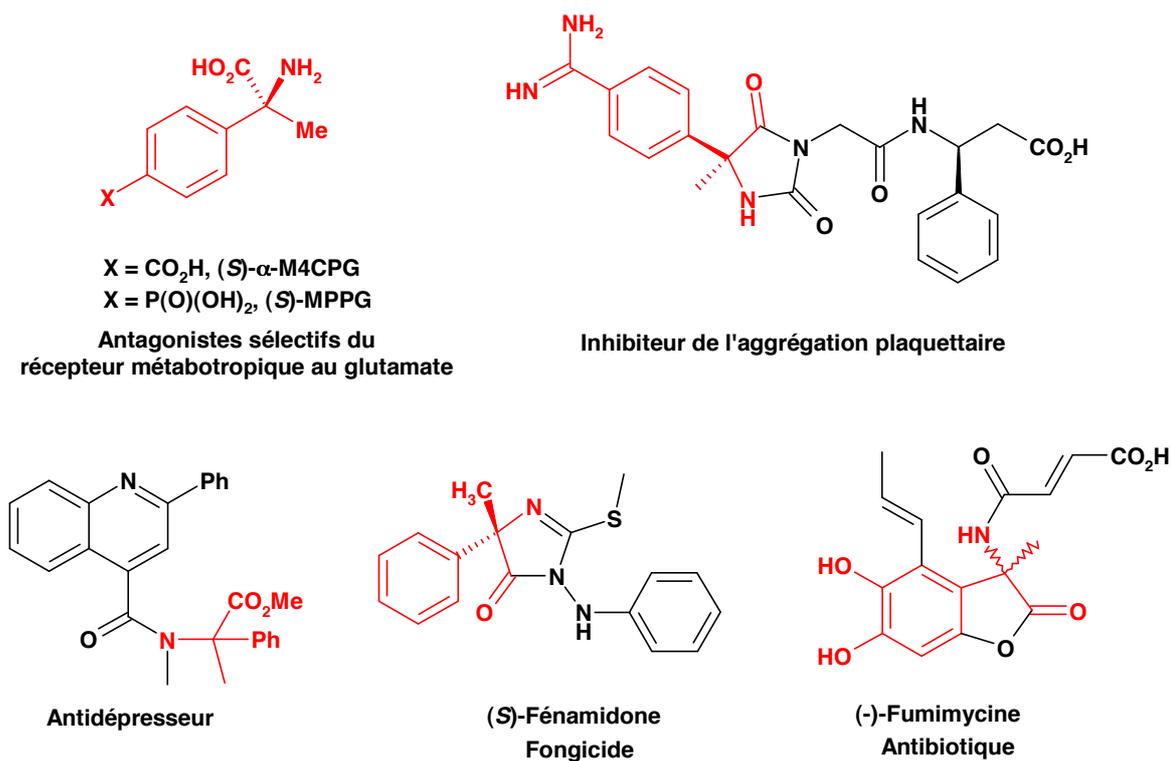


Figure 39 : Exemples d' α -aryl, α -méthylglycines bioactives

En conséquence, la recherche de synthèses stéréosélectives d'acides aminés α,α -disubstitués demeure un domaine actif. En particulier, la construction du centre quaternaire par des méthodes efficaces et énantiosélectives constitue un challenge pour les chimistes organiciens.

II. Méthodes de synthèse stéréosélective des α -aryl, α -méthylglycines décrites dans la littérature

II.1. Stratégies de synthèse possibles

D'un point de vue synthétique, les approches mises en œuvre pour la synthèse asymétrique d' α -aryl, α -méthylglycines peuvent être classées en trois catégories selon la nature de la liaison qui est créée pendant l'étape asymétrique (Figure 40).

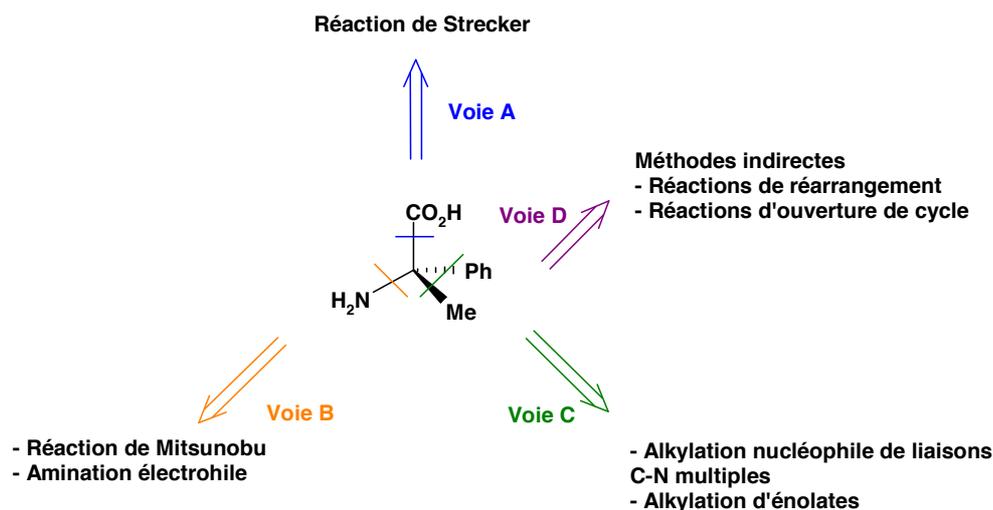


Figure 40 : Voies de synthèse des α -aryl, α -méthylglycines

Pour l'introduction de la fonction carboxylique (Voie A), les méthodes existantes font appel à la réaction de Strecker ou à ses variantes,^{200,203} notamment ses variantes asymétriques catalytiques.²⁰⁴

La formation de la liaison C-N (Voie B) s'effectue par une réaction de Mitsunobu sur des α -hydroxy-esters²⁰⁵ ou par l' α -amination de composés carbonylés. Cette dernière méthode utilise un composé électrophile azoté, comme un azodicarboxylate²⁰⁶ ou un azidosulfonyle.²⁰⁷ On assiste à l'émergence de procédures organocatalytiques,²⁰⁸ mais les techniques permettant d'introduire la fonction amino dans la dernière étape de synthèse demeurent peu nombreuses.

La voie C consiste en une alkylation nucléophile de liaisons multiples C-N afin d'introduire les groupements aryle et méthyle. La mise en place du groupe méthyle est également possible par une réaction d'alkylation d'énolates,²⁰⁹ dans ce cas le groupement aryle est généralement un phényle.

Enfin, on distingue les réactions indirectes (Voie D), qui impliquent la transformation stéréospécifique de stéréocentres existants. Parmi ces méthodes, on

²⁰³ Davis, F.A., Lee, S., Zhang, H., Fanelli, D. L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8704-8708.

²⁰⁴ Vachal, P., Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 867-870.

²⁰⁵ Green, J. E., Bender, D. M., Jackson, S., O'Donnell, M. J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 807-810.

²⁰⁶ Baumann, T., Vogt, H., Bräse, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 266-282.

²⁰⁷ Vogt, H., Baumann, T., Nieger, M., Bräse, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5315-5338.

²⁰⁸ (a) List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9336-9337. (b) Bøgevig, A., Juhl, K., Kumaragurubaran, N., Zhuang, W., Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1790-1793. (c) Kumaragurubaran, N., Juhl, K., Zhuang, W., Bøgevig, A., Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6254-6255.

²⁰⁹ Remuzon, P., Soumeillant, M., Dussy, C., Bouzard, D. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 17711-17726.

rencontre des réactions d'ouverture de cycle, principalement d'époxydes,²¹⁰ ainsi que des réactions de réarrangement.²¹¹

Ces méthodes sont aussi celles utilisées pour la synthèse des autres acides α -aminés α,α -disubstitués. Nous détaillerons ici la voie d'addition nucléophile sur des liaisons C-N multiples (Voie C), qui correspond à la stratégie de synthèse envisagée par notre groupe.

II.2. Alkylation nucléophile de liaisons C-N multiples (Voie C)

L'addition nucléophile sur des liaisons multiples C-N pour la synthèse d' α -aryl, α -méthylglycines est décrite à partir de nitriles, de cétimines, et de nitrones.

➤ *Alkylation de nitriles*

La méthode a été mise au point par A. B. Charette²¹² et repose sur une double alkylation nucléophile séquentielle sur un α -alkoxynitrile dérivé de l'acide tartrique (**Schéma 124**).

Le premier nucléophile additionné est un réactif organomagnésien, fournissant un intermédiaire iminate, dont le métal est complexé par l'atome d'oxygène en position α . Cette chélation permet de contrôler la stéréochimie de la deuxième addition nucléophile sur l'intermédiaire. Il y a en effet attaque par la face la moins encombrée du complexe iminate. Le nucléophile utilisé pour la seconde addition est un organocérique, puisque les organo-magnésiens et lithiens n'ont pas conduit au produit voulu (**Schéma 124**).

Une inversion de l'ordre d'addition des deux nucléophiles permet l'accès à l'un ou l'autre des isomères.

²¹⁰ (a) Martín, G., Islas, A., Moyano, A., Pericás, M. A., Riera, A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6367-6374. (b) Masaki, Y., Arasaki, H., Iwata, M. *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 4-5.

²¹¹ (a) Spiro, C., Joly, M.-A., Gogbout, C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6118-6121. (b) Kise, N., Ozaki, H., Terui, H., Oyha, K., Ueda, N. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7637-7639.

²¹² Charette, A. B. et Mellon, C. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10525-10535.

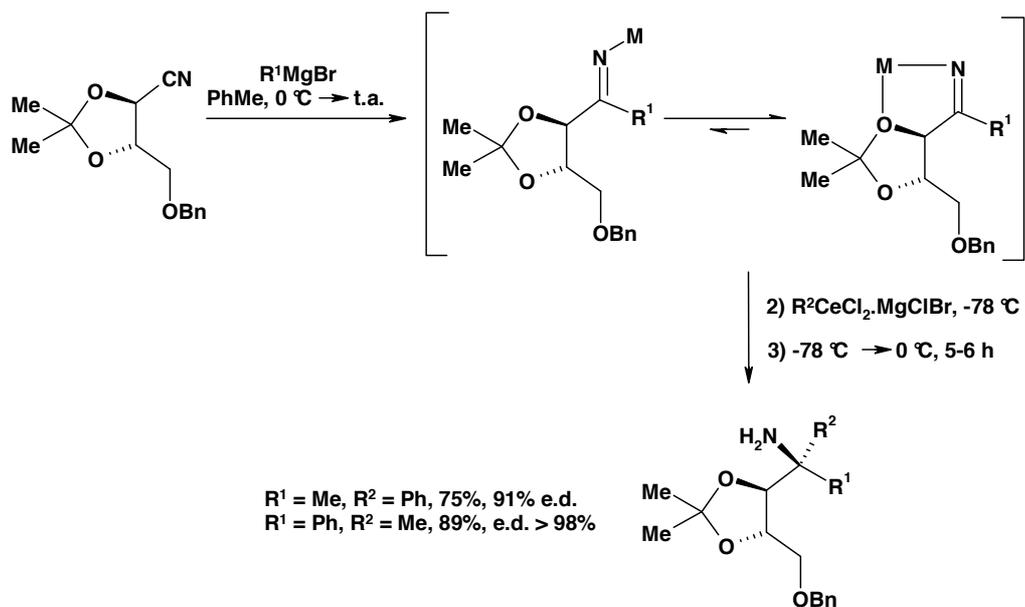


Schéma 124 : Double addition nucléophile de nitrile

La conversion de l'adduit en α -aryl, α -méthylglycine s'effectue par une séquence impliquant la déprotection de l'acétal et la coupure oxydante du diol résultant pour former le groupement carboxyle (**Schéma 125**).

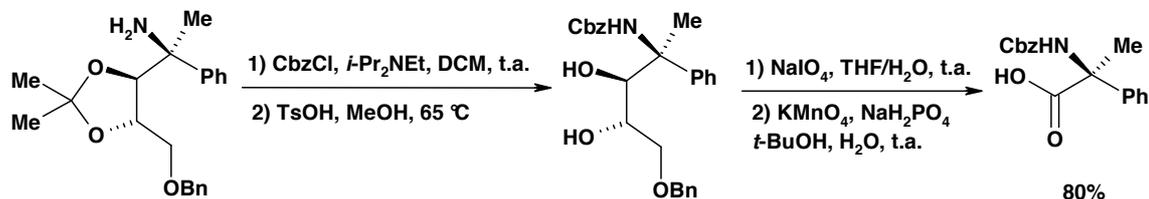


Schéma 125 : Obtention d'un dérivé α -méthyl, α -phénylglycine selon A. B. Charrette

➤ *Addition sur des cétimines*

D'une façon générale, l'addition sur des cétimines est possible par catalyse énantiosélective mais peu d'exemples existent. Cette réaction a été mise en œuvre pour la première fois par A. B. Charrette en 2006.²¹³ Les cétimines présentent plusieurs inconvénients : ce sont des substrats encombrés dont la liaison C=N est peu réactive et qui peuvent exister sous la forme d'isomères *Z* et *E*. Comparativement aux aldimines, les substituants présentent moins de différence au niveau stérique, ce qui rend plus difficile la différenciation des deux faces énantiotopiques.

²¹³ Lauzon, C. et Charette, A. B. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2743-2745.

A. H. Hoveyda²¹⁴ décrit l'alkylation catalytique énantiosélective d' α -imino-esters en utilisant Me_2Zn comme agent alkylant (**Schéma 126**). Le catalyseur est un sel de zirconium et le ligand chiral, dont la structure a été optimisée par criblage automatisé, est préparé à l'échelle du gramme à partir de valine et de phénylalanine. La méthode est particulièrement efficace lorsqu'elle est appliquée à des substrats dont le noyau aromatique est substitué en position *mé*ta ou *para*. Si un substituant est présent en position *ortho*, l'encombrement stérique ralentit la réaction, nécessitant davantage de ligand et de catalyseur et surtout une température et un temps de réaction plus importants pour atteindre une conversion quasi-totale. La conséquence est une diminution de l'e.e. du produit. L'électrophilie de la liaison $\text{C}=\text{N}$, modulée par le caractère électroattracteur des groupements présents sur le cycle benzénique, influe également sur la vitesse de réaction.

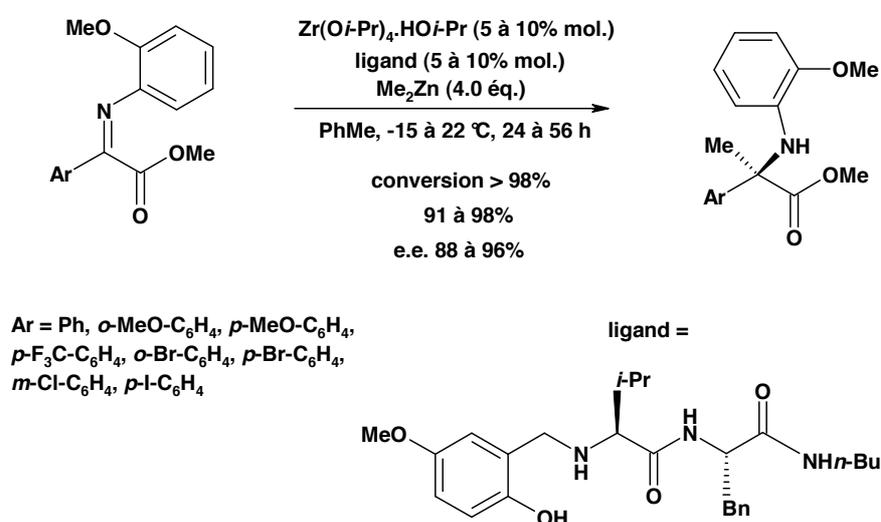


Schéma 126 : Alkylation catalytique énantiosélective d' α -imino-esters selon A. H. Hoveyda

La réaction a pu être optimisée à l'échelle du gramme, notamment au niveau du nombre d'équivalents de Me_2Zn utilisés, le réactif étant coûteux. La fonction amine de l'adduit est ensuite déprotégée par coupure oxydante du groupe *ortho*-anisidine sous l'action de $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, menant à un dérivé α -méthyl, α -phénylglycine (**Schéma 127**).

²¹⁴ Fu, P., Snapper, M. L., Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5530-5541.

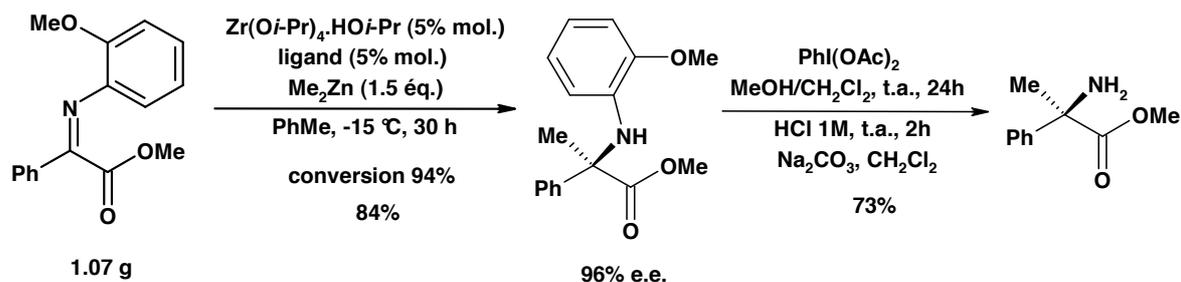


Schéma 127 : Obtention d'un dérivé α -méthyl, α -phénylglycine selon A. H. Hoveyda

L'emploi d'*ortho*-anisidine (cancérogène possible chez l'homme, groupe 2B) et sa déprotection par un oxydant puissant sont probablement les plus grandes limitations de cette méthode.

➤ *Alkylation de nitrones*

Les deux exemples précédents ont soulevé le problème du caractère électrophile limité des cétimines. Face à cela, l'utilisation des nitrones, plus réactives, constitue une alternative intéressante, mais peu développée jusqu'ici. Le seul exemple a déjà été présenté au chapitre I. H.-J. Altenbach et A. Vogt⁸⁷ ont breveté le principe de deux additions nucléophiles successives à partir d'une nitroène équivalent synthétique de glycine et utilisant la menthone comme auxiliaire chiral.

➤ *Conclusion*

La préparation d' α -aryl, α -méthylglycines par addition nucléophile sur des liaisons C-N multiples est en fait peu décrite ; cette méthode suppose de disposer de substrats suffisamment électrophiles.

III. Méthodes de synthèse d' α -aryl, α -méthylglycines développées au laboratoire

Au début du travail de thèse, nous avons cherché à développer une stratégie d'accès aux α -aryl, α -méthylglycines basée sur le dérivé de l'alanine **4a** du **Schéma 128** et pour laquelle quelques résultats préliminaires intéressants avaient été obtenus.^{61c} La stratégie utilise le principe d'autorégénération des centres stéréogènes (SRS). L'addition nucléophile d'organomagnésiens aromatiques sur la nitroène **4a** conduit à la création du centre quaternaire.

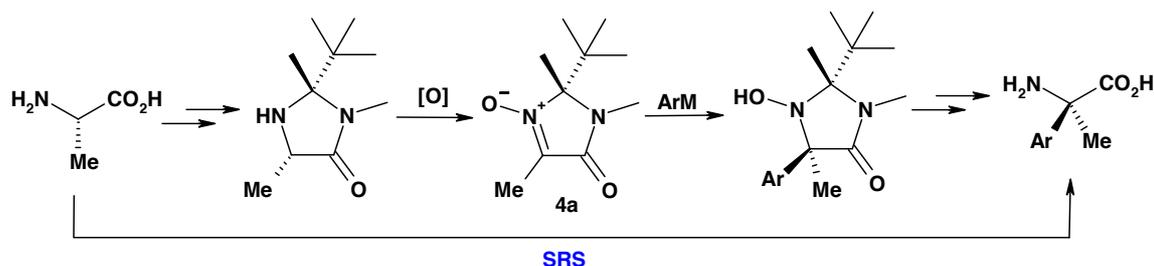


Schéma 128 : Synthèse d' α -aryl, α -méthylglycines selon le principe SRS

Nous avons synthétisé **4a**, en tentant d'apporter des améliorations au protocole existant, ce qui nous a amenés à mettre en évidence les problèmes liés à la préparation de la nitrosonium. Puis, nous l'avons engagée dans l'étape suivante d'addition nucléophile, montrant là encore les limitations de la stratégie.

III.1. Première stratégie de synthèse

➤ Préparation de la nitrosonium **4a**

✓ Synthèse de l'imidazolidinone **3a**

Le chlorhydrate de l'ester méthylique de la (L)-alanine a été transformé en l'amide correspondant **46·HCl** par traitement avec la méthylamine, dans les conditions déterminées dans le chapitre III. Le rendement de la réaction est quantitatif (**Schéma 129**).

Le produit **46·HCl** peut être recristallisé dans l'éthanol, ce qui diminue le rendement global de synthèse à 59%. Mais, lorsque ce composé purifié a été engagé dans l'étape suivante, le rendement de celle-ci n'a pas été amélioré par rapport au cas où l'amino-amide a été employé brut. Cette étape de purification n'a donc pas été retenue dans le protocole.

46·HCl a ensuite été condensé avec la pinacolone en présence de triéthylamine, fournissant un mélange de forme cyclisée imidazolidinone **3a** et de forme ouverte cétimine, dans un rapport 4:1 en faveur de la première (**Schéma 129**).

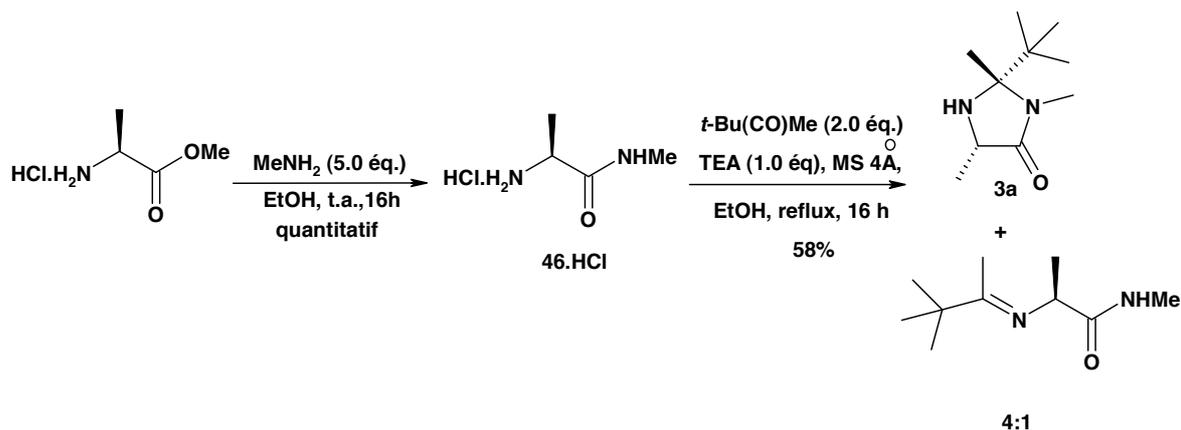


Schéma 129 : Synthèse de l'imidazolidinone **3a**

Cette proportion est différente de celle obtenue à partir du dérivé glycine, pour lequel des proportions 1:1 sont déterminées. Des calculs de modélisation moléculaire* montrent qu'il y a une plus forte différence d'énergie entre les formes ouverte et cyclique dans le cas du dérivé alanine, la forme cyclique étant plus fortement favorisée.

Par ailleurs, des expériences NOESY sur l'imidazolidinone **3a** et une analyse par diffraction des rayons X^{61c} avaient permis de s'assurer de la configuration relative des substituants. Il apparaissait que le groupement *tert*-butyle et le groupement méthyle issu de l'acide aminé présentaient une relation *cis* (**Figure 41**).

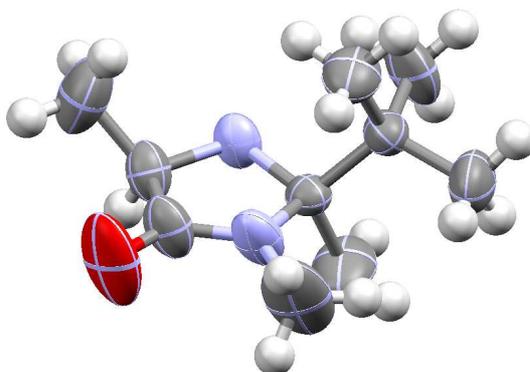


Figure 41 : Structure de l'imidazolidinone **3a** obtenue par diffraction des rayons X

La cyclisation serait en fait sous contrôle cinétique et une hypothèse peut être proposée pour le justifier. Rappelons d'abord que la formation de l'imidazolidinone **3a** résulte de la cyclisation de l'intermédiaire cétimine (**Schéma 130**).

* Méthode semi-empirique PM3, logiciel SPARTAN.

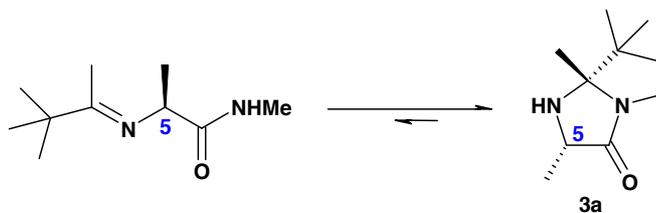


Schéma 130 : Cyclisation en imidazolidinone **3a**

La forme *E* de l'imine est majoritaire pour des raisons d'interaction stérique entre le groupement méthyle en position 5 et le groupe *tert*-butyle qui apparaîtraient dans l'autre configuration. À partir de cette forme ouverte, le mouvement de la molécule conduisant à la cyclisation est essentiellement la rotation autour de la liaison C₅-N. L'un des deux sens de rotation possible implique qu'au cours de l'approche le groupe méthyle en position 5 soit éclipsé avec celui de l'imine. Il s'agit d'un cas de forte contrainte 1,3-allylique et cette approche est très défavorisée (**Schéma 131**, haut). L'autre approche possible conduit bien au produit (*S,S*)-*cis* (**Schéma 131**, bas).

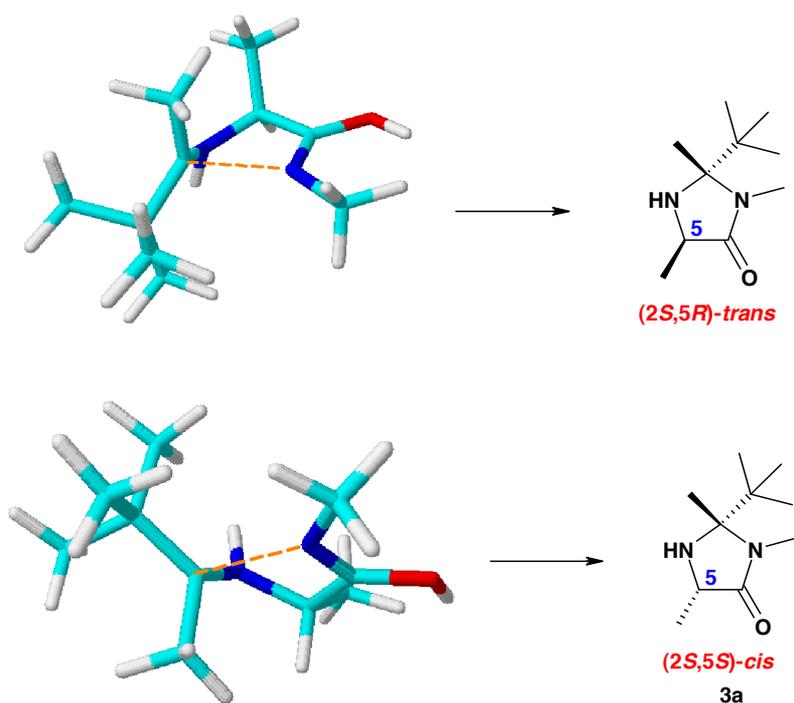


Schéma 131 : Etats de transition calculés pour la formation des imidazolidinones (*S,R*)-*trans* et (*S,S*)-*cis* **3a** (champ de forces PM3, logiciel SPARTAN)

Au lieu de provoquer la cyclisation de la forme cétimine en milieu acide, comme décrit par le protocole existant, nous avons engagé le mélange des deux formes dans

l'étape d'oxydation. Nous espérons une cyclisation de l'imine en imidazolidinone à ce stade.

✓ Oxydation en nitrone **4a**

Le mélange des formes cétimine et imidazolidinone a été mis en présence d'UHP et de MTO, puis l'hydroxylamine intermédiaire **47** a été oxydée en nitrone **4a** sous l'action de MnO_2 . On rappelle que cette procédure en deux étapes est celle qui était utilisée historiquement par l'équipe pour pallier à des problèmes de stabilité d'une nitrone parente. Nous l'avons donc réutilisée. Ici, cette technique a permis d'isoler la *N*-hydroxy-imidazolidinone **47** intermédiaire et de vérifier qu'elle est présente sous la forme d'un seul diastéréoisomère (**Schéma 132**).

La nitrone attendue **4a** a été obtenue avec un rendement de 51% après chromatographie, exprimé par rapport au mélange imidazolidinone-imine, soit un rendement de 28% depuis le chlorhydrate de l'ester méthylique de la (L)-alanine (3 étapes, une chromatographie).

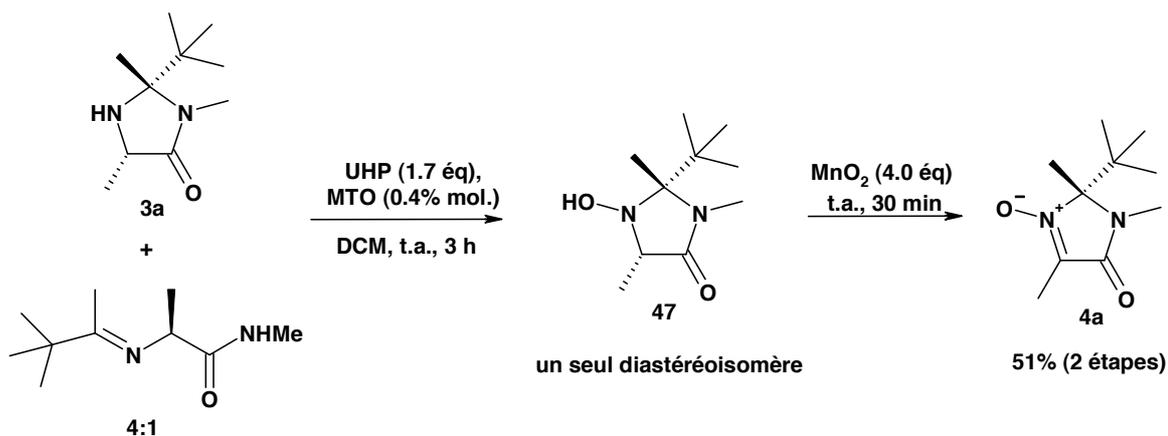


Schéma 132 : Préparation de la nitrone **4a**

Au cours de l'étape d'oxydation une impureté **48** a été isolée avec un rendement de 14%. Celle-ci est une oxime ne comportant pas le groupement acétal (**Schéma 133**). Elle provient d'une hydrolyse de la forme cétimine, la fonction amino libérée étant ensuite oxydée en oxime. La récupération de cette impureté confirme sans doute que la forme imine ne se referme pas dans les conditions de l'oxydation pour conduire au produit voulu, comme nous l'avons longtemps espéré.

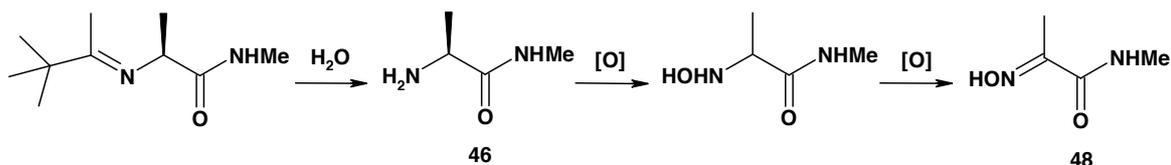


Schéma 133 : Mécanisme possible de formation de **48**

La même séquence de réactions a également été mise en œuvre à partir du chlorhydrate de l'ester méthylique de la (D)-alanine et a produit l'énantiomère opposé. Nous souhaitons vérifier l'énantiosélectivité du procédé de synthèse de la nitrosonium **4a** par HPLC chirale, mais nous ne sommes pas parvenus à séparer les deux énantiomères sur la colonne chirale dont nous disposions. A défaut, nous avons effectué une mesure du pouvoir rotatoire des deux nitrosonium obtenues à partir des deux énantiomères de l'acide aminé. Nous avons obtenu des grandeurs quasi-égales en valeur absolue (**Figure 42**). Ceci est loin d'être une preuve solide, mais on peut imaginer qu'en cas de racémisation partielle, les deux échantillons n'auraient que peu de chance de s'isomériser de façon aussi identique.

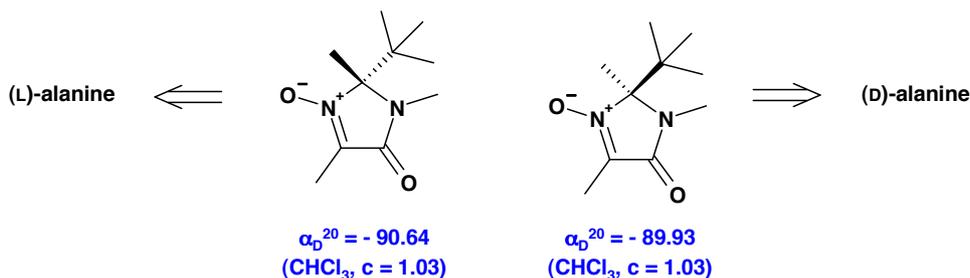


Figure 42 : Pouvoir rotatoire des nitrosonium issues de la (L)- et (D)-alanine

✓ Conclusion

Finalement, la synthèse de la nitrosonium **4a** comporte plusieurs problèmes, à commencer par la cyclisation incomplète de la cétimine en imidazolidinone et le rendement moyen avec lequel le mélange est obtenu. Dans l'étape suivante d'oxydation, on observe l'hydrolyse de la forme cétimine et donc la perte d'une partie du substrat. Une purification par chromatographie est nécessaire, qui conduit à la nitrosonium **4a** avec un faible rendement.

4a a cependant été engagée dans l'étape d'addition nucléophile, qui avait donné quelques résultats encourageants dans les premiers travaux réalisés par l'équipe.

➤ Réactions d'addition nucléophile sur **4a**

✓ Diastéréosélectivité de la réaction

Dans les essais préliminaires, une réaction d'addition nucléophile test à partir du bromure de *p*-méthoxyphénylmagnésium avait conduit à l'hydroxylamine correspondante **49** sous la forme d'un seul diastéréoisomère. Une analyse 2D NOESY^{61c} avait montré que le groupement aryle introduit présente une relation *trans* avec le substituant *t*-Bu. Il y a donc approche du réactif par la face opposée au groupe *t*-Bu, qui est la face la moins encombrée (**Schéma 134**).

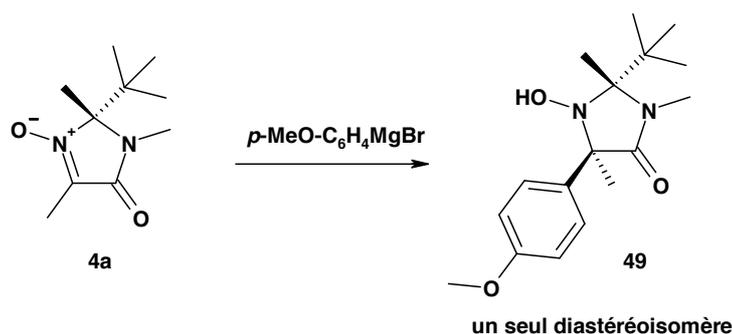


Schéma 134 : Diastéréosélectivité de l'addition nucléophile sur **4a**

✓ Compétition addition nucléophile/métallation

Lorsque nous avons repris cette étude d'addition sur la nitron **4a**, un problème est apparu (**Tableau 14**). En effet, la réaction, menée à 0 °C pendant 15 min dans le THF, en présence de 2 éq. d'halogénure d'aryl magnésium a conduit à un mélange de nitron de départ **4a** et d'hydroxylamine attendue **49** dans des proportions respectives de 60% et 40% (Entrée 1). Ces valeurs sont calculées sur la base du spectre RMN ¹H du brut réactionnel.

On pourrait expliquer ce résultat en supposant une durée de réaction insuffisante. Cependant, lorsque la même réaction a été reproduite à température ambiante, le rapport n'a été que très peu amélioré puisque nous avons obtenu un mélange 50:50 des deux composés (Entrée 2). De plus, lorsque le temps de réaction a été allongé à 1 h à 0 °C, nous n'avons pas observé de nitron ni d'hydroxylamine attendue, mais des produits de dégradation (Entrée 3).

Entrée	MeO-  -MgBr (éq.)	Température (°C)	Temps (min)	Nitrone/hydroxylamine ^a
1	2.0	0	15	60:40
2	2.0	20	15	50:50
3	1.5	0	60	Dégradation

^a Valeurs calculées sur la base du spectre RMN ¹H de l'hydroxylamine brute

Tableau 14 : Addition nucléophile sur **4a**

On peut noter que H.-J. Altenbach et A. Vogt⁸⁷ réalisent l'addition nucléophile d'halogénures d'arylmagnésium (Ar = Ph et *p*-Br-C₆H₄) sur une nitrone de structure proche (comportant le motif alanine mais obtenue à partir de la menthone) et obtiennent également les hydroxylamines correspondantes avec de très faibles rendements (9% et 13% respectivement).

Parmi les produits de dégradation obtenus au cours du dernier essai, nous avons identifié un composé **50** ayant la structure présentée sur le **Schéma 135**. Sa formation s'expliquerait par une réaction de métallation au niveau du groupe méthyle porté par l'atome C_{nit.}; puis cette espèce ainsi formée s'additionnerait sur la nitrone. Nous appuyons cette analyse sur les RMN ¹H et ¹³C qui indiquent la présence d'un système CH₂ dans lequel les 2 protons sont diastéréotopiques. Une corrélation HMBC confirme que ce groupe CH₂ est relié à deux motifs imidazolidinone différents.

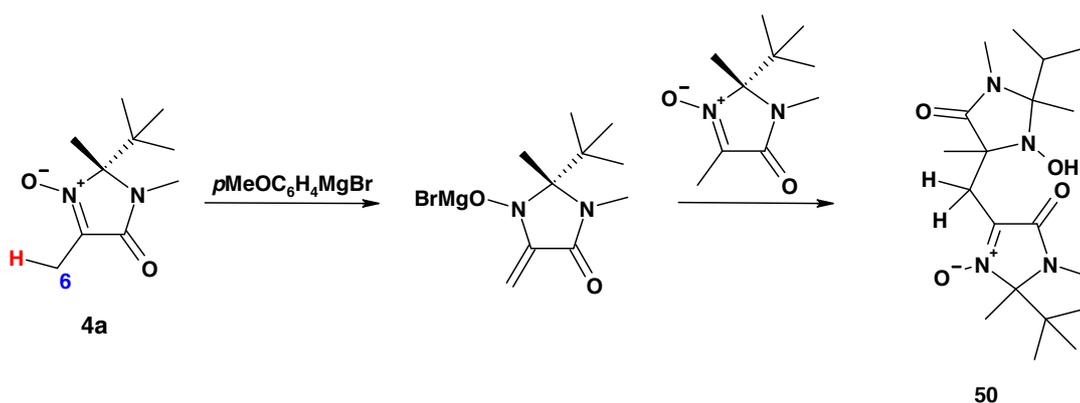


Schéma 135 : Mécanisme possible de formation de **50**

Pour confirmer cette hypothèse de métallation, et en travaillant avec le bromure de *p*-tolylemagnésium, nous avons tenté de piéger l'intermédiaire énolate de magnésium par réaction avec le benzaldéhyde. Le produit correspondant **51** est isolé avec un rendement de

8% (**Schéma 136**). Dans ces conditions, le rendement en produit d'addition **52** sur la nitronne est de 33%.

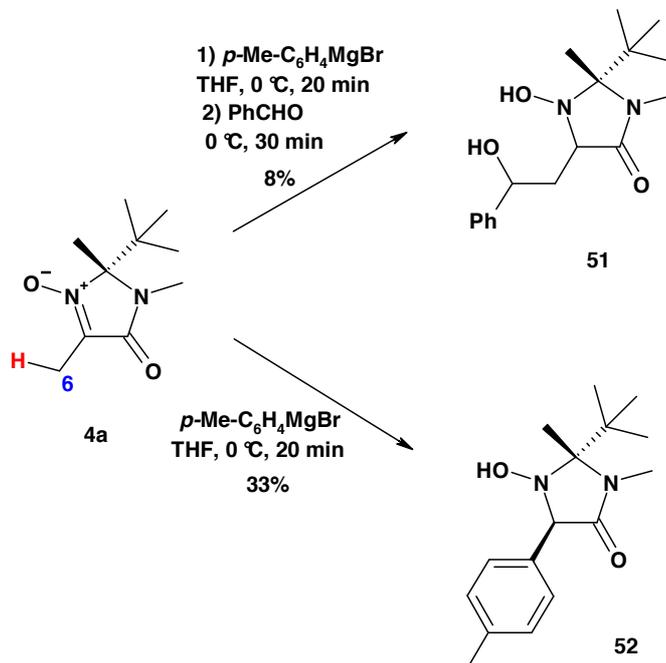


Schéma 136 : Piégeage de l'énolate de magnésium par le benzaldéhyde et addition nucléophile sur **4a**

Dès lors, la présence de nitronne apparemment non consommée pourrait provenir non pas d'une conversion incomplète, mais d'une réaction de métallation en position 6, ce qui restituerait, après hydrolyse, la nitronne de départ. On assiste donc à une compétition entre la réaction d'addition nucléophile désirée et une réaction de métallation sur le groupe méthyle porté par l'atome de carbone de la nitronne (**Schéma 137**).

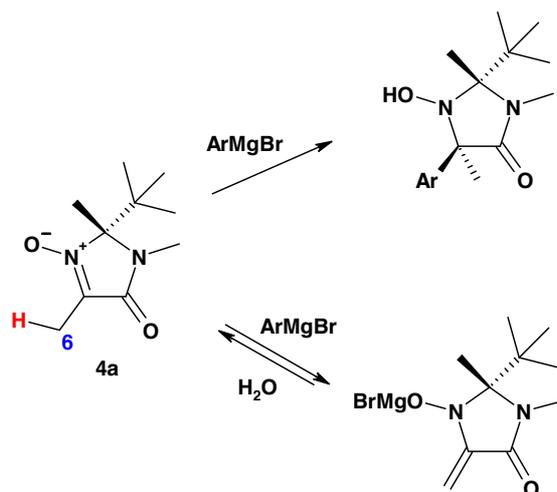


Schéma 137 : Compétition addition nucléophile/métallation

Nous avons cherché à améliorer le rapport addition-métallation en faisant varier divers paramètres opératoires.

✓ Modification de l'ordre d'addition des réactifs

Jusqu'à présent, nous travaillons en additionnant l'halogénure d'arylmagnésium par portions sur une solution de nitrono dans le THF. Dans ce cas, le réactif est toujours en défaut par rapport à la nitrono. Inverser l'ordre d'addition, à 0°C, n'a pas donné de meilleur résultat.

✓ Variation de la température de réaction

En menant la réaction à plus basse température, nous espérons éviter la réaction compétitive. Cependant, après 40 min de réaction à -20 °C, le suivi réactionnel par CCM n'a montré aucune réaction d'addition nucléophile.

✓ Modulation de l'électrophile de la nitrono

Une autre possibilité pour favoriser la réaction d'addition nucléophile consiste à rendre la nitrono plus électrophile. Pour cela, un certain nombre d'acides de Lewis ont été testés, tels que MgBr_2 , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$, ZnCl_2 , Et_2AlCl et TMSCl . Ils pourraient activer la nitrono par une complexation avec l'atome d'oxygène (**Schéma 138**).

Dans la grande majorité des cas, la réaction d'addition nucléophile n'a pas lieu, même lorsque le milieu réactionnel est laissé plusieurs heures à température ambiante. Seules les conditions utilisant $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ont conduit à une addition ; nous avons alors

obtenu un mélange d'hydroxylamine **49** et de nitronne de départ **4a** dans des proportions respectives de 30% et 70%. Ce résultat est donc inférieur à celui obtenu en l'absence de cet acide de Lewis.

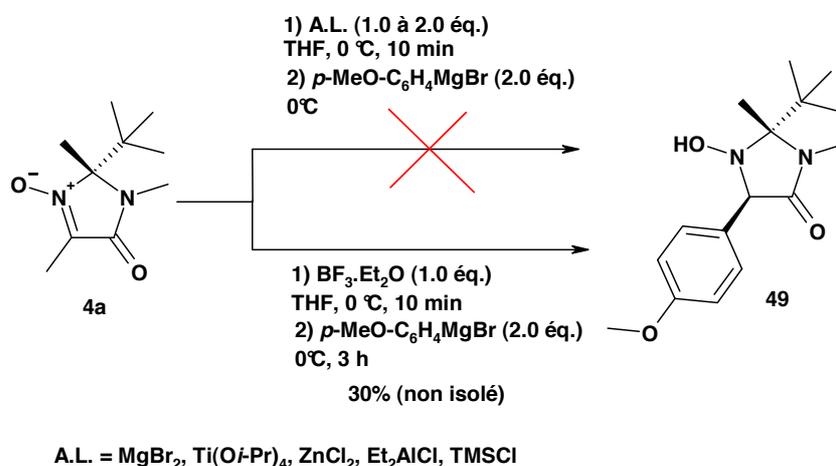


Schéma 138 : Addition nucléophile en présence d'un acide de Lewis

✓ Modulation de la réactivité de l'organométallique

La réactivité de l'organométallique, en particulier son rapport basicité/nucléophilie, est un paramètre important pour la gestion de la compétition entre addition nucléophile et métallation. Or, les réactifs organomagnésiens sont, comme les organolithiens, des composés basiques. Nous avons donc cherché à utiliser des réactifs présentant un caractère basique moins marqué.

En particulier, les organocériques²¹⁵ sont réputés moins basiques et plus nucléophiles envers les liaisons C-N multiples. Ce sont les réactifs de choix pour les réactions d'addition nucléophile qui n'aboutissent pas avec les organolithiens et les réactifs de Grignard. Le traitement du bromure d'arylmagnésium par 1 éq. de CeCl₃ permet la formation de l'organocérique correspondant par transmétallation. Cependant, lorsque celui-ci a été opposé à la nitronne **4a**, aucun produit d'addition n'a été observé, même en chauffant à 60 °C (**Schéma 139**).

D'autres réactifs ont été mis en jeu, notamment des organo-cuprates et zinciques, formés à partir de l'organomagnésien par action du complexe CuCN.2LiCl et de ZnCl₂ respectivement. Ces deux tentatives n'ont pas eu plus de succès (**Schéma 139**). Le manque de réactivité de ces deux organométalliques peut être en cause.

²¹⁵ Liu, H.-J., Shia, L.-S., Shang, X., Zhu, B.-Y. *Tetrahedron* **1999**, 55, 3803-3830.

Enfin, les organomanganeux²¹⁶ peuvent être intéressants car leur réactivité est un compromis entre celle des organomagnésiens, pouvant être trop réactifs, et celle des organozinciques, souvent trop peu réactifs. Ils permettent ainsi d'effectuer de nombreuses réactions dans des conditions très douces avec une efficacité et une chimiosélectivité remarquables. Nous avons préparé le composé organomanganeux par transmétallation à partir de l'halogénure d'arylmagnésium. Pour cela, il est préférable de former au préalable l'ate-complexe $MnCl_2 \cdot LiCl$ qui, contrairement à $MnCl_2$, est très soluble dans le THF. La réaction d'échange est alors décrite comme étant instantanée. Mais, en présence de nitrone **4a**, aucune addition n'a lieu (**Schéma 139**).

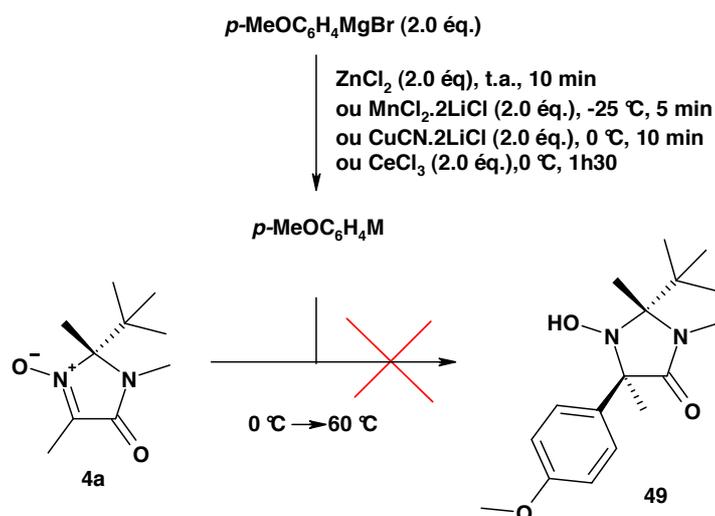
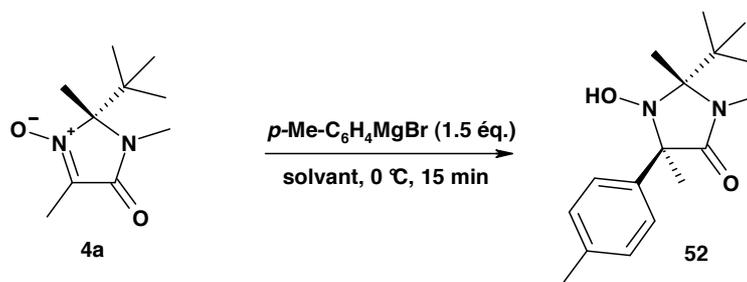


Schéma 139 : Essais d'additions nucléophile d'autres organométalliques

✓ Variation du solvant de réaction

Le dernier paramètre que nous ayons fait varier est le solvant de réaction. Les résultats sont présentés dans le **Tableau 15**.

²¹⁶ Cahiez, G., Duplais, C., Buendia, J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1434-1476.



Entrée	Solvant	Nitrone/hydroxylamine
1	THF ^a	50:50
2	Et ₂ O ^b	58:42
3	PhMe/THF - 5:1 ^a	40:60

^a Bromure de *p*-tolylmagnésium en solution dans le THF

^b Bromure de *p*-tolylmagnésium en solution dans l'Et₂O

Tableau 15 : Influence du solvant

Les rapports nitrone/hydroxylamine, obtenus sur la base du spectre RMN ¹H du brut réactionnel, montrent que la réaction d'addition nucléophile est très marginalement favorisée en présence d'un solvant moins polaire comme le toluène. Cependant, il n'y a pas d'amélioration notable et le résultat reste modeste.

C'est pourquoi nous avons décidé de réorienter notre stratégie de synthèse d' α -aryl, α -méthylglycines.

III.2. Deuxième stratégie de synthèse

➤ *Principe*

La deuxième stratégie envisagée utilise comme substrat l'hydroxylamine déjà préparée dans le cadre de la synthèse des arylglycines (Chapitre V). Une réoxydation de ce composé, suivie de l'addition nucléophile d'halogénure de méthylmagnésium fournit un nouvel intermédiaire hydroxylamine. Celui-ci peut être transformé en α -aryl, α -méthylglycine en se basant sur les conditions mises au point pour la préparation d'arylglycines (**Schéma 140**).

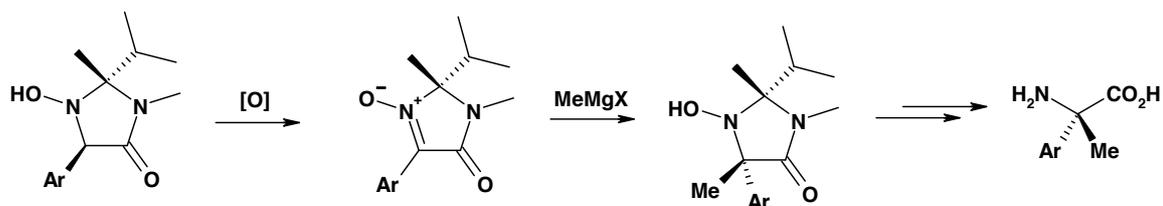


Schéma 140 : Deuxième stratégie de synthèse d' α -aryl, α -méthylglycines

La mise au point des conditions réactionnelles a été réalisée à partir du substrat (*rac*)-**30a** comportant un groupement 4-biphényle.

➤ *Préparation de l'intermédiaire hydroxylamine 54*

La *N*-hydroxy-imidazolidinone (*rac*)-**30a** a été oxydée en la nitrosonium correspondante **53** sous l'action de MnO_2 . Le rendement de la réaction est quantitatif et le produit est utilisable sans autre purification qu'une filtration soignée sur Celite. Puis, l'addition nucléophile de chlorure ou bromure de méthylmagnésium sur **53** s'effectue en 45 min à 0 °C, pour donner l'hydroxylamine attendue **54** avec un rendement quantitatif (**Schéma 141**). Le temps de réaction est supérieur à celui décrit pour l'addition sur MiPNO et CYCNO car il s'agit là d'une cétonitrosonium, plus encombrée et donc moins réactive. De plus, on peut utiliser sans risque un excès d'organomagnésien car le problème de la déshydratation de l'hydroxylamine en imine n'existe plus dans le cas de **54**. L'obtention d'un rendement quantitatif montre que cet excès ne provoque pas d'addition supplémentaire.

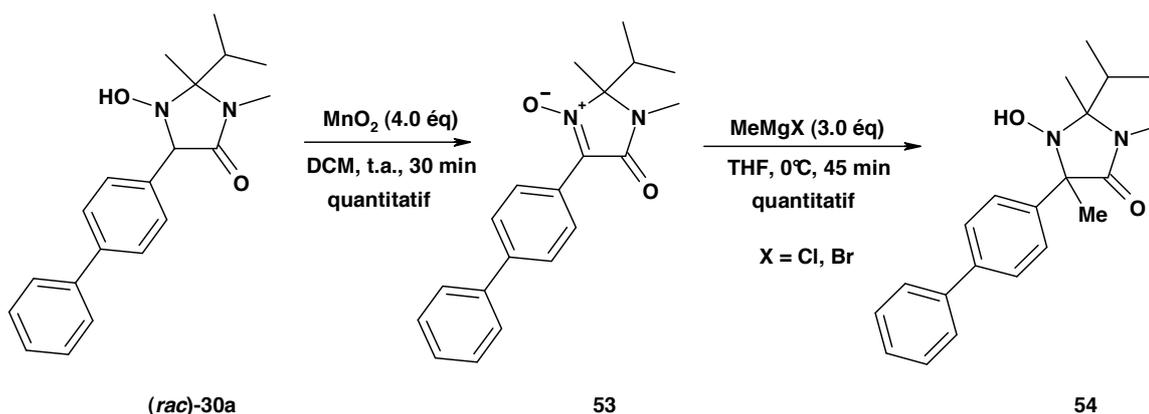


Schéma 141 : Préparation de l'hydroxylamine **54**

54 a été obtenu sous la forme d'un seul diastéréoisomère. Une analyse 2D NOESY a montré que le groupement méthyle introduit et le substituant *iso*-propyle présentent une

relation *trans* (**Figure 43**). Il y a donc eu attaque nucléophile par la face opposée à celle comportant le groupe *iso*-propyle, donc la moins encombrée.

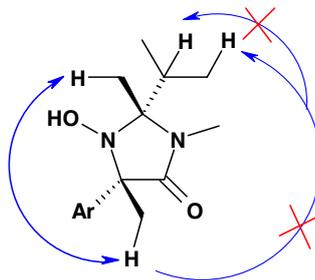


Figure 43 : Corrélations 2D NOESY observées sur **54**

Nous avons également tenté de reproduire un résultat obtenu lors de l'addition nucléophile sur MiPNO, à savoir l'ouverture du cycle imidazolidinone *in situ* lors de la remontée en température, pour donner une nitrone acyclique. Pour cela, nous avons opéré avec seulement 1.2 éq. de réactif organomagnésien afin de ne pas provoquer d'addition sur la nitrone formée. Malheureusement, après avoir laissé le milieu évoluer à température ambiante pendant 1,25 h, puis à 65 °C pendant 5 h, nous n'avons observé aucune transformation de l'hydroxylamine (**Schéma 142**).

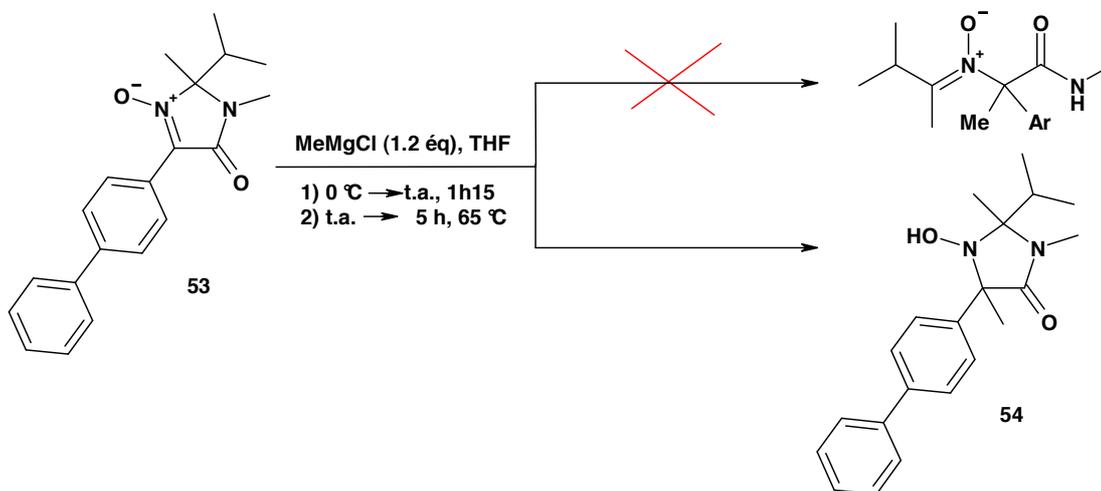


Schéma 142 : Tentative d'ouverture du cycle imidazolidinone *in situ*

➤ De la *N*-hydroxy-imidazolidinone à l' α -aryl, α -méthylglycine

- ✓ Mise en évidence de l'existence d'un effet de *gem*-disubstitution

Face à l'échec précédent, nous avons tenté une hydrolyse du groupement aminal en plaçant **54** en présence de 5 éq d'HCl aq. dans l'éthanol, pendant 15 minutes à 130 °C sous irradiation microondes (**Schéma 143**). Ces conditions n'ont conduit à aucune transformation du substrat alors qu'elles avaient conduit à l'ouverture complète du cycle imidazolidinone en seulement 5 minutes en l'absence de groupement méthyle en position 5 du cycle (chapitre V)

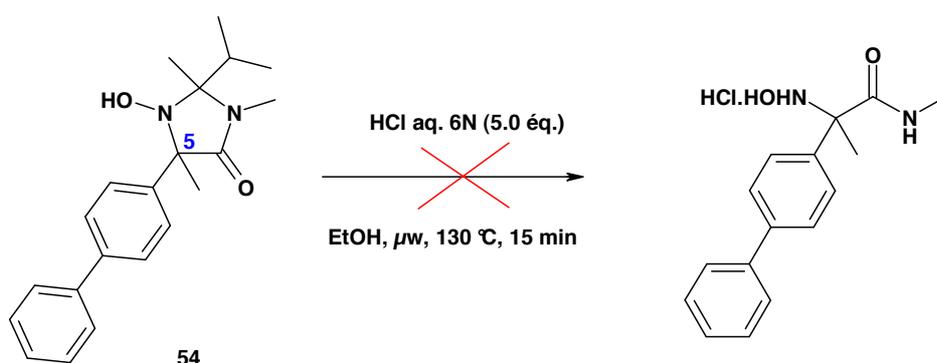


Schéma 143 : Tentative d'ouverture du cycle aminal de **54** en conditions acides

Ce résultat, ainsi que l'échec de la précédente tentative d'ouverture du cycle aminal, montrent qu'il y a existence d'un effet de *gem*-disubstitution, c'est-à-dire un effet cinétique favorisant la fermeture des cycles.²¹⁷ Pour comprendre, comparons de façon plus détaillée le cas où la position 5 est monosubstituée par rapport au cas où elle comporte deux substituants (**Schéma 144**).

Nous avons déjà émis l'hypothèse selon laquelle l'obtention du *N*-hydroxy-amino-amide désiré à partir de l'hydroxylamine cyclique passe très probablement par un intermédiaire de type nitroène ouverte. Dans le cas d'une position 5-monosubstituée, l'ouverture du cycle et la recyclisation ont des vitesses similaires, il s'agit d'une réaction équilibrée. Néanmoins, la suite des réactions permet de déplacer l'équilibre car la vitesse de recyclisation est vraisemblablement du même ordre de grandeur que celle de l'hydrolyse de la nitroène intermédiaire (**Schéma 144**).

En revanche, dans le cas d'une position 5-disubstituée, la recyclisation est beaucoup plus rapide que l'ouverture, l'équilibre est donc très déplacé vers le produit

²¹⁷ Jung, M. E. et Piizi, G. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 1735-1766.

cyclique. S'ajoute à l'effet de *gem*-disubstitution l'existence de fortes contraintes 1,3-allyliques qui défavorisent la forme ouverte. Dès lors, la recyclisation est probablement nettement plus rapide que l'hydrolyse de la nitronne ouverte. Il n'y a donc pas moyen de déplacer l'équilibre par la suite des réactions. En conséquence, la réaction d'hydrolyse de la nitronne n'a pas lieu (**Schéma 144**).

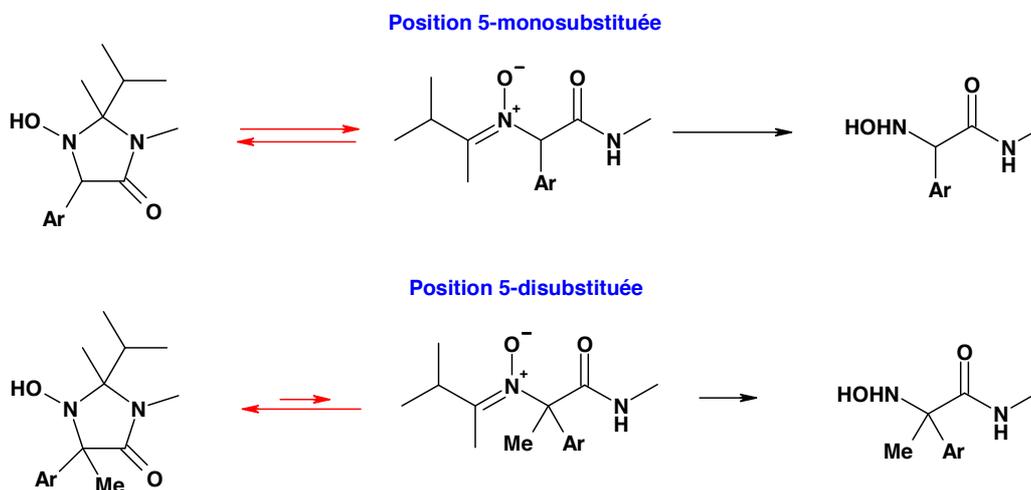


Schéma 144 : Ouverture du cycle imidazolidinone : position 5-mono- ou di-substituée

✓ Accès à l' α -aryl, α -méthylglycine par réduction préalable de **54**

Pour contrer l'effet de *gem*-disubstitution décrit précédemment, une solution serait de réduire la fonction *N*-hydroxy de **54** préalablement à l'ouverture du cycle aminal. Alors, l'intermédiaire d'hydrolyse ne serait alors plus une nitronne mais une imine. Or, celle-ci est moins électrophile, ce qui signifie qu'elle aura moins tendance à se refermer. De plus, l'imine peut probablement s'hydrolyser plus rapidement que la nitronne.

La réduction a été menée sous l'action du système Zn/AcOH. En présence d'eau comme cosolvant, la conversion ne s'élève qu'à 80% après 48 h à 65 °C ; en revanche lorsque l'acide acétique est utilisé comme seul solvant la conversion est totale après 16 h à 65 °C. Cette différence peut être attribuée à une faible hydrophilie du substrat. L'imidazolidinone a alors été obtenue sous forme d'acétate **55·AcOH** avec un rendement de 89% (**Schéma 145**).

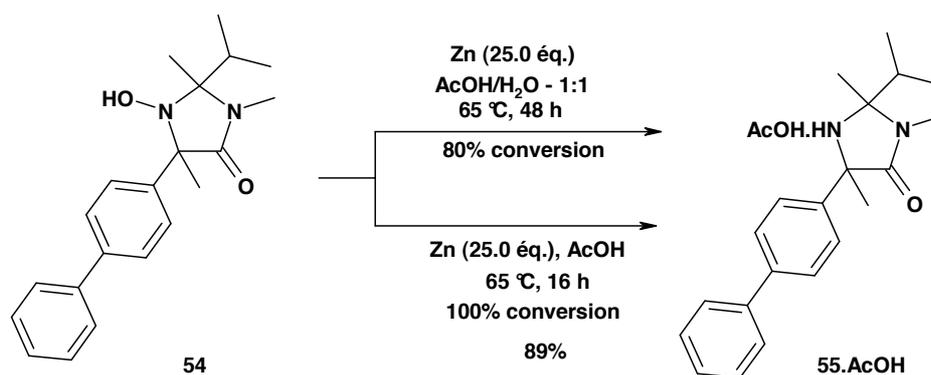


Schéma 145 : Obtention de l'imidazolidinone **55.AcOH**

55.AcOH a ensuite été chauffé sous irradiation microondes pendant 20 minutes à 150 °C en présence d'HCl aq. 6N (38 éq.). Dans ces conditions, nous avons obtenu l' α -aryl, α -méthylglycine correspondante **56.HCl**, résultant d'une hydrolyse monotope du cycle imidazolidinone et de l'amide intermédiairement libérée. Après une simple filtration, le produit est obtenu avec un rendement quantitatif, soit 89% depuis **53** (4 étapes) et 54% depuis (*rac*)-MipNO (5 étapes) (**Schéma 146**). La pureté a été validée par RMN ^1H et ^{13}C .

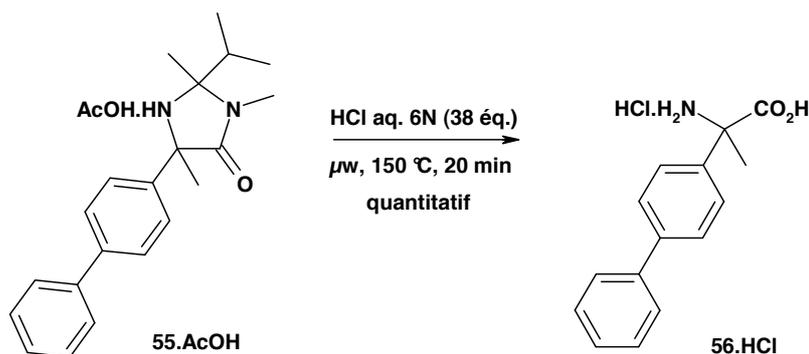


Schéma 146 : Obtention de l' α -aryl, α -méthylglycine **56.HCl**

Nous avons tenté la réduction de la *N*-hydroxy-imidazolidinone **54** et l'hydrolyse de l'aminal dans un même pot réactionnel, en opérant sous irradiation microondes sous 7 bar d'hydrogène, en présence d'HCl aq. 6N. Ces conditions ont conduit à la coupure de la liaison C-N benzylique ; le produit correspondant est facilement identifiable par analyse RMN ^1H car il est caractérisé par un quadruplet correspondant au proton en position α du groupement carboxylique et un doublet correspondant aux protons du groupe méthyle (**Schéma 147**).

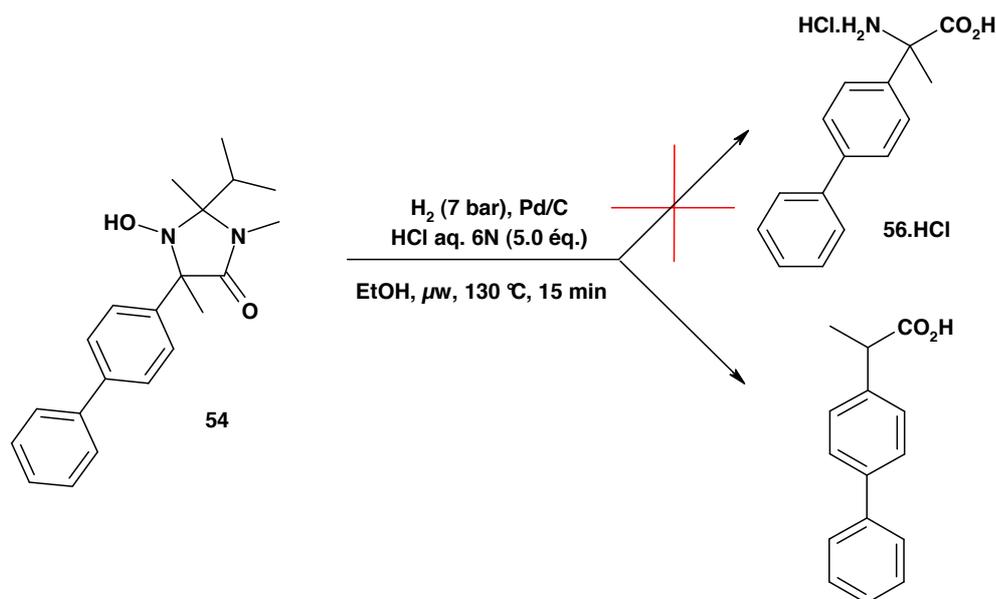


Schéma 147 : Essai de passage direct de **54** à **56·HCl**

III.3. Alternative pour la deuxième stratégie de synthèse

➤ *Principe*

L'hydrolyse du cycle aminal impliquant le passage obligé par le précurseur imidazolidinone, nous avons envisagé de l'obtenir en réalisant l'addition d'halogénure de méthylmagnésium directement sur l'imine correspondante (**Schéma 148**).

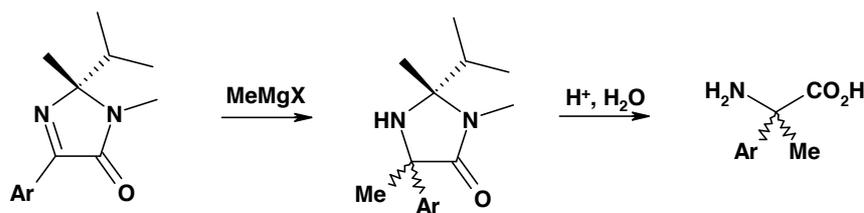


Schéma 148 : Alternative : utilisation de l'imine

D'une manière générale, cette stratégie nous permettrait de valoriser le sous-produit imine parfois obtenu lors de l'addition des arylmagnésiens sur MiPNO et éviterait l'étape de réduction de l'hydroxylamine **54**. Dans le cas présent du substituant 4-biphényle, l'imine **57** peut être obtenue par traitement de l'hydroxylamine (*rac*)-**30a** avec un agent déshydratant, tel que le 1,1'-carbonyldiimidazole (**Schéma 149**). Le rendement est de 46% après purification par chromatographie.

➤ Etape d'addition nucléophile sur **57**

Le suivi par CCM de l'addition du bromure de méthylmagnésium à 0 °C sur l'imine **57** montre une conversion incomplète du substrat après 1 h de réaction. Lorsque le milieu réactionnel est ensuite laissé à 20 °C pendant 2 h, la conversion atteint 90%. Cependant, le produit formé n'est pas celui attendu puisque son spectre RMN ^1H comporte tous les signaux requis à l'exception de celui correspondant au groupement méthyle que nous souhaitons additionner. Les analyses effectuées par RMN (1D et 2D) et par spectroscopie de masse n'ont pas permis son élucidation structurale (**Schéma 149**). Cependant, une nouvelle analyse RMN ^1H effectuée deux semaines plus tard a montré que le produit avait évolué vers la formation de l'imine de départ, qui était désormais le seul composé détecté.

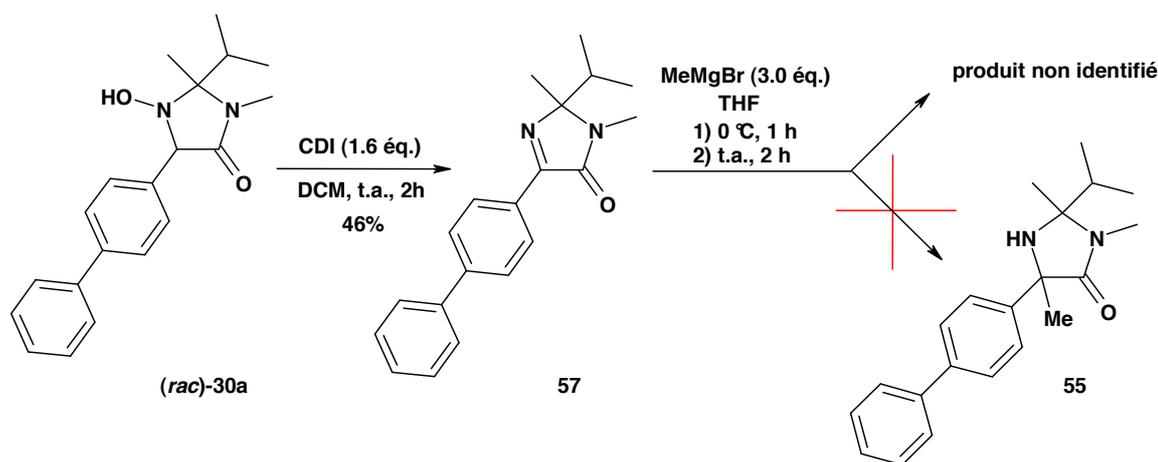


Schéma 149 : Essai d'addition nucléophile sur **57**

Conclusion

Cette partie du projet a permis l'approfondissement d'un travail commencé antérieurement au laboratoire, basé sur le concept de SRS. Cette stratégie, *a priori* attrayante, a cependant rapidement trouvé ses limites. Des difficultés ont été mises en évidence au niveau de l'addition de réactifs organométalliques sur la nitrone **4a**, qui comporte un proton acide sur le groupement méthyle issu de l'alanine.

Cette voie de synthèse a donc été abandonnée au profit d'une seconde qui utilise comme substrat une hydroxylamine provenant de la synthèse d'arylglycines. Elle conduit à l' α -aryl, α -méthylglycine désirée avec un rendement de 89% sur 4 étapes (54% depuis MiPNO, 5 étapes). La stratégie a été mise au point à partir des composés racémiques, mais le passage à la série non racémique ne devrait pas comporter de difficultés dans la mesure

où les α -amino-acides α,α -disubstitués ne comportent pas de proton labile sur le stéréocentre. Il restera également à valider la séquence réactionnelle avec d'autres groupements aromatiques, pouvant comporter des fonctionnalités.

Cependant, l'introduction du groupement méthyle sur le substrat alors que le groupement aryle est déjà en place limite la diversité fonctionnelle sur ce dernier. Cela exclura toutes les fonctions dont la réaction avec l'halogénure de méthylmagnésium est plus rapide que celle entre cet organomagnésien et la nitroène. Les étapes de réduction et d'hydrolyse finale impliquent les mêmes limitations en termes de compatibilité fonctionnelle que celles mentionnées pour la synthèse d'arylglycines.

CHAPITRE VII

Réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire et synthèse

énantiosélective d'un γ -hydroxy- α -amino-acide

Chapitre VII. Réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire et synthèse énantiosélective d'un γ -hydroxy- α -amino-acide

La cycloaddition 1,3-dipolaire est probablement la réaction des nitrones la plus utilisée. Comme nous disposons d'une nouvelle nitrone chirale, il était inévitable de vérifier la sélectivité et l'utilité de telles cycloadditions sur MiPNO.

I. Intérêt des γ -hydroxy- α -amino-acides

On retrouve l'unité γ -hydroxy- α -amino-acide dans nombre de molécules biologiquement actives, parmi lesquelles l'alcaloïde funébrine,²¹⁸ le peptide cyclique antagoniste du calcium scytonémine A,²¹⁹ l'antifongique théonellamide F,²²⁰ ou encore l'antibiotique nucléosidique peptidique nikkomycine B (**Figure 44**).²²¹

Le motif de l'acide γ -hydroxy-glutamique est présent dans des composés tels que la (2*S*,4*S*)-monatine,²²² un puissant édulcorant, l'acide lycoperdique,²²³ et la dysiherbaine,²²⁴ un agoniste d'un récepteur au glutamate (**Figure 44**).

De plus, la (2*S*,3*R*,4*S*)-4-hydroxy-isoleucine (4-OH-Ile)²²⁵ est un sécrétagogue naturel de l'insuline qui apparaît également comme une molécule prometteuse dans les domaines de la diététique et de la cosmétique (**Figure 44**).²²⁶

Enfin, les acides *trans*- et *cis*-hydroxypipécoliques²²⁷ sont des γ -hydroxy- α -amino-acides non protéinogéniques isolés à partir de plusieurs plantes et présents dans un certain nombre de produits naturels biologiquement actifs et de produits synthétiques tels que les antibiotiques depsipeptidiques, certains inhibiteurs de la protéase du HIV et des antagonistes des récepteurs de *N*-méthyl-D-aspartate (**Figure 44**).

²¹⁸ Raffauf, R. F., Zennie, T. M., Onan, K. D., Le Quesne, P. W. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2714-2718.

²¹⁹ Helms, G. L., Moore, R. E., Niemczura, W. P., Patterson, G. M. L., Tomer, K. B., Gross, M. L. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1298-1307.

²²⁰ Thodo, K., Hamada, Y., Shioiri, T. *Synlett* **1994**, 105-106.

²²¹ Barrett, A. G. M. et Lebold, S. A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5818-5820.

²²² Vleegar, R., Ackerman, L. G., Steyn, P. S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1992**, 3095-3098.

²²³ Lamotte, J., Oleksyn, B., Dupont, L., Dideberg, O., Campsteyn, H., Vermeire, M., R-Banga, N. *Acta Crystallogr.* **1978**, *B34*, 3635-3636.

²²⁴ Sakai, R., Kamiya, H., Murata, M., Shimamoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4112-4116.

²²⁵ Sauvaire, Y., Petit, P., Broca, C., Manteghetti, M., Baissac, Y., Fernandez-Alvarez, J., Gross, R., Roye, M., Leconte, A., Gomis, R., Ribes, G. *Diabetes* **1998**, *47*, 206-210.

²²⁶ Potier, P., Ouazzani, J., Rodelet, J.-F., Sasaki, N. A., Zhu, W. Q. *EP1495753* **2004**.

²²⁷ Kadouri-Puchot, C. et Comesse, S. *Amino acids 2005*, **29**, 101-130.

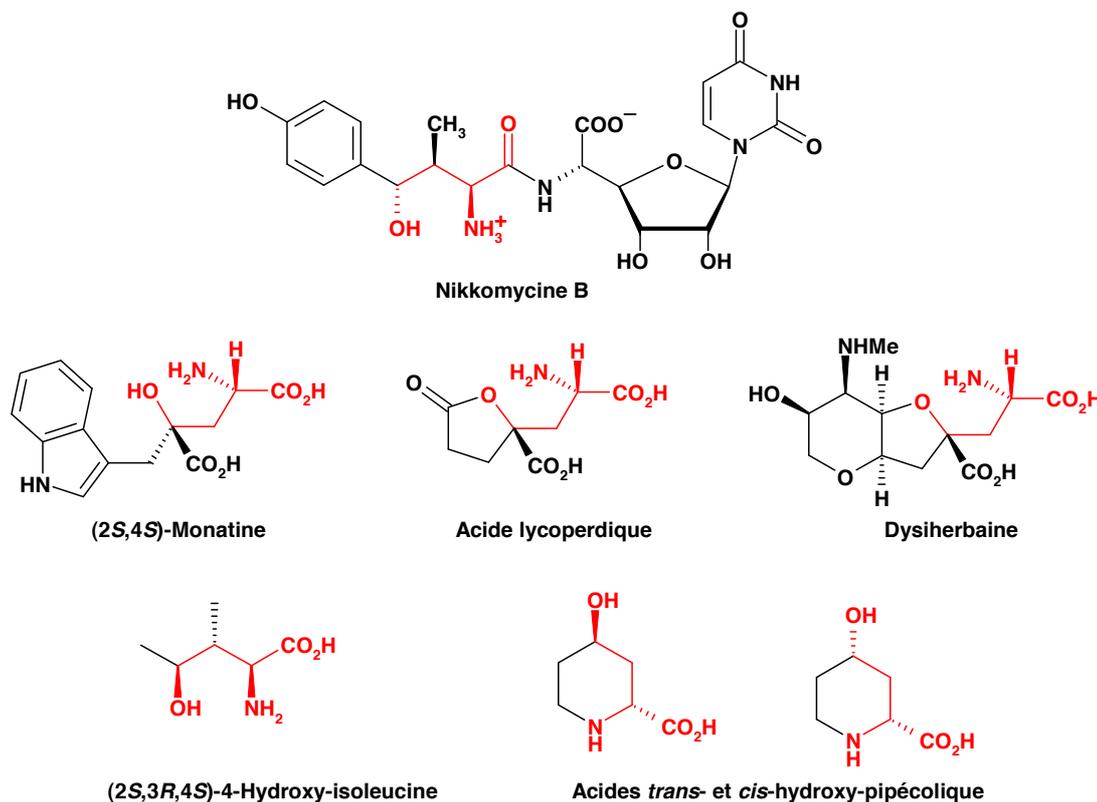


Figure 44 : γ -Hydroxy- α -amino-acides biologiquement actifs

II. Méthodes de synthèse stéréosélective des γ -hydroxy- α -amino-acides décrites dans la littérature

Diverses préparations de γ -hydroxy- α -amino-acides ont été proposées. Il existe des méthodes utilisant comme intermédiaires clés des isoxazolidines, des cycles dihydrooxazine, des tétrahydropyrimidines, des alcools β -alkyl-homoallyliques, ou encore des γ -oxo- α -amino-acides. La première voie, qui utilise des isoxazolidines obtenues par réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire, a déjà été présentée au Chapitre I.

II.1. A partir d'un intermédiaire dihydrooxazine

L'intermédiaire dihydrooxazine est obtenu par une réaction d'hétéro Diels-Alder intramoléculaire mettant en jeu une *N*-acyl imine dérivée d'un glyoxylate.²²⁸ Le produit cyclisé est obtenu avec une totale diastéréosélectivité sous la forme d'un cycle dihydrooxazine fusionné avec un cycle γ -lactone. Une ouverture sélective du premier peut être effectuée par une hydrolyse acide, libérant le groupement amino. Les auteurs

²²⁸ Melnick, M. J. et Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 850-854.

obtiennent alors l' α -amino- γ -lactone désirée avec un rendement de 42% sur les deux étapes (**Schéma 150**).

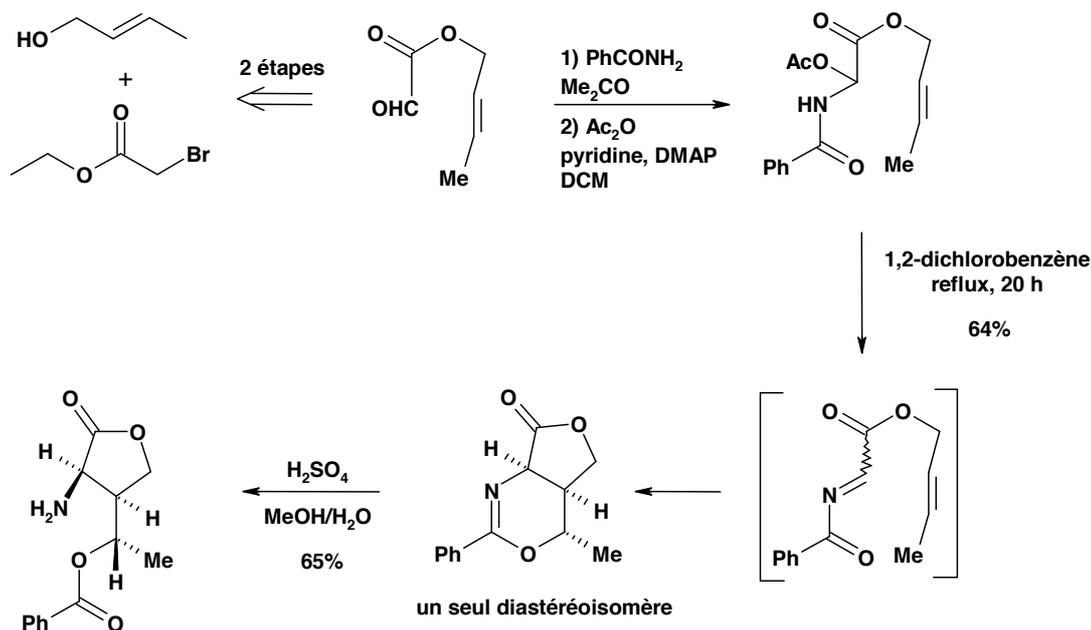


Schéma 150 : Préparation d'une α -amino- γ -lactone à partir d'un intermédiaire dihydrooxazine

Le principe est assez similaire à celui de la stratégie qui utilise une isoxazolidine ; en effet, il y a mise en jeu d'une réaction de cycloaddition avec contrôle de la stéréochimie relative de trois centres, puis coupure d'une des liaisons du cycle ainsi formée. Cependant dans l'exemple ci-dessus, une première limitation apparaît au niveau de l'accès au substrat (achiral) de la réaction d'hétéro Diels Alder, dont la préparation nécessite plusieurs étapes de synthèse. Ensuite, la cyclisation présentée est effectuée au reflux du 1,2-dichlorobenzène (Bp = 180.5 °C) pendant 20 h. Ce sont des conditions plus dures que celles de la plupart des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire.

II.2. A partir d'un intermédiaire tétrahydropyrimidine

J. Barluenga et coll.²²⁹ décrivent la condensation d'un aza-diène comportant un substituant furyle en position 2 avec l'aldéhyde (*R*)-*O*-benzyl lactique comme auxiliaire chiral (**Schéma 151**). Il en résulte un intermédiaire dihydropyrimidine qui est réduit par l'action de NaBH₄ pour fournir la tétrahydropyrimidine correspondante. Le centre stéréogène ainsi créé correspond à la position α de l'acide aminé final. La

²²⁹ Barluenga, J., Argimiro, L. V., Aguilar, E., Fustero, S., Olano, B. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5972-5975.

tétrahydropyrimidine subit ensuite une hydrolyse en milieu acide qui conduit à un intermédiaire β -amino-cétone. Puis une réduction par le Red-Al fournit le 1,3-amino-alcool ; le N-sélectride conduit à la sélectivité inverse. Cette réaction permet d'installer la fonction alcool que comporte l'amino-acide cible. La dernière étape est une oxydation du substituant 2-furyle en groupement carboxyle, menant au γ -hydroxy- α -amino-acide désiré, sous la forme γ -lactone (**Schéma 151**).

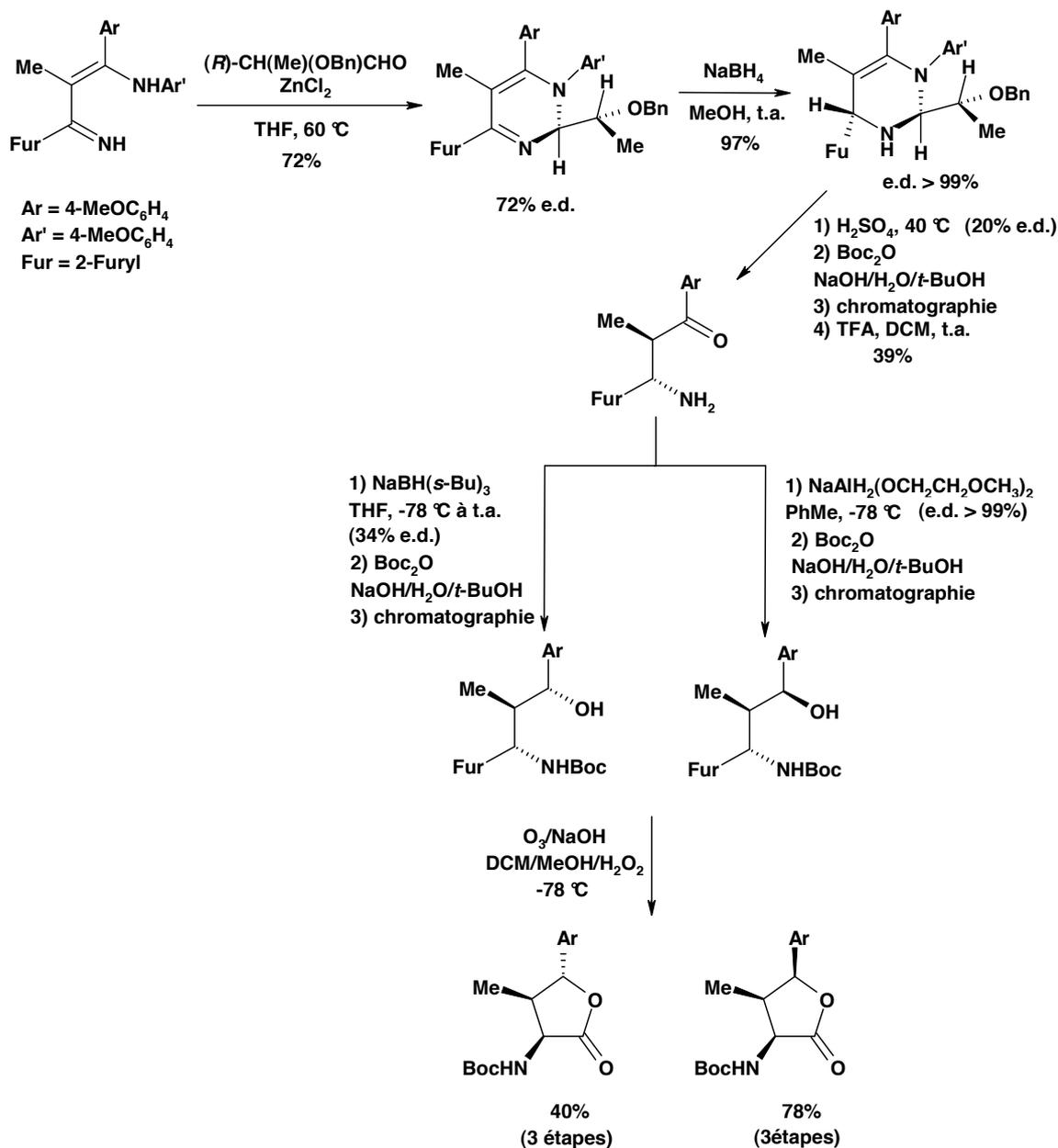


Schéma 151 : Préparation d' α -amino- γ -lactones à partir d'un intermédiaire tétrahydropyrimidine

La plupart des étapes s'effectuent de façon non sélective, menant à des mélanges de diastéréoisomères, nécessitant une séparation par chromatographie. La copule chirale n'est pas récupérable et la méthode est peu économe en atomes. La séquence globale comporte 8 étapes, et le rendement final est de 11 à 21% selon l'isomère final considéré. Il y a donc 7 étapes de synthèse depuis l'intermédiaire tétrahydropyrimidine, contre 3 au maximum pour le passage d'une isoxazolidine à un γ -hydroxy- α -amino-acide.

II.3. A partir d'un intermédiaire alcool β -alkyl-homoallylique

A. G. M. Barrett et S. A. Lebold²²¹ proposent une stratégie de synthèse de γ -hydroxy- α -amino-acide qu'ils mettent en œuvre dans le cadre de la synthèse totale de la Nikkomycine B (**Schéma 152**).

L'étape clé est l'addition d'un (*E*)-crotylborane dérivé du (+)-pinène sur un aldéhyde, conduisant à l'alcool β -méthyl-homoallylique correspondant avec un contrôle diastéréoisomérique total. Cette étape permet la création de la fonction β -alcool de l'acide aminé final. Suivent des transformations fonctionnelles : une réaction d'ozonolyse, suivie d'une addition nucléophile stéréocontrôlée d'un éther vinylique α -lithié, et à nouveau une réaction d'ozonolyse. Cette séquence permet la mise en place d'un motif α -hydroxy-ester. Deux substitutions nucléophiles successives sur le même centre aboutissent à l'introduction de la fonction amine sous forme d'azoture. Celui-ci est réduit à la dernière étape de synthèse de la Nikkomycine B (**Schéma 152**).

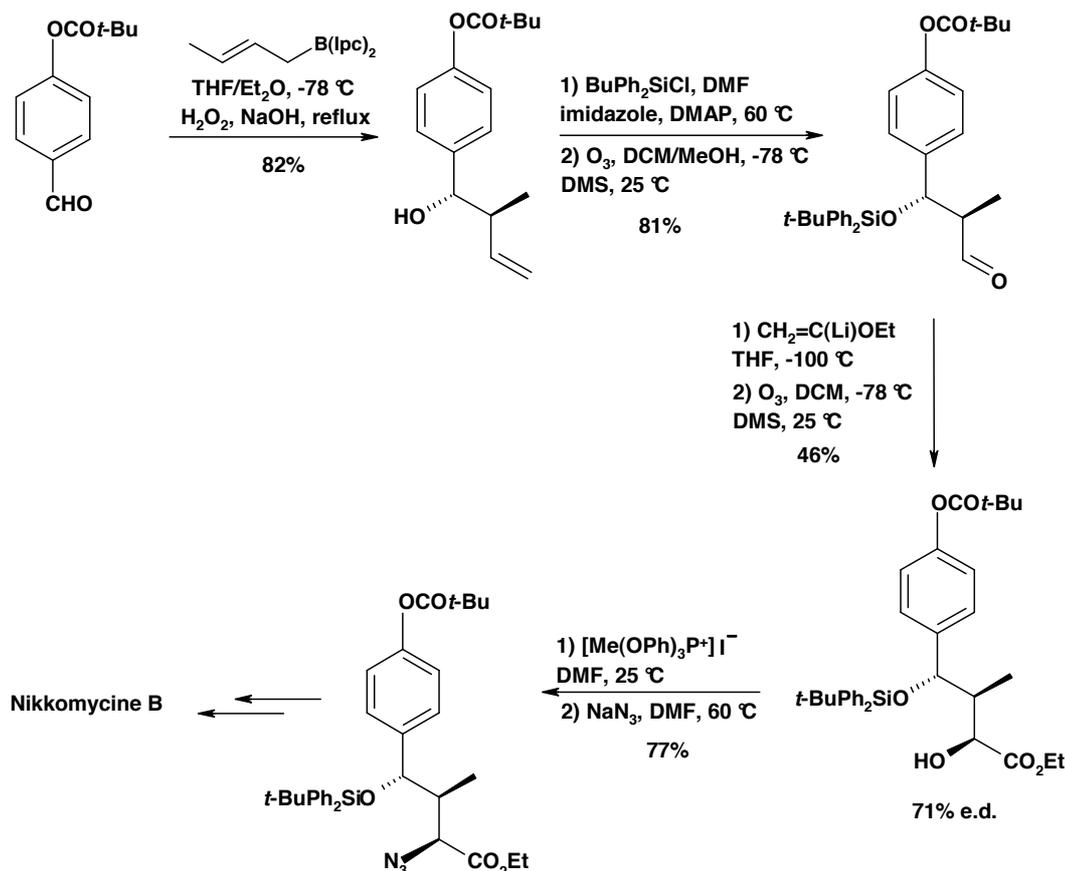


Schéma 152 : Préparation d'un γ -hydroxy- α -amino-acide à partir d'un intermédiaire alcool β -méthyl-homoallylique

Comme dans l'exemple précédent, il s'agit d'une stratégie peu directe, impliquant de nombreuses transformations fonctionnelles.

II.4. A partir d'un intermédiaire γ -oxo- α -amino-acide

Dans cette stratégie, l'intermédiaire clé γ -oxo- α -amino-acide est obtenu par aminoalkylation d'une cétone (cyclohexanone ou indanone) par un sel d'iminium dérivé du glyoxylate d'éthyle (**Schéma 153**).²³⁰ Le composé résultant subit une réduction diastéréosélective de la cétone, le choix de l'agent réducteur permettant d'orienter la stéréochimie de la réaction. On accède au γ -hydroxy- α -amino-acide correspondant, déjà sous forme cyclisée ou sous une forme linéaire qui subit une cyclisation au cours de la purification par chromatographie sur gel de silice (**Schéma 153**). Cependant, le produit comporte un groupement amine tertiaire, qu'il est difficile de convertir en amine libre.

²³⁰ Merla, B., Grumbach, H.-J., Rish, N. *Synthesis* **1998**, 1609-1614.

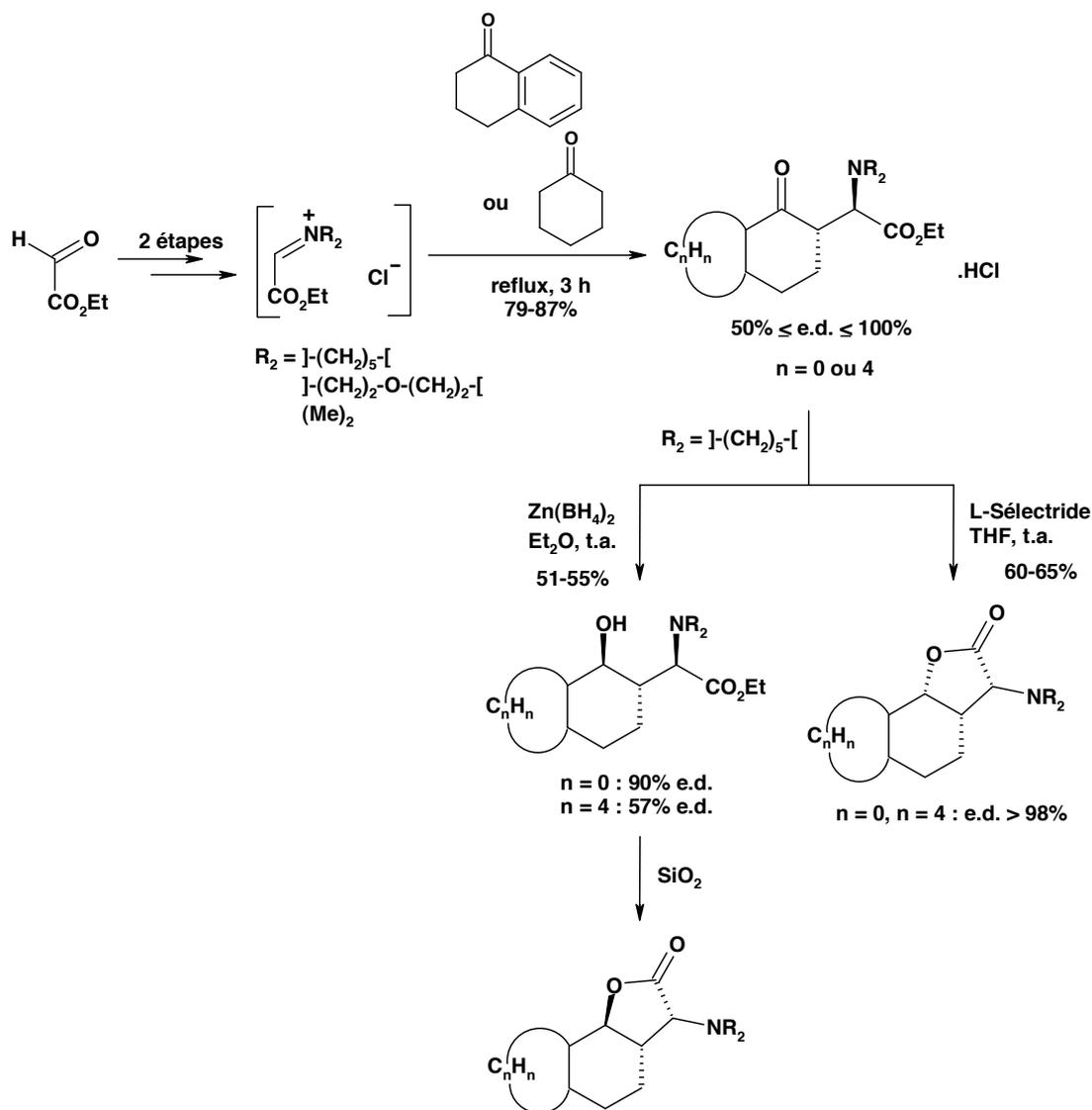


Schéma 153 : Préparation d' α -amino- γ -lactones à partir d'un intermédiaire γ -oxo- α -amino-acide

III. Réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire à partir de MiPNO

III.1. Utilisation d'alcènes comme partenaires dipolarophiles

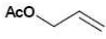
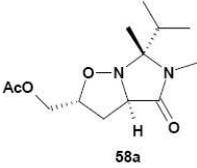
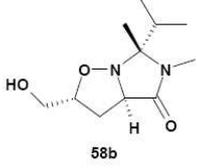
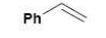
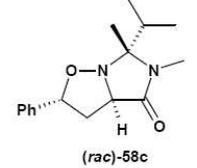
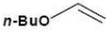
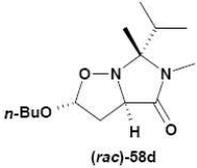
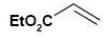
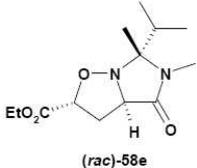
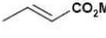
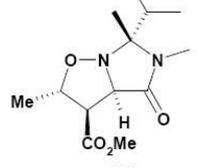
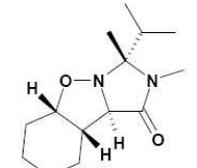
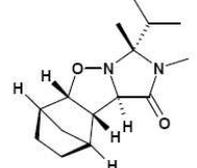
Nous avons évalué le potentiel de stéréoinduction de MiPNO dans des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire (**Tableau 16**).²³¹ Pour cela, (*rac*)-MiPNO a été opposée à différents alcènes, enrichis ou appauvris en électrons, mono- ou 1,2-di-substitués. La réaction a été menée dans un tube scellé à 80 °C pendant 3 à 48 h, sans solvant si possible,

²³¹ Thiverny, M., Philouze, C., Chavant, P. Y., Blandin, V. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 864-872.

ou en présence de toluène si la nitroène est insoluble dans l'alcène. Lorsqu'un temps de réaction de 16 h est indiqué, cela correspond en fait à une absence de suivi réactionnel ; le temps requis pour aboutir à la transformation attendue n'est donc pas connu.

La stéréosélectivité de la cycloaddition étant établie, certains essais ont été reproduits à partir de (*R*)-MiPNO (**Tableau 16**).

Cycloaddition 1,3-dipolaire et synthèse d'un γ -hydroxy- α -amino-acide

Entrée	Alcène	Temps (h)/solvant (température 80°C)	Cycloadduit	Pureté isomérique (%) ^a	Rendement (%)
1		16 h/sans solvant	 58a	100	87 (94) ^b
2		3.5 h/sans solvant	 58b	100	94 (86) ^b
3		3 h/sans solvant	 (rac)-58c	100	90
4		16 h/sans solvant	 (rac)-58d	95	88
5		5 h/sans solvant	 (rac)-58e	100	84
6		16 h/sans solvant	 58f	98	80 (80) ^b
7		48 h/PhMe (90% conversion)	 58g	100	74 (65) ^b
8		16 h/PhMe	 (rac)-58h	99	90

^a Pureté isomérique déterminée par LC/MS

^b Rendements exprimés à partir de (R)-MiPNO

Tableau 16 : Cycloaddition 1,3 dipolaire entre MiPNO et différents alcènes

La pureté isomérique est évaluée par RMN ^1H sur l'isoxazolidine brute, puis mesurée de façon plus précise par LC/MS. Cette technique permet de détecter tous les composés de même masse que celle de l'adduit principal, c'est-à-dire les stéréoisomères et les régioisomères. La valeur de pureté isomérique donnée dans le tableau est calculée par le rapport entre l'aire correspondant au produit majoritaire de masse m et la somme des aires correspondant à tous les composés de masse m . En principe, ce calcul est valable uniquement pour des molécules dont le coefficient de réponse est identique ; mais s'agissant ici de mélange d'isomères, on peut admettre que c'est le cas. Ainsi, les isoxazolidines sont obtenues avec une pureté isomérique $\geq 98\%$, sauf dans le cas de l'acétal (*rac*)-**58d** (95%, entrée 4) pour lequel trois isomères au total ont été détectés. L'analyse des spectres RMN ^1H et 2D COSY montre qu'il s'agirait plutôt de stéréoisomères que de régioisomères.

Les rendements sont exprimés après purification par chromatographie sur gel de silice et sont bons à excellents. L'analyse RMN ^1H effectuée sur (*rac*)-**58d** après purification montre une meilleure pureté isomérique.

Dans tous les cas, la stéréochimie des cycloadduits majoritaires a été déterminée par analyse 2D NOESY (500 MHz), comme illustré sur (*rac*)-**58f** et (*rac*)-**58h** (Figure 45) :

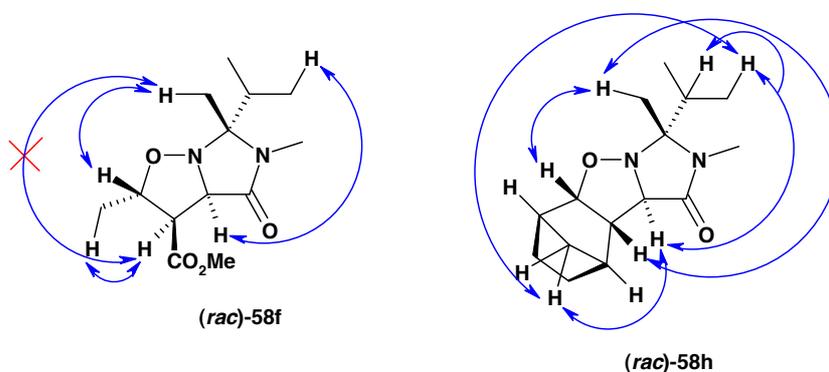


Figure 45 : Corrélations 2D NOESY sur **58f** et (*rac*)-**58h**

On remarque que la réaction impliquant le cyclohexène est la plus difficile parmi les exemples présentés, puisque la conversion du substrat nitronne ne dépasse pas 90% après 48 h de chauffage à 80 °C (entrée 7). Le résultat n'est pas amélioré lorsque l'on rajoute du cyclohexène en cours de réaction (ce qui aurait pallié à une éventuelle perte d'alcène par polymérisation). Pour cet alcène, l'encombrement stérique, relativement plus élevé que dans les entrées 1 à 5, n'est compensé ni par un groupement attracteur (alkoxycarbone),

entrée 6), ni par une réactivité particulière de la double liaison causée par des contraintes angulaires (norbornène, entrée 8).²³²

D'autres alcènes se sont révélés non réactifs (**Schéma 154**). On remarque qu'il s'agit de composés 1,1-disubstitués ou 1,2-disubstitués, plus encombrés, tout en étant susceptibles de se dégrader dans le milieu. Puisque les conditions classiques de chauffage (80 °C, 24 à 48 h) n'ont conduit à aucun résultat, nous avons tenté, dans le cas de l'acétate d'isopropényle, de conduire la réaction sous irradiation microondes. En effet, des exemples de cycloadditions 1,3-dipolaires effectuées dans ces conditions sont décrits²³³ et les auteurs rapportent qu'il en résulte une diminution du temps de réaction et une augmentation du rendement. La réaction, conduite à 250 °C pendant 30 min, n'a cependant mené à aucune transformation du substrat (**Schéma 154**).

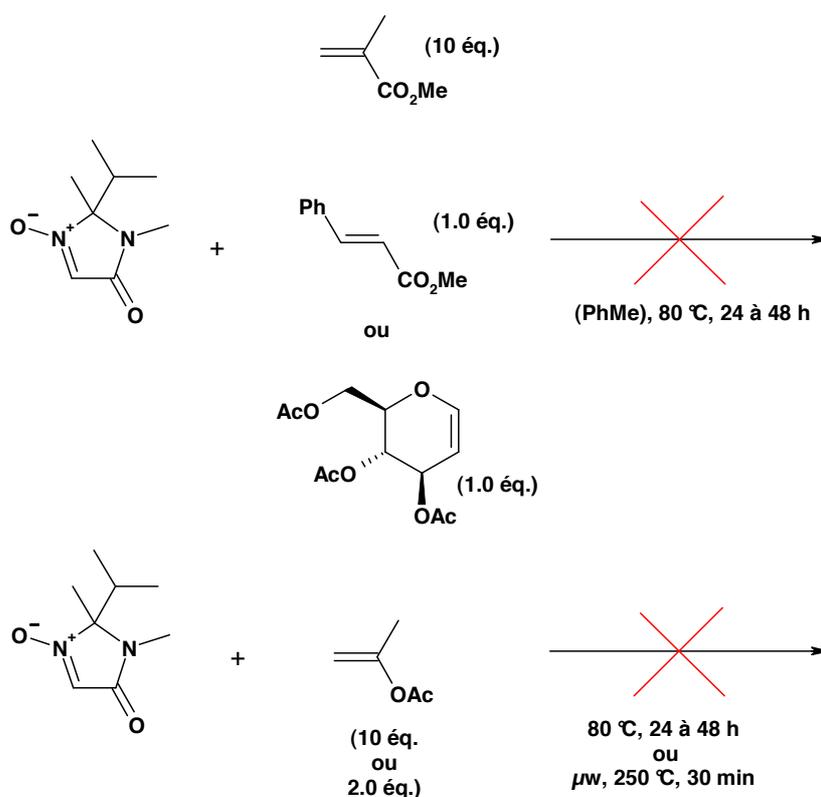


Schéma 154 : Cas infructueux de cycloadditions 1,3-dipolaires entre (*rac*)-MIPNO et des alcènes

²³² Stirling, C. M. J. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 1613-1666.

²³³ Pinero, M. et Pinho e Melo, T. M. V. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5287-5307.

III.2. Utilisation d'alcynes comme partenaires dipolarophiles

Nous avons également tenté des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire entre (*rac*)-MiPNO et des alcynes terminaux (**Tableau 17**).

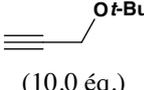
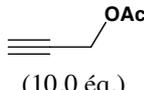
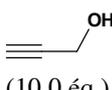
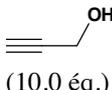
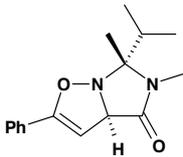
Entrée	Alcyne (éq.)	Conditions	Résultat
1	 (10.0 éq.)	80 °C, 16 h	Dégradation
2	 (10.0 éq.)	80 °C, 16 h	Aucune réaction
3	 (10.0 éq.)	μ w, 180 °C, 2 min	Aucune réaction
4	 (10.0 éq.)	μ w, 200 °C, 10 min	Dégradation
5	 (2.0 éq.)	80 °C, 16 h	 (<i>rac</i>)-59, 73%

Tableau 17 : Cycloaddition 1,3-dipolaire entre (*rac*)-MiPNO et des alcynes

Dans le cas de l'alcool propargylique, protégé ou non sur la fonction alcool, lorsqu'une réaction a lieu elle conduit à des produits de dégradation non identifiés (entrées 1-4). Un chauffage sous irradiation microondes n'a pas permis d'améliorer le résultat (entrées 3 et 4). Ces observations sont cohérentes avec ce qui est rapporté dans la littérature, à savoir que les 2,3-dihydroisoxazoles peuvent être instables et subir différents processus de réarrangement selon les substituants présents sur l'alcyne.^{22,234}

²³⁴ Heaney, F., Fenlon, J., Mc Ardle, O. M. C. P., Cunningham, D. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 3382-3392.

Lorsque nous avons mis en jeu le phénylacétylène, la 2,3-dihydroisoxazole correspondante (*rac*)-**59** a pu être isolée par chromatographie avec un rendement de 73% (entrée 5). Cependant, un sous-produit **60** a été observé dans l'échantillon brut à hauteur de 23% du total et a été isolé avec un rendement de 20%. Des analyses RMN 1D et 2D ont montré qu'il s'agissait d'un composé de type énol-imine ou de la forme tautomère correspondante céto-énamine. **60** résulte de la transformation du 2,3-dihydroisoxazole (*rac*)-**59**, et sa formation implique une β -élimination du proton présent au niveau de la jonction des deux cycles et la coupure de la liaison N-O (**Schéma 155**).²³⁵

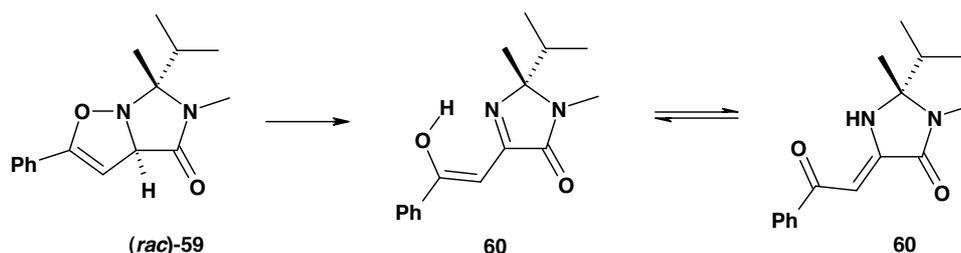


Schéma 155 : Structures tautomères du sous-produit **60**

III.3. Discussion sur la sélectivité observée

Les résultats récapitulés dans le **Tableau 16** ainsi que le résultat obtenu à partir du phénylacétylène (**Tableau 17**, entrée 5) montrent que MiPNO subit des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire hautement régio- et diastéréosélectives. Nous allons nous intéresser successivement à la régiochimie et aux sélectivités diastéréofaciale et *endo/exo* de la réaction.

➤ Régiochimie

Il ressort de nos exemples que dans le cas des alcènes terminaux, le régioisomère obtenu est celui où l'atome C_{nit} se lie avec le carbone terminal de l'alcène le moins encombré. La cycloaddition 1,3-dipolaire de nitrones a fait l'objet de nombreuses études en chimie théorique,²³⁶ qui montrent que l'addition est concertée, mais asynchrone, c'est-à-dire que la liaison C-C est formée plus rapidement que la liaison C-O. Dès lors, toute gêne stérique à la formation de cette liaison C-C est très limitante. Cette régiosélectivité prévaut

²³⁵ Padwa, A., Meske, M., Ni, Z. *Tetradedron Lett.* **1993**, *34*, 5047-5050.

²³⁶ (a) Stecko, S., Pasiczek, K., Michel, C., Milet, A., Pérez, S., Chmielewski, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1660-1669. (b) Stecko, S., Pasiczek, K., Michel, C., Milet, A., Perez, S., Chmielewski, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2140-1248 et références citées.

pour tout type d'alcène monosubstitué, enrichi ou appauvri en électrons, de l'éther d'énol à l'acrylate.

Si le dipolarophile est 1,2 disubstitué, l'encombrement des deux pôles est identique et des facteurs électroniques peuvent entrer en jeu, comme dans l'exemple du crotonate de méthyle (**Tableau 16**, entrée 6). Dans ce cas, la régiochimie obtenue est celle qui découle d'un recouvrement optimal des orbitales en interaction. Elle est celle que l'on peut prévoir à partir des structures de Lewis mésomères des deux réactifs, c'est-à-dire que les centres positivement chargés de l'un approchent les centres négativement chargés de l'autre.

Notons enfin que ce très bon contrôle de la régiochimie est général dans les cycloadditions 1,3-dipolaires de tout type de nitron.

➤ *Sélectivité diastéréofaciale*

Nous avons vu dans le chapitre I que la stéréosélectivité faciale peut être beaucoup plus difficile à contrôler que la régiochimie. Les résultats ci-dessus montrent que MiPNO permet une attaque extrêmement sélective.

La stéréochimie déterminée par RMN 2D NOESY montre une relation *cis* entre le proton positionné à la jonction des deux cycles et le groupement *i*-Pr de la partie MiPNO de la molécule. Cela signifie que le réactif approche par la face de la nitron occupée par le groupe méthyle, la plus accessible. Là encore, on attribuera cette efficacité à l'encombrement total d'une des faces de la nitron par le groupement isopropyle.

➤ *Sélectivité endo/exo*

La sélectivité *endo/exo* gouverne la stéréochimie des centres 10 et 11 et dépend de l'orientation du diénophile lors de l'approche vers la face libre de la nitron.¹⁶ La stéréochimie des produits obtenus (**Tableau 16**) montre que le/les substituant(s) de l'alcène se place(nt) à l'extérieur, c'est-à-dire à l'opposé de la partie cyclique encombrante de MiPNO. Le résultat est représenté par le dessin qui suit, dans le cas où le dipolarophile est le cyclohexène (**Figure 46**) :

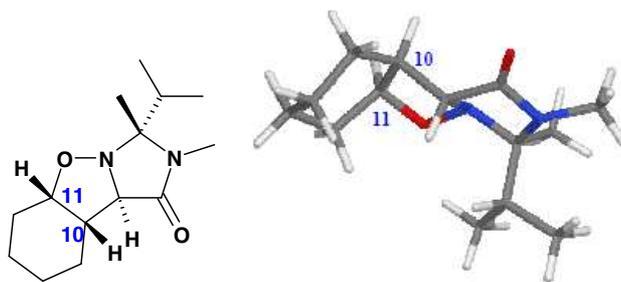


Figure 46 : Adduit du cyclohexène et de MiPNO (**58g**)

Sur cet aspect aussi, les facteurs stériques sont primordiaux, et favorisent l'approche *exo* presque totalement.

Il existe dans nos essais un seul cas où un dérivé *endo* a été obtenu ; il s'agit de l'adduit du crotonate de méthyle **58f**. Dans ce cas, la gêne stérique est sensiblement la même dans l'approche *endo* que dans l'approche *exo* ; dès lors, des interactions plus faibles peuvent intervenir. On peut supposer, par analogie avec la réaction de Diels-Alder, qu'une interaction orbitale stabilisante existe entre le dipôle et le groupement électroattracteur de l'alcène, ce qui favoriserait cinétiquement l'adduit *endo*.

IV. Valorisation des isoxazolidines

IV.1. Coupure réductrice de la liaison N-O

Nous avons effectué une coupure réductrice de la liaison N-O des isoxazolidines (*rac*)-**58e**, (*rac*)-**58f**, puis (-)-**58f** par hydrogénolyse dans des conditions de transfert d'hydrogène en présence de formiate d'ammonium (**Schéma 156**). La réaction s'effectue dans des conditions douces, en 75 min à température ambiante, pour mener aux β -amino-alcools correspondants. **58f** a conduit à **61b**, dont les analyses RMN ^1H et ^{13}C ont mis en évidence la présence de deux diastéréoisomères (e.d. = 82%), non séparables par chromatographie. La stéréochimie du composé majoritaire a été déterminée par RMN 2D NOESY. On peut raisonnablement supposer qu'une épimérisation a eu lieu au niveau du stéréocentre en position α du groupe ester. En effet, une épimérisation au niveau du stéréocentre en position α du groupement amide serait moins probable car d'une façon générale le proton en α d'une fonction amide est moins acide que celui en α d'une fonction ester.²³⁷ De plus, cette épimérisation serait défavorisée car elle placerait en position *cis* les

²³⁷ Bordwell, F. G. et Fried, H. E. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4327-4331.

deux substituants les plus encombrants du cycle imidazolidinone. Enfin, l'épimérisation serait aussi observée sur **(rac)-61a**, issu de **(rac)-58e**, ce qui n'est pas le cas.

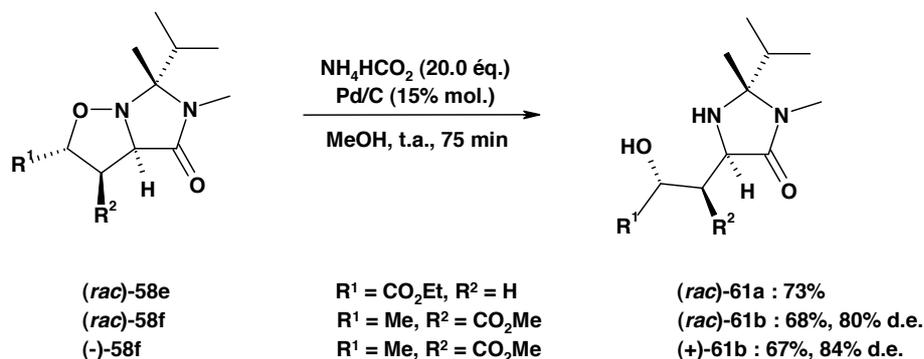


Schéma 156 : Obtention de **(rac)-61a** et **(rac)-61b** par coupure réductrice de la liaison N-O

L'emploi de ces conditions sur **(rac)-58c** risquerait de provoquer aussi la coupure de la liaison C-O benzylique. S. W. Baldwin et A. Long⁹¹ décrivent la coupure de la liaison N-O sur des molécules de structure proche en présence du système Zn/AcOH. Nous avons donc utilisé ces réactifs, et après purification par chromatographie, le β -amino-alcool attendu **(rac)-61c** a été obtenu avec un rendement de 83% (**Schéma 157**). Nous n'avons pas observé la présence d'un autre diastéréoisomère sur le produit brut.

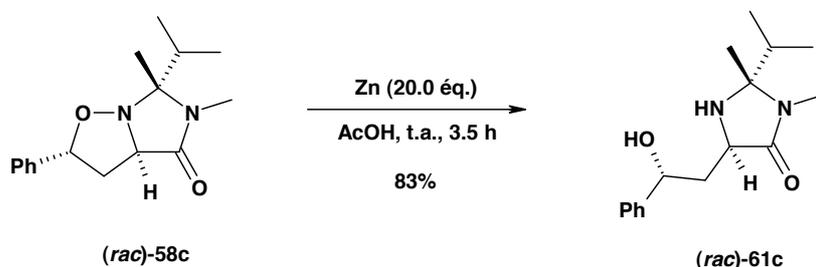


Schéma 157 : Obtention de **(rac)-61c** par coupure réductrice de la liaison N-O

IV.2. Préparation d'un γ -hydroxy- α -amino-acide

Nous avons poursuivi la transformation d'une isoxazolidine jusqu'au γ -hydroxy- α -amino-acide correspondant. Cela implique la coupure réductrice de la liaison N-O, puis l'hydrolyse de l'acétal du fragment issu de MiPNO, et enfin l'hydrolyse du groupement amide libéré. Nous avons choisi de réaliser cette séquence réactionnelle à partir de **58g**, employé sous forme racémique dans un premier temps.

La première étape a été mise en œuvre dans des conditions d'hydrogénolyse en présence de formiate d'ammonium, comme décrit précédemment. Cependant, après 16 h à

température ambiante, aucune transformation n'a été observée. Lorsque le milieu réactionnel a été chauffé sous irradiation microondes à 110 °C pendant 30 min sous 7 bar d' H_2 , le cycloadduit a également été récupéré inchangé (**Schéma 158**).

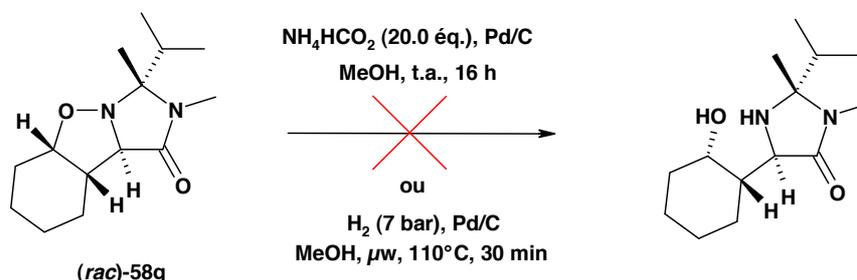


Schéma 158 : Essai de coupure réductrice de la liaison N-O à partir de **(rac)-58g**

S'agissant de réactions en catalyse hétérogène, il est probable que ces échecs sont attribuables à l'encombrement stérique autour de la liaison N-O. Nous avons donc décidé de réaliser l'hydrogénolyse dans des conditions acides hydrolysantes, qui permettraient l'ouverture du cycle acétal préalablement à la réduction, et faciliteraient ainsi l'accès de la liaison N-O au catalyseur. Afin de faciliter la récupération et la purification du produit attendu, nous avons directement protégé la fonction amine libérée par un groupement *tert*-butoxycarbone.

Les deux premières transformations ont été conduites simultanément dans le même pot réactionnel. Après 30 min à 130 °C en présence d'acide et de Pd sur charbon, sous 7 bar d' H_2 , le produit brut a été mis en présence de Boc_2O .²³⁸ Une purification par chromatographie a permis d'isoler deux composés **(rac)-62** et **(rac)-63** en quantité sensiblement égale.

Concernant **(rac)-62**, les spectres RMN 1H et ^{13}C ne présentent pas de signaux correspondant au groupement amide, qui a donc été hydrolysé au cours du processus. Ensuite, deux structures peuvent être envisagées, le γ -hydroxy- α -amino-acide linéaire ou la lactone correspondante (**Figure 47**).

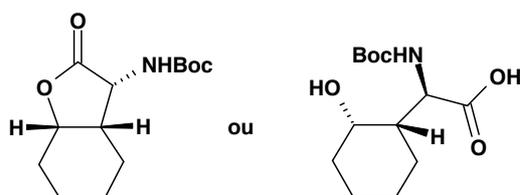


Figure 47 : Structures possibles pour **(rac)-62**

²³⁸ Ponnusami, E., Fotadar, U., Spisni, A., Fiat, D. *Synthesis* **1986**, 48-49.

Une analyse par RMN ^{13}C n'a pas permis l'élucidation structurale car le déplacement chimique du groupe carbonyle d'un acide carboxylique est assez proche de celui d'une lactone. L'interprétation du spectre IR de **(rac)-62** tendait à montrer qu'il s'agissait de la forme γ -lactone : la fréquence d'élongation de sa liaison C=O est de 1787, or, pour une γ -lactone la valeur est de 1780-1760 cm^{-1} , et de 1700-1725 cm^{-1} pour un acide carboxylique. Enfin, l'analyse par spectrométrie de masse de **(rac)-62** indiquait qu'il s'agissait de l' α -amino- γ -lactone, ce qui a été corroboré par l'analyse centésimale (**Schéma 159**).

(rac)-63 a facilement été identifié par analyse RMN ^1H , qui montrait clairement la présence du groupe *N*-méthylamide (**Schéma 159**).

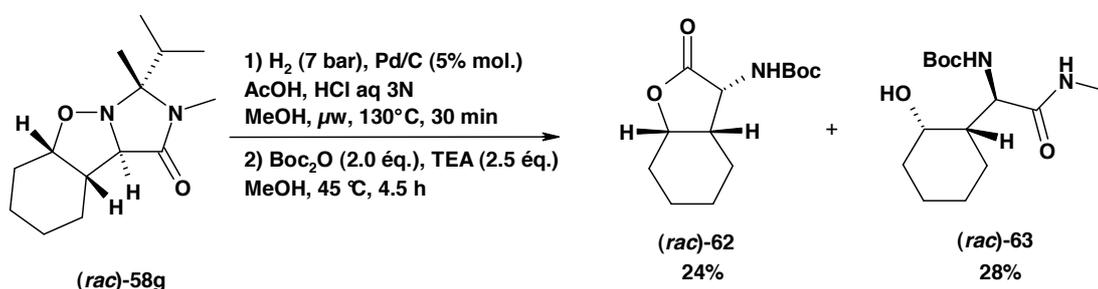


Schéma 159 : Obtention de l' α -amino- γ -lactone **(rac)-62** et de l'amino-amide **(rac)-63**

Dans un deuxième essai, nous avons utilisé des conditions plus dures afin d'aboutir à une hydrolyse complète du groupe amide. Ainsi, la réaction menée à 150 °C pendant 15 min sous 7 bar d' H_2 , suivie d'une étape de protection de la fonction amine, a conduit uniquement à la *N*-Boc- α -amino- γ -lactone attendue **(rac)-62**. Après purification par chromatographie, le rendement est de 41% depuis **(rac)-58g**.

La séquence a été reproduite à partir de **(+)-58g**, menant à **(-)-62** avec un rendement de 42%. Sur le produit brut, un seul diastéréoisomère a été détecté par RMN ^1H et l'analyse par LC/MS a indiqué une pureté isomérique de 100% (**Schéma 160**). Il s'agit de la première préparation de **62** sous forme énantiopure.

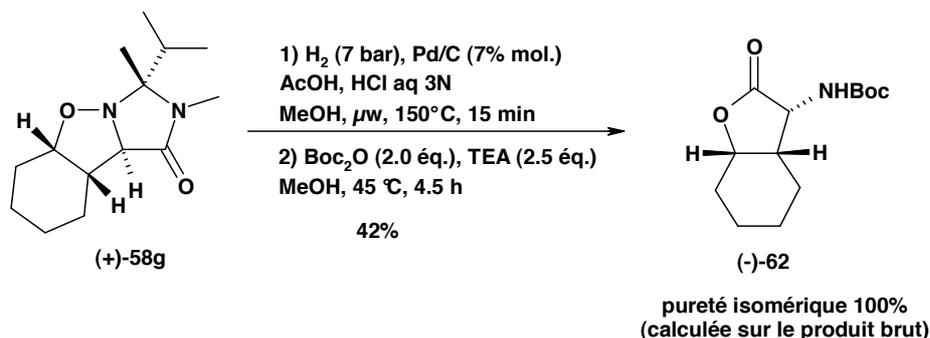


Schéma 160 : Obtention de la *N*-Boc- α -amino- γ -lactone (-)-62

Finalement, la méthode utilisée permet la coupure monotope des liaisons N-O, N-C-N et amide, ce qui constitue une amélioration par rapport à la voie existante en deux étapes.⁹¹

IV.3. Coupure oxydante de la liaison N-O

La coupure réductrice de la liaison N-O est une transformation des isoxazolidines couramment utilisée, mais il est également possible de réaliser cette coupure dans des conditions oxydantes.²³⁹ Il en résulte la formation d'une β -hydroxy-nitrone.

Cette dernière voie a été mise en œuvre à partir de (*rac*)-58g. Un traitement par *m*-CPBA dans le DCM à température ambiante a conduit à la nitrone correspondante (*rac*)-64 avec un rendement de 81% (**Schéma 161**).

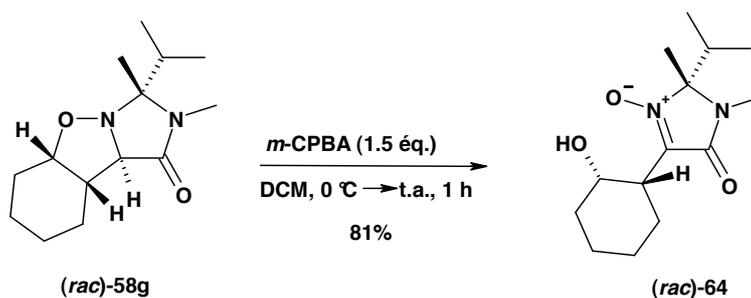


Schéma 161 : Obtention de la β -hydroxy-nitrone (*rac*)-64

²³⁹ Yang, S.-Y. et Caprio, V. *Synlett* **2007**, 8, 1219-1222.

Conclusion

Les résultats exposés dans ce chapitre mettent en évidence le haut potentiel de MiPNO dans des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire avec différents dipolarophiles. La réaction est très hautement régio- et diastéréosélective. Ainsi, huit exemples de cycloaddition mettant en jeu des alcènes variés ont conduit à l'obtention d'isoxazolidines avec une pureté isomérique $\geq 95\%$. La seule limitation concerne les alcènes encombrés, notamment les composés 1,1-disubstitués et certains composés 1,2-disubstitués. Concernant les alcynes, nous avons rencontré les mêmes limitations que celles exposées dans la littérature, à savoir l'instabilité et la tendance au réarrangement des 2,3-dihydroisoxazoles.

A partir du cycloadduit, il est possible de couper sélectivement la liaison N-O sans affecter l'imidazolidinone ou de réaliser une coupure oxydante de cette liaison N-O pour obtenir une nitronne de seconde génération β -hydroxylée. Nous avons aussi démontré que l'utilisation de MiPNO permet d'accéder en deux étapes à des α -amino- γ -lactones énantiopures.

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Conclusions et perspectives

Au cours de ce travail, nous avons développé deux nitrones de type *N*-oxyimidazolidinone : une nitrone achirale, CYCNO et une nitrone chirale, MiPNO. Cette dernière a pu être préparée sous forme énantiopure selon un dédoublement qui permet d'obtenir les deux énantiomères en quantités presque égales, sans avoir recours au second énantiomère de l'agent de résolution. De plus, ce dernier est bon marché et peut être récupéré en fin de cycle. MiPNO peut être préparée en grandes quantités,* à faible coût. Une excellente diastéréosélectivité est obtenue dans différentes réactions d'addition alors même que les faces de la nitrone sont différenciées par très peu d'atomes : un groupe méthyle sur une face, un simple groupe *iso*-propyle sur l'autre.

Il serait intéressant de tirer profit de cette forte différenciation faciale que présentent MiPNO et l'hydroxylamine parente pour étudier des dédoublements cinétiques, ce qui ouvrirait également d'autres voies d'accès à cette nitrone énantiopure. Ainsi, nous pourrions mettre en œuvre des méthodes telles que la réduction énantiosélective de nitrone en hydroxylamine (réducteurs à base de boranes ou hydrogénation²⁴⁰) ou oxydation énantiosélective d'hydroxylamine,²⁴¹ éventuellement couplée à un dédoublement cinétique en parallèle.²⁴² Dans ce dernier cas, le principe est d'appliquer simultanément deux réactions stéréosélectives au composé racémique, chacune consomme un énantiomère différent et les produits formés sont différents. Cette méthode est plus efficace que le dédoublement cinétique simple, qui laisse s'accumuler l'énantiomère le moins réactif jusqu'à ce qu'il finisse malgré tout par réagir.

MiPNO est un équivalent chiral de glycine qui a montré un très haut degré de stéréosélectivité dans des réactions d'addition nucléophile d'halogénures d'aryl- et d'hétéroarylmagnésium — que nous avons utilisées pour la préparation d'arylglycines et d' α -aryl- α -méthylglycines, et dans des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire — que nous avons exploitées pour la synthèse de γ -hydroxy- α -amino-acides (**Schéma 162**).

* Nous avons pour l'instant préparé jusqu'à 47 g de MiPNO racémique en une opération et mené le dédoublement jusqu'à l'obtention de 4,6 g de MiPNO énantiopure en une opération.

²⁴⁰ Murahashi, S.-I., Tsuji, T., Ito, S. *Chem. Commun.* **2000**, 409-410.

²⁴¹ Cicchi, S., Cardona, F., Brandi, A., Corsi, M., Goti, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1989-1992.

²⁴² Cardona, F., Lalli, D., Faggi, C., Goti, A., Brandi, A. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1999-2002.

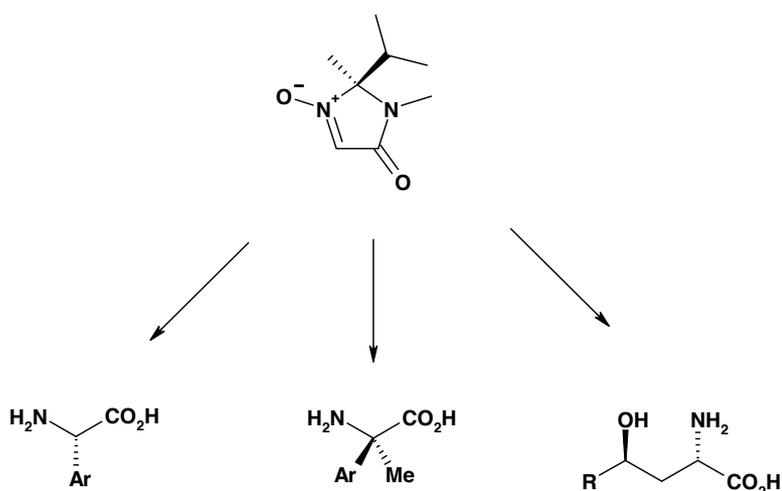


Schéma 162 : Cibles préparées à partir de MiPNO

CYCNO, ainsi que MiNPO, a servi à la préparation de nitrones de seconde génération, obtenues par addition d'halogénures d'arylmagnésium (et hétéroarylmagnésium) ou d'indoles, suivie d'une étape de réoxydation. Certaines de ces nitrones on encore été transformées par une étape supplémentaire de couplage de Suzuki (Schéma 163).

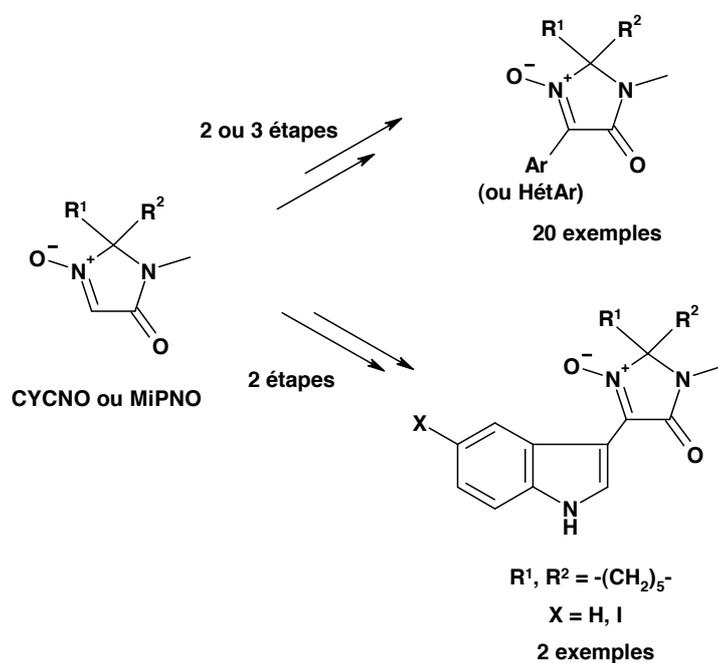


Schéma 163 : Préparation de nitrones de seconde génération depuis CYCNO et MiPNO

Il s'agira ensuite de poursuivre l'étude des propriétés des nitrones de seconde génération (application en tant que pièges à radicaux et utilisation en polymérisation). Nous pourrions également tirer parti de la séquence cycloaddition 1,3-dipolaire-couppure oxydante dont nous avons démontré la validité pour préparer d'autres structures de type β -hydroxy-nitronne (**Schéma 164**).

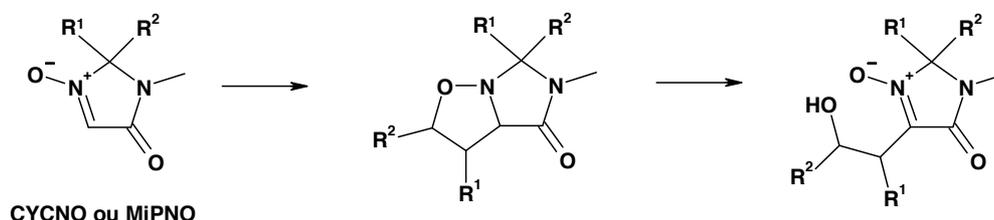


Schéma 164 : Accès à des β -hydroxy-nitrones depuis CYCNO ou MiPNO

Par ailleurs, la réaction d'addition nucléophile sur MiPNO pourrait être exploitée pour la préparation d'autres α -alkyl- α -arylglycines, la variation du groupement alkyle pouvant permettre d'introduire des contraintes géométriques supplémentaires. Toujours dans cette optique, nous pourrions aussi synthétiser des α,α -dialkylamino-acides comportant deux longues chaînes alkyles différenciées très loin du centre asymétrique (**Schéma 165**).

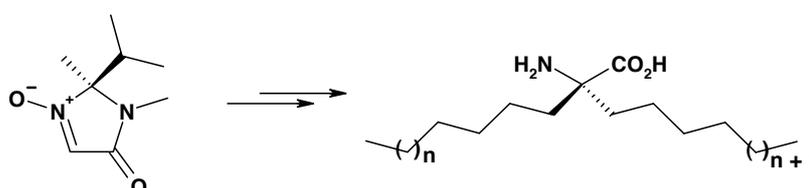


Schéma 165 : Accès à des α,α -dialkylamino-acides depuis MiPNO

En outre, un exemple d'acide aminé quaternaire particulièrement intéressant serait la fumimycine²⁰¹ (**Schéma 166**), un antibiotique naturel récemment isolé, présentant un mode d'action inusité, et dont la synthèse complète n'a pas été décrite. Celui-ci pourrait être obtenu *via* l'addition nucléophile sur MiPNO d'un dérivé du sésamol, fournissant une hydroxylamine qui serait ensuite oxydée. Puis, la nitronne obtenue serait transformée de façon à introduire un motif vinylique sur le noyau benzénique (cette étape serait en soit l'occasion de développer une réactivité inexplorée des arylnitrones), avant de subir l'addition d'halogénure de méthylmagnésium. Enfin, une étape d'hydrolyse et de lactonisation suivie de la fonctionnalisation du groupement amino mènerait à la cible visée (**Schéma 166**).

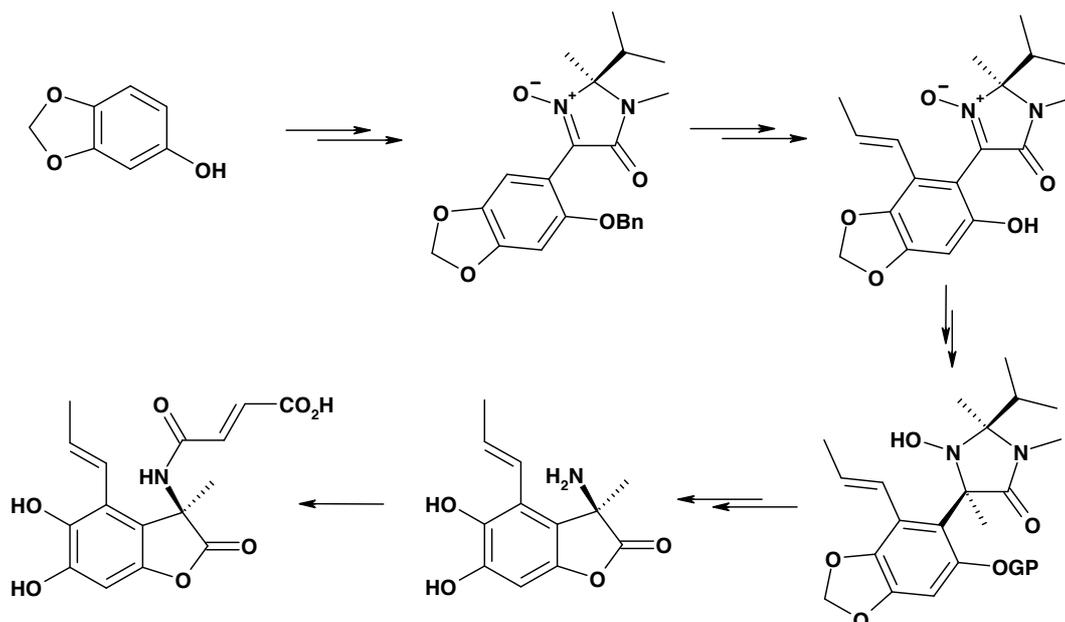


Schéma 166 : Stratégie de synthèse de la Fumimycine

Nous pourrions aussi accéder à partir de MiPNO à des analogues de la proline. Une séquence addition nucléophile-réoxydation-allylation mènerait à une amine qui pourrait être transformée en 2-alkyl-4-iodo-proline protégée par iodocyclisation. A ce stade la liaison C-I pourrait être transformée en liaison C-C. Enfin, la déprotection mènerait à une proline fonctionnalisée en positions 2 et 4. (**Schéma 167**).

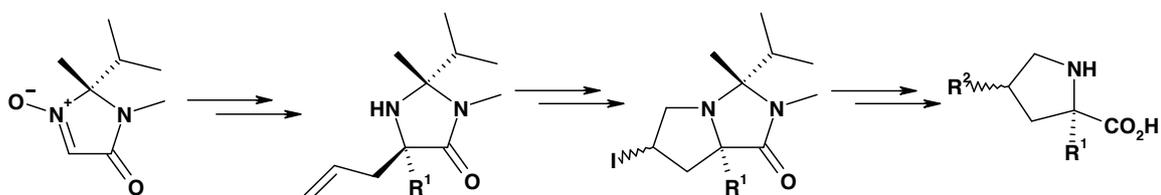


Schéma 167 : Accès à des dérivés de la proline à partir de MiPNO

Cette fonctionnalisation mènerait à des molécules intéressantes dans la mesure où la littérature décrit des analogues de la proline substitués en position 4 qui présentent un intérêt thérapeutique²⁴³ ou qui servent de ligands chiraux.²⁴⁴

²⁴³ (a) Heindl, C., Hübner, H., Gmeiner, P. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 3153-3172. (b) Donohoe, T. J., Sintim, H. O., Sisangia, L., Harling, J. D. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 2293-2296. (c) Donohoe, T. J., Sintim, H. O., Sisangia, L., Ace, K. W., Guyo, P. M., Cowley, A., Harling, J. D. *Chem. Eur. J.*, **2005**, *11*, 4227-4238.

²⁴⁴ Agarkov, A., Greenfield, S., Xie, D., Pawlick, R., Starkey, G., Gilbertson, S. R. *Biopolymers (Peptide Science)*, **2006**, *84*, 48-73.

Les hydroxylamines obtenues à partir de MiPNO par deux additions successives d'organomagnésiens pourraient être transformées par réduction des groupements *N*-hydroxy et amide. Ensuite, une étape d'hydrolyse du groupe aminal mènerait à des composés de type 1,2-diamine chirale, qui pourraient trouver des applications en tant que ligands pour la catalyse asymétrique (**Schéma 168**).²⁴⁵

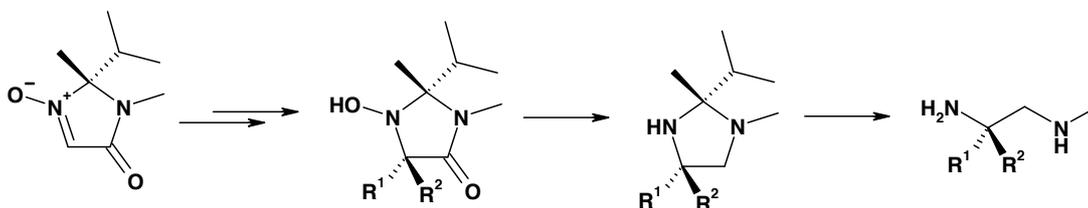


Schéma 168 : Accès à des ligands 1,2-diamine depuis MiPNO

Ces hydroxylamines de seconde génération pourraient encore conduire à des nitroxydes chiraux stables, utilisables dans le domaine de l'oxydation énantiosélective (**Schéma 169**).²⁴⁶

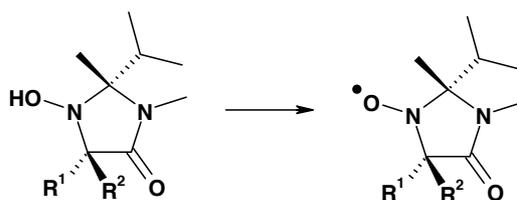


Schéma 169 : Obtention de nitroxydes chiraux

Finalement, nous avons montré que MiPNO est un excellent synthon « glycine énantio pure » permettant l'accès à des acides aminés α,α -disubstitués par l'introduction successive de deux nucléophiles. MiPNO sera aussi un très bon substrat pour l'étude de la réactivité des nitrones que nous poursuivons au laboratoire, car les produits obtenus seront toujours à quelques étapes d'acides aminés énantio purs valorisables.

²⁴⁵ Lucet, D., Le Gall, T., Mioskowski, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2580-2627.

²⁴⁶ Nechab, M., Einhorn, C., Einhorn, J. *Chem. Commun.* **2004**, 1500-1501.

PARTIE EXPERIMENTALE

Experimental part

I. General procedures

Non-aqueous reactions were performed under a positive pressure of N₂ in oven-dried glassware equipped with a magnetic stir bar. Standard inert atmosphere techniques were used in handling all air and moisture sensitive reagents.

Dichloromethane was distilled over calcium hydride. THF and Et₂O were distilled over sodium benzophenone ketyl.

All reagent-grade chemicals were purchased from either Acros or Aldrich chemical companies (MnO₂: Fluka, ref 63548; Magnesium turnings: Aldrich, ref. 20,090-5; Pd/C 10%: Fluka, ref 15990 (unless otherwise stated)) and used without purification unless otherwise stated.

Reactions were monitored by thin layer chromatography (TLC) using commercial aluminium-backed silica gel plates (Merck, Kieselgel 60 F₂₅₄). TLC spots were viewed under ultraviolet light and by heating the plate after treatment with an appropriate staining solution (KMnO₄, ninhydrine for amines, basic TTC (2,3,5-triphenyltetrazolium chloride) for hydroxylamines).

Product purification by column chromatography was performed using Macherey Nagel Silica Gel 60M (230-400 mesh).

Microwave irradiation experiments were conducted in a CEM Discover S-Class apparatus (single mode technology), equipped with a gas addition kit.

Melting points (Mp) were determined in capillary tubes with a Büchi B-540 apparatus and are given uncorrected.

Optical rotations [α] were measured on a Perkin Elmer 341 polarimeter, the corresponding concentration is given in g per 100 cm³.

Infrared spectra (IR) were recorded on a Nicolet 'Magna 550' spectrometer using ATR (Attenuated Total Reflexion) or a Nicolet Impact-400 Fourier transform infrared spectrometer from a thin film or from a dispersion of the compound in a KBr pellet. Data are reported in reciprocal centimetres (cm⁻¹).

1D and 2D **NMR** spectra were recorded on either a Bruker Advance 300 or Advance 400 spectrometer. **¹⁹F NMR** spectra (282 MHz) were run on a Bruker Advance 300 spectrometer. NOESY experiments for the cycloadducts **58a-58h** were recorded on a Utility Plus 500 MHz Varian. Chemical shifts (δ) are given in ppm using internal

references or TMS as external reference for CDCl_3 . Multiplicities are declared as follows: s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), quint (quintuplet), hept (heptuplet), m (multiplet), br (broad), dd (doublet of doublet), dq (doublet of quadruplet), td (triplet of doublet), tt (triplet of triplet), qq (quadruplet of quadruplet), ddd (doublet of doublet of doublet). Coupling constants (J) are given in Hertz with 0.5 Hz precision. ^1H and ^{13}C resonance assignments were performed using conventional 1D and 2D techniques (DEPT, COSY, HMQC and HMBC experiments). The numbering of structures that do not follow the rule IUPAC is meant only to facilitate the assignment of protons.

Low Resolution Mass Spectra (LRMS) were recorded on a Bruker Daltonics Esquire 3000 Plus ion-trap spectrometer (ESI) or a Thermo Fischer Scientific Polaris Q spectrometer, using ammonia/isobutene - 63:37 for chemical ionization.

High Resolution Mass Spectra (HRMS) were recorded on a Thermoquest Orbitrap spectrometer at the LCOSB, UMR 7613, Université Pierre et Marie Curie, Paris. Experimental errors for HRMS data are estimated between 1 and 2 ppm.

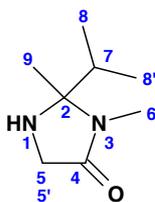
Elemental analysis were performed at the Service d'Analyse Élémentaire du Département de Chimie Moléculaire, Grenoble.

II. Molecules from chapter III

Imidazolidinone **7** and nitrone **8** were previously described.⁹⁵

II.1 Synthesis of first generation nitrones MiPNO (**13**), **10** and CYCNO (**12**)

- (*rac*)-2-Isopropyl-2,3-dimethyl-imidazolidin-4-one (**9**)



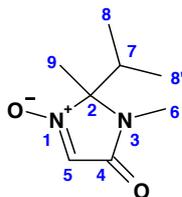
In a 1-L Erlenmeyer flask under magnetical stirring, methylamine (8M in ethanol, 313 mL, 2.5 mol) was added to glycine ethyl ester hydrochloride $5\cdot\text{HCl}$ (69.79 g, 500 mmol). After stirring for 16h at room temperature, and concentration, the crude product was taken up in ethanol (300 mL) and the solvent and excess methylamine were removed under vacuum. This operation was repeated twice to give pure **6·HCl** (78.12 g, 500 mmol, quantitative yield) as an amorphous solid.

In a 500-mL flask fitted with a reflux condenser were introduced the crude amino-amide hydrochloride **6·HCl** (78.12 g, 500 mmol), ethanol (100 mL), 3-methyl-2-butanone

(80.2 mL, 750 mmol), triethylamine (70.3 mL, 500 mmol) and activated 4Å molecular sieves (beads, 60 g). The reaction mixture was heated for 16 h at reflux without stirring, then the sieves were filtered off and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude white slurry was taken up in ethyl acetate (300 mL), the precipitated triethylamine hydrochloride was filtered off and the solvent evaporated under reduced pressure to yield 62.83 g of crude material **9** as an orange oil (theoretical: 78.12 g).

Rf 0.33 (ethyl acetate/ethanol - 80:20). **IR (KBr pellet)**: 3327 (N-H), 2970, 2942 and 2877 (aliphatic C-H), 1685 (C=O), 1431 (N-H), 1124 (C-N). **δ_{H} (400 MHz; CDCl_3)** 3.53 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, CH_2 -5), 3.42 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, CH_2 -5'), 2.74 (3H, s, CH_3 -6), 1.91 (1H, qq, $J = 6.4, 6.8$ Hz, CH-7), 1.71 (1H, br s, NH-1), 1.34 (3H, s, CH_3 -9), 0.96 (3H, d, $J = 6.4$ Hz, CH_3 -8), 0.79 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, CH_3 -8'). **δ_{C} (100 MHz; CDCl_3)** 172.7 (C-4), 82.0 (C-2), 49.4 (CH_2 -5), 34.7 (CH-7), 25.2 (CH_3 -6), 24.2 (CH_3 -9), 16.6 and 16.2 (CH_3 -(8,8')). **LRMS (ESI⁺)** m/z: 157.0 (100, (M + H)⁺), 179.0 (55, (M + Na)⁺), 335.1 (30, (2M + Na)⁺). **HRMS (ESI⁺)** m/z: found, 157.13329 (M + H) ; $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$ requires 157.13354.

- (*rac*)-2-Isopropyl-2,3-dimethyl-1-oxy-2,3-dihydro-imidazol-4-one (**MiPNO, 13**)

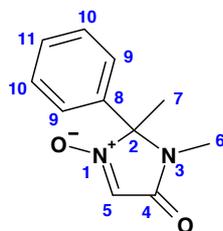


In a 2-L Erlenmeyer flask the crude amine **9** (62.83 g, 402.16 mmol) was dissolved in methanol (500 mL) and the reaction mixture was heated at 40 °C (water bath). Sodium tungstate dihydrate (13.27 g, 40.22 mmol) suspended in a minimum of water (17.2 g) was added, then a 35% aqueous solution of hydrogen peroxide (195.35 g, 2.0 mol) was added portionwise, so that the internal temperature was maintained below 50°C. The reaction was monitored by TLC (silica gel, ethyl acetate) and was completed within 2 h. The Erlenmeyer was cooled in an ice bath and MnO_2 (6.71 g) was added portionwise to destroy the excess of hydrogen peroxide. The reaction mixture was vigorously stirred until the end of dioxygen evolution (30 min) and was filtered over Celite. The solids were rinsed with ethyl acetate and methanol was removed under reduced pressure. The residue was taken up in ethyl acetate (300 mL), and after decantation the aqueous layer was extracted twice with ethyl acetate (300 mL). The organic layers were gathered, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated. The crude product was recrystallized from ethyl acetate/cyclohexane (75 mL/170 mL) to yield pure MiPNO **13** as white crystals (46.98 g, 276.01 mmol, 55 % from glycine ethyl ester hydrochloride).

mp: 113.9-114.0 °C. **Rf** 0.32 (ethyl acetate). **IR (KBr pellet):** 2972 and 2803 (aliphatic C-H), 1701 (C=O), 1561 (C=N), 1259 (N-O). **δ_{H} (400 MHz; CDCl₃)** 7.06 (1H, s, CH-5), 2.99 (3H, s, CH₃-6), 2.30 (1H, qq, $J = 6.8, 7.2$ Hz, CH-7), 1.66 (3H, s, CH₃-9), 1.00 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, CH₃-8), 0.97 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, CH₃-8'). **δ_{C} (100 MHz; CDCl₃)** 162.8 (C-4), 124.9 (CH-5), 94.1 (C-2), 34.4 (CH-7), 26.0 (CH₃-6), 21.5 (CH₃-9), 16.1 and 15.4 (CH₃-(8-8')). **LRMS (ESI⁺)** m/z : 170.9 (100, (M + H)⁺), 192.9 (57, (M + Na)⁺), 341.1 (29, (2M + H)⁺), 363.0 (23, (2M + Na)⁺). **Anal.:** found, C56.08; H8.26; N16.59. C₈H₁₄N₂O₂ requires C56.45; H8.29; N16.46%.

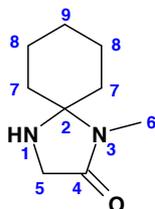
Partial solubility of MiPNO in water: MiPNO (66 mg) was dissolved in ethyl acetate (4 mL) and water (4 mL) was added. The aqueous layer was separated and extracted with ethyl acetate (4 mL). The organic layers were gathered and concentrated under reduced pressure to give 48 mg of MiPNO (yield of recovery: 73%).

- (*rac*)-2,3-Dimethyl-1-oxy-2-phenyl-2,3-dihydro-imidazol-4-one (10)



White solid. **mp:** 107°C. **Rf** 0.27 (cyclohexane-ethyl acetate 2:8). **IR (KBr pellet):** 3315 and 3063 (aromatic C-H), 2980 and 2937 (aliphatic C-H), 1690 (C=O), 1549 (C=N), 1267 (N-O). **δ_{H} (400 MHz; CDCl₃)** 7.47-7.36 (5H, m, CH-(9-10-11)), 7.10 (1H, s, CH-5), 2.90 (3H, s, CH₃-6), 2.10 (3H, s, CH₃-7). **δ_{C} (100 MHz; CDCl₃)** 162.6 (C-4), 133.4 (C-8), 130.4 (CH-11), 129.3 (CH-10), 126.3 (CH-9), 123.5 (CH-5), 92.3 (C-2), 25.9 (CH₃-6), 22.0 (CH₃-7). **LRMS (DCI)** m/z : 189.5 (40), 205.3 (100, (M + H)⁺), 200.1 (43, (M + NH₄)⁺). **Anal.:** found, C64.76; H6.08; N13.87. C₁₁H₁₂N₂O₂ requires C64.69; H5.92; N13.72%.

- 1-Methyl-1,4-diaza-spiro[4.5]decan-2-one (11)



Procedure A: **11** was prepared as described for **9** using cyclohexanone (10.4 mL, 100 mmol) and the amino-amide hydrochloride **6**·HCl (6.23 g, 50 mmol). **11** was obtained as a brown oil (7.40 g, 44 mmol, 88%) that crystallized upon standing.

Procedure B: In a 35-mL microwave vial were added amino-amide hydrochloride **6·HCl** (1.25 g, 10.00 mmol), cyclohexanone (1.24 mL, 12 mmol), triethylamine (1.41 mL, 10 mmol) and ethanol (2 mL). The vial was brought into the microwave reactor and heated for 10 min at 160 °C (**Figure 48**).

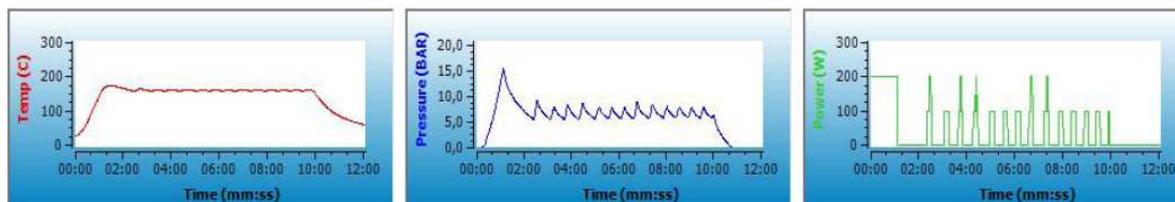
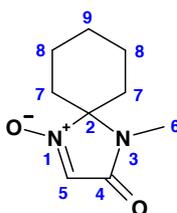


Figure 48: Graphs of the microwave irradiation for the preparation of **11**

The solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was taken up in ethyl acetate (30 mL), the precipitated triethylamine hydrochloride was filtered off and the solvent removed under reduced pressure to yield **11** as a brown oil (1.63 g, 9.69 mmol, 97%) that crystallized upon standing.

mp: 101 °C. **R_f** 0.23 (ethyl acetate/ethanol - 80:20). **IR (KBr pellet):** 3299 (N-H), 2931 and 2852 (aliphatic C-H), 1679 (C=O). **δ_H (300 MHz; CDCl₃)** 3.45 (2H, s, CH₂-5), 2.78 (3H, s, CH₃-6), 1.73-1.53 (10H, m, CH₂-(7-8-9)). **δ_C (100 MHz; CDCl₃)** 173.1 (C-4), 79.4 (C-2), 48.1 (CH₂-5), 33.9 (CH₂-7), 24.9 (CH₂-9), 22.4 (CH₂-8). **LRMS (DCI) m/z:** 169.4 (100, (M + H)⁺). **HRMS (ESI⁺) m/z:** found, 191.11522 (M + Na); C₉H₁₆N₂O_{Na} requires 191.11548.

- 1-Methyl-4-oxy-1,4-diaza-spiro[4.5]dec-3-en-2-one (CYCNO, 12)



In a 250-mL flask were introduced methanol (70 mL) and methyltrioxorhenium (MTO, 12 mg, 46 μmol), followed by the urea:hydroperoxide complex (UHP, 5.22 g, 55.44 mmol). A solution of amine **11** (7.77 g, 46.20 mmol) in methanol (30 mL) was then added in one portion at 25 °C. Fresh fractions of 12 mg MTO were added when the yellow coloration faded, ca. every other 30 min. The reaction was monitored by TLC and conversion of the starting material was complete within 3 h. MnO₂ (16.07 g, 184.8 mmol) was then added portionwise, both to destroy the excess hydroperoxide and complete the oxidation of the intermediate hydroxylamine. The reaction mixture was stirred for 2 h at room temperature and concentrated under reduced pressure. The residue was taken up in dichloromethane (50 mL) and anhydrous Na₂SO₄ was added. The solids

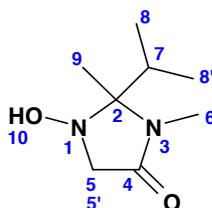
were removed by filtration over Celite and rinsed with ethyl acetate. The filtrate was evaporated to dryness and the crude product was purified by filtration over silica gel (ethyl acetate/cyclohexane - 80:20) to yield CYCNO **12** as a white solid (5.55 g, 30.45 mmoles, 66%).

mp: 95.7-95.8 °C. **R_f** 0.31 (ethyl acetate). **IR (KBr pellet):** 2924 and 2854 (aliphatic C-H), 1701 (C=O), 1550 (C=N), 1260 (N-O). **δ_H (300 MHz; CDCl₃)** 7.03 (1H, s, CH-5), 3.10 (3H, s, CH₃-6), 2.24-1.46 (10H, m, CH₂-(7-8-9)). **δ_C (100 MHz; CDCl₃)** 162.2 (C-4), 124.1 (CH-5), 89.8 (C-2), 33.8 (CH₂-7), 26.2 (CH₃-6), 23.6 (CH₂-9), 21.2 (CH₂-8). **LRMS (DCI) m/z:** 167.5 (36), 183.3 (100, (M + H)⁺), 200.0 (27, (M + NH₄)⁺). **Anal.:** found, C59.53; H7.89; N15.51. C₉H₁₄N₂O₂ requires C59.32; H7.74; N15.37%.

Partial solubility of CYCNO in water: treatment of CYCNO (72 mg) according to the procedure described for MiPNO gave 63 mg of recovered nitrone (87%).

II.2 Resolution of (rac)-MiPNO

- (rac)-1-Hydroxy-2-isopropyl-2,3-dimethyl-imidazolidin-4-one (**14**)



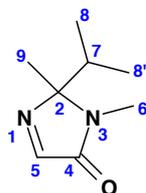
Procedure A: In a 25-mL flask under an N₂ atmosphere, nitrone (*rac*)-**13** (317 mg, 1.86 mmol) was dissolved in anhydrous THF (5 mL). A commercial solution of borane dimethylsulfide complex in THF (2 M, 1.21 mL, 2.42 mmol) was slowly added and the mixture was stirred for 20 min at room temperature. The reaction mixture was stirred with methanol (10 mL) until the end of dihydrogen evolution and concentrated under reduced pressure. This operation was repeated thrice to give pure **14** (320 mg, 1.86 mmol, quantitative yield) as a pale yellow oil.

Procedure B: In a 500-mL flask under a nitrogen atmosphere, nitrone (*rac*)-**13** (34.04 g, 200.00 mmol) was dissolved in anhydrous THF (140 mL) and the flask was placed in a water bath at 20 °C. Sodium borohydride (15.13 g, 400.00 mmol) was added in two portions. The reaction mixture was stirred for 1.5 h at room temperature. Water (100 mL) was then added, the reaction mixture was stirred for 30 min under a stream of nitrogen, then extracted with ethyl acetate (500 mL). A saturated aqueous solution of NH₄Cl was slowly added to the aqueous layer until pH 8 and, after extraction with ethyl acetate (200 mL), the organic layers were gathered and dried over anhydrous MgSO₄.

After filtration, the solvents were removed under reduced pressure to yield **14** as a pale yellow oil (34.61 g, 200.00 mmol, quantitative yield).

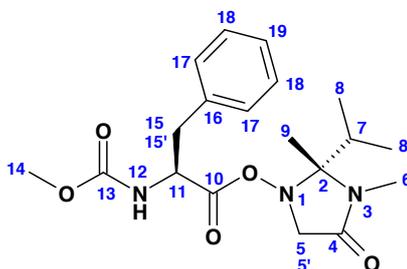
R_f 0.32 (ethyl acetate). **IR (thin film)**: 3352 (O-H), 2970, 2937, 2881 and 2838 (aliphatic C-H), 1682 (C=O), 1435, 1405. δ_H (**300 MHz; CDCl₃**) 5.78 (1H, s, OH-10), 3.79 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, CH₂-5), 3.57 (1H, d, $J = 16.0$ Hz, CH₂-5'), 2.77 (3H, s, CH₃-6), 1.86 (1H, hept $J = 6.8$ Hz, CH-7), 1.38 (3H, s, CH₃-9), 1.01 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, CH₃-8), 0.84 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, CH₃-8'). δ_C (**100 MHz; CDCl₃**) 170.1 (C-4), 88.3 (C-2), 59.8 (CH₂-5), 35.3 (CH-7), 26.1 (CH₃-6), 17.5 and 17.2 (CH₃-(8,8')), 15.8 (CH₃-9). **LRMS (ESI⁺)** m/z : 173.0 (37, (M + H)⁺), 195.0 (100, (M + Na)⁺), 367.1 (58, (2M + Na)⁺). **HRMS (ESI⁺)** m/z : found, 195.11024 (M + Na); C₈H₁₆N₂O₂Na requires 195.11040.

- (*rac*)-2-isopropyl-2,3-dimethyl-2,3-dihydro-imidazol-4-one (**15**)



Yellow oil. R_f 0.29 (ethyl acetate). **IR (thin film)**: 2972, 2929, 2881 (aliphatic C-H), 1697 (C=O), 1599 (C=N), 1428. δ_H (**400 MHz; CDCl₃**) 7.80 (1H, s, CH-5), 2.84 (3H, s, CH₃-6), 2.05 (1H, qq, $J = 6.8, 7.2$ Hz, CH-7), 1.40 (3H, s, CH₃-9), 1.11 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, CH₃-8), 0.48 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, CH₃-8'). δ_C (**100 MHz; CDCl₃**) 163.1 (C-4), 159.7 (CH-5), 91.9 (C-2), 33.8 (CH-7), 25.6 (CH₃-6), 22.1 (CH₃-9), 17.6 and 15.3 (CH₃-(8,8')). **LRMS (DCI)** m/z : 155.3 (100, (M + H)⁺), 183.4 (28, (M + C₂H₅)⁺), 195.3 (8, (M+C₃H₅)⁺). **HRMS (ESI⁺)** m/z : found, 177.09945; C₈H₁₄N₂ONa⁺ requires 177.09983.

- (*S*)-2-Methoxycarbonylamino-3-phenyl-propionic acid (*R*)-2-isopropyl-2,3-dimethyl-4-oxo-imidazolidin-1-yl-ester (**16a1**)



Moc-Phe-OH (11.41 g, 51.11. mmol, 87%) was prepared from L-phenylalanine (9.69 g, 58.66 mmol) according to L. M. Waykole *et al.*¹²⁸

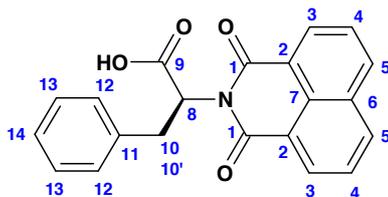
In a 100-mL flask, *N*-(methoxycarbonyl)-L-phenylalanine (1.34 g, 6.00 mmol) was dissolved in dichloromethane (10 mL) and solid 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (1.24 g, 6.00 mmol) was added. A solution of hydroxylamine **14** (861 mg, 5.00 mmol) in

dichloromethane (10 mL) was added rapidly at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 1 h at 0 °C, then the urea was precipitated by addition of diethyl ether (20 mL) and filtered off. The filtrate was stirred for 5 minutes with a 1M aqueous solution of hydrochloric acid (20 mL); the aqueous phase was separated and extracted twice with diethyl ether (50 mL). The gathered organic layers were washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (100 mL), then with brine (100 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄ and filtered. After removal of the solvents under reduced pressure, more urea was precipitated in diethyl ether and filtered off. Concentration of the filtrate under vacuum yielded the 1:1 mixture of diastereoisomers **16a** as a white foam (1.55 g, 4.10 mmol). Separation by medium pressure liquid chromatography (silica gel, diethyl ether/dichloromethane - 10:90 to 100:0 in 15 min, 15 mL.min⁻¹) yielded the diastereoisomer **16a₁** (300 mg, 795 μmol, 32%) as a white solid.

mp: 121.3-121.4 °C. **[α]_D²⁰** +21.2 (*c* 0.98, CHCl₃). **R_f** 0.38 (dichloromethane/*t*-butyl methyl ether - 70:30). **IR (KBr pellet):** 3326 and 3020 (aromatic C-H), 2963, 2933 and 2920 (aliphatic C-H), 1776 ((C=O)ON), 1701 ((C=O)N), 1686 (O(C=O)N), 1540, 1125 (C-O), 751 and 710 (aromatic C-H). **δ_H (400 MHz; CDCl₃)** 7.32-7.27 (3H, m, CH-(18-19)), 7.17 (2H, d, *J* = 6.4 Hz, CH-17)), 5.22 (1H, br d, *J* = 6.4 Hz, NH-12), 4.52-4.47 (1H, m, CH-11), 3.82 (1H, d, *J* = 17.2 Hz, CH-5), 3.67 (3H, s, CH₃-14), 3.07 (1H, dd, ³*J* = 6.8, ²*J* = 13.6 Hz, CH-15), 3.01 (1H, d, *J* = 17.2 Hz, CH-5), 2.98 (1H, dd, ³*J* = 8.0, ²*J* = 13.6 Hz, CH-15'), 2.79 (3H, s, CH₃-6), 1.85 (1H, hept, *J* = 6.8 Hz, CH-7), 1.30 (3H, s, CH₃-9), 0.99 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CH₃-8), 0.91 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CH₃-8'). **δ_C (100 MHz; CDCl₃)** 170.4 and 169.5 (C-(4-10)), 156.3 (C-10), 135.3 (C-16), 129.4 and 129.0 (CH-(17-18)), 127.6 (CH-19), 89.5 (C-2), 58.7 (CH₂-5), 54.1 (CH-11), 52.6 (CH₃-14), 38.7 (CH₂-15), 36.1 (CH-7), 26.6 (CH₃-6), 17.5 and 17.2 (CH₃-(8-8')), 16.4 (CH₃-9). **LRMS (ESI⁺)** *m/z*: 155 (84, (M + H - Moc-Phe-OH)⁺), 177 (100, (M + Na - Moc-Phe-OH)⁺), 378 (11, (M + H)⁺), 400 (39, (M + Na)⁺), 777 (14, (2M + Na)⁺). **Anal.:** found, C60.67; H7.12; N11.15. C₁₉H₂₇N₃O₅ requires C60.47; H7.21; N11.14%.

The relative configuration of **16a₁** was determined by X-ray crystallography of an analytical sample recrystallized in ethanol.

- (S)-2-(1,3-Dioxo-1*H*,3*H*-benzo[*de*]isoquinolin-2-yl)-3-phenyl-propionic acid (**17**)

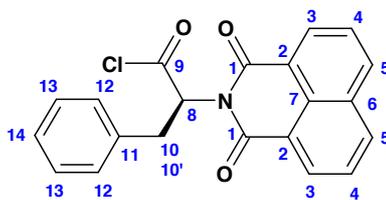


A mixture of (L)-phenylalanine (2.00 g, 12.11 mmol) and 1,8-naphthalic anhydride (2.40 g, 12.11 mmol) was introduced in a 35-mL microwave vial. Pyridine (3.61 mL,

44.81 mmol) was added, the vial was brought into the microwave reactor and heated for 3 min at 150 °C (200 W). The crude product was precipitated by slowly adding diethyl ether and, after filtration, recrystallized from ethanol to give **17** as a beige solid (7.27 mmol, 2.51 g).

Analytical data were consistent with those reported in the literature.¹³⁴ The enantiomeric purity of **17** (95%) was determined by ¹H NMR analysis (CDCl₃, 400 MHz) with (*R*)-(+)- α -methylbenzylamine (0.57 eq.), chemical shift for CH_{ar} of the (*RR*)-diastereoisomer 8.33 ppm and for the (*SR*)- diastereoisomer 8.25 ppm.

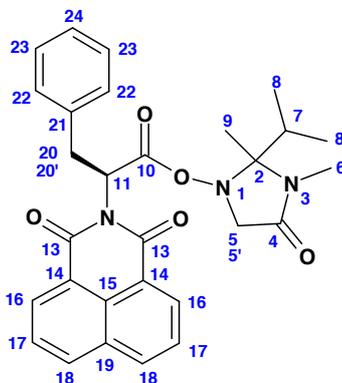
- (*S*)-2-(1,3-Dioxo-1*H*,3*H*-benzo[*de*]isoquinolin-2-yl)-3-phenyl-propionyl chloride (**18**)



In a 25-mL flask, amino-acid **17** (1.25 g, 3.62 mmol) was suspended in dichloromethane (8 mL) under an N₂ atmosphere and a drop of DMF was added. Oxalyl chloride (777 μ L, 9.05 mmol) was added dropwise and the reaction mixture was stirred at room temperature until the end of carbon dioxide evolution (1 h). After concentration under reduced pressure, the product was dried under vacuum to give **18** as a brown foam (1.32 g, quantitative yield).

δ_{H} (300 MHz; CDCl₃) 8.58 (2H, dd, ⁴*J* = 1.0, ³*J* = 7.3 Hz, CH_{ar}), 8.26 (2H, dd, ⁴*J* = 1.0, ³*J* = 8.3 Hz, CH_{ar}), 7.77 (2H, dd, *J* = 7.3, 8.3 Hz, CH-4), 7.17-7.13 (5H, m, CH-(12-13-14)), 6.18 (1H, dd, *J* = 5.9, 8.8 Hz, CH-8), 3.72 (1H, dd, ³*J* = 5.9, ²*J* = 14.1 Hz, CH₂-10), 3.45 (1H, dd, ³*J* = 8.7, ²*J* = 14.1 Hz, CH-10').

- (S)-2-(1,3-Dioxo-1H,3H-benzo[de]isoquinolin-2-yl)-3-phenyl-propionic acid (R)-2-isopropyl-2,3-dimethyl-4-oxo-imidazolidin-1-yl ester and (S)-2-(1,3-Dioxo-1H,3H-benzo[de]isoquinolin-2-yl)-3-phenyl-priopionic acid (S)-2-isopropyl-2,3-dimethyl-4-oxo-imidazolidin-1-yl ester (19a and 19b)

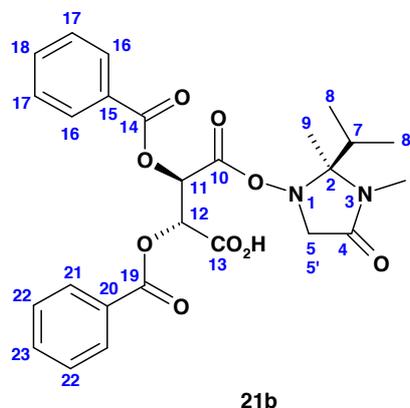
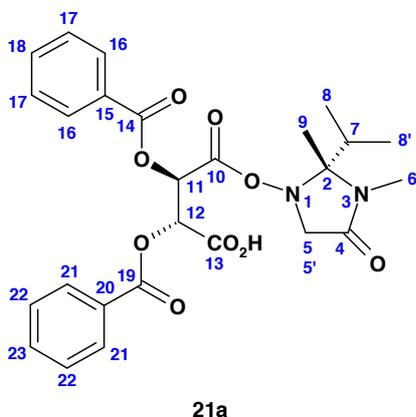


19: R_f 0.44 (ethyl acetate). **IR (ATR):** 3059 (aromatic C-H), 2972 (aliphatic C-H), 1701, 1661 and 1587 (C=O), 1351, 1247. **LRMS (ESI⁺)** m/z : 522 (100, (M + Na)⁺), 1021 (29, (2M + Na)⁺).

19a: δ_H (300 MHz; CDCl₃) 8.54 (2H, dd, ⁴ J = 1.0, ³ J = 7.4 Hz, CH_{ar}), 8.23 (2H, dd, ⁴ J = 1.0, ³ J = 8.3 Hz, CH_{ar}), 7.75 (2H, dd, J = 7.4, 8.3 Hz, CH-17), 7.25-7.06 (5H, m, CH-(22-23-24)), 6.04 (1H, dd, J = 6.5, 8.3 Hz, CH-11), 4.05 (1H, d, J = 17.5, CH₂-5), 3.71 (1H, d, J = 17.5 Hz, CH₂-5'), 3.62 (1H, dd, ³ J = 8.3, ² J = 14.4 Hz, CH₂-20), 3.38 (1H, dd, ³ J = 14.4, ⁴ J = 6.5 Hz, CH₂-20'), 2.68 (3H, s, CH₃-6), 1.85 (1H, qq, J = 6.8, 6.9 Hz, CH-7), 1.06 (3H, s, CH₃-9), 0.99 (3H, d, J = 6.8 Hz, CH₃-8), 0.90 (3H, d, J = 6.9 Hz, CH₃-8').

19b: mp: 166.0 °C. δ_H (400 MHz; CDCl₃) 8.44 (2H, d, J = 7.5 Hz, CH_{ar}), 8.14 (2H, d, J = 7.9 Hz, CH_{ar}), 7.73-7.60 (2H, m, CH-17), 7.15-6.92 (5H, m, CH-(22-23-24)), 5.93 (1H, dd, J = 5.7, 9.6 Hz, CH-11), 3.91 (1H, d, J = 17.6 Hz, CH₂-5), 3.60 (1H, dd, ³ J = 5.7, ² J = 14.2 Hz, CH₂-20), 3.34 (1H, d, J = 17.6 Hz, CH₂-5'), 3.32 (1H, dd, ³ J = 9.6, ⁴ J = 14.2 Hz, CH-20'), 2.64 (3H, s, CH₃-6), 1.95 (1H, qq, J = 6.8, 6.9 Hz, CH-7), 1.30 (3H, s, CH₃-9), 0.99 (3H, d, J = 6.8 Hz, CH₃-8), 0.87 (3H, d, J = 6.9 Hz, CH₃-8').

- (*2R,3R*)-2,3-Bis-benzoyloxy-succinic acid mono-((*R*)-2-isopropyl-2,3-dimethyl-4-oxo-imidazolidin-1-yl) ester (**21a**) and (*2R,3R*)-2,3-Bis-benzoyloxy-succinic acid mono-((*S*)-2-isopropyl-2,3-dimethyl-4-oxo-imidazolidin-1-yl) ester (**21b**)



O,O'-dibenzoyl-L-tartaric anhydride **20** (282 g, 829 mmol, 83%) was prepared from *O,O'*-dibenzoyl-L-tartaric acid (150.09 g, 1.00 mol) according to R. K. Ness and coll,¹³⁶ but DMAP (100 mg) is added.

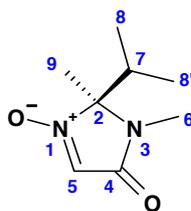
In a 1-L flask under magnetical stirring, hydroxylamine **14** (34.45 g, 200 mmol) was dissolved in dichloromethane (275 mL). DMAP (95 mg, 0.85 mmol) was added, followed by anhydride **20** (68.06 g, 200 mmol). The reaction mixture was stirred for 15 min at room temperature and was then concentrated under reduced pressure. The crude product was triturated in ethyl acetate (884 mL) for 15 min at 18 °C. After filtration, the solid phase (fraction **1**, 41.27 g) was a 86:14 mixture of the two diastereoisomers. The filtrate was concentrated to yield a solid that was triturated in dichloromethane (185 mL) for 15 min at 18 °C. After filtration, the solid phase (fraction **2**, 41.52 g) was a 5:95 mixture. The filtrate was concentrated to yield a solid that was triturated in ethyl acetate (180 mL). After filtration, the solid phase (fraction **3**, 6.61 g) was a 93:7 mixture. The filtrate was concentrated to yield a solid that was triturated in dichloromethane (40 mL). After filtration and washing with dichloromethane (8 mL), the solid phase (fraction **4**, 7.73 g) was a 7:93 mixture of the two diastereoisomers. Concentration of the filtrate yielded a pasty, approx. 50:50 mixture that could not be processed further. Fractions **2** (5:95) and **4** (7:93) mixture were gathered and recrystallized in acetone and then in ethanol, yielding the diastereoisomer **21a** (23.05 g, 44.07 mmol, 45%) as a white solid ($\geq 99\%$ d.e. as determined by ¹H NMR). Fractions **1** (86:14) and **3** (93:7) were gathered and recrystallized in acetone (460 mL), yielding the diastereoisomer **21b** (26.26 g, 51.24 mmol, 51%) as white crystals ($\geq 99\%$ d.e. as determined by ¹H NMR).

21a: mp: 140.0-140.1 °C. $[\alpha]_D^{20}$ -54.0 (*c* 1.08, EtOH). *R_f* 0.55 (ethyl acetate/ethanol - 50:50). IR (ATR): 3672, 3562, 3069 and 3031 (aromatic C-H), 2965, 2952 and 2882 (aliphatic C-H), 1787, 1781, 1723 and 1646 (C=O), 1448, 1245, 1095, 712 (aromatic C-H). δ_H (400 MHz; (CD₃)₂SO) 8.03-8.02 (4H, m, CH_{ar}), 7.74-7.73 (2H, m,

CH-(18-23)), 7.62-7.59 (4H, m, CH_{ar}), 6.11 (1H, d, $J = 2.8$ Hz, CH-12), 5.88 (1H, d, $J = 2.8$ Hz, CH-11), 4.02 (1H, d, $J = 17.2$ Hz, CH-5), 3.61 (1H, d, $J = 17.2$ Hz, CH-5'), 2.64 (3H, s, CH₃-6), 1.83 (1H, hept, $J = 6.8$ Hz, CH-7), 1.16 (3H, s, CH₃-9), 0.73 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, CH₃-8), 0.68 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, CH₃-8'). δ_C (100 MHz; (CD₃)₂SO) 168.4 (C-4), 166.7 and 164.1 (C-(10-13)), 164.6 (C-(14-19)), 134.4 and 134.2 (CH-(18-23)), 129.5, 129.4, 129.2 and 129.1 (CH-(16-17-21-22)), 128.3 and 128.1 (C-(15-20)), 88.6 (C-2), 71.2 and 70.8 (CH-(11-12)), 58.4 (CH₂-5), 34.8 (CH-7), 26.0 (CH₃-6), 17.0 and 16.5 (CH₃-(8-8')), 16.0 (CH₃-9). **LRMS (ESI⁺)** m/z : 513 (21, (M + H)⁺), 535 (100, (M + Na)⁺), 1025 (6, (2M + H)⁺), 1047 (12, (2M + Na)⁺). **Anal.:** found, C60.60; H5.27; N5.53. C₂₆H₂₈N₂O₉ requires C60.94; H5.51; N5.47%.

21b: mp: 145.5-145.6 °C. $[\alpha]_D^{20}$ -52.0 (c 1.26, CHCl₃). R_f 0.55 (ethyl acetate/ethanol - 50:50). **IR (ATR):** 3085 (aromatic C-H), 2977, 2942 and 2885 (aliphatic C-H), 1796, 1721, 1646 and 1623 (C=O), 1243, 1093, 726 (aromatic C-H). δ_H (400 MHz; (CD₃)₂SO) 8.04-8.02 (4H, m, CH_{ar}), 7.76-7.73 (2H, m, CH-(18-23)), 7.63-7.59 (4H, m, CH_{ar}), 6.01 (1H, d, $J = 2.8$ Hz, CH-12), 5.97 (1H, d, $J = 2.8$ Hz, CH-11), 3.93 (1H, d, $J = 17.2$ Hz, CH-5), 3.32 (1H, d, $J = 17.2$ Hz, CH-5'), 2.69 (3H, s, CH₃-6), 1.91 (1H, hept, $J = 6.8$ Hz, CH-7), 1.35 (3H, s, CH₃-9), 0.89 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, CH₃-8), 0.77 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, CH₃-8'). δ_C (100 MHz; (CD₃)₂SO) 168.3 (C-4), 166.9 and 164.1 (C-(10-13)), 164.5 (C-(14-19)), 134.4 and 134.2 (CH-(18-23)), 129.5, 129.4, 129.2 and 129.1 (CH-(16-17-21-22)), 128.3 and 128.0 (C-(15-20)), 88.9 (C-2), 71.0 and 70.7 (CH-(11-12)), 57.9 (CH₂-5), 34.8 (CH-7), 26.1 (CH₃-6), 17.2 and 16.8 (CH₃-(8-8')), 15.5 (CH₃-9). **LRMS (ESI⁺)** m/z : 513 (21, (M + H)⁺), 535 (100, (M + Na)⁺), 1025 (6, (2M + H)⁺), 1047 (12, (2M + Na)⁺). **Anal.:** found, C61.26; H5.50; N5.73. C₂₆H₂₈N₂O₉ requires C60.94; H5.51; N5.47%.

- (S)-(+)-2-Isopropyl-2,3-dimethyl-1-oxy-2,3-dihydro-imidazol-4-one ((S)-MipNO)



To a suspension of NaHCO₃ (9.84 g, 117 mmol) in water (25 mL) was added a 35% aqueous solution of hydrogen peroxide (11.40 g, 117 mmol). The reaction mixture was stirred for 30 min at room temperature and was added to a suspension of **21b** (6.00 g, 11.7 mmol) in methanol (30 mL). The reaction mixture was stirred for 15 min at room temperature. Dichloromethane (100 mL) was added, the aqueous layer was separated, extracted twice with dichloromethane (100 mL) and kept aside. The organic layers were gathered and MnO₂ (4.07 g, 46.84 mmol) was added to complete the oxidation of the intermediate hydroxylamine. The reaction mixture was stirred for 15 min at room

temperature. After drying over anhydrous MgSO_4 , filtration and concentration under reduced pressure, the crude product (3.81 g) was purified by filtration over silica gel (57 g, ethyl acetate) to give 1.48 g of a white solid. Recrystallization from diethylether (1 mL) yielded the nitrone (*S*)-MiPNO as a beige solid (1.19 g, 6.96 mmol, 60%).

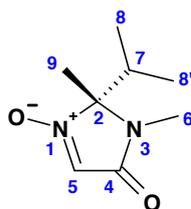
The enantiomeric purity of (*S*)-MiPNO ($\geq 99\%$ e.e.) was determined by chiral HPLC on a Daicel Chiralpak AD-RH column, 4.6 x 100 mm, eluent acetonitrile/water 70/30, 0.5 mL/min, retention time 6.96 min for (*R*)-MiPNO and 5.94 min for (*S*)-MiPNO.

An analytical sample was obtained by recrystallization from ethanol. **mp**: 67.0-67.1 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +16.5$ (*c* 2.00, EtOH).

Recovery of the chiral agent: The aqueous layer was acidified with a 12M aqueous solution of hydrochloric acid (15 mL) until pH 1 and extracted with dichloromethane. The gathered organic layers were dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to yield *O,O'*-dibenzoyl-L-tartaric acid as a white solid (7.61 g, 21.26 mmol, 83%).

To a suspension of *O,O'*-dibenzoyl-L-tartaric acid (383 mg, 1.07 mmol) in cyclohexane (5 mL) was added acetyl chloride (305 μL , 4.28 mmol). The reaction mixture was stirred for 9 h at 50 °C and concentrated. The residue was taken up in Et_2O (2 mL) and the white solid was filtered off to yield *O,O'*-dibenzoyl-L-tartaric anhydride **20** (238 mg, 699 μmol , 65%). The optical rotation was identical to that of the sample used for the resolution of MiPNO.

- (*R*)-(-)-2-Isopropyl-2,3-dimethyl-1-oxy-2,3-dihydro-imidazol-4-one ((*R*)-MiPNO)



(*R*)-MiPNO was prepared as described for (*S*)-MiPNO using **21a** (22.59 g, 44.07 mmol). Purification by filtration over silica gel (ethyl acetate) gave a solid (6.08 g) which was recrystallized from diethyl ether (7 mL) to yield nitrone (*R*)-MiPNO as a beige solid (4.57 g, 26.85 mmol, 61%).

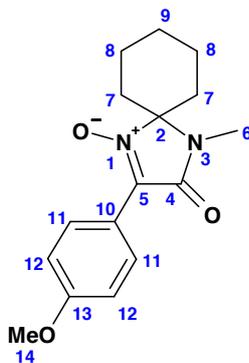
The enantiomeric purity of (*R*)-MiPNO ($\geq 99\%$ e.e.) was determined by chiral HPLC on a Daicel Chiralpak AD-RH column, 4.6 x 100 mm, eluent acetonitrile/water 70/30, 0.5 mL/min, retention time 6.96 min for (*R*)-MiPNO and 5.94 min for (*S*)-MiPNO.

An analytical sample was obtained by recrystallization from ethanol. **mp**: 66.6-66.7 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -16.2$ (*c* 2.00, EtOH).

III. Molecules from chapter IV

III.1. Synthesis of second generation nitrones **22a** to **22c** via nucleophilic addition of commercial Grignard reagents

- 3-(4-Methoxy-phenyl)-1-methyl-4-oxy-1,4-diaza-spiro[4.5]dec-3-en-2-one (**22a**)



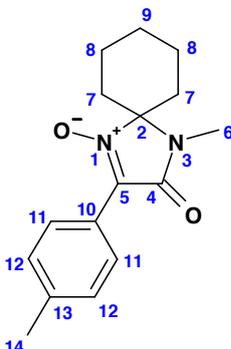
The preparation of **22a** is typical. The reaction was performed in a 20-mL cylindrical flask fitted with an internal thermometer under an N₂ atmosphere. To a pre-cooled solution of nitrone **12** (182 mg, 1.00 mmol) in dry THF (4 mL), was added dropwise at -20 °C (liquid N₂/EtOH bath) a commercial solution of *p*-methoxyphenyl magnesium bromide in THF (0.5 M, 2.6 mL, 1.30 mmol). The reaction mixture was stirred for 15 min at -20 °C then quenched at -20 °C by a saturated aqueous solution of NH₄Cl (3 mL). The aqueous layer was separated and extracted with ethyl acetate (10 mL). The gathered organic layers were washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (20 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and the solvents evaporated under reduced pressure to yield 286 mg of crude material (theoretical: 290 mg).

This crude material (286 mg), was stirred for 20 min at 20 °C with activated MnO₂ (348 mg, 4.00 mmol) in dichloromethane (10 mL). The mixture was then diluted with ethyl acetate (10 mL) and anhydrous Na₂SO₄ (2 g) was added. The solids were filtered over Celite and thoroughly rinsed with ethyl acetate. The gathered filtrates were concentrated under reduced pressure. Purification by column chromatography (silica gel, ethyl acetate/cyclohexane - 60:40) yielded **22a** as a beige solid (256 mg, 0.89 mmol, 89% starting from nitrone **12**).

mp: 144.3-144.4 °C. **R_f** 0.52 (ethyl acetate). **IR (KBr pellet):** 3084 (aromatic C-H), 2959 and 2924 (aliphatic C-H), 1686 (C=O), 1602 (C=N), 1250 (N-O). **δ_H (400 MHz; CDCl₃)** 8.83 (2H, d, *J* = 9.0 Hz, CH-11), 6.97 (2H, d, *J* = 9.0 Hz, CH-12), 3.86 (3H, s, CH₃-14), 3.18 (3H, s, CH₃-6), 2.31-1.72 (10H, m, CH₂-(7-8-9)). **δ_C (100 MHz; CDCl₃)** 161.1 (C-4), 159.7 (C-13), 128.0 (CH-11), 127.7 (C-5), 117.8 (C-10), 112.1 (CH-12), 85.0 (C-2), 53.9 (CH₃-14), 32.4 (CH₂-7), 25.1 (CH₃-6), 22.4 (CH₂-9), 20.3 (CH₂-8). **LRMS**

(DCI) m/z : 273.6 (23), 289.4 (100, (M + H)⁺). **Anal.:** found, C67.05; H7.40; N9.53. C₁₆H₂₀N₂O₃ requires C66.65; H6.99; N9.72%.

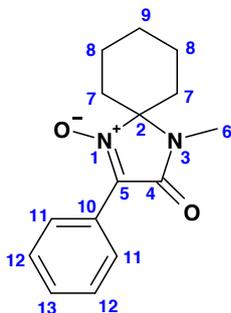
- 1-Methyl-4-oxy-3-*p*-tolyl-1,5-diaza-spiro[4.5]dec-3-en-2-one (22b)



22b was prepared as described for **22a** using nitrone **12** (182 mg, 1.00 mmol) and a commercial solution of *p*-tolylmagnesium bromide in THF (1.00 M, 1.30 mL, 1.30 mmol). The crude hydroxylamine (358 mg, theoretical: 272 mg) was oxidized with MnO₂ and purified by column chromatography (silica gel, cyclohexane/ethyl acetate - 60:40) to give nitrone **22b** as a beige solid (239 mg, 878 μmol, 88% starting from nitrone **12**).

mp: 141 °C. **R_f** 0.47 (cyclohexane/ethyl acetate - 50:50). **IR (ATR):** 3034 (aromatic C-H), 2947, 2925 and 2865 (aliphatic C-H), 1685 (C=O), 1559 (C=N). **δ_H (300 MHz; CDCl₃)** 8.71 (2H, d, *J* = 8.7 Hz, CH-11), 7.29 (2H, d, *J* = 8.7 Hz, CH-12), 3.20 (3H, s, CH₃-6), 2.35 (3H, s, CH₃-14), 2.41-1.75 (10H, m, CH₂-(7-8-9)). **δ_C (100 MHz; CDCl₃)** 162.5 (C-4), 141.1 (C-13), 129.6 (C-5), 128.9 (CH-11), 127.5 (CH-12), 123.5 (C-10), 86.7 (C-2), 33.9 (CH₂-7), 26.5 (CH₃-6), 23.8 (CH₂-9), 21.7 (CH₃-14), 21.6 (CH₂-8). **LRMS (DCI) m/z :** 255.3 (47, (M + H + H₂O)⁺), 273.3 (100, (M+H)⁺). **Anal.:** found, C70.52; H7.57; N10.32. C₁₆H₂₀N₂O₂ requires C70.57; H7.41; N10.29%.

- 1-Methyl-4-oxy-3-phenyl-1,4-diaza-spiro[4.5]dec-3-en-2-one (22c)



22c was prepared as described for **22a** using nitrone **12** (182 mg, 1.00 mmol) and a commercial solution of phenylmagnesium chloride in THF (1.47 M, 884 μL, 1.30 mmol). The crude hydroxylamine (362 mg, theoretical: 258 mg) was oxidized with MnO₂ and

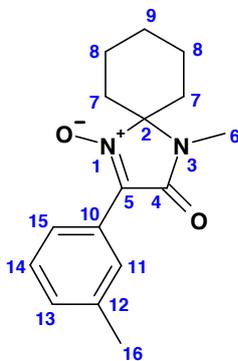
purified by column chromatography (silica gel, cyclohexane/ethyl acetate - 70:30) to give nitrone **22c** as a white solid (231 mg, 895 μ mol, 90% starting from nitrone **12**).

mp: 120 °C. **R_f** 0.47 (cyclohexane/ethyl acetate - 50:50). **IR (ATR):** 3078 (aromatic C-H), 2938 and 2857 (aliphatic C-H), 1696 (C=O), 1558 (C=N), 1215 (N-O). **δ_{H} (300 MHz; CDCl₃)** 8.80-8.77 (2H, m, CH-11), 7.49-7.47 (3H, m, CH-(12-13)), 3.20 (3H, s, CH₃-6), 2.36-1.75 (10H, m, CH₂-(7-8-9)). **δ_{C} (100 MHz; CDCl₃)** 162.4 (C-4), 130.6 (CH-13), 129.5 (C-5), 128.2 and 127.5 (CH-(11-12)), 126.2 (C-10), 87.0 (C-2), 33.9 (CH₂-7), 26.5 (CH₃-6), 23.7 (CH₂-9), 21.6 (CH₂-8). **LRMS (DCI) *m/z*:** 241.3 (49, (M + H + H₂O)⁺), 259.2 (100, (M + H)⁺). **Anal.:** found, C69.97; H7.16; N10.78. C₁₅H₁₈N₂O₂ requires C69.75; H7.03; N10.85%.

III.2. Synthesis of second generation nitrones **22d** to **22g** via nucleophilic addition of Grignard reagents prepared by magnesium insertion

Non commercial organomagnesium reagents were freshly prepared by slow addition of the corresponding bromides (1.0 éq.) in THF onto magnesium turnings (1.3 éq.) prealably activated with 1,2-dibromoethane. Concentrations are considered to be *circa* 0.5M.

- 1-Methyl-4-oxy-3-*m*-tolyl-1,4-diaza-spiro[4.5]dec-3-en-2-one (**22d**)

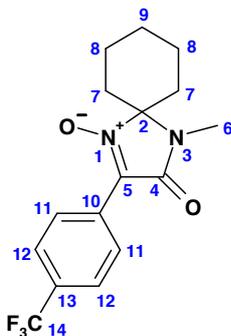


22d was prepared as described for **22a** using nitrone **12** (100 mg, 550 μ mol) and a freshly prepared solution of *m*-tolylmagnesium bromide in THF (0.50 M, 3.30 mL, 1.65 mmol). The crude hydroxylamine (226 mg, theoretical: 151 mg) was oxidized with MnO₂ and purified by column chromatography (silica gel, cyclohexane/ethyl acetate - 80:20) to yield nitrone **22d** as a pale yellow solid (30 mg, 110 μ mol, 20% starting from nitrone **12**).

mp: 93 °C. **R_f** 0.29 (cyclohexane/ethyl acetate - 60:40). **IR (ATR):** 3097 and 3060 (aromatic C-H), 2962, 2921 and 2857 (aliphatic C-H), 1686 (C=O), 1546 (C=N). **δ_{H} (400 MHz; CDCl₃)** 8.61 (1H, s, CH-11), 8.55 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, CH-15), 7.36 (1H, t, *J* = 8.0 Hz, CH-14), 7.27 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, CH-13), 3.17 (3H, s, CH₃-6), 2.41 (3H, s, CH₃-16), 2.32-1.47 (10H, m, CH₂-(7-8-9)). **δ_{C} (100 MHz; CDCl₃)** 162.0 (C-4), 137.8 (C-12), 131.5

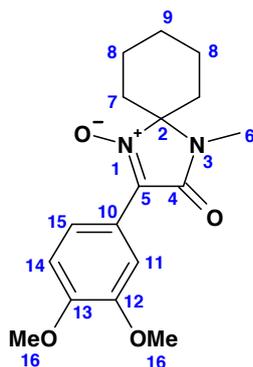
(CH-13), 129.7 (C-5), 128.1 (CH-14), 127.5 (CH-11), 126.1 (C-10), 124.8 (CH-15), 86.8 (C-2), 33.9 (CH₂-7), 26.5 (CH₃-6), 23.6 (CH₂-9), 21.6 (CH₂-8). **LRMS (DCI) *m/z***: 255.4 (30, (M + H - H₂O)⁺), 273.3 (100, (M + H)⁺). **Anal.**: found, C70.55; H7.56; N9.98. C₁₆H₂₀N₂O₂ requires C70.57; H7.41; N10.29%.

- 1-Methyl-4-oxy-3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-1,4-diaza-spiro[4.5]dec-3-en-2-one (22e)



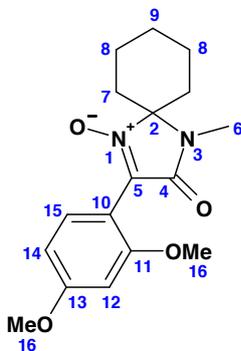
22e was prepared as described for **22a** using nitrone **12** (100 mg, 550 μ mol) and a freshly prepared solution of 4-trifluoromethylphenylmagnesium bromide in THF (0.50 M, 3.30 mL, 1.65 mmol). The crude hydroxylamine (285 mg, theoretical: 181 mg) was oxidized with MnO₂ and purified by column chromatography (silica gel, cyclohexane/ethyl acetate - 80:20) to yield nitrone **22e** as a pale brown solid (96 mg, 294 μ mol, 53% starting from nitrone **12**).

mp: 139 °C. **R_f** 0.40 (cyclohexane/ethyl acetate - 50:50). **IR (ATR)**: 3116 and 3101 (aromatic C-H), 2955, 2876 and 2861 (aliphatic C-H), 1704 (C=O), 1567 (C=N), 1320 (C-F). **δ_{H} (400 MHz; CDCl₃)** 8.92 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, CH-12), 7.71 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, CH-11), 3.19 (3H, s, CH₃-6), 2.31-1.72 (10H, m, CH₂-(7-8-9)). **δ_{C} (100 MHz; CDCl₃)** 162.0 (C-4), 131.8 (q, *J* = 32 Hz, C-13), 129.4 (C-5), 127.7 (CH-12), 126.9 (q, *J* = 337 Hz, C-14), 125.0 (CH-11), 122.4 (C-10), 87.6 (C-2), 33.9 (CH₂-7), 26.5 (CH₃-6), 23.7 (CH₂-9), 21.5 (CH₂-8). **δ_{F} (282 MHz; CDCl₃)** -63.09 (s, 3F, F-14). **LRMS (DCI) *m/z***: 327.2 (100, (M + H)⁺). **Anal.**: found, C59.21; H5.21; N8.31. C₁₆H₁₇F₃N₂O₂ requires C58.90; H5.26; N8.59%.

- 3-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-1-methyl-4-oxy-1,4-diaza-spiro[4.5]dec-3-en-2-one (22f)

22f was prepared as described for **22a** using nitrone **12** (100 mg, 550 μ mol) and a freshly prepared solution of 3,4-Bis(methoxy)phenylmagnesium bromide in THF (0.50 M, 3.30 mL, 1.65 mmol). The crude hydroxylamine (554 mg, theoretical: 176 mg) was oxidized with MnO₂ and purified by column chromatography (silica gel, cyclohexane/ethyl acetate - 60:40) to yield nitrone **22f** as a beige solid (113 mg, 355 μ mol, 65% starting from nitrone **12**). Recrystallization from *t*-butylmethylether/ethyl acetate (7.0 mL/4.0 mL) gave an analytical sample.

mp: 161 °C. **R_f** 0.23 (cyclohexane/ethyl acetate - 50:50). **IR (ATR)**: 3135, 3097 and 3070 (aromatic C-H), 2996, 2947, 2915 and 2843 (aliphatic C-H), 1696 (C=O), 1520 (C=N), 1267 (N-O). **δ_{H} (400 MHz; CDCl₃)** 8.60 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, CH-11), 8.57 (1H, dd, $^4J = 2.0$, $^3J = 8.4$ Hz, CH-15), 6.95 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, CH-14), 3.96 and 3.94 (6H, s, CH₃-16), 3.19 (3H, s, CH₃-6), 2.33-1.51 (10H, m, CH₂-(7-8-9)). **δ_{C} (100 MHz; CDCl₃)** 162.6 (C-4), 150.9 and 148.2 (C-(12-13)), 129.1 (C-5), 121.8 (CH-15), 119.4 (C-10), 110.4 (CH-14), 111.0 (CH-11), 86.5 (C-2), 55.9 (CH₃-16), 33.9 (CH₂-7), 26.6 (CH₃-6), 23.8 (CH₂-9), 21.7 (CH₂-8). **LRMS (DCI) m/z** : 303.3 (27), 319.2 (100, (M + H)⁺). **Anal.**: found, C63.75; H7.26; N8.88. C₁₇H₂₂N₂O₄ requires C64.14; H6.97; N8.80%.

- 3-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-1-methyl-4-oxy-1,4-diaza-spiro[4.5]dec-3-en-2-one (22g)

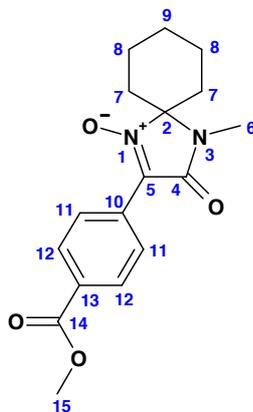
22g was prepared as described for **22a** using nitrone **12** (100 mg, 550 μ mol) and a freshly prepared solution of 2,4-Bis(methoxy)phenylmagnesium bromide in THF (0.50 M, 3.30 mL, 1.65 mmol). The crude hydroxylamine (550 mg, theoretical: 176 mg) was

oxidized with MnO₂ and purified by column chromatography (silica gel, ethyl acetate/cyclohexane - 60:40) to yield nitrone **22g** as a pale yellow solid (80 mg, 251 μmol, 46% starting from nitrone **12**).

mp: 157 °C. **R_f** 0.35 (ethyl acetate). **IR (ATR):** 3101 and 3003 (aromatic C-H), 2935 and 2821 (aliphatic C-H), 1696 (C=O), 1570 (C=N), 1209 (N-O). **δ_H (400 MHz; CDCl₃)** 7.39 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, CH-15), 6.57 (1H, dd, ⁴*J* = 2.4, ³*J* = 8.4 Hz, CH-14), 6.52 (1H, d, *J* = 2.4 Hz, CH-12), 3.83 (CH₃-16), 3.16 (CH₃-6), 2.30-1.46 (10H, m, CH₂-(7-8-9)). **δ_C (100 MHz; CDCl₃)** 162.9 (C-4), 162.9 and 159.6 (C-(11-13)), 131.9 (CH-15), 131.7 (C-5), 106.7 (C-10), 105.2 (CH-14), 96.2 (CH-12), 87.5 (C-2), 55.9 and 55.5 (CH₃-16), 33.8 (CH₂-7), 26.6 (CH₃-6), 23.8 (CH₂-9), 21.6 (CH₂-8). **LRMS (DCI) *m/z*:** 319.2 (100, (M + H)⁺). **Anal.:** found, C64.11; H7.18; N8.50. C₁₇H₂₂N₂O₄ requires C64.14; H6.97; N8.80%.

III.3. Synthesis of second generation nitrones **23a** to **23f** via nucleophilic addition of Grignard reagents prepared by iodine/magnesium exchange

- 4-(4-Methyl-3-oxo-1-oxo-1,4-diaza-spiro[4.5]dec-1-en-2-yl)-benzoic acid methyl ester (**23a**)



The preparation of **23a** is typical. The reaction was performed in an oven-dried, N₂-flushed, 25-mL two-necked flask fitted with an internal thermometer. To a -30 °C (EtOH-liquid N₂ bath) pre-cooled solution of methyl 4-iodobenzoate (786 mg, 3.00 mmol) in dry THF (6 mL) was added dropwise a commercial solution of isopropylmagnesium chloride in THF (1.85 M, 1.8 mL, 3.30 mmol). The pot temperature raised to -20 °C and was kept at this temperature for 20 min, after which time the I/Mg exchange was complete (as checked by GC analysis of reaction aliquots). After cooling to -30 °C, solid nitrone **12** (273 mg, 1.50 mmol) was added in one portion. The reaction mixture was stirred for 15 min at -20 °C and brine (2 mL) was then added, followed by ethyl acetate (10 mL) and water (2 mL). The aqueous layer was separated and extracted with ethyl acetate (10 mL). The gathered organic layers were washed with water (10 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄ and filtered.

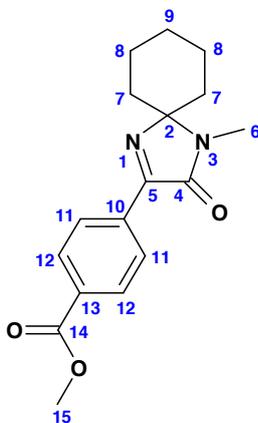
Partie expérimentale

The solvents were evaporated under reduced pressure to yield 887 mg of crude material (theoretical: 478 mg, 10% of the corresponding imine).

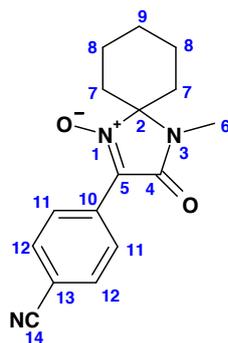
This crude material (887 mg) was oxidized by MnO_2 following the procedure used for the preparation of **22a**. Purification by column chromatography (silica gel, cyclohexane/ethyl acetate - 70:30) followed by two successive recrystallizations (first recrystallization in a mixture of cyclohexane (5 mL) and ethyl acetate (0.13 mL), second recrystallization in a mixture of cyclohexane (4 mL) and ethyl acetate (1.1 mL)) yielded **23a** as white crystals (271 mg, 857 μmol , 57% starting from nitrone **12**).

mp: 118.7-118.8 °C. **R_f** 0.64 (ethyl acetate). **IR (ATR):** 3135 and 3086 (aromatic C-H), 2962, 2941, 2921 and 2850 (aliphatic C-H), 1713 and 1699 (C=O), 1544 (C=N), 1276 (N-O). **δ_{H} (400 MHz; CDCl_3)** 8.87 (2H, d, $J = 8.9$ Hz, CH-11), 8.11 (2H, d, $J = 8.9$ Hz, CH-12), 3.94 (3H, s, CH_3 -15), 3.18 (3H, s, CH_3 -6), 2.34-1.42 (10H, m, CH_2 -(7-8-9)). **δ_{C} (100 MHz; CDCl_3)** 166.5 (C-14), 162.1 (C-4), 131.3 (C-10), 130.2 (C-13), 129.3 (CH-12), 128.9 (C-5), 127.2 (CH-11), 87.5 (C-2), 52.3 (CH_3 -15), 33.9 (CH_2 -7), 26.5 (CH_3 -6), 23.7 (CH_2 -9), 21.5 (CH_2 -8). **LRMS (DCI) m/z :** 317.3 (100, (M + H)⁺), 333.9 (7, (M + NH_4)⁺). **Anal.:** found, C64.40; H6.37; N9.08. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ requires C64.55; H6.38; N8.86%.

Characteristic chemical shifts for the imine by-product:



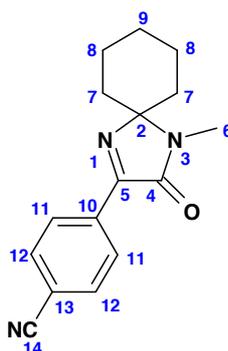
δ_{H} (400 MHz; CDCl_3) 8.55 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, CH-11), 8.11 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, CH-12), 3.02 (3H, s, CH_3 -6). **δ_{C} (100 MHz; CDCl_3)** 162.1 (C-5).

- 4-(4-Methyl-3-oxo-1-oxy-1,4-diaza-spiro[4.5]dec-1-en-2-yl)benzonnitrile (23b)

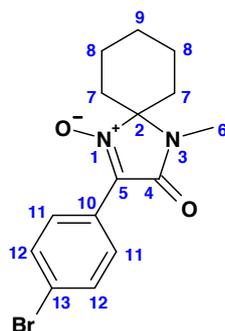
23b was prepared as described for **23a** using nitrone **12** (91 mg, 1.00 mmol) and 4-iodobenzonitrile (458 mg, 2.00 mmol). The crude material (334 mg, theoretical: 285 mg, 12% of the corresponding imine) was oxidized with MnO_2 and purified by column chromatography (silica gel, cyclohexane/ethyl acetate - 70:30) followed by recrystallization with dichloromethane and *t*-butyl methyl ether to yield **23b** as white crystals (112 mg, 395 μmol , 40% starting from nitrone **12**).

mp: 163.9-164.3 °C. **R_f** 0.57 (ethyl acetate). **IR (ATR):** 3085, 3063 and 3041 (aromatic C-H), 2961, 2944, 2930 and 2857 (aliphatic C-H), 2222 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1692 ($\text{C}=\text{O}$), 1554 ($\text{C}=\text{N}$). **δ_{H} (400 MHz; CDCl_3)** 8.94 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, CH-11), 7.74 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, CH-12), 3.18 (3H, s, CH_3 -6), 2.30-1.71 (10H, m, CH_2 -(7-8-9)). **δ_{C} (100 MHz; CDCl_3)** 161.7 (C-4), 131.2 (CH-12), 130.3 (C-10), 128.1 (C-5), 127.6 (CH-11), 118.5 (C-14), 113.4 (C-13), 87.9 (C-2), 33.9 (CH_2 -7), 26.5 (CH_3 -6), 23.6 (CH_2 -9), 21.4 (CH_2 -8). **LRMS (DCI) m/z :** 268.3 (34), 284.2 (100, ($\text{M} + \text{H}$)⁺), 300.9 (86, ($\text{M} + \text{NH}_4$)⁺). **Anal.:** found, C67.70; H6.16; N14.76. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ requires C67.83; H6.05; N14.84%.

Characteristic data for the imine by-product:

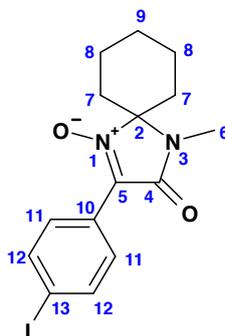


R_f 0.57 (ethyl acetate). **δ_{H} (300 MHz; CDCl_3)** 8.62 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, CH-11), 7.74 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, CH-12), 3.02 (3H, s, CH_3 -6), 2.15-1.20 (10H, m, CH_2 -(7-8-9)). **δ_{C} (100 MHz; CDCl_3)** 161.8 and 160.0 (C-(4-5)), 135.1 (C-10), 132.1 (CH-12), 128.9 (CH-11), 118.5 (C-14), 114.6 (C-13), 85.9 (C-2), 34.9 (CH_2 -7), 25.8 (CH_3 -6), 25.2 (CH_2 -9), 23.0 (CH_2 -8). **LRMS (DCI) m/z :** 268.2 (100, ($\text{M} + \text{H}$)⁺), 308.1 (2, ($\text{M} + \text{C}_3\text{H}_5$)⁺).

- 3-(4-Bromo-phenyl)-1-methyl-4-oxy-1,4-diaza-spiro[4.5]dec-3-en-2-one (23c)

23c was prepared as described for **23a** using nitrone **12** (456 mg, 2.50 mmol) and 1-bromo-4-iodobenzene (1.41 g, 5.00 mmol). The crude material (1.07 g, theoretical: 848 mg, < 5% of the corresponding imine) was oxidized with MnO₂ and purified by column chromatography (silica gel, cyclohexane/ethyl acetate - 75:25) followed by recrystallization with dichloromethane and *t*-butyl methyl ether to yield **23c** as a white solid (692 mg, 2.05 mmol, 82% from nitrone **12**).

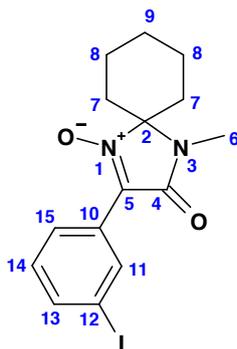
mp: 140.9-141.0 °C. **R_f** 0.60 (ethyl acetate). **IR (ATR):** 3097 (aromatic C-H), 2930, 2920 and 2843 (aliphatic C-H), 1688 (C=O), 1549 (C=N). **δ_H** (400 MHz; CDCl₃) 8.72 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, CH-12), 7.59 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, CH-11), 3.17 (3H, s, CH₃-6), 2.30-1.69 (10H, m, CH₂-(7-8-9)). **δ_C** (100 MHz; CDCl₃) 162.1 (C-4), 131.5 (CH-11), 128.9 (CH-12), 128.8 (C-5), 125.2 and 125.0 (C-(10-13)), 87.3 (C-2), 33.9 (CH₂-7), 26.5 (CH₃-6), 23.7 (CH₂-9), 21.6 (CH₂-8). **LRMS (DCI) *m/z*:** 319.2 (11, (M + H - H₂O)⁺), 321.2 (19, (M + H - H₂O)⁺), 337.1 (100, (M + H)⁺), 339.0 (98, (M + H)⁺), 353.8 (5, (M + NH₄)⁺). **Anal.:** found, C53.57; H5.17; N8.13. C₁₅H₁₇BrN₂O₂ requires C53.43; H5.09; N8.31%.

- 3-(4-Iodo-phenyl)-1-methyl-4-oxy-1,4-diaza-spiro[4.5]dec-3-en-2-one (23d)

23d was prepared as described for **23a** using nitrone **12** (273 mg, 1.50 mmol) and 1,4-diiodobenzene (990 mg, 3.00 mmol). The crude material (969 mg, theoretical: 579 mg) was oxidized with MnO₂ and purified by column chromatography (silica gel, cyclohexane/ethyl acetate - 70:30) to yield **23d** as a white solid (457 mg, 1.19 mmol, 79% starting from nitrone **12**).

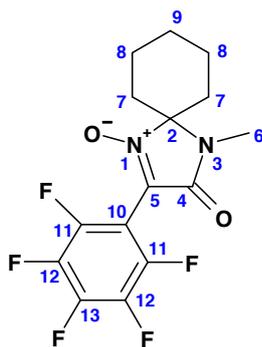
mp: 126.7-126.8 °C. **R_f** 0.59 (ethyl acetate). **IR (ATR):** 3099 (aromatic C-H), 2933 and 2866 (aliphatic C-H), 1698 (C=O), 1561 (C=N). **δ_H (400 MHz; CDCl₃)** 8.56 (2H, d, *J* = 8.6 Hz, CH-12), 7.80 (2H, d, *J* = 8.6 Hz, CH-11), 3.17 (3H, s, CH₃-6), 2.30-1.69 (10H, m, CH₂-(7-8-9)). **δ_C (100 MHz; CDCl₃)** 162.1 (C-4), 137.4 (CH-11), 128.9 (C-5), 128.8 (CH-12), 125.7 (C-10), 97.4 (C-13), 87.3 (C-2), 33.9 (CH₂-7), 26.5 (CH₃-6), 23.7 (CH₂-9), 21.6 (CH₂-8). **LRMS (DCI) *m/z*:** 367.4 (11, (M + H - H₂O)⁺), 385.1 (100, (M + H)⁺). **Anal.:** found, C46.51; H4.51; N7.18. C₁₅H₁₇IN₂O₂ requires C46.90; H4.46; N7.30%.

- 3-(3-Iodo-phenyl)-1-methyl-4-oxy-1,4-diaza-spiro[4.5]dec-3-en-2-one (23e)



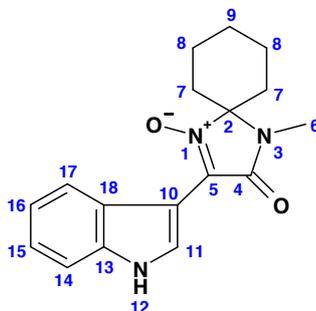
23e was prepared as described for **23a** using nitrone **12** (190 mg, 1.05 mmol) and 1,3-diiodobenzene (690 mg, 2.10 mmol). The crude material (743 mg, theoretical: 405 mg) was oxidized with MnO₂ and purified by column chromatography (silica gel, cyclohexane/ethyl acetate - 70:30) to yield **23e** as a beige solid (327 mg, 851 μmol, 81% starting from nitrone **12**).

mp: 135.6-136.5 °C. **R_f** 0.65 (ethyl acetate). **IR (ATR):** 3100 and 3059 (aromatic C-H), 2948, 2925 and 2869 (aliphatic C-H), 1689 (C=O), 1549 (C=N). **δ_H (400 MHz; CDCl₃)** 9.19 (1H, s, CH-11), 9.75 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, CH-15), 7.77 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, CH-13), 7.19 (1H, t, *J* = 7.8 Hz, CH-14), 3.15 (3H, s, CH₃-6), 2.25-1.74 (10H, m, CH₂-(7-8-9)). **δ_C (100 MHz; CDCl₃)** 161.9 (C-4), 139.5 (CH-13), 135.8 (CH-11), 129.8 (CH-14), 128.1 (C-10), 126.5 (CH-15), 93.9 (C-12), 87.3 (C-2), 33.9 (CH₂-7), 26.5 (CH₃-6), 23.7 (CH₂-9), 21.5 (CH₂-8). **LRMS (DCI) *m/z*:** 367.2 (18, (M + H + H₂O)⁺), 385.1 (100, (M + H)⁺), 401.7 (71, M + NH₄)⁺). **Anal.:** found, C47.08; H4.49; N7.38. C₁₅H₁₇IN₂O₂ requires C46.90; H4.46; N7.30%.

1-Methyl-4-oxy-3-pentafluorophenyl-1,4-diaza-spiro[4.5]dec-3-en-2-one (23f)

23f was prepared as described for **23a** using nitrone **12** (91 mg, 0.50 mmol) and iodopentafluorobenzene (0.13 mL, 1.00 mmol). The crude material (205 mg, theoretical: 175 mg) was oxidized with MnO₂ and purified by column chromatography (silica gel, cyclohexane/ethyl acetate - 60:40) to yield **23f** as a colourless oil that crystallized upon standing (126 mg, 362 μmol, 72% starting from nitrone **12**).

mp: 88.8-88.9 °C. **R_f** 0.60 (ethyl acetate). **IR (ATR)**: 2943, 2936, 2925 and 2850 (aliphatic C-H), 1687 (C=O), 1570 (C=N), 1299 (C-F). **δ_H (400 MHz; CDCl₃)** 3.17 (3H, s, CH₃-6), 2.27-1.44 (10H, m, CH₂-(7-8-9)). **δ_C (100 MHz; CDCl₃)** 160.0 (C-4), 145.0 (d, ¹J = 258 Hz, C-11), 143.0 (d, ¹J = 257 Hz, C-13), 137.9 (d, ¹J = 256 Hz, C-12), 123.6 (C-5), 100.8 (t, ²J = 18 Hz, C-10), 90.3 (C-2), 33.9 (CH₂-7), 26.6 (CH₃-6), 23.5 (CH₂-9), 21.2 (CH₂-8). **δ_F (282 MHz; CDCl₃)** -(133.3–133.5) (m, 2F, F-11), -(149.2–149.4) (m, 1F, F-13), -(160.5–160.8) (m, 2F, F-12). **LRMS (DCI) m/z**: 331.2 (13, (M + H - H₂O)⁺), 349.2 (60, (M + H)⁺), 365.8 (100, (M + NH₄)⁺). **Anal.**: found, C52.00; H3.96; N8.01. C₁₅H₁₃F₅N₂O₂ requires C51.74; H3.77; N8.05%.

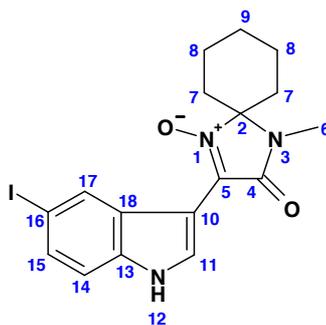
III.4. Synthesis of second generation nitrones **25a and **25b** via addition of indoles****- 3-(1H-Indol-3-yl)-1-methyl-4-oxy-1,4-diaza-spiro[4.5]dec-3-en-2-one (25a)**

The preparation of **25a** is typical. A solution of dry hydrogen chloride was prepared by adding dropwise at 0 °C distilled acetyl chloride (47 μL, 660 μmol) to dry methanol (3 mL) under an inert atmosphere. The reaction mixture was stirred for 20 min and then a solution of nitrone **12** (60 mg, 330 μmol) and indole (39 mg, 330 μmol) in methanol (2

mL) was slowly added. The reaction was monitored by TLC (silica gel, ethyl acetate) and was complete after 4 h. After diluting with dichloromethane (10 mL), a saturated aqueous solution of NaHCO₃ was added until pH 8-9. After decantation, the aqueous layer was extracted three times with dichloromethane (15 mL), the gathered organic layers were washed with brine (10 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄ and filtered. After removal of the solvents, the crude product was directly oxidized by MnO₂ following the procedure used for the preparation of **22a**. Purification by column chromatography (silica gel, ethyl acetate/cyclohexane - 75:25) gave **25a** as a beige solid (74 mg, 249 μmol, 75% starting from nitrone **12**).

mp: 211.4-211.5 °C. **R_f** 0.43 (ethyl acetate/cyclohexane - 80:20). **IR (ATR):** 3272 (N-H), 3157 and 3052 (heteroaromatic C-H), 2962, 2924, and 2842 (aliphatic C-H), 1676 (C=O), 1491 (C=N), 1229 (N-O). **δ_H (400 MHz; (CD₃)₂CO)** 10.78 (1H, br s, NH-12), 8.94 (1H, s, CH-11), 8.81 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, CH_{ind}), 7.35 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, CH_{ind}), 7.06 (1H, t, *J* = 7.2 Hz, CH_{ind}), 6.98 (1H, t, *J* = 7.2 Hz, CH_{ind}), 3.03 (3H, s, CH₃-6), 2.29-2.16 (2H, m, CH₂-8), 2.0-1.84 (4H, m, CH₂-7), 1.70-1.60 (2H, m, CH₂-8), 1.69-1.50 (1H, m, CH₂-7), 1.49-1.38 (1H, m, CH₂-7). **δ_C (100 MHz; (CD₃)₂CO)** 163.0 (C-4), 137.3, 125.9 and 104.6 (C-(10-13-18)), 130.5 (CH-11), 130.3 (C-5), 126.0 and 112.3 (CH-(14-17)), 123.3 and 120.9 (CH-(15-16)), 86.7 (C-2), 34.5 (CH₂-7), 26.4 (CH₃-6), 24.6 (CH₂-9), 22.4 (CH₂-8). **LRMS (ESI⁺) *m/z*:** 298.0 (100, (M + H)⁺), 320.0 (16, (M + Na)⁺), 595.1 (16, (2M + H)⁺), 617.1 (7, (2M + Na)⁺). **Anal.:** found, C68.39; H6.49; N14.05. C₁₇H₁₉N₃O₂ requires C68.67; H6.45; N14.14%.

- 3-(5-Iodo-1*H*-indol-3-yl)-1-methyl-4-oxy-1,4-diaza-spiro[4.5]dec-3-en-2-one (25b)



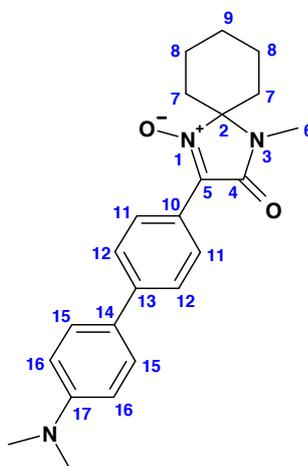
25b was prepared as described for **25a** using nitrone **12** (182 mg, 1.00 mmol) and 5-iodoindole (243 mg, 1.00 mmol). The crude material was oxidized with MnO₂ and purified by column chromatography (silica gel, ethyl acetate/cyclohexane - 50:50) to give **25b** as a beige solid (263 mg, 621 μmol, 62% starting from nitrone **12**).

mp: 253.5-253.6 °C. **R_f** 0.29 (cyclohexane/ethyl acetate - 50:50). **IR (KBr pellet):** 3266 (N-H), 3082 and 3056 (heteroaromatic C-H), 2941 and 2851 (aliphatic C-H), 1706 (C=O), 1582 (C=N), 795 (heteroaromatic C-H). **δ_H (400 MHz; MeOD)** 9.09 (1H, s, CH-17), 8.79 (1H, s, CH-11), 7.48 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, CH-15), 7.26 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, CH-

14), 3.20 (1H, s, CH₃-6), 2.35-2.25 (2H, m, CH₂-8), 2.13-1.99 (4H, m, CH₂-7), 1.88-1.79 (2H, m, CH₂-8), 1.75-1.68 (1H, m, CH₂-9), 1.65-1.55 (1H, m, CH-9). δ_C (100 MHz; MeOD) 162.0 (C-4), 137.0 (C-13), 134.5 (CH-17), 132.3 and 132.2 (CH-(15-11)), 128.5 (C-18), 114.7 (CH-14), 103.2 (C-10), 88.1 (C-2), 85.0 (C-16), 34.8 (CH₂-7), 27.0 (CH₃-6), 24.9 (CH₂-9), 22.8 (CH₂-8). LRMS (DCI) m/z : 297.2 (28, (M + H - I)⁺), 424.0 (100, (M + H)⁺), 452.1 (12, (M + C₂H₅)⁺). Anal.: found, C48.52; H4.56; N9.65. C₁₇H₁₈IN₃O₂ requires C48.25; H4.29; N9.93%.

III.5. Synthesis of second generation nitrones **27a** and **27b** by Suzuki-Miyaura biaryl coupling reaction

- 3-(4'-Dimethylamino-biphenyl-4-yl)-1-methyl-4-oxy-1,4-diaza-spiro[4.5]dec-3-en-2-one (**27a**)

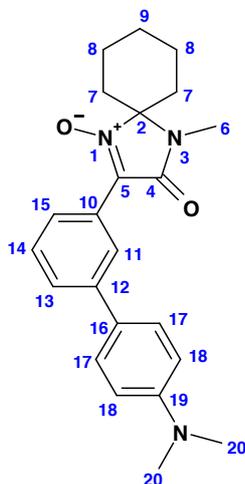


Dimethyl[4-(4,4,6-trimethyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)-phenyl]amine **26** (1.48 g, 6.00 mmol, quantitative yield) was prepared from 4-bromo-*N,N*-dimethylaniline (1.20 g, 6.00 mmol) and MPBH in toluene (1.00 M, 12 mL, 12.00 mmol) according to N. PraveenGanesh. and P. Y. Chavant.¹⁶⁰

The preparation of **27a** is typical. The reaction was performed in a dry and N₂-flushed two-necked flask fitted with a reflux condenser. Nitrone **23d** (100 mg, 260 μ mol) and dimethyl[4-(4,4,6-trimethyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)-phenyl]amine **26** (96 mg, 390 μ mol) were dissolved in EtOH (900 μ L) and toluene (2.1 mL). A 2M aqueous solution of Na₂CO₃ (780 μ L, 1.560 mmol) was added, followed by [PdCl₂(TPP)₂] (11.0 mg, 16 μ mol). The reaction mixture was stirred for 16 h at reflux and then diluted with ethyl acetate (15 mL). The aqueous layer was separated and the organic layer was washed with H₂O (10 mL), then with brine (10 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄ and filtered. After removal of the solvents, the crude product was purified by column chromatography (silica gel, cyclohexane/ethyl acetate - 70:30) to yield **27a** as a bright yellow solid (95 mg, 252 μ mol, 97%).

mp: 200.4-200.5 °C. **R_f** 0.34 (cyclohexane/ethyl acetate - 50:50). **IR (ATR):** 3060 and 3034 (aromatic C-H), 2925, 2850, and 2780 (aliphatic C-H), 1695 (C=O), 1594 (C=N), 1449 (C-NMe₂). **δ_H (400 MHz; CD₂Cl₂)** 8.73 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, CH-11), 7.58 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, CH-12), 7.49 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, CH-15), 6.71 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, CH-16), 3.06 (3H, s, CH₃-6), 2.90 (6H, s, CH₃-18), 2.25-1.74 (10H, m, CH₂-(7-8-9)). **δ_C (100 MHz; CD₂Cl₂)** 162.7 (C-4), 150.9 (C-17), 143.1 (C-13), 129.4, 127.8 and 124.6 (C-(5-10-13)), 128.1 and 127.9 (CH-(11-15)), 125.5 (CH-12), 112.9 (CH-16), 87.2 (C-2), 40.6 (CH₃-18), 34.2 (CH₂-7), 26.7 (CH₃-6), 24.2 (CH₂-9), 21.1 (CH₂-8). **LRMS (ESI⁺) *m/z*:** 378.2 (100, (M + H)⁺), 400.0 (20, (M + Na)⁺), 755.3 (10, (2M + H)⁺), 777.0 (3, (2M + Na)⁺). **Anal.:** found, C72.90; H7.45; N10.76. C₂₃H₂₇N₂₃O₂ requires C73.18; H7.21; N11.13%.

- 3-(4'-Dimethylamino-biphenyl-3-yl)-1-methyl-4-oxy-1,4-diaza-spiro[4.5]dec-3-en-2-one (27b)



27b was prepared as described for **27a** using nitrone **23e** (100 mg, 300 μmol) and Dimethyl[4-(4,4,6-trimethyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)-phenyl]amine **26** (100 mg, 440 μmol). Purification by column chromatography (silica gel, cyclohexane/ethyl acetate - 70:30) gave **27b** as a pale yellow solid (101 mg, 268 μmol, 89%).

mp: 154.5-154.6 °C. **R_f** 0.45 (cyclohexane/ethyl acetate - 50:50). **IR (ATR):** 3090, 3071 and 3066 (aromatic C-H), 2925, 2852, and 2805 (aliphatic C-H), 1652 (C=O), 1609 (C=N), 1342 (C-NMe₂). **δ_H (400 MHz; CD₂Cl₂)** 8.92 (1H, s, CH-11), 8.51 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, CH-15), 7.57 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, CH-13), 7.47 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, CH-17), 7.40 (1H, t, *J* = 8.0 Hz, CH-14), 6.72 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, CH-18), 3.07 (3H, s, CH₃-6), 2.90 (6H, s, CH₃-20), 2.19-1.41 (10H, m, CH₂-(7-8-9)). **δ_C (100 MHz; CD₂Cl₂)** 161.5 (C-4), 149.5 (C-19), 140.0 (C-12), 128.5 and 126.2 (C-(10-16)), 127.6, 127.2 and 126.7 (CH-(13-14-17)), 124.2 and 124.1 (CH-(11-15)), 111.9 (CH-18), 86.3 (C-2), 39.5 (CH₃-20), 33.0 (CH₂-7), 25.6 (CH₃-6), 24.2 (CH₂-9), 20.9 (CH₂-8). **LRMS (ESI⁺) *m/z*:** 378.2 (100, (M + H)⁺), 400.0 (40, (M + Na)⁺), 755.3 (51, (2M + H)⁺), 777.0 (15, (2M + Na)⁺). **Anal.:** found, C72.89; H7.52; N10.79. C₂₃H₂₇N₂₃O₂ requires C73.18; H7.21; N11.13%.

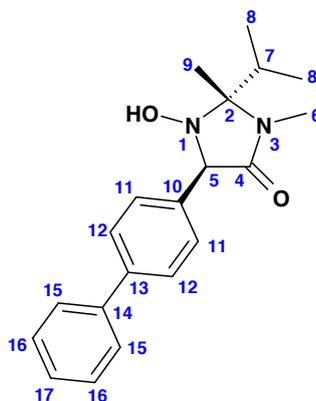
IV. Molecules from chapter V

IV.1. Synthesis of hydroxylamines (-)-30a to (-)-30g

Non-commercial organomagnesium reagents were freshly prepared by slow addition of the corresponding bromides (1.0 eq.) in diethyl ether or THF onto magnesium turnings (1.3 eq.) prealably activated with 1,2-dibromoethane.

The solutions were titrated prior to use according to S. C. Watson and J. F. Eastham¹⁴² (1.05 M solution of isopropanol in toluene and orthophenantroline).

- (2*R*,5*R*)-5-Biphenyl-4-yl-1-hydroxy-2-isopropyl-2,3-dimethyl-imidazolidin-4-one ((-)-30a)

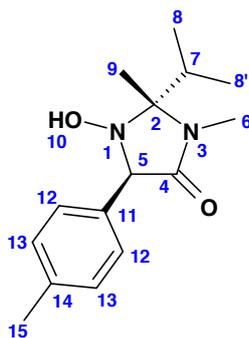


The preparation of (-)-30a is typical. The reaction was performed in an oven-dried, nitrogen-flushed, 25-mL cylindrical three-necked flask fitted with an internal thermometer. Nitron (*R*)-13 (289 mg, 1.70 mmol) was dissolved in anhydrous THF (3 mL) and one crystal of orthophenantroline was added. The reaction mixture was cooled to 0 °C and a freshly prepared solution of 4-biphenylmagnesium bromide in THF (1.00 M, 2.40 mL, 2.40 mmol) was added until the reaction mixture had a permanent red colour. During the addition, the pot temperature was kept below 10 °C. 5 minutes after the end of the addition, a saturated aqueous solution of NH₄Cl (2 mL) was added, followed by ethyl acetate (10 mL) and water (2 mL). The aqueous layer was separated and extracted with ethyl acetate (15 mL). The gathered organic layers were washed with brine (10 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and the solvents were removed under reduced pressure. The resulting crude material (713 mg, theoretical: 552 mg) was purified by flash chromatography (silica gel, cyclohexane/ethyl acetate - 70:30 to 60:40) to yield hydroxylamine (-)-30a as a white solid (343 mg, 1.06 mmol, 62%).

mp: 182.1-182.2 °C. **[α]_D²⁵** -123.9 (*c* 0.96, acetone). **R_f** 0.62 (ethyl acetate). **IR (thin film):** 3345 (O-H), 3050 and 3028 (aromatic C-H), 2963, 2937 and 2881 (aliphatic C-H), 1682 (C=O), 1433, 1012, 699 (aromatic C-H). **δ_H (400 MHz; CDCl₃)** 7.60-7.58 (4H,

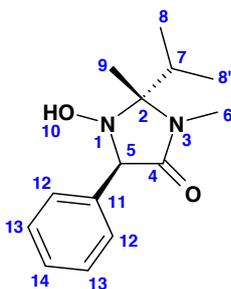
m, CH-(12-15)), 7.46-7.41 (4H, m, CH-(11-16)), 7.34 (1H, tt, $^4J = 2.0$, $^3J = 7.4$ Hz, CH-17), 4.89 (1H, s, CH-5), 2.92 (3H, s, CH₃-6), 2.35 (1H, qq, $J = 6.8$, $J = 7.2$ Hz, CH-7), 1.51 (3H, s, CH₃-9), 1.17 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, CH₃-8), 1.13 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, CH₃-8'). **δ_C (100 MHz; CDCl₃)** 169.5 (C-4), 141.3 and 141.1 (C-(13-14)), 136.1 (C-10), 129.5, 128.9, 127.4 and 127.3 (CH-(11-12-15-16-17)), 84.9 (C-2), 70.9 (CH-5), 35.1 (CH-7), 27.2 (CH₃-6), 23.0 (CH₃-9), 19.0 and 18.6 (CH₃-(8-8')). **LRMS (DCI) m/z :** 325.2 (100, (M + H)⁺). **Anal.:** found, C74.06; H7.54; N8.61. C₂₀H₂₄N₂O₂ requires C74.05; H7.46; N8.64%.

- (2*R*,5*R*)-1-Hydroxy-2-isopropyl-2,3-dimethyl-5-*p*-tolyl-imidazolidin-4-one ((-)-30b)



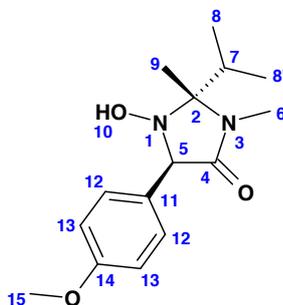
(-)-30b was prepared as described for (-)-30a using nitron (R)-13 (340 mg, 2.00 mmol) and a commercial solution of *p*-tolylmagnesium bromide in THF (1.00 M, 3.4 mL, 3.40 mmol). The resulting crude material (769 mg, theoretical: 525 mg, 5% of the corresponding imine) was purified by column chromatography (silica gel, cyclohexane/ethyl acetate - 70:30) to yield hydroxylamine (-)-30b as a beige solid (437 mg, 1.77 mmol, 71%).

mp: 135.1-135.2 °C. **$[\alpha]_D^{25}$** -115.0 (*c* 1.00, acetone). **R_f** 0.28 (cyclohexane/ethyl acetate - 60:40). **IR (ATR):** 3250 (O-H), 3054 (aromatic C-H), 2977, 2936, 2933 and 2873 (aliphatic C-H), 1679 (C=O), 801 (aromatic C-H). **δ_H (400 MHz; CDCl₃)** 7.26 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, CH-12), 7.17 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, CH-13), 4.80 (1H, s, OH-10), 4.74 (1H, s, CH-5), 2.89 (1H, s, CH₃-6), 2.36 (s, 3H, CH₃-15), 2.32 (1H, qq, $J = 6.8$, 7.2 Hz, CH-7), 1.49 (3H, s, CH₃-9), 1.14 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, CH₃-8), 1.11 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, CH₃-8'). **δ_C (100 MHz; CDCl₃)** 169.7 (C-4), 138.0 (C-14), 134.0 (C-11), 129.3 and 129.1 (CH-(12-13)), 84.8 (C-2), 71.0 (CH-5), 35.0 (CH-7), 27.1 (CH₃-6), 22.8 (CH₃-9), 21.3 (CH₃-15), 18.9 and 18.6 (CH₃-(8-8')). **LRMS (ESI⁺) m/z :** 263.1 (95, (M + H)⁺), 285.1 (100, (M + Na)⁺), 301.1 (5, (M + K)⁺), 525.3 (5, (2M + H)⁺), 547.3 (35, (2M + Na)⁺). **HRMS (ESI⁺) m/z :** found, 287.15731 (M + Na); C₁₅H₂₂N₂O₂Na requires 287.15735 **Anal.:** found, C69.00; H8.60; N10.86. C₁₅H₂₂N₂O₂ requires C68.68; H8.46; N10.68%.

- (2*R*,5*R*)-1-Hydroxy-2-isopropyl-2,3-dimethyl-5-phenyl-imidazolidin-4-one ((-)-30c)

((-)-30c was prepared as described for (-)-30a using nitrone (*R*)-13 (426 mg, 2.50 mmol) and a commercial solution of phenylmagnesium chloride in THF (1.47 M, 4.0 mL, 5.88 mmol). The resulting crude material (844 mg, theoretical: 618 mg, 3% of the corresponding imine) was purified by column chromatography (silica gel, cyclohexane/ethyl acetate - 70:30) to yield hydroxylamine (-)-30c as a beige solid (437 mg, 1.77 mmol, 71%).

mp: 109.5-110.4 °C. $[\alpha]_D^{25}$ -108.2 (*c* 0.98, acetone). R_f 0.57 (ethyl acetate). **IR (thin film):** 3297 (O-H), 3063 and 3020 (aromatic C-H), 2985, 2959, 2933 and 2885 (aliphatic C-H), 1681 (C=O), 731 and 701 (aromatic C-H). δ_H (400 MHz; CDCl₃) 7.38-7.37 (4H, m, CH-(12-13)), 7.34-7.31 (1H, m, CH-14), 4.84 (1H, s, OH-10), 4.83 (1H, s, CH-5), 2.89 (1H, s, CH₃-6), 2.34 (1H, hept, *J* = 7.2 Hz, CH-7), 1.49 (3H, s, CH₃-9), 1.15 (3H, d, *J* = 7.2 Hz, CH₃-8), 1.12 (3H, d, *J* = 7.2 Hz, CH₃-8'). δ_C (100 MHz; CDCl₃) 169.3 (C-4), 136.9 (C-11), 129.0 and 128.4 (CH-(12-13)), 128.1 (CH-14), 84.7 (C-2), 71.0 (CH-5), 34.9 (CH-7), 27.0 (CH₃-6), 22.9 (CH₃-9), 18.8 and 18.5 (CH₃-(8-8')). **LRMS (ESI⁺) *m/z*:** 249.1 (59, (M + H)⁺), 271.1 (100, (M + Na)⁺), 497.2 (5, (2M + H)⁺), 519.3 (67, (2M + Na)⁺). **HRMS (ESI⁺) *m/z*:** found, 271.14183 (M + Na); C₁₄H₂₀N₂O₂Na requires 271.14170. **Anal.:** found, C67.39; H8.15; N10.95. C₁₄H₂₀N₂O₂ requires C67.72; H8.12; N11.29%.

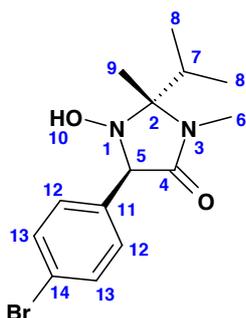
- (2*R*,5*R*)-1-Hydroxy-2-isopropyl-5-(4-methoxy-phenyl)-2,3-dimethyl-imidazolidin-4-one ((-)-30d)

((-)-30d was prepared as described for (-)-30a using nitrone (*R*)-13 (340 mg, 2.00 mmol) and a commercial solution of 4-methoxyphenylmagnesium bromide in THF (1.00 M, 2.8 mL, 2.8 mmol). The resulting crude material (572 mg, theoretical: 557 mg, 5% of the corresponding imine) was recrystallized from cyclohexane/dichloromethane (3.0

mL/1.5 mL) to yield the hydroxylamine (-)-**30d** as a beige solid (372 mg, 1.34 mmol, 67%).

mp: 146.6-146.7 °C. $[\alpha]_D^{25}$ -104.1 (*c* 1.04, acetone). **R_f** 0.32 (cyclohexane/ethyl acetate - 50:50). **IR (thin film):** 3354 (O-H), 3054 (aromatic C-H), 2985, 2963, 2933 and 2881 (aliphatic C-H), 1691 (C=O), 1265, 739 (aromatic C-H). **δ_H (400 MHz; CDCl₃)** 7.29 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, CH-12), 6.90 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, CH-13), 4.79 (1H, s, CH-5), 4.67 (1H, s, O-H-10), 3.80 (3H, s, CH₃-15), 2.90 (3H, s, CH₃-6), 2.32 (1H, qq, *J* = 6.8, 7.2 Hz, CH-7), 1.49 (3H, s, CH₃-9), 1.14 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CH₃-8), 1.11 (3H, d, *J* = 7.2 Hz, CH₃-8'). **δ_C (100 MHz; CDCl₃)** 169.9 (C-4), 159.7 (C-14), 130.4 (CH-12), 128.9 (C-11), 114.0 (CH-13), 84.8 (C-2), 70.6 (CH-5), 55.4 (CH₃-15), 35.1 (CH-7), 27.1 (CH₃-6), 27.1 (CH₃-9), 22.5 (CH₃-9), 18.9 and 18.6 (CH₃-(8-8')). **LRMS (ESI⁺) *m/z*:** 279.1 (15, (M + H)⁺), 301.1 (100, (M + Na)⁺), 579.3 (84, (2M + Na)⁺). **HRMS (ESI⁺) *m/z*:** found, 301.15152 (M + Na); C₁₅H₂₂N₃O₂Na requires 301.15226. **Anal.:** found, C64.40; H8.06; N9.91. C₁₅H₂₂N₂O₃ requires C64.73; H7.97; N10.07%.

- (2*R*,5*R*)-5-(4-Bromo-phenyl)-1-hydroxy-2-isopropyl-2,3-dimethyl-imidazolidin-4-one ((-)-**30e**)



p-Bromomagnesium bromide was prepared by dropwise addition (over 15 min) of *p*-dibromobenzene (4.72 g, 20.0 mmol) in THF (30 mL) onto magnesium turnings (486 mg, 20 mmol) that were beforehand activated with a crystal of iodine. The insoluble dimagnesium compound precipitated in the reaction mixture.²⁴⁷

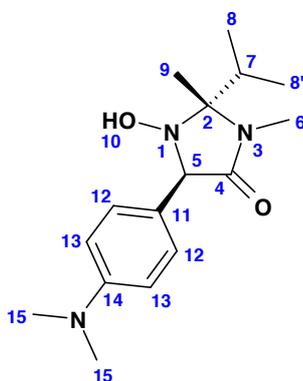
(-)-**30e** was prepared as described for (-)-**30a** using nitron (**R**)-**13** (289 mg, 1.70 mmol) and a freshly prepared solution of *p*-bromomagnesium bromide in THF (0.59 M, 4.75 mL, 2.80 mmol). The crude material (1.49 g, theoretical: 818 mg, 7% of the corresponding imine) was purified by column chromatography (silica gel, cyclohexane/ethyl acetate - 75:25) to yield hydroxylamine (-)-**30e** as a white solid (288 mg, 880 μmol, 52%).

mp: 153.1-154.2 °C. $[\alpha]_D^{25}$ -106.9 (*c* 1.38, acetone). **R_f** 0.67 (ethyl acetate). **IR (thin film):** 3336 (O-H), 3054 (aromatic C-H), 2985 (aliphatic C-H), 1693 (C=O), 737

²⁴⁷ G. P. Schiemenz, *Org. Synth.* **1973**, *Coll. Vol.* 5, 496.

(aromatic C-H). δ_{H} (400 MHz; CDCl_3) 7.49 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, CH-13), 7.25 (2H, $J = 8.4$ Hz, CH-12), 4.79 (1H, s, OH-10), 4.78 (1H, s, CH-5), 2.88 (1H, s, CH_3 -6), 2.33 (1H, qq, $J = 6.8, 7.2$ Hz, CH-7), 1.50 (3H, s, CH_3 -9), 1.15 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, CH_3 -8), 1.12 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, CH_3 -8'). δ_{C} (100 MHz; CDCl_3) 168.9 (C-4), 136.1 (C-11), 131.6 (CH-13), 130.6 (CH-12), 122.3 (C-14), 84.9 (C-2), 70.5 (CH-5), 35.1 (CH-7), 27.2 (CH_3 -6), 23.1 (CH_3 -9), 18.9 and 18.6 (CH_3 -(8-8')). **LRMS (ESI⁺)** m/z : 327.1 (100, (M + H)⁺), 329.1 (92, (M + H)⁺), 349.1 (92, (M + Na)⁺), 351.1 (93, (M + Na)⁺), 655.1 (5, (2M + H)⁺), 677.1 (43, (2M + Na)⁺), 679.1 (20, 2M + Na)⁺. **HRMS (ESI⁺)** m/z : found, 349.05286 and 351.05049 (M + Na); $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{Na}$ requires 349.05221 and 351.05017.

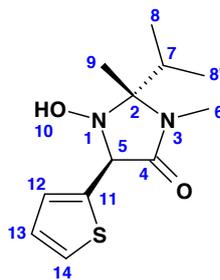
- (2*R*,5*R*)-5-(4-Dimethylamino-phenyl)-1-hydroxy-2-isopropyl-2,3-dimethylimidazolidin-4-one ((-)-**30f**)



(-)-**30f** was prepared as described for (-)-**30a** using nitron (*R*)-**13** (511 mg, 3.00 mmol) and a freshly prepared solution of 4-*N,N*-dimethylaniline magnesium bromide in THF (0.42 M, 12.1 mL, 5.08 mmol). The resulting crude material (1.20 g, theoretical: 874 mg, 6% of the corresponding imine) was purified by trituration in boiling ethyl acetate to yield hydroxylamine (-)-**30f** as a beige solid (571 mg, 1.96 mmol, 65%).

mp: 183.7-183.8 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -111.3 (c 1.10, acetone). R_f 0.34 (ethyl acetate/cyclohexane - 70:30). **IR (ATR)**: 3251 (O-H), 3006 (aromatic C-H), 2987, 2965, 2874 and 797 (aliphatic C-H), 1679 (C=O), 804 (aromatic C-H). δ_{H} (400 MHz; CDCl_3) 7.20 (2H, d, $J = 8.8$ Hz, CH-12), 6.72 (2H, d, $J = 8.8$ Hz, CH-13), 4.96 (1H, s, OH-10), 4.74 (1H, s, CH-5), 2.93 (6H, s, CH_3 -15), 2.88 (1H, s, CH_3 -6), 2.28 (1H, qq, $J = 6.8, 7.2$ Hz, CH-7), 1.41 (3H, s, CH_3 -9), 1.11 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, CH_3 -8), 1.08 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, CH_3 -8'). δ_{C} (100 MHz; CDCl_3) 170.3 (C-4), 150.8 (C-14), 130.2 (CH-12), 124.3 (C-11), 112.8 (CH-13), 84.8 (C-2), 70.7 (CH-5), 40.8 (CH_3 -15), 35.1 (CH-7), 27.1 (CH_3 -6), 22.2 (CH_3 -9), 18.9 and 18.6 (CH_3 -(8-8')). **LRMS (ESI⁺)** m/z : 292.2 (100, (M + H)⁺), 314.2 (14, (M + Na)⁺), 583.4 (9, (2M + H)⁺), 605.3 (13, (2M + Na)⁺). **Anal.**: found, C65.75; H8.97; N14.48. $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$ requires C65.96; H8.65; N14.43%.

- (2*R*,5*R*)-1-Hydroxy-2-isopropyl-2,3-dimethyl-5-thiophen-2-yl-imidazolidin-4-one ((-)-**30g**)

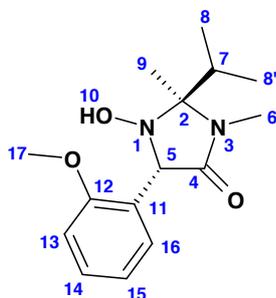


(-)-**30g** was prepared as described for (-)-**30a** using nitron (*R*)-**13** (340 mg, 2.00 mmol) and a freshly prepared solution of 2-thienylmagnesium bromide in diethyl ether (0.67 M, 5.97 mL, 4.00 mmol). The crude material (522 mg, theoretical: 509 mg, 2% of the corresponding imine) was purified by column chromatography (silica gel, cyclohexane/ethyl acetate - 70:30) to yield hydroxylamine (-)-**30g** as a pink solid (400 mg, 1.57 mmol, 79%).

mp: 118.0-118.1 °C. $[\alpha]_D^{25}$ -64.9 (*c* 1.24, acetone). R_f 0.62 (ethyl acetate). **IR (thin film):** 3338 (O-H), 3111 and 3067 (heteroaromatic C-H), 2963, 2933 and 2872 (aliphatic C-H), 1688 (C=O), 1435, 1405, 704 (C-S). δ_H (**300 MHz; CDCl₃**) 7.28 (1H, dd, *J* = 1.2, 5.1 Hz, CH-14), 7.15 (1H, dd, *J* = 1.2, 3.5 Hz, CH-12), 7.01 (1H, dd, *J* = 3.5, 5.1 Hz, CH-13), 5.12 (1H, s, OH-10), 4.97 (1H, s, CH-5), 2.89 (1H, s, CH₃-6), 2.30 (1H, hept, *J* = 9.2 Hz, CH-7), 1.49 (3H, s, CH₃-9), 1.13 (3H, d, *J* = 9.2 Hz, CH₃-8), 1.10 (3H, d, *J* = 9.2 Hz, CH₃-8'). δ_C (**100 MHz; CDCl₃**) 168.5 (C-4), 140.0 (C-11), 127.3 and 127.1 (CH-(12-13)), 125.7 (CH-14), 85.1 (C-2), 66.8 (CH-5), 35.1 (CH-7), 27.2 (CH₃-6), 22.2 (CH₃-9), 18.8 and 18.5 (CH₃-(8-8')). **LRMS (ESI⁺)** *m/z*: 255.0 (25, (M + H)⁺), 277.1 (100, (M + Na)⁺), 293.0 (17, (M + K)⁺), 531.2 (67, (2M + Na)⁺). **HRMS (ESI⁺)** *m/z*: found, 277.09861 (M + Na); C₁₂H₁₈N₂O₂SNa requires 277.09812. **Anal.:** found, C56.99; H7.44; N11.18. C₁₂H₁₈N₂O₂S requires C56.67; H7.14; N11.02%.

IV.2. Synthesis of hydroxylamine (+)-31 by nucleophilic addition of a Grignard reagent prepared by *ortho*-metallation/transmetallation

- (2*S*,5*S*)-1-Hydroxy-2-isopropyl-5-(2-methoxy-phenyl)-2,3-dimethyl-imidazolidin-4-one ((+)-31)



In an oven-dried, N₂-flushed Schlenk vessel were introduced magnesium turnings (182 mg, 7.50 mmol) and Et₂O (11 mL). 1,2-dibromoethane (390 μL, 4.50 mmol) was slowly added and the reaction mixture was stirred at room temperature until the end of ethylene evolution (2 h). The reaction mixture became biphasic.

In an oven-dried, N₂-flushed Schlenk vessel, a solution of *t*-BuLi in heptane (2.05 mL, 2.25 mmol) was slowly added to anisole (740 μL, 6.75 mmol) in THF (1 mL) at 0 °C. The reaction mixture was kept at this temperature for 2.5h, after which time the *ortho*-lithiation was complete (as checked by GC analysis of reaction aliquots).

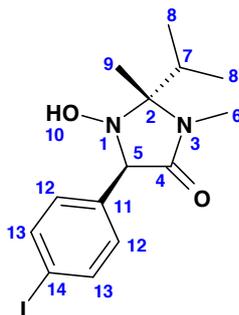
This solution was added in two portions to the previously prepared pre-cooled solution of MgBr₂ (4.50 mmol) in Et₂O (11 mL) at 0 °C. After stirring for 15 min, a solution of nitron (*S*)-13 (255 mg, 1.50 mmol) in THF (3 mL) was added. 5 minutes after the end of the addition, a saturated aqueous solution of NH₄Cl (2 mL) was added, followed by ethyl acetate (10 mL) and water (2 mL). The aqueous layer was separated and extracted with ethyl acetate (15 mL). The gathered organic layers were washed with brine (10 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and the solvents were removed under reduced pressure. The crude material (1.09 g, theoretical: 418 mg) was purified by flash chromatography (silica gel, cyclohexane/ethyl acetate - 60:40 to 50:50) to yield the hydroxylamine (+)-31 as a white solid (300 mg, 1.08 mmol, 72%).

mp: 159.8-159.9 °C. **[α]_D²⁵** +61.73 (*c* 1.04, acetone). **R_f** 0.55 (ethyl acetate). **IR (ATR):** 3391 (O-H), 3018 (aromatic C-H), 2968, 2892 and 2838 (aliphatic C-H), 1666 (C=O), 1496, 1248, 1021, 752 (aromatic C-H). **δ_H (400 MHz; CDCl₃)** 7.30-7.25 (2H, m, CH-(14-16)), 6.93 (1H, t, *J* = 7.0 Hz, CH-15), 6.87 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, CH-13), 5.15 (1H, s, CH-5), 3.78 (3H, s, CH₃-17), 2.83 (3H, s, CH₃-6), 2.19 (1H, qq, *J* = 6.8, 7.2 Hz, CH-7), 1.04 (3H, s, CH₃-9), 1.03 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CH₃-8), 0.99 (3H, d, *J* = 7.2 Hz, CH₃-8'). **δ_C (100 MHz; CDCl₃)** 170.2 (C-4), 158.6 (C-12), 132.1 and 129.7 (CH-(14-16)), 124.2 (C-11), 120.6 (CH-15), 111.1 (CH-13), 86.0 (C-2), 66.5 (CH-5), 55.7 (CH₃-17), 34.9 (CH-7),

27.2 (CH₃-6), 20.2 (CH₃-9), 18.8 and 18.4 (CH₃-(8-8')). **LRMS (ESI⁺)** *m/z*: 279.2 (100, (M + H)⁺), 301.2 (71, (M + Na)⁺), 579.3 (54, (2M + Na)⁺). **HRMS (ESI⁺)** *m/z*: found, 301.15175 (M + Na); C₁₅H₂₂N₂O₃Na requires 301.15226. **Anal.**: found, C65.05; H8.10; N10.08. C₁₅H₂₂N₂O₃ requires C64.73; H7.97; N10.07%.

IV.3. Synthesis of hydroxylamines (-)-**32a** and (+)-**32b** by nucleophilic addition of Grignard reagents prepared iodine/magnesium exchange

- (**2R,5R**)-1-Hydroxy-5-(4-iodo-phenyl)-2-isopropyl-2,3-dimethyl-imidazolidin-4-one ((-)-**32a**)

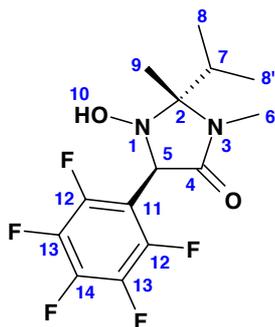


The preparation of (-)-**32a** is typical. The reaction was carried out in an oven-dried, N₂-flushed, 25-mL two-necked flask fitted with an internal thermometer. To a -30 °C (liquid N₂/EtOH bath) pre-cooled solution of 1,4-diiodobenzene (765 mg, 2.32 mmol) in dry THF (3 mL) was added dropwise a commercial solution of isopropylmagnesium chloride - lithium chloride complex in THF (1.01 M, 2.08 mL, 2.10 mmol). The pot temperature raised to -20 °C and was kept at this temperature for 20 min, after which time the I/Mg exchange was complete (as checked by GC analysis of reaction aliquots). After cooling to -30 °C, solid nitron (**R**)-**13** (179 mg, 1.05 mmol) was added in one portion. The reaction mixture was stirred for 15 min at -20 °C and a saturated aqueous solution of NH₄Cl (2 mL) was then added, followed by ethyl acetate (10 mL) and water (2 mL). The aqueous layer was separated and extracted with ethyl acetate (15 mL). The gathered organic layers were washed with brine (15 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and the solvents were removed under reduced pressure. The crude material (631 mg, theoretical: 393 mg) was purified by flash chromatography (silica gel, cyclohexane/ethyl acetate - 80:20 to 70:30) to yield hydroxylamine (-)-**32a** as a white solid (348 mg, 930 μmol, 89%).

mp: 150.9-151.0 °C. **[α]_D²⁵** -104.8 (*c* 1.14, acetone). **R_f** 0.26 (cyclohexane/ethyl acetate - 60:40). **IR (thin film)**: 3345 (O-H), 3054 (aromatic C-H), 2976, 2959, 2933 and 2877 (aliphatic C-H), 1682 (C=O), 1483, 1401, 1007, 804 (aromatic C-H). **δ_H (400 MHz; CDCl₃)** 7.69 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, CH-13), 7.14 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, CH-12), 4.77 (1H, s, OH-10), 4.76 (1H, s, CH-5), 2.88 (1H, s, CH₃-6), 2.33 (1H, qq, *J* = 6.8, 7.2 Hz, CH-7),

1.50 (3H, s, CH₃-9), 1.15 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, CH₃-8), 1.12 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, CH₃-8'). δ_C (100 MHz; CDCl₃) 169.0 (C-4), 137.5 (CH-13), 136.7 (C-11), 130.9 (CH-12), 94.0 (C-14), 84.9 (C-2), 70.5 (CH-5), 35.1 (CH-7), 27.1 (CH₃-6), 22.9 (CH₃-9), 18.9 and 18.5 (CH₃-(8-8')). **LRMS (ESI⁺)** m/z : 375.1 (45, (M + H)⁺), 397.1 (79, (M + Na)⁺), 749.0 (3, (2M + H)⁺), 771.1 (100, (2M + Na)⁺). **HRMS (ESI⁺)** m/z : found, 397.03914 (M + Na); C₁₄H₁₉IN₂O₂Na requires 397.03834. **Anal.**: found, C45.05; H5.17; N7.56. C₁₄H₁₉IN₂O₂ requires C44.94; H5.12; N7.49%.

- (2*R*,5*R*)-1-Hydroxy-2-isopropyl-2,3-dimethyl-5-pentafluorophenyl-imidazolidin-4-one
(+)-32b



(+)-32b was prepared as described for (-)-32a using nitrone (**R**)-13 (255 mg, 1.50 mmol), iodopentafluorobenzene (440 μ L, 3.30 mmol) and a solution of isopropylmagnesium chloride - lithium chloride complex in THF (1.01 M, 2.96 mL, 3.00 mmol). The crude material (507 mg, theoretical: 507 mg) was purified by flash chromatography (silica gel, cyclohexane/ethyl acetate - 80:20 to 70:30) to yield hydroxylamine (+)-32b as a white solid (394 mg, 1.16 mmol, 78%).

mp: 177.7-178.2 °C. $[\alpha]_D^{25} +14.8$ (c 0.94, acetone). R_f 0.22 (cyclohexane/ethyl acetate - 70:30). **IR (thin film)**: 3331 (O-H), 2976, 2985, 2938 and 2881 (aliphatic C-H), 1693 (C=O), 1003. δ_H (400 MHz; CDCl₃) 5.21 (1H, s, CH-5), 4.86 (1H, s, OH-10), 2.92 (3H, s, CH₃-6), 2.28 (1H, hept, $J = 7.2$ Hz, CH-7), 1.49 (3H, s, CH₃-9), 1.15 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, CH₃-8), 1.10 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, CH₃-8'). δ_C (100 MHz; CDCl₃) 167.1 (C-4), 146.4 (d, $J = 190$ Hz, CH-12), 141.5 (d, $J = 190$ Hz, CH-14), 137.6 (d, $J = 187$ Hz, CH-13), 111.2 (C-11), 86.3 (C-2), 62.0 (CH-5), 35.3 (CH-7), 27.1 (CH₃-6), 22.2 (CH₃-9), 18.4 and 18.2 (CH₃-(8-8')). δ_F (282 MHz; CDCl₃) -(140.1-141.7) (br, F-12), -133.7 (tt, $^4J = 2.3$ Hz, $^3J = 21.4$ Hz, F-14), -162.4 (td, $^5J = 8.1$ Hz, $^3J = 21.4$ Hz, F-13). **LRMS (ESI⁺)** m/z : 339.1 (34, (M + H)⁺), 361.1 (100, (M + Na)⁺), 699.2 (20, (2M + Na)⁺). **HRMS (ESI⁺)** m/z : found, 361.09507 (M + Na); C₁₄H₁₅F₅N₂O₂Na requires 361.09459.

IV.4. Transformation of hydroxylamines into arylglycines (pathway B)

- Preparation of (R)-Amino-biphenyl-4-yl-acetic acid hydrochloride ((D)-35.HCl)

The preparation of (D)-35.HCl is typical. In a 10-mL microwave vial were introduced hydroxylamine (-)-30a (306 mg, 943 μmol), a 12N aqueous solution of hydrochloric acid (393 μL) and ethanol (1.0 mL). The reaction mixture was heated for 5 min at 130 °C (Figure 49).

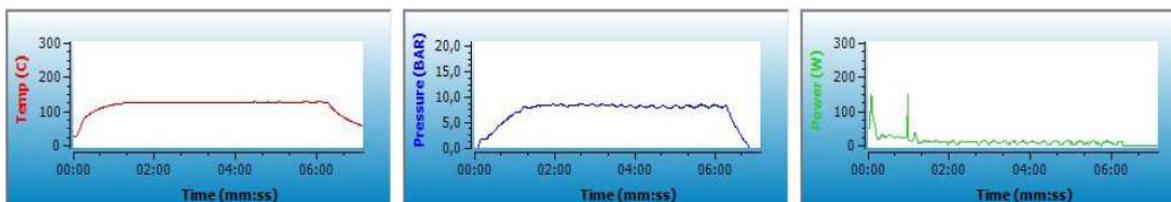


Figure 49: Graphs of the microwave irradiation of (-)-30a

After concentration under reduced pressure, the resulting crude hydrochloride salt of the *N*-hydroxy-amino-amide was taken up in methanol (3 mL) and Pd/C 10% (207 mg) was added.* The reaction mixture was stirred under H₂ at atmospheric pressure and room temperature for 16 h, then filtered through Celite and concentrated. In a 10-mL microwave vial were introduced the resulting crude hydrochloride salt of the amino-amide and a 6N aqueous solution of hydrochloric acid (1 mL). The reaction mixture was heated under microwave irradiation for 20 min at 150 °C (Figure 50).

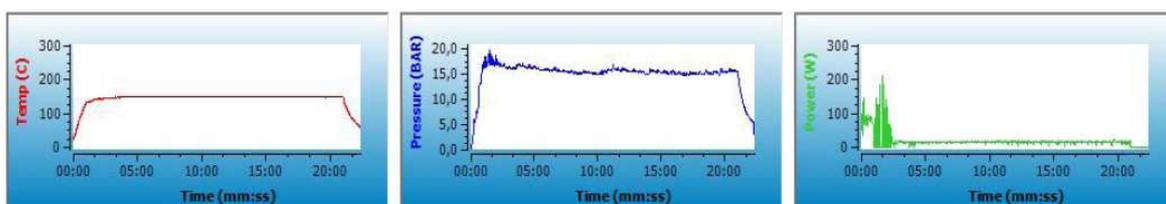
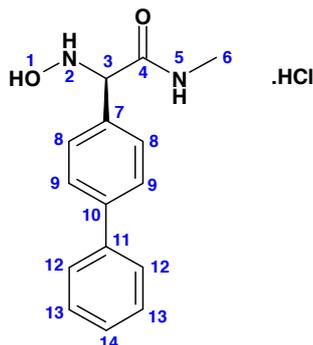


Figure 50: Graphs of the microwave irradiation of hydrochloride salt of the intermediate amino-amide

The hydrochloride salt of amino-acid (D)-35.HCl precipitated on cooling and, after filtration, was obtained as a white solid (199 mg, 754 μmol , 80 % starting from hydroxylamine (-)-30a).

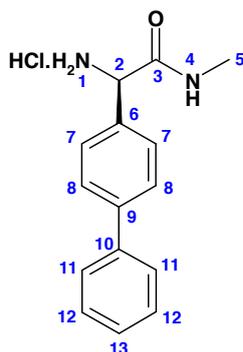
* Adding 1.6 eq. of a 12N aqueous solution of HCl improved the enantiomeric purity of the intermediate amino-amide. See results for the parent amino-amide of (D)-phenylglycine ((D)-38c).

➤ **(R)-2-Biphenyl-4-yl-2-hydroxyamino-N-methyl-acetamide hydrochloride**

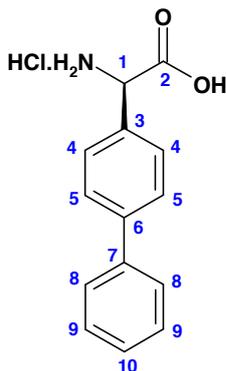


δ_{H} (400 MHz; CD_3OD) 7.60-7.58 (4H, m, CH_{ar}), 7.47-7.40 (4H, m, CH_{ar}), 7.33 (1H, tt, $^4J = 1.2$, $^3J = 7.2$ Hz, CH-14), 4.53 (1H, s, CH-3), 2.82 (3H, s, CH_3 -6). δ_{C} (100 MHz; CD_3OD) 174.8 (C-4), 142.7 and 141.8 (C-(10-11)), 136.2 (C-7), 129.9, 129.6, 128.2 and 127.9 (CH-(8-9-12-13)), 128.5 (CH-14), 71.7 (CH-3), 26.2 (CH_3 -6). LRMS (ESI⁺) m/z : 239.1 (36, (M + H - H₂O)⁺), 257.1 (54, (M + H)⁺), 279.1 (100, (M + Na)⁺), 513.1 (31, (2M + H)⁺), 535.1 (54, (2M + Na)⁺).

➤ **(R)-2-Amino-2-biphenyl-4-yl-N-methyl-acetamide hydrochloride**



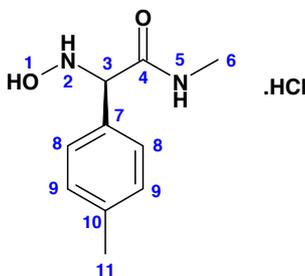
δ_{H} (400 MHz; CDCl_3) 7.57-7.53 (4H, m, CH_{ar}), 7.47-7.41 (4H, m, CH_{ar}), 7.34 (1H, t, $J = 7.2$ Hz CH-13), 7.10 (1H, br s, NH-4), 4.57 (1H, s, CH-2), 2.84 (3H, d, $J = 5.2$ Hz, CH_3 -5), 1.83 (2H, br s, NH_2 -1). δ_{C} (100 MHz; CDCl_3) 172.6 (C-3), 139.9, 139.7 and 139.1 (C-(6-9-10)), 127.8, 126.6, 126.3 and 126.1 (CH-7-8-11-12), 126.4 (CH-13), 58.6 (CH-2), 25.1 (CH_3 -5). LRMS (ESI⁺) m/z : 224.0 (100), 241.0 (99, (M + H)⁺), 263.0 (12, (M + Na)⁺), 481.1 (21, (2M + H)⁺), 503.1 (9, (2M + Na)⁺).

➤ **(R)-Amino-biphenyl-4-yl-acetic acid hydrochloride ((D)-35.HCl)**

mp: 215.1-215.2 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -105.8 (*c* 0.38, 0.21 M TFA in MeOH). R_f 0.68 (ethanol/water/acetic acid - 50:25:25). **IR (KBr pellet):** 3445 and 3000 (N-H and O-H), 1741 (C=O), 1483, 1208, 1181, 756 and 693 (aromatic C-H). δ_{H} (**400 MHz; 0.21 M TFA in CD₃OD**) 7.74 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, CH-5), 7.64 (2H, d, *J* = 7.2 Hz, CH-8), 7.58 (2H, d, *J* = 8.2 Hz, 4), 7.46 (2H, t, *J* = 7.2 Hz, CH-9), 7.37 (1H, t, *J* = 7.2 Hz), 5.13 (1H, s, CH-1). δ_{C} (**100 MHz; 0.21 M TFA in CD₃OD**) 170.7 (C-2), 144.2 (C-6), 141.2 (C-7), 132.7 (C-3), 130.0, 129.7, 129.0, 128.9 and 128.1 (CH-(4-5-8-9-10)), 57.4 (CH-1). **LRMS (ESI⁺)** *m/z*: 210.9 (100, (M + H - NH₃)⁺), 228.0 (19, (M + H)⁺). **HRMS (ESI⁺)** *m/z*: found, 228.10201 (M + H); C₁₄H₁₄NO₂⁺ requires 228.10191.

- **Preparation of (R)-Amino-p-tolyl-acetic acid ((D)-38b)**

(D)-38b was prepared as described for **(D)-35.HCl** starting from hydroxylamine (-)-**30b** (293 mg, 1.19 mmol). After concentration of the reaction mixture, the crude hydrochloride salt of amino-acid was adsorbed onto a DOWEX 50W-X8 ion-exchange column. After washing with H₂O and then ethanol until neutrality, elution with a 1N aqueous solution of NH₄OH and concentration under vacuum gave the free amino-acid **(D)-38b** as a white solid (95 mg, 575 μmol, 65 % starting from hydroxylamine (-)-**30b**).

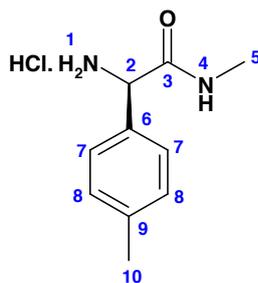
➤ **(R)-2-Hydroxyamino-N-methyl-2-p-tolyl-acetamide hydrochloride**

δ_{H} (**400 MHz; CD₃OD**) 7.44 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, CH-8), 7.30 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, CH-9), 5.00 (1H, s, CH-3), 2.77 (3H, s, CH₃-6), 2.37 (3H, s, CH₃-11). δ_{C} (**100 MHz; CD₃OD**) 167.9 (C-4), 142.3 (C-10), 131.2 and 130.2 (CH-(8-9)), 127.7 (C-7), 68.9 (CH-3),

26.4 (CH₃-6), 21.3 (CH₃-11). **LRMS (ESI⁺)** *m/z*: 177.0 (84, (M + H - H₂O)⁺), 195.0 (43, (M + H)⁺), 217.0 (100, (M + Na)⁺), 411.1 (18, (2M + Na)⁺).

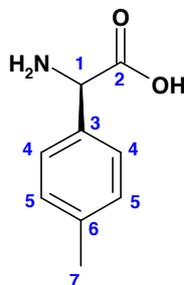
The enantiomeric purity of the free *N*-hydroxy-amino-amide ($\geq 99\%$) was determined by chiral HPLC on a Daicel Chiralpak AD-RH column, 4.6 x 100 mm, eluent acetonitrile/water 15/85, 0.5 mL/min, retention time for the (*S*)-enantiomer 8.79 min and for the (*R*)-enantiomer 7.34 min.

➤ **(*R*)-2-Amino-*N*-methyl-2-*p*-tolyl-acetamide hydrochloride**



δ_{H} (400 MHz; CD₃OD) 7.39 (2H, d, *J* = 7.6 Hz, CH-7), 7.28 (2H, d, *J* = 7.6 Hz, CH-9), 5.13 (1H, s, CH-2), 2.74 (3H, s, CH₃-5), 2.36 (3H, s, CH₃-10). δ_{C} (100 MHz; CD₃OD) 169.5 (C-3), 141.4 (C-9), 131.6 (C-6), 131.0 and 129.1 (CH-(7-8)), 57.6 (CH-3), 26.5 (CH₃-5), 21.2 (CH₃-10). **LRMS (ESI⁺)** *m/z*: 162.0 (100, (M + H - NH₃)⁺), 179.0 (94, (M + H)⁺), 201.0 (60, (M + Na)⁺), 357.2 (3, (2M + H)⁺), 379.1 (19, (2M + Na)⁺).

➤ **(*R*)-Amino-*p*-tolyl-acetic acid ((D)-38b)**



mp: 217.0-217.1 °C (litt.²⁴⁸: 234 °C). $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -56.0 (*c* 1.00, 1 N aq. HCl) (Litt.:²⁴⁹ $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ +151.0 (*c* 1.00, 1 N aq. HCl) for the (*S*)-enantiomer). $[\alpha]^{25}$ (546 nm) -43.77 (*c* 1.06, 1 N aq. NaOH) **IR (ATR)**: 2910 and 2661 (N-H and O-H), 1582 (C=O), 1514, 1358, 733 (aromatic C-H). δ_{H} (400 MHz; 1 N LiOD in D₂O) 7.24 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, CH-4), 7.20 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, CH-5), 4.28 (1H, s, CH-1), 2.29 (3H, s, CH₃-7). δ_{C} (100 MHz; 1 N LiOD in D₂O) 181.3 (C-2), 139.2 (C-3), 137.6 (C-6), 129.3 (CH-5), 126.8 (CH-4), 60.2 (CH-1), 20.1 (CH₃-7). **LRMS (ESI⁺)** *m/z*: 149.0 (100, (M + H - NH₃)⁺), 166.0 (35, (M + H)⁺). **HRMS (ESI⁺)** *m/z*: found, 166.08626 (M + H); C₉H₁₂NO₂ requires 166.08626.

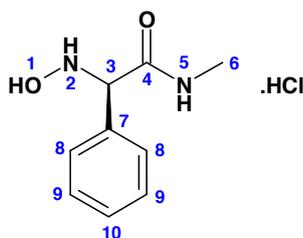
²⁴⁸ Smith, G. G. and Sivakua, T. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 627-634.

²⁴⁹ Hassan, N. A., Bayer, E., Jochims, J. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 3747-3758.

- Preparation of (R)-Amino-phenyl-acetic acid ((D)-phenylglycine) ((D)-38c)

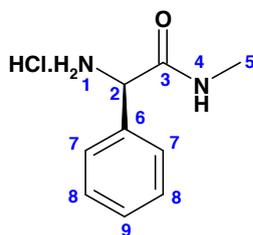
(D)-38c was prepared as described for (D)-35.HCl starting from hydroxylamine (-)-30c (293 mg, 1.19 mmol). After purification on DOWEX 50W-X8 as described for (D)-38b, the free amino-acid (D)-38c was obtained as a white solid (181 mg, 1.19 mmol, quantitative yield starting from hydroxylamine (-)-30c).

➤ **(R)-2-Hydroxyamino-N-methyl-2-phenyl-acetamide hydrochloride**



δ_{H} (400 MHz; CD_3OD) 7.58-7.56 (2H, m, CH_{ar}), 7.50-7.48 (3H, m, CH_{ar}), 5.05 (1H, s, CH-3), 2.77 (3H, s, CH_3 -6). δ_{C} (100 MHz; CD_3OD) (C-4), 131.5 (CH-10), 130.5 (C-7), 130.3 and 130.1 (CH-(8-9)), 58.48 (CH-3), 26.5 (CH_3 -6). LRMS (ESI^+) m/z : 148.0 (71), 163.0 (97, $\text{M} + \text{H} - \text{H}_2\text{O}^+$), 181.0 (100, $(\text{M} + \text{H})^+$), 203.0 (51, $(\text{M} + \text{Na})^+$).

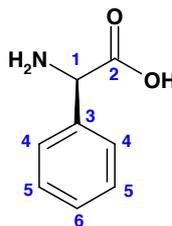
➤ **(R)-2-Amino-N-methyl-2-phenyl-acetamide hydrochloride***



δ_{H} (400 MHz; CD_3OD) 7.51-7.46 (5H, m, CH-(7-8-9)), 4.92 (1H, s, CH-2), 2.76 and 2.75 (3H, s, CH_3 -5). δ_{C} (100 MHz; CD_3OD) 169.3 (C-3), 134.5 (C-6), 130.9 (CH-9), 130.3 and 129.1 (CH-(7-8)), 57.8 and 57.6 (CH-2), 26.6 and 26.5 (CH_3 -5). LRMS (ESI^+) m/z : 148.0 (36, $(\text{M} + \text{H} - \text{NH}_3)^+$), 165.1 (100, $(\text{M} + \text{H})^+$), 187.0 (42, $(\text{M} + \text{Na})^+$), 351.2 (9, $(2\text{M} + \text{Na})^+$).

The enantiomeric purity of the free amino-amide (84%) was determined by ^1H NMR analysis (CDCl_3 , 400 MHz) with (*S*)-(+)-*O*-acetylmandelic acid (0.75 éq.), chemical shift for CH_3 -5 of the (*RS*)-diastereoisomer 2.66 ppm and for the (*SS*)- diastereoisomer 2.61 ppm. A better enantiomeric purity (e.e. > 98%) could be achieved by adding 1.6 eq. of a 12N aqueous solution of HCl during the reduction step.

* The amino-amide hydrochloride showed two rotamers.

➤ **(R)-Amino-phenyl-acetic acid ((D)-phenylglycine) ((D)-38c)**

mp: decomposition. $[\alpha]_D^{25}$ -36.8 (*c* 0.46, 1 N aq. HCl) ($[\alpha]_D^{25}$ -144.47 (*c* 0.47, 1 N aq. HCl) measured on a commercial sample). $[\alpha]^{25}$ (436 nm) -53.15 (*c* 2.22, 1 N aq. NaOH). **IR (ATR):** 3114 (aromatic C-H) 2980 and 2800 (N-H and O-H), 1606 (C=O), 1577, 1495, 1391, 688 (aromatic C-H). δ_H (400 MHz; 1 N LiOD in D₂O) 7.39-7.29 (5H, m, CH-(4-5-6)), 4.32 (1H, s, CH-1). δ_C (100 MHz; 1 N LiOD in D₂O) 178.9 (C-2), 139.8 (C-3), 129.0 and 127.2 (CH-(4-5)), 128.1 (CH-6), 60.0 (CH-1). **LRMS (ESI⁺)** *m/z*: 135.0 (63, (M + H - NH₃)⁺), 152.0 (100, (M + H)⁺). **HRMS (ESI⁺)** *m/z*: found, 152.07048 (M + H); C₈H₁₀NO₂ requires 152.07061.

The enantiomeric purity of the amino-acid (61%) was determined on the corresponding methyl ester¹⁹³ by ¹H NMR analysis (CDCl₃, 400 MHz) with (*S*)-(+)-*O*-acetylmandelic acid, chemical shift for CH-1 of the (*RS*)-diastereoisomer 4.96 ppm and for the (*SS*)- diastereoisomer 4.93 ppm.

- **Preparation of (R)-Amino-(4-hydroxy-phenyl)-acetic acid ((D)-38d)**

(D)-38d was prepared as described for **(D)-35.HCl** starting from hydroxylamine (-)-**30d** (223 mg, 801 μmol). The crude hydrochloride salt of the intermediate amino-amide was heated with a 6N aqueous solution of hydrochloric acid (1 mL) under microwave irradiation for 50 min at 150 °C (**Figure 51**). After purification on DOWEX 50W-X8 as described for **(D)-38b**, the free amino-acid **(D)-38d** was obtained as a brown solid (75 mg, 447 μmol, 56 % starting from hydroxylamine (-)-**30d**).

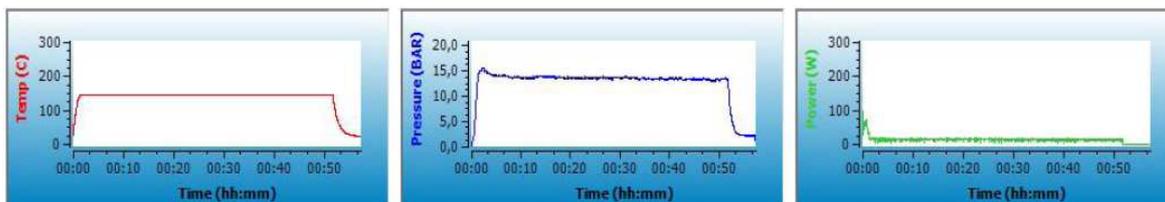
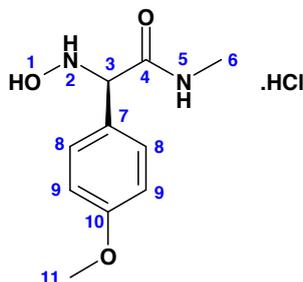


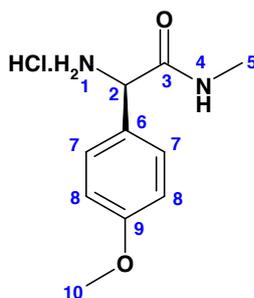
Figure 51: Graphs of the microwave irradiation of the crude hydrochloride salt of the intermediate amino-amide

➤ **(R)-2-Hydroxyamino-2-(4-methoxy-phenyl)-N-methyl-2-phenyl-acetamide hydrochloride**



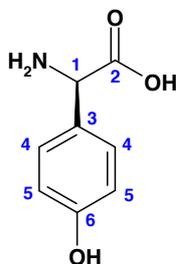
δ_{H} (400 MHz; CD_3OD) 7.47 (2H, d, $J = 9.0$ Hz, CH-8), 7.02 (2H, d, $J = 9.0$ Hz, CH-9), 4.98 (1H, s, CH-3), 3.82 (3H, s, CH_3 -11), 2.77 (3H, d, $J = 5.2$ Hz, CH_3 -6). δ_{C} (100 MHz; CD_3OD) 168.0 (C-4), 162.8 (C-10), 131.8 (CH-8), 122.2 (C-7), 115.6 (CH-9), 68.4 (CH-3), 56.0 (CH_3 -11), 26.3 (CH_3 -6). LRMS (ESI⁺) m/z : 178.0 (100, (M + H - NH_2OH)⁺), 193.0 (29), 211.0 (19, (M + H)⁺), 233.0 (67, (M + Na)⁺), 443.0 (3, (2M+Na)⁺).

➤ **(R)-2-Amino-2-(4-methoxy-phenyl)-N-methyl-acetamide hydrochloride**



δ_{H} (400 MHz; CD_3OD) 7.42 (2H, d, $J = 8.8$ Hz, CH-7), 7.01 (2H, d, $J = 8.8$ Hz, CH-8), 4.86 (1H, s, CH-2), 3.82 (3H, s, CH_3 -10), 2.75 (3H, s, CH_3 -5). δ_{C} (100 MHz; CD_3OD) 169.8 (C-3), 162.2 (C-9), 130.6 (CH-7), 126.4 (C-6), 115.7 (CH-8), 56.0 (CH-10), 26.5 (CH_3 -5). LRMS (ESI⁺) m/z : 178.0 (100, (M + H - NH_3)⁺), 195.0 (37, (M + H)⁺), 217.0 (43, (M + Na)⁺), 389.0 (2, 2M + H)⁺, 411.1 (18, (2M + Na)⁺).

➤ **(R)-Amino-(4-hydroxy-phenyl)-acetic acid ((D)-38d)**

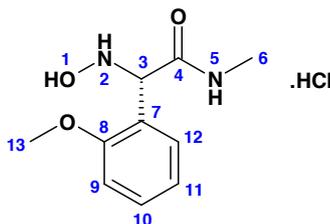


mp: 193.1-193.2 °C (litt.²⁵⁰: 223-225 °C, decomposition). **IR (ATR):** 2980, 2892 and 2660 (N-H and O-H), 1580 (C=O), 1514, 1394, 1245, 811 (aromatic C-H). **δ_{H} (400 MHz; 1 N LiOD in D₂O)** 7.03 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, CH-4), 6.53 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, CH-5), 4.14 (1H, s, CH-1). **δ_{C} (100 MHz; 1 N LiOD in D₂O)** 182.1 (C-2), 165.4 (C-6), 128.1 (CH-4), 128.0 (C-3), 118.7 (C-5), 60.0 (CH-1). **LRMS (ESI⁺) m/z :** 151.0 (100, (M + H - NH₃)⁺), 168.0 (11, (M + H)⁺). **HRMS (ESI⁺) m/z :** found, 168.06555 (M + H); C₈H₁₀NO₃ requires 168.06552.

- Preparation of (S)-Amino-(2-methoxy-phenyl)-acetic acid ((L)-38e)

(L)-38e was prepared as described for (D)-38b starting from hydroxylamine (+)-31 (285 mg, 1.02 mmol). The intermediate crude hydrochloride salt of the amino-amide was heated with a 6N aqueous solution of hydrochloric acid (1 mL) under microwave irradiation for 50 min at 150 °C. After purification on DOWEX 50W-X8 as described for (D)-38b, the free amino-acid (L)-38e was obtained as a dark pink solid (155 mg, 856 μ mol, 84 % starting from hydroxylamine (+)-31).

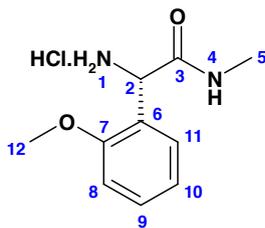
➤ **(S)-2-Hydroxyamino-2-(2-methoxy-phenyl)-N-methyl-acetamide hydrochloride**



δ_{H} (300 MHz; CD₃OD) 7.53-7.47 (1H, m, CH-10), 7.45-7.42 (1H, m, CH-12), 7.15 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, CH-9), 7.05 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, CH-11), 5.37 (1H, s, CH-3), 3.94 (3H, s, CH₃-13), 2.77 (3H, s, CH₃-6). **δ_{C} (75 MHz; CD₃OD)** 167.8 (C-4), 159.0 (C-8), 133.4 and 130.9 (CH-(10-12)), 122.1 (CH-11), 118.2 (C-7), 112.7 (CH-9), 63.9 (CH-3), 56.7 (CH₃-13), 26.5 (CH₃-6). **LRMS (ESI⁺) m/z :** 193.0 (88, (M + H - H₂O)⁺), 211.1 (100, (M + H)⁺), 233.0 (62, (M + Na)⁺), 443.1 (16, (2M + Na)⁺).

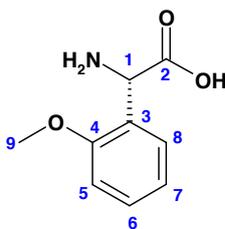
²⁵⁰ Clark, J. C., Phillipps, G. H., Steer, M. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1976**, 475-480.

➤ (S)-2-Amino-2-(2-methoxy-phenyl)-N-methyl-acetamide hydrochloride



δ_{H} (300 MHz; CD_3OD) 7.50-7.45 (1H, m, CH-9), 7.40-7.37 (1H, m, CH-11), 7.13 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, CH-8), 7.05 (1H, t, $J = 7.2$ Hz, CH-10), 5.16 (1H, s, CH-2), 3.92 (3H, s, CH_3 -12), 2.75 (3H, s, CH_3 -5). δ_{C} (75 MHz; CD_3OD) 169.4 (C-3), 158.5 (C-7), 132.8 and 130.9 (CH-(9-11)), 121.1 (CH-10), 121.9 (C-6), 112.6 (CH-8), 56.5 (CH_3 -12), 53.7 (CH-2), 26.8 (CH_3 -5). LRMS (ESI^+) m/z : 178.0 (45, (M + H - NH_3)⁺), 195.1 (100, (M + H)⁺), 217.1 (52, (M + Na)⁺), 411.1 (32, (2M + Na)⁺).

➤ (S)-Amino-(2-methoxy-phenyl)-acetic acid ((L)-38e)

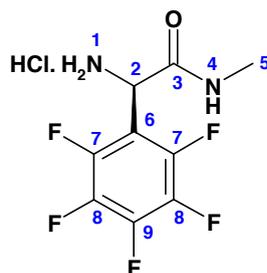


mp: 140.4-146.6 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +5.8$ (c 0.19, 0.21 M TFA in MeOH). IR (ATR): 3120, 3041 (N-H and O-H), 2838 (aliphatic C-H), 1590 (C=O), 1494, 1392, 1267, 748 (aromatic C-H). δ_{H} (400 MHz; 1 N LiOD in D_2O) 7.34 (1H, t, $J = 7.6$ Hz, CH-6), 7.27 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, CH-8), 7.05-7.00 (2H, m, CH-(5-7)), 4.40 (1H, s, CH-1), 3.82 (3H, s, CH_3 -9). δ_{C} (100 MHz; 1 N LiOD in D_2O) 181.7 (C-2), 160.0 (C-4), 130.5 and 129.3 (CH-(6-8)), 120.9 (CH-7), 111.7 (CH-5), 56.9 (CH_3 -9), 55.4 (CH-1). LRMS (ESI^+) m/z : 165.0 (100, (M + H - NH_3)⁺), 182.0 (55, (M + H)⁺), 204.0 (8, (M + Na)⁺). HRMS (ESI^+) m/z : found, 182.08121 (M + H); $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NO}_3$ requires 182.08117.

- Preparation of (R)-Amino-pentafluorophenyl-acetic acid ((D)-38f)

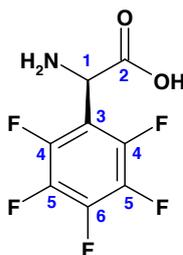
(D)-38f was prepared as described for (D)-38b starting from hydroxylamine (-)-32b (294 mg, 869 μmol). After purification on DOWEX 50W-X8 as described for (D)-38b, the free amino-acid (D)-38f was obtained as a white solid (35 mg, 145 μmol , 17 % starting from hydroxylamine (-)-32b).

➤ **(R)-2-Amino-N-methyl-2-pentafluorophenyl-acetamide hydrochloride***



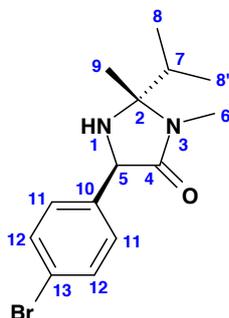
δ_{H} (400 MHz; MeOD) 5.41 (1H, s, CH-2), 2.84 (3H, s, CH₃-5). δ_{C} (100 MHz; MeOD) 173.6 (C-2), 146.4 (d, $J = 253$ Hz, C-7), 142.2 (d, $J = 248$ Hz, C-9), 138.6 (d, $J = 196$ Hz, C-8), 115.8 (t, $J = 11$ Hz, C-6), 65.0 and 64.9 (CH-2), 26.5 and 26.3 (CH₃-5). δ_{F} (282 MHz; MeOD) Minor rotamer: -(140.7–141.0) (m, F-7), -152.8 (t, $J = 19.7$ Hz, F-9), -(163.1–163.3) (m, F-8). Major rotamer: -(145.0–145.1) (m, F-7), -158.0 (t, $J = 19.7$ Hz, F-9), -(165.3–165.5) (m, F-8). LRMS (ESI⁺) m/z : 278.0 (100, (M + Na)⁺).

➤ **(R)-Amino-pentafluorophenyl-acetic acid ((D)-38f)**



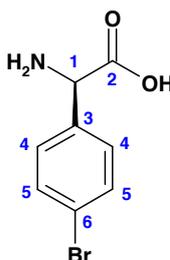
mp: decomposition. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ (436 nm) -144.7 (c 0.21, 0.21 M TFA in MeOH). IR (ATR): 3110, 3009 and 2804 (N-H and O-H), 1755 (C=O), 1394 (C-F). δ_{H} (400 MHz; 1 N LiOD in D₂O) 5.11 (1H, s, CH-1). δ_{C} (100 MHz; 1 N LiOD in D₂O) 178.2 (C-2), 144.8 (d, $J = 242$ Hz, C-4), 140.4 (d, $J = 248$ Hz, C-6), 137.5 (d, $J = 244$ Hz, C-5), 116.0 (C-3), 49.5 (CH-1). δ_{F} (282 MHz; 1 N LiOD in D₂O) -144.7 (dd, $^4J = 7.3$, $^3J = 22.0$ Hz, F-4), -156.5 (t, $J = 20.3$ Hz, F-6), -162.8 (td, $^5J = 7.3$, $^3J = 22.0$ Hz, F-5). LRMS (ESI⁺) m/z : 242.0 (100, (M + H)⁺). HRMS (ESI⁺) m/z : found, 242.02376 (M + H); C₈H₅NO₂F₅ requires 242.02350.

* The aminoamide showed two rotamers (56:44 mixture, based on the ¹⁹F NMR spectrum).

IV.5. Transformation of hydroxylamine (-)-**30e** into arylglycine (D)-**38a** (pathway A)- (2*S*,5*R*)-5-(4-Bromo-phenyl)-2-isopropyl-2,3-dimethyl-imidazolidin-4-one

In a 25-mL flask fitted with a reflux condenser, hydroxylamine (-)-**30e** (160 mg, 489 μmol) was suspended in a 50% aqueous solution of acetic acid (1 mL) at 65 °C. Zinc dust (799 mg, 12.22 mmol) was introduced into the hot solution while stirring thoroughly. The reaction, monitored by TLC, was complete within 1 h. The excess zinc was filtered off, rinsed with acetic acid, water and ethanol. The filtrate was concentrated under reduced pressure and taken up in ethyl acetate (15 mL). A saturated aqueous solution of NaHCO_3 (10 mL) was added, followed by sodium hydroxide (pellets, 150 mg). After decantation, the aqueous layer was extracted three times with ethyl acetate (15 mL). The gathered organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, concentrated and evaporated to dryness under reduced pressure to yield the corresponding amine as a colourless oil (113 mg, 363 μmol , 74%).

δ_{H} (400 MHz; CDCl_3) 7.48 (2H, d, $J = 6.8$ Hz, CH-12), 7.32 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, CH-11), 4.60 (CH-5), 2.82 (3H, s, CH_3 -6), 2.02 (1H, qq, $J = 6.8, 7.2$ Hz, CH-7), 1.46 (3H, s, CH_3 -9), 1.03 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, CH_3 -8), 0.87 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, CH_3 -8'). δ_{C} (100 MHz; CDCl_3) 171.7 (C-4), 139.1 (C-10), 131.8 and 129.2 (CH-(11-12)), 122.0 (C-13), 80.4 (C-2), 63.0 (CH-5), 35.3 (CH-7), 26.7 (CH_3 -9), 26.0 (CH_3 -6), 16.9 and 16.4 (CH_3 -(8-8')). LRMS (ESI⁺) m/z : 233.1 (37), 311.1 (100, (M + H)⁺), 313.1 (93, (M + H)⁺), 333.1 (8, (M + Na)⁺), 335.1 (8, (M + Na)⁺), 645.1 (3, (2M + Na)⁺).

- (R)-Amino-(4-bromo-phenyl)-acetic acid ((D)-**38a**)

In a 10-mL microwave vial were introduced the crude amine (113 mg, 363 μmol) and a 6N aqueous solution of hydrochloric acid (1 mL). The reaction mixture was heated (microwaves irradiation) for 20 min at 150 °C (**Figure 52**).

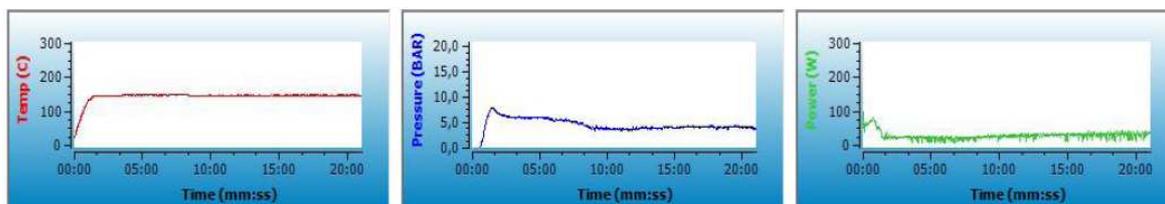


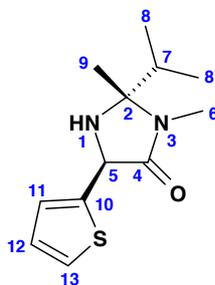
Figure 52: Graphs of the microwave irradiation of the crude amine

The solvent was removed under vacuum and after purification on DOWEX 50W-X8 as described for **(D)-38b**, the free aminoacid **(D)-38a** was obtained as a white solid (59 mg, 256 μmol , 52 % starting from hydroxylamine (-)-**30e**).

mp: 215.8-215.9 °C. $[\alpha]_D^{25}$ -25.9 (*c* 0.94, 1 N aq. NaOH). **IR (ATR):** 2896 and 2659 (N-H and O-H), 1581 (C=O), 1514, 1354, 1010, 763 (aromatic C-H). δ_H (**400 MHz; 1 N LiOD in D₂O**) 7.52 (2H, d, *J* = 8.6 Hz, CH-5), 7.26 (2H, d, *J* = 8.6 Hz, CH-4), 4.30 (1H, s, CH-1). δ_C (**100 MHz; 1 N LiOD in D₂O**) 180.6 (C-2), 141.3 (C-3), 131.6 (CH-5), 128.7 (CH-4), 120.6 (C-6), 60.0 (CH-1). **LRMS (ESI⁺) *m/z*:** 212.9 (42, (M + H - NH₃)⁺), 214.9 (42, (M + H - NH₃)⁺), 229.9 (92, (M + H)⁺), 231.9 (100, (M + H)⁺). **HRMS (ESI⁺) *m/z*:** found, 229.98139 and 231.97925 (M + H); C₈H₉NO₂Br requires 229.98112 and 231.97913.

IV.6. Transformation of hydroxylamine (-)-**32f** into amino-amide hydrochloride **41·HCl**

- (2*S*,5*R*)-2-isopropyl-2,3-dimethyl-5-thiophen-2-yl-imidazolidin-4-one (**39**)

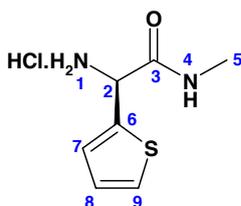


In a 25-mL flask fitted with a reflux condenser, hydroxylamine (-)-**32g** (201 mg, 790 μmol) was suspended in glacial acetic acid (1 mL) at 65°C. Zinc dust (1.29 g, 19.76 mmol) was introduced into the hot solution while stirring thoroughly. The reaction, monitored by TLC was complete within 3 h. The excess zinc was then filtered off, rinsed

with acetic acid, water and ethanol. The filtrate was concentrated under reduced pressure and taken up in ethyl acetate (15 mL). A saturated aqueous solution of NaHCO₃ (10 mL) was added, followed by sodium hydroxide (pellets, 150 mg). After decantation, the aqueous layer was extracted three times with ethyl acetate (15 mL). The gathered organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, concentrated and evaporated to dryness under reduced pressure to yield amine **39** as an orange oil (128 mg, 537 μmol, 68%).

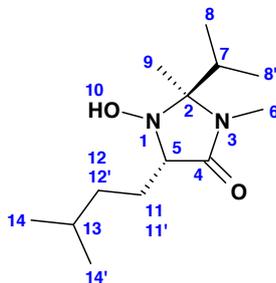
δ_{H} (300 MHz; CDCl₃) 7.23 (1H, dd, $J = 1.2, 5.1$ Hz, CH-13), 7.12 (1H, dd, $J = 1.2, 3.6$ Hz, CH-11), 7.98 (1H, dd, $J = 3.6, 5.1$ Hz, CH-12), 4.88 (1H, s, CH-5), 2.82 (1H, s, CH₃-6), 1.99 (1H, qq, $J = 8.8, 9.2$ Hz, CH-7), 1.49 (3H, s, CH₃-9), 1.02 (3H, d, $J = 8.8$ Hz, CH₃-8), 0.85 (3H, d, $J = 9.2$ Hz, CH₃-8'). δ_{C} (100 MHz; CDCl₃) 170.9 (C-4), 143.9 (C-10), 127.0 (CH-12), 125.1 (CH-11), 124.8 (CH-13), 80.3 (C-2), 59.3 (CH-5), 35.0 (CH-7), 26.2 (CH₃-9), 25.5 (CH₃-6), 16.6 and 16.2 (CH₃-(8-8')). LRMS (ESI⁺) m/z : 239.1 (100, (M + H)⁺), 261.1 (29, (M + Na)⁺), 477.1 (6, 2M + H)⁺, 499.2 (25, (2M + Na)⁺).

- (*R*)-2-Amino-*N*-methyl-2-thiophen-2-yl-acetamide hydrochloride (**41·HCl**)



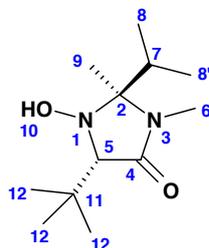
The crude amine **39** (51 mg, 214 μmol) was dissolved in a 10% aqueous solution of hydrochloric acid (2.3 mL) and EtOH (1.7 mL) and was stirred at reflux for 5 h. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure to give the hydrochloride salt of amino-amide **41·HCl** as a yellow foam (44 mg, 214 μmol, 68% starting from hydroxylamine (-)-**32g**).

δ_{H} (400 MHz; CD₃OD) 7.58 (1H, d, $J = 5.2$ Hz, CH-9), 7.31 (1H, d, $J = 3.4$ Hz, CH-7), 7.10 (1H, dd, $J = 3.4, 5.2$ Hz, CH-8), 5.29 (1H, s, CH-2), 2.78 (3H, s, CH₃-5). δ_{C} (100 MHz; CD₃OD) 168.8 (C-3), 135.5 (C-6), 130.8 (CH-7), 129.5 (CH-9), 128.6 (CH-8), 53.2 (CH-2), 26.7 (CH₃-5). LRMS (ESI⁺) m/z : 154.0 (100, (M + H - NH₃)⁺), 171.0 (21, (M + H)⁺), 193.0 (66, (M + Na)⁺), 363.1 (14, (2M + Na)⁺).

IV.7. Synthesis of (L)- α -homoleucine (**44**) and (L)-*tert*-leucine (**45**)**(2*S*,5*S*)-1-Hydroxy-2-isopropyl-2,3-dimethyl-5-(3-methyl-butyl)-imidazolidin-4-one (42)**

42 was prepared as described for (-)-**30a** using nitron (*S*)-**13** (255 mg, 1.50 mmol) and a freshly prepared solution of isopentylmagnesium bromide in Et₂O (0.33 M, 8.00 mL, 2.64 mmol). The crude material (75% conversion) was purified by flash chromatography (silica gel, cyclohexane/ethyl acetate - 70:30) to yield hydroxylamine **42** as a white solid (145 mg, containing 10% of the corresponding dehydrated compound, theoretical: 364 mg).

R_f 0.59 (ethyl acetate). δ_{H} (400 MHz; CDCl₃) 4.82 (1H, br, OH-10), 3.72 (1H, t, *J* = 6.4 Hz, CH-5), 2.80, (3H, s, CH₃-6), 2.11 (1H, qq, *J* = 6.8, 7.2 Hz, CH-7), 1.80-1.71 (2H, m, CH-(11-11')), 1.58-1.51 (1H, m, CH-13), 1.45-1.25 (2H, m, CH-(12-12')), 1.42 (3H, s, CH₃-9), 1.03 (3H, d, *J* = 7.2 Hz, CH₃-8), 0.99 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CH₃-8'), 0.92 (3H, d, *J* = 2.8 Hz, CH₃-14), 0.90 (3H, d, *J* = 2.8 Hz, CH₃-14'). δ_{C} (100 MHz; CDCl₃) 172.2 (C-4), 86.3 (C-2), 66.5 (CH-5), 35.4 (CH₂-12), 35.2 (CH-7), 28.4 (CH-13), 27.1 (CH₃-6), 26.5 (CH₂-11), 22.8 and 22.6 (CH₃-(14-14')), 19.7 (CH₃-9), 18.8 and 18.3 (CH₃-(8-8')). **LRMS (ESI⁺)** *m/z*: 243.2 (100, (M + H)⁺), 265.2 (62, (M + Na)⁺), 485.3 (3, (2M + H)⁺), 507.3 (42, (2M + Na)⁺).

(2*S*,5*S*)-5-*tert*-Butyl-1-hydroxy-2-isopropyl-2,3-dimethyl-imidazolidin-4-one (43)

In an oven-dried, N₂-flushed Schlenk vessel were introduced magnesium turnings (243 mg, 10.00 mmol) and Et₂O (15 mL). 1,2-dibromoethane (520 μ L, 6.00 mmol) was slowly added and the reaction mixture was stirred at room temperature until the end of ethylene evolution (2 h). The reaction mixture became biphasic. After cooling to 0 °C, a solution of *t*-BuLi in heptane (1.1M, 2.73 mL, 3.00 mmol) was added in two portions and

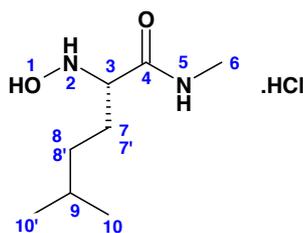
the reaction mixture was stirred for 15 min. The solution of Grignard reagent was taken in a syringe and added in another flask to a pre-cooled solution of (*S*)-MiPNO **13** (340 mg, 2.00 mmol) in THF (5 mL) at 0 °C. 15 minutes after the end of the addition, a saturated aqueous solution of NH₄Cl (2 mL) was added, followed by ethyl acetate (10 mL) and water (2 mL). The aqueous layer was separated and extracted with ethyl acetate (15 mL). The gathered organic layers were washed with brine (10 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered. Removal of the solvents under reduced pressure yielded the crude hydroxylamine **43** as a yellow solid (572 mg (theoretical: 457 mg) containing 30% of the corresponding dehydrated compound, 100% conversion).

R_f 0.68 (ethyl acetate). δ_{H} (400 MHz; CDCl₃) 5.20 (1H, br, OH-10), 3.41 (1H, s, CH-5), 2.75 (3H, s, CH₃-6), 2.25 (1H, qq, *J* = 6.8, 7.2 Hz, CH-7), 1.40 (3H, s, CH₃-9), 1.06 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CH₃-8), 1.02 (3H, d, *J* = 7.2 Hz, CH₃-8'), 1.01 (9H, s, (CH₃)₃-12). δ_{C} (100 MHz; CDCl₃) 170.2 (C-4), 84.0 (C-2), 75.0 (CH-5), 35.2 (CH-7), 34.7 (C-11), 26.5 ((CH₃)₃-12 and CH₃-6), 24.9 (CH₃-9), 18.5 and 18.4 (CH₃-(8-8')). LRMS (ESI⁺) *m/z*: 229.1 (47, (M + H)⁺), 251.1 (100, (M + Na)⁺), 457.1 (3, (2M + H)⁺), 479.3 (53, (2M + Na)⁺).

- Preparation of (*S*)-2-Amino-5-methyl-hexanoic acid ((*L*)- α -homoleucine) (44**)**

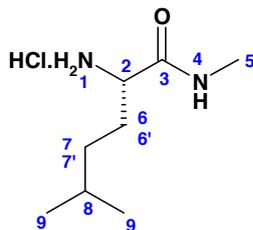
44 was prepared as described for (**D**)-**38b** starting from hydroxylamine **42** (145 mg, contains 10% of the corresponding dehydrated compound). After purification on DOWEX 50W-X8, the free amino-acid **44** was obtained as a white solid (87 mg, 599 μ mol, 40 % starting from nitron (*S*)-**13**).

➤ **(*S*)-2-Hydroxyamino-5-methyl-hexanoic acid methylamide hydrochloride**

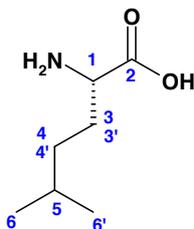


δ_{H} (300 MHz; CD₃OD) 3.96 (1H, dd, *J* = 5.1, 8.4 Hz, CH-3), 2.80 (3H, s, CH₃-6), 1.90-1.80 (2H, m, CH-(7-7')), 1.62-1.54 (1H, m, CH-9), 1.35-1.25 (2H, m, CH-(8-8')), 0.92 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, CH₃-10), 0.90 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, CH₃-10'). δ_{C} (75 MHz; CD₃OD) 168.8 (C-4), 65.8 (CH-3), 34.7 (CH₂-8), 29.0 (CH-9), 26.7 (CH₂-7), 26.2 (CH₃-6), 22.7 and 22.5 (CH₃-(10-10')). LRMS (ESI⁺) *m/z*: 175.1 (100, (M + H)⁺), 197.1 (19, (M + Na)⁺).

➤ (S)-2-Amino-5-methyl-hexanoic acid methylamide hydrochloride



δ_{H} (300 MHz; CD_3OD) 3.77 (1H, br t, $J = 6.2$ Hz, CH-2), 1.88-1.78 (2H, m, CH-(6-6')), 1.63-1.54 (1H, m, CH-8), 1.30-1.22 (2H, m, CH-(7-7')), 0.93 (6H, d, $J = 6.6$ Hz, CH_3 -9). δ_{C} (75 MHz; CD_3OD) 170.7 (C-3), 54.6 (CH-2), 34.7 (CH_2 -7), 30.5 (CH_2 -6), 29.0 (CH-8), 26.4 (CH_3 -5), 22.6 (CH_3 -(9-9')). **LRMS (ESI⁺)** m/z : 159.1 (100, (M + H)⁺), 181.1 (49, (M + Na)⁺), 339.2 (12, (2M + Na)⁺).

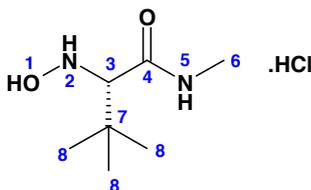
➤ (S)-2-Amino-5-methyl-hexanoic acid ((L)- α -homoleucine) (44)

mp: decomposition. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +5.8$ (c 1.02, 0.21 M TFA in MeOH). **IR (ATR)**: 3115, 3041 (N-H and O-H), 2958 and 2870 (aliphatic C-H), 1591 (C=O), 1502, 1399, 1315. δ_{H} (400 MHz; 1 N LiOD in D_2O) 3.34 (1H, br t, $J = 5.6$ Hz, CH-1), 1.70-1.62 (2H, m, CH-(3-3')), 1.60-1.53 (1H, m, CH-5), 1.25-1.18 (2H, m, CH-(4-4')), 0.90 (3H, d, $J = 1.2$ Hz, CH_3 -6), 0.89 (3H, d, $J = 1.2$ Hz, CH_3 -6'). δ_{C} (100 MHz; 1 N LiOD in D_2O) 182.2 (C-2), 56.0 (CH-1), 34.0 (CH_2 -4), 31.7 (CH_2 -3), 27.3 (CH-5), 21.8 (CH_3 -(6-6')). **LRMS (ESI⁺)** m/z : 100.2 (65, (M + H - NH_3)⁺), 146.1 (100, (M + H)⁺). **HRMS (ESI⁺)** m/z : found (M + H), 146.11703; $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{NO}_2$ requires 146.11756.

- Preparation of (S)-2-Amino-3,3-dimethyl-butyric acid ((L)-tert-leucine) (45)

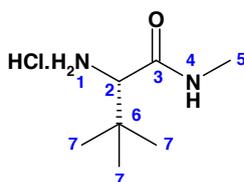
45 was prepared as described for (D)-**38b** starting from crude hydroxylamine **43** (572 mg, containing 30% of the corresponding dehydrated compound). The intermediate crude hydrochloride salt of the amino-amide was heated with 6N aqueous solution of hydrochloric acid (1.5 mL) under microwave irradiation for 100 min at 150 °C, followed by 50 min at 180 °C. After purification on DOWEX 50W-X8, the free amino-acid **45** was obtained as a pale brown solid (151 mg, 1.15 mmol, 58 % starting from nitron (S)-**13**).

➤ (S)-2-Hydroxyamino-3,3,N-trimethyl-butyramide hydrochloride



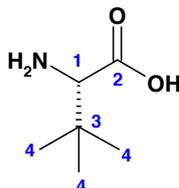
δ_{H} (300 MHz; CD_3OD) 3.72 (1H, s, CH-3), 2.80 (3H, s, CH_3 -6), 1.11 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3$ -8). δ_{C} (75 MHz; CD_3OD) 167.9 (C-4), 74.6 (CH-3), 33.7 (C-7), 27.4 ($(\text{CH}_3)_3$ -8), 26.2 (CH_3 -6). LRMS (ESI⁺) m/z : 161.1 (100, (M + H)⁺), 183.0 (10, (M + Na)⁺).

➤ (S)-2-Amino-3,3,N-trimethyl-butyramide hydrochloride



δ_{H} (300 MHz; CD_3OD) 3.59 (1H, s, CH-2), 2.79 (3H, s, CH_3 -5), 1.08 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3$ -7). δ_{C} (75 MHz; CD_3OD) 174.7 (C-3), 63.0 (CH-2), 34.0 (C-6), 26.7 ($(\text{CH}_3)_3$ -7), 26.2 (CH_3 -5). LRMS (ESI⁺) m/z : 145.1 (100, (M + H)⁺), 167.1 (16, (M + Na)⁺).

➤ (S)-2-Amino-3,3-dimethyl-butyrac acid ((L)-tert-leucine) (45)

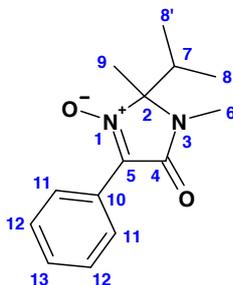


mp: 228.4-228.5 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ +21.7 (c 1.00, AcOH) (Litt.:¹⁹⁴ $[\alpha]_{\text{D}}^{26}$ -30.00 (c 1.00, AcOH) for the (D)-tert-leucine). $[\alpha]^{25}$ (546 nm) +24.90 (c 1.00, AcOH) (Litt.²⁵¹: $[\alpha]^{25}$ (546 nm) -36.00 (c 1.00, AcOH) for the (D)-tert-leucine). IR (ATR): 3034 (N-H and O-H), 2873 (aliphatic C-H), 1592 (C=O), 1389, 1335. δ_{H} (300 MHz; 1 N LiOD in D_2O) 2.96 (1H, s, CH-1), 0.95 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3$ -4). δ_{C} (75 MHz; 1 N LiOD in D_2O) 181.8 (C-2), 65.6 (CH-1), 32.8 (C-3), 26.0 ($(\text{CH}_3)_3$ -4). LRMS (ESI⁺) m/z : 132.1 (100, (M + H)⁺). HRMS (ESI⁺) m/z : found, 132.10164 (M + H); $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{NO}_2$ requires 132.10191.

²⁵¹ Viret, J., Patzelt, H., Collet, A. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5865-5868.

IV.8. Second generation nitrones prepared

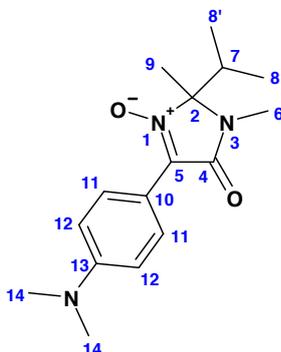
- (*rac*)-2-Isopropyl-2,3-dimethyl-1-oxy-5-phenyl-2,3-dihydro-imidazol-4-one



Hydroxylamine (*rac*)-**30c** (1.35 g, 5.47 mmol) was oxidized by MnO₂ following the procedure used for the preparation of **22a** to give the expected nitrone as a beige solid (1.28 g, 5.20 mmol, 95%).

δ_{H} (400 MHz; CDCl₃) 8.79-8.77 (2H, m, CH-11), 7.48-7.46 (3H, m, CH-(12-13)), 3.09 (3H, s, CH₃-6), 2.44 (1H, qq, $J = 6.8, 7.2$ Hz, CH-7), 1.73 (3H, s, CH₃-9), 1.03 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, CH₃-8), 0.98 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, CH₃-8').

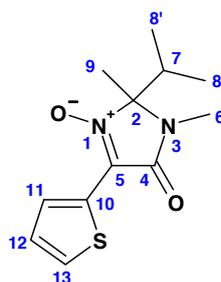
- (*rac*)-5-(4-Dimethylamino-phenyl)-2-isopropyl-2,3-dimethyl-1-oxy-2,3-dihydro-imidazol-4-one



Hydroxylamine (*rac*)-**30f** (100 mg, 343 μ mol) was oxidized by MnO₂ following the procedure used for the preparation of **22a** to give the expected nitrone as a yellow solid (99 mg, 343 μ mol, quantitative yield).

δ_{H} (300 MHz; CDCl₃) 8.83 (2H, d, $J = 9.2$ Hz, CH-11), 6.76 (2H, d, $J = 9.2$ Hz, CH-12), 3.07 (3H, s, CH₃-6), 3.04 (6H, s, CH₃-14), 2.44 (1H, qq, $J = 6.9, 7.2$ Hz, CH-7), 1.70 (3H, s, CH₃-9), 1.02 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, CH₃-8), 0.95 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, CH₃-8').

- (*rac*)-2-Isopropyl-2,3-dimethyl-1-oxy-5-thiophen-2-yl-2,3-dihydro-imidazol-4-one



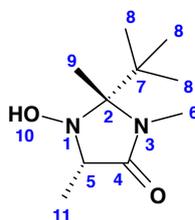
Hydroxylamine (*rac*)-**30g** (110 mg, 432 μmol) was oxidized by MnO_2 following the procedure used for the preparation of **22a** to give the expected nitron as a yellow oil (109 mg, 432 μmol , quantitative yield).

δ_{H} (400 MHz; CDCl_3) 8.52 (1H, d, $J = 4.2$ Hz, CH-13), 7.58 (1H, d, $J = 4.8$ Hz, CH-11), 7.23 (1H, dd, $J = 4.2, 4.8$ Hz, CH-12), 3.10 (3H, s, CH_3 -6), 2.41 (1H, hept, $J = 6.8$ Hz, CH-7), 1.73 (s, 3H, CH_3 -9), 0.99 (6H, d, $J = 6.8$ Hz, CH_3 -(8-8')).

V. Molecules from chapter VI

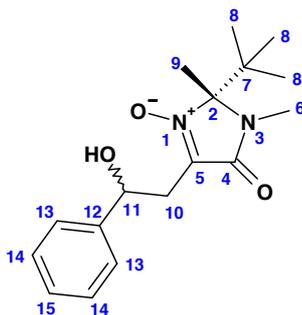
Compounds **3a**, **4a** and **49** were previously described.^{61c}

- (*2R,5S*)-2-*tert*-Butyl-1-hydroxy-2,3,5-trimethyl-imidazolidin-4-one (**47**)



Beige solid. **mp**: 141 °C. **R_f** 0.53 (ethyl acetate). **IR (ATR)**: 3353 (O-H), 2976, 2936, 2876 and 2854 (aliphatic C-H), 1677 (C=O), 1148 (C-N). δ_{H} (400 MHz; CDCl_3) 5.02 (1H, br s, OH-10), 3.53 (1H, q, $J = 6.6$ Hz, CH-5), 2.91 (s, 3H, CH_3 -6), 1.36 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, CH_3 -11), 1.32 (3H, s, CH_3 -9), 1.02 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3$ -8). δ_{C} (100 MHz; CDCl_3) 171.5 (C-4), 87.0 (C-2), 62.2 (CH-5), 38.6 (C-7), 28.3 (CH_3 -6), 25.9 ($(\text{CH}_3)_3$ -8), 15.5 (CH_3 -11), 11.5 (CH_3 -9). **LRMS (DCI) *m/z***: 183.2 (46, $(\text{M} + \text{H} - \text{H}_2\text{O})^+$), 185.3 (35), 201.1 (100, $(\text{M} + \text{H})^+$). **Anal.**: found, C59.86; H10.13; N13.82. $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ requires C59.97; H10.07; N13.99%.

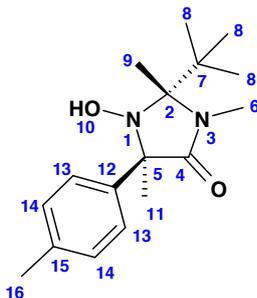
- (*R*)-2-*tert*-Butyl-5-(2-hydroxy-2-phenyl-ethyl)-2,3-dimethyl-1-oxy-2,3-dihydroimidazol-4-one (51)



51 was obtained as a 1:1 mixture of two diastereoisomers.

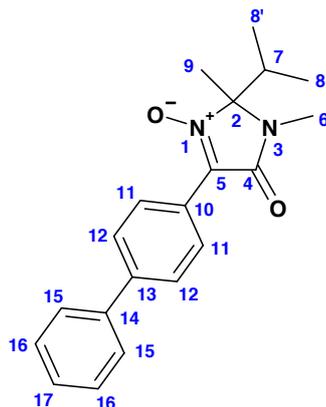
δ_{H} (400 MHz; CDCl_3) 7.36-7.19 (5H, m, CH-(13-14-15)), 5.11-5.07 (1H, m, CH-11), 3.19-3.13 (2H, m, CH_2 -10), 2.97 and 2.96 (3H, s, CH_3 -6), 1.51 and 1.49 (3H, s, CH_3 -9), 0.91 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3$ -8). LRMS (DCI) m/z : 287 (100, $(\text{M} + \text{H} - \text{H}_2\text{O})^+$), 305 (52, $(\text{M} + \text{H})^+$).

- (*2R,5R*)-2-*tert*-Butyl-1-hydroxy-2,3,5-trimethyl-5-*p*-tolyl-imidazolidin-4-one (52)



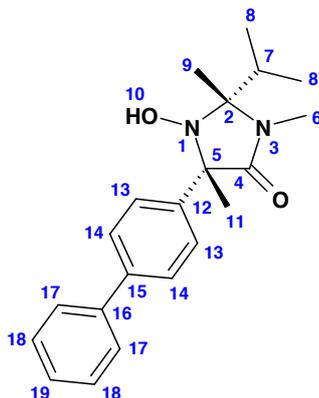
Beige solid. mp: 159 °C. R_f 0.45 (cyclohexane/ethyl acetate - 50:50). IR (ATR): 3336 (O-H), 3022 (aromatic C-H), 2988, 2963, 2922 and 2872 (aromatic C-H), 1670 (C=O). δ_{H} (300 MHz; CDCl_3) 7.28-7.12 (4H, m, CH-(13-14)), 4.44 (1H, br s, OH-10), 3.11 (s, 3H, CH_3 -6), 2.34 (s, 3H, CH_3 -16), 1.72 (s, 3H, CH_3 -11), 1.15 (s, 3H, CH_3 -9), 1.04 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$ -8). δ_{C} (75 MHz; CDCl_3) 172.9 (C-4), 137.5 (C-15), 134.5 (C-12), 128.8 and 128.5 (CH-(13-14)), 87.0 (C-2), 69.4 (C-5), 40.1 (C-8), 28.5 (CH_3 -6), 26.1 ($(\text{CH}_3)_3$ -9), 24.4 (CH_3 -16), 21.0 (CH_3 -11), 13.1 (CH_3 -7). LRMS (DCI) m/z : 275.2 (28), 291.0 (100, $(\text{M} + \text{H})^+$).

- (*rac*)-5-Biphenyl-4-yl-2-isopropyl-2,3-dimethyl-1-oxy-2,3-dihydro-imidazol-4-one
(**53**)



Hydroxylamine (*rac*)-**30a** was prepared as described before for (-)-**30a** using nitron (*rac*)-**13** (2.00 g, 11.75 mmol) and a freshly prepared solution of 4-biphenylmagnesium bromide in THF (0.84 M, 18.2 mL, 15.28 mmol). The crude material was oxidized by MnO₂ following the procedure used for the preparation of **22a**. Purification by column chromatography (silica gel, cyclohexane/ethyl acetate - 70:30) followed by recrystallization from cyclohexane/ethyl acetate (33.0 mL/1.7 mL) gave nitron **53** as white crystals (2.30 g, 7.13 mmol, 61% from nitron (*rac*)-**13**).

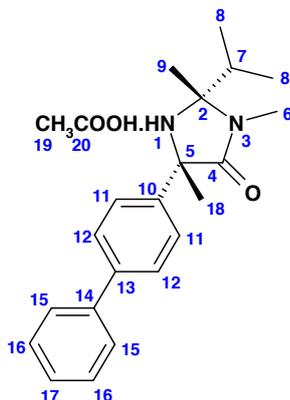
mp: 101.3-102.9 °C. **R_f** 0.62 (ethyl acetate). **IR (thin film):** 3059 and 3033 (aromatic C-H), 2967, 2924 and 2851 (aliphatic C-H), 1702 (C=O), 1557 (C=N), 1440, 771 and 698 (aromatic C-H). **δ_H (400 MHz; CDCl₃)** 8.89 (2H, m, CH-11), 7.73-7.71 (2H, m, CH-12), 7.66-7.64 (2H, m, CH-15), 7.48-7.44 (2H, m, CH-16), 7.37 (1H, tt, ⁴J = 0.3, ³J = 7.6 Hz, CH-17), 3.11 (3H, s, CH₃-6), 2.44 (1H, qq, J = 6.8, 7.2 Hz, CH-7), 1.74 (s, 3H, CH₃-9), 1.04 (3H, d, J = 7.2 Hz, CH₃-8), 0.99 (3H, d, J = 6.8 Hz, CH₃-8'). **δ_C (100 MHz; CDCl₃)** 163.1 (C-4), 143.4 (C-13), 140.4 (C-14), 130.5 (C-5), 128.9, 127.9, 127.2 and 126.8 (CH-(11-12-15-16-17)), 125.0 (C-10), 91.2 (C-2), 35.2 (CH-7), 26.7 (CH₃-6), 21.6 (CH₃-9), 16.4 and 15.7 (CH₃-(8-8')). **LRMS (ESI⁺) m/z:** 323 (100, (M + H)⁺), 345 (94, (M + Na)⁺), 645 (3, (2M + H)⁺), 667 (42, (2M + Na)⁺). **Anal.:** found, C74.56; H6.96; N8.63. C₂₀H₂₂N₂O₂ requires C74.51; H6.88; N8.69%.

- (*rac*)-(2*R**,5*S**)-5-Biphenyl-4-yl-1-hydroxy-2-isopropyl-2,3,5-trimethyl-imidazolidin-4-one (**54**)

In a dry, N₂-flushed, 25-mL two-necked flask fitted with an internal thermometer, nitrone **53** (505 mg, 1.57 mmol) was dissolved in anhydrous THF (5 mL). The reaction mixture was cooled to 0 °C and a solution of methylmagnesium chloride or methylmagnesium bromide in THF (3.0 M, 1.57 mL, 4.67 mmol) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 45 min at 0 °C and a saturated aqueous solution of NH₄Cl (2 mL) was added, followed by ethyl acetate (10 mL). The aqueous layer was separated and extracted with ethyl acetate (15 mL). The gathered organic layers were washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (20 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄ and filtered. Removal of the solvents under reduced pressure yielded **54** as a beige solid (530 mg, 1.57 mmol, quantitative yield).

mp: 189.9-192.5 °C. **R_f** 0.61 (ethyl acetate). **IR (ATR):** 3256 (O-H), 3076 and 3028 (aromatic C-H), 2984, 2971 and 2961 (aliphatic C-H), 1666 (C=O), 1446, 1059, 767 (aromatic C-H). **δ_H (400 MHz; CDCl₃)** 7.72 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, CH-13), 7.58-7.56 (m, 3H, CH-(14-17)), 7.44-7.41 (m, 3H, CH-(17-18)), 7.33 (1H, t, *J* = 7.2 Hz, CH-19), 4.63 (br s, 1H, O-H), 2.83 (3H, s, CH₃-6), 1.94 (1H, qq, *J* = 6.4, 6.8 Hz, CH-7), 1.77 (3H, s, CH₃-11), 1.13 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CH₃-8), 0.87 (3H, d, *J* = 6.4 Hz, CH₃-8'). **δ_C (100 MHz; CDCl₃)** 172.2 (C-4), 142.2 (C-15), 141.1 (C-16), 140.2 (C-12), 128.8, 127.3, 127.1, 127.2 (CH-(13-14-17-18-19)), 84.2 (C-2), 69.3 (C-5), 36.3 (CH-7), 25.8 (CH₃-6), 20.4 (CH₃-11), 18.4 (CH₃-9), 17.9 and 17.1 (CH₃-(8-8')). **LRMS (ESI⁺)** *m/z*: 339 (99, (M + H)⁺), 361 (100, (M + Na)⁺), 677 (35, (2M + H)⁺), 699 (29, (2M + Na)⁺). **HRMS (ESI⁺)** *m/z*: found, 361.18874 (M + Na); C₂₁H₂₆N₂O₂Na requires 361.18865.

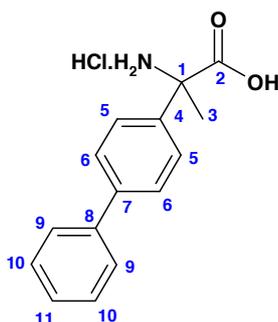
- (*rac*)-(2*S**,5*S**)-5-Biphenyl-4-yl-2-isopropyl-2,3,6-trimethyl-imidazolidin-4-one acetate (**55**·AcOH)



In a 25-mL flask fitted with a reflux condenser, hydroxylamine **54** (135 mg, 399 μ mol) was suspended in acetic acid (2 mL) at 65°C. Zinc dust (782 mg, 11.97 mmol) was introduced into the hot solution while stirring thoroughly. The reaction mixture was stirred for 16 h. The excess zinc was then filtered off, rinsed with acetic acid, water and ethanol. The filtrate was concentrated under reduced pressure and taken up in ethyl acetate (15 mL). A saturated aqueous solution of NaHCO₃ (10 mL) was added, followed by sodium hydroxide (pellets, 150 mg). After decantation, the aqueous layer was extracted three times with ethyl acetate (15 mL). The gathered organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, concentrated and dried under vacuum to yield the acetate salt of the amine **55**·AcOH as a beige solid (136 mg, 356 μ mol, 89%).

mp: 69.1-69.2 °C. **R_f** 0.48 (ethyl acetate). **IR (ATR):** 3353 (N-H), 3071 and 3039 (aromatic C-H), 2980, 2969, 2927 and 2886 (aliphatic C-H), 1681 (C=O), 1402 (C-NH), 1059, 750 and 697 (aromatic C-H). **δ_{H} (300 MHz; CDCl₃)** 7.89 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, CH-11), 7.60-7.56 (4H, m, CH_{ar}), 7.46-7.41 (4H, m, CH_{ar}), 7.36-7.34 (1H, m, CH-17), 2.85 (3H, s, CH₃-6), 2.19 (3H, s, CH₃-19), 1.89 (1H, qq, *J* = 6.6, 6.9 Hz, CH-7), 1.72, (3H, s, CH₃-18), 1.53 (3H, s, CH₃-9), 1.02 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, CH₃-8), 0.61 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, CH₃-8') **δ_{C} (100 MHz; CDCl₃)** 174.5 (C-4), 143.9 (C-10), 141.1 (C-14), 139.7 (C-13), 128.8, 127.2, 126.9, 126.5 (CH-(11-12-15-16-17)), 79.1 (C-2), 63.3 (C-5), 35.2 (CH-7), 31.6 (CH₃-18), 26.3 and 25.9 (CH₃-(6-9)), 17.1 and 17.0 (CH₃-(8-8')). **LRMS (ESI⁺) *m/z*:** 323.2 (100, (M + H)⁺), 345.2 (21, (M + Na)⁺), 645.4 (2, (2M + H)⁺), 667.4 (8, (2M + Na)⁺). **HRMS (ESI⁺) *m/z*:** found, 345.19378 (M + Na); C₂₁H₂₆N₂ONa requires 345.19373.

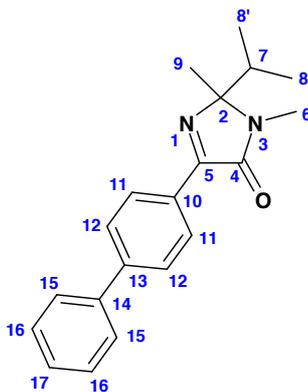
- (*rac*)-2-Amino-2-biphenyl-4-yl-propionic acid hydrochloride (**56·HCl**)



In a 10-mL microwave vial were introduced the acetate salt of the amine **55·AcOH** (126 mg, 329 μ mol) and a 6N aqueous solution of hydrochloric acid (2.0 mL). The reaction mixture was heated for 20 min at 150 °C. After filtration, amino-acid **56·HCl** was obtained as beige solid (91 mg, 329 μ mol, quantitative yield).

mp: 258.1-258.2 °C. **IR (ATR):** 2895 (O-H, N-H), 1753 (C=O), 732 and 691 (aromatic C-H). **δ_{H} (400 MHz; CD₃OD)** 7.79-7.77 (2H, m, CH_{ar}), 7.67-7.65 (4H, m, CH_{ar}), 7.50-7.46 (2H, m, CH_{ar}), 7.41 (1H, t, $J = 7.2$ Hz, CH-11), 2.05 (3H, s, CH₃-3). **δ_{C} (100 MHz; CD₃OD)** 173.0 (C-2), 143.6, 141.0 and 136.4 (C-(4-7-8)), 130.0, 128.7, 128.0 and 127.4 (CH-(5-6-9-10)), 129.0 (CH-11), 62.6 (C-1), 22.4 (CH₃-3). **LRMS (ESI⁺) m/z :** 225.0 (100, (M + H - NH₃)⁺), 242.0 (6, (M + H)⁺). **HRMS (ESI⁺) m/z :** found, 264.09954 (M + Na); C₁₅H₁₅NO₂Na requires 264.09950.

- (*rac*)-5-Biphenyl-4-yl-2-isopropyl-2,3-dimethyl-2,3-dihydro-imidazol-4-one (**57**)



In a 25-mL flask, hydroxylamine (*rac*)-**30a** (481 mg, 1.48 mmol) was dissolved in dichloromethane (2 mL) under an N₂ atmosphere and 1,1'-carbonyldiimidazole (384 mg, 2.37 mmol) was added. The reaction mixture was stirred for 2 h at room temperature and a 0.25M aqueous solution of hydrochloric acid (8 mL) was added. After decantation, the aqueous layer was extracted three times with dichloromethane (10 mL). The gathered organic layers were washed with a saturated solution of NaHCO₃, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by column

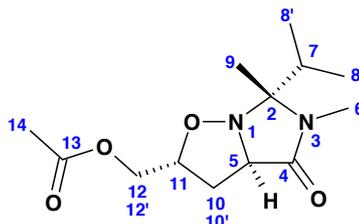
chromatography (silica gel, cyclohexane/ethyl acetate - 70:30) gave imine **57** as a beige solid (209 mg, 682 μmol , 46%).

R_f 0.62 (ethyl acetate). δ_H (400 MHz; CDCl_3) 8.54 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, CH-11), 7.70 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, CH-12), 7.65 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, CH-15), 7.47 (2H, t, $J = 7.2$ Hz, CH-16), 7.38 (1H, t, $J = 7.2$ Hz, CH-17), 3.98 (3H, s, CH_3 -6), 2.18 (1H, hept, $J = 6.8$ Hz, CH-7), 1.53 (s, 3H, CH_3 -9), 1.24 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, CH_3 -8), 0.58 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, CH_3 -8'). δ_C (100 MHz; CDCl_3) 162.9 and 162.3 (C-(4-5)), 144.1 (C-13), 140.4 (C-14), 129.8 (C-10), 128.9, 127.9 and 127.1 (CH-(11-12-15-16-17)), 87.6 (C-2), 34.5 (CH-7), 26.0 (CH_3 -6), 22.3 (CH_3 -9), 17.8 and 15.6 (CH_3 -(8-8')). LRMS (ESI⁺) m/z : 307 (100, (M + H)⁺), 329 (21, (M + Na)⁺), 635 (60, (2M + Na)⁺).

VI. Molecules from chapter VII

VI.1. Synthesis of cycloadducts (58a to 58h and 59)

- (*rac*)- and (*2R,3aR,6R*) acetic acid (6-isopropyl-5,6-dimethyl-4-oxo-hexahydroimidazo[1,5-*b*]isoxazol-2-yl)methyl ester ((*rac*)-**58a** and (-)-**58a**)



The preparation of (*rac*)-**58a** is typical: The reaction was performed in a sealed vessel. A mixture of nitrone (*rac*)-**13** (340 mg, 2.00 mmol) and allyl acetate (2.16 mL, 20.00 mmol) was heated at 80 °C for 16 h. The major part of the alkene was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (silica gel, ethyl acetate/cyclohexane - 70:30) to yield isoxazolidine (*rac*)-**58a** as a yellow oil (468 mg, 1.73 mmol, 87 %).

R_f 0.35 (ethyl acetate). IR (KBr pellet): 2973, 2935 and 2890 (aliphatic C-H), 1735 ((C=O)O), 1696 ((C=O)N), 1235, 1047. δ_H (400 MHz; CDCl_3) 4.16-3.98 (4H, m, CH-(5-11-12-12')), 2.77 (3H, s, CH_3 -6), 2.65 (1H, ddd, $^3J = 1.2, 6.4$ Hz, $^2J = 12.4$ Hz, CH-10), 2.24 (1H, td, $^3J = 8.8, ^2J = 12.4$ Hz, CH-10'), 2.05 (3H, s, CH_3 -14), 1.83 (1H, qq, $J = 6.8, 7.2$ Hz, CH-7), 1.45 (3H, s, CH_3 -9), 1.02 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, CH_3 -8), 0.78 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, CH_3 -8'). δ_C (100 MHz; CDCl_3) 172.1 and 170.7 (C-(4-13)), 88.6 (C-2), 74.5 and 66.1 (CH-(5-11)), 64.1 (CH_2 -12), 36.4 (CH-7), 35.2 (CH_2 -10), 26.5 (CH_3 -14), 20.9 (CH_3 -6), 17.9 and 17.0 (CH_3 -(8-8'-9)). LRMS (ESI⁺) m/z : 271 (32, (M + H)⁺), 293 (100, (M +

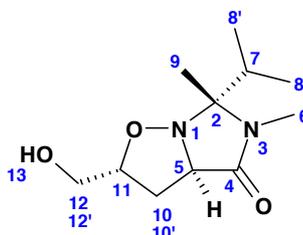
Na)⁺), 563 (11, (2M + Na)⁺). **HRMS (ESI⁺)** *m/z*: found, 293.14756 (M + Na); C₁₃H₂₂N₂O₄Na requires 293.14718.

(-)-**58a** (60 mg, 222 μmol, 94%) was obtained starting from nitrone (**R**)-**13** (40 mg, 235 μmol) and allyl acetate (254 μL, 2.35 mmol) as a pale yellow oil which solidified upon standing.

mp: 87.9-88.0 °C. [α]_D²⁰ -37.9 (*c* 1.06, CHCl₃). **Anal.**: found, C57.47; H8.43; N10.25. C₁₃H₂₂N₂O₄ requires C57.76; H8.20; N10.36%.

The enantiomeric purity of (-)-**58a** (≥ 97% ee) was determined by chiral HPLC on a Daicel Chiralpak AD-RH column, 4.6 x 100 mm, eluent water/acetonitrile - 60:40, 0.5 mL/min, retention time for (-)-**58a** 7.67 min and for (+)-**58a** 6.76 min.

- (*rac*)- and (2*R*,3*aR*,6*R*)-2-Hydroxymethyl-6-isopropyl-5,6-dimethyl-tetrahydroimidazo[1,5-*b*]isoxazol-4-one ((*rac*)-**58b** and (-)-**58b**)



(*rac*)-**58b** was prepared as described for (*rac*)-**58a** using nitrone (*rac*)-**13** (851 mg, 5.00 mmol) and allyl alcohol (3.4 mL, 50.00 mmol). The reaction mixture was heated at 80 °C for 3h30. Purification by column chromatography (silica gel, ethyl acetate/ethanol - 90:10) gave (*rac*)-**58b** as a pale yellow oil which solidified upon standing (1.07 g, 4.69 mmol, 94%).

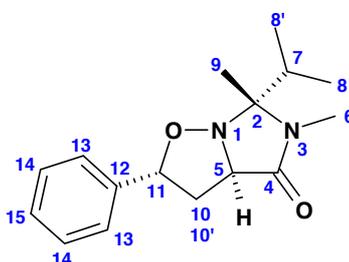
An analytic sample crystallized from *t*-butyl methyl ether had a **mp** of 85.0-85.1 °C. **R_f** 0.42 (ethyl acetate/ethanol - 80:20). **IR (KBr pellet)**: 3360 (O-H), 2974, 2924 and 2883 (aliphatic C-H), 1685 (C=O), 1049 (C-O). **δ_H (400 MHz; CDCl₃)** 4.07 (1H, br d, *J* = 9.2 Hz, CH-5), 4.04-4.00 (1H, m, CH-11), 3.78 (1H, ddd, ³*J* = 2.8, 5.2 Hz, ²*J* = 12.0 Hz, CH-12), 3.59 (1H, ddd, ³*J* = 2.0, 6.8 Hz, ²*J* = 12.0 Hz, CH-12'), 2.80 (3H, s, CH₃-6), 2.63 (1H, ddd, ³*J* = 1.6, 6.4 Hz, ²*J* = 12.4 Hz, CH-10), 2.39 (1H, ddd, ³*J* = 7.2, 9.2 Hz, ²*J* = 12.4 Hz, CH-10'), 2.20 (1H, br t, *J* = 6.0 Hz, CH-13), 1.86 (1H, hept, *J* = 6.8 Hz, CH-7), 1.48 (3H, s, CH₃-9), 1.04 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CH₃-8), 0.83 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CH₃-8'). **δ_C (100 MHz; CDCl₃)** 172.4 (C-4), 88.4 (C-2), 77.3 (CH-11), 66.3 (CH-5), 63.7 (CH₂-12), 36.5 (CH-7), 33.9 (CH₃-6), 26.7 (CH₂-10), 17.8, 17.3 and 17.1 (CH₃-(8-8'-9)). **LRMS (ESI⁺)** *m/z*: 229 (54, (M + H)⁺), 251 (100, (M + Na)⁺), 479 (42, (2M + Na)⁺). **HRMS (ESI⁺)** *m/z*: found, 251.13580 (M + H); C₂₀H₂₅N₂O requires 251.13661.

(-)-**58b** (46 mg, 201 μmol , 86%) was obtained starting from nitronne (**R**)-**13** (40 mg, 235 μmol) and allyl alcohol (160 μL , 2.35 mmol) as a pale yellow oil which solidified upon standing.

mp: 99.5-99.6°C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -32.7 (*c* 1.08, CHCl_3). **Anal.**: found, C57.55; H9.00; N12.27. $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ requires C57.87; H8.83; N12.27%.

The enantiomeric purity of (-)-**58b** ($\geq 91\%$ ee) was determined by chiral HPLC on a Daicel Chiralpak AD-RH column, 4.6 x 100 mm, eluent water/acetonitrile - 60:40, 0.5 mL/min, retention time for (-)-**58b** 5.39 min and for (+)-**58b** 4.54 min.

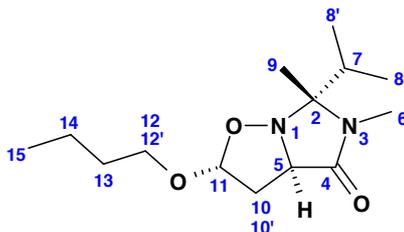
- (*rac*)-(2*R**,3*aR**,6*R**)-6-Isopropyl-5,6-dimethyl-2-phenyl-tetrahydro-imidazo[1,5-*b*]isoxazol-4-one ((*rac*)-**58c**)



(*rac*)-**58c** was prepared as described for (*rac*)-**58a** using nitronne (*rac*)-**13** (340 mg, 2.00 mmol) and styrene (2.3 mL, 20.00 mmol). The reaction mixture was heated at 80 °C for 3 h. Purification by column chromatography (silica gel, ethyl acetate/cyclohexane - 70:30) gave (*rac*)-**58c** as a colourless oil (494 mg, 1.80 mmol, 90%).

R_f 0.48 (ethyl acetate). **IR (KBr pellet)**: 3084, 3067 and 3028 (aromatic C-H), 2974, 2939 and 2885 (aromatic C-H), 1696 (C=O), 1087, 1049, 759 and 700 (aromatic C-H). **δ_{H} (400 MHz; CDCl_3)** 7.38-7.30 (5H, m, CH-(13-14-15)), 4.73 (1H, dd, $J = 5.0, 10.6$ Hz, CH-11), 4.20 (1H, br d, $J = 8.6$ Hz, CH-5), 2.95 (1H, dd, $^3J = 5.0, ^2J = 12.2$ Hz, CH-10), 2.85 (3H, s, CH_3 -6), 2.52 (1H, ddd, $^3J = 8.6, 10.6$ Hz, $^2J = 12.2$ Hz, CH-10'), 1.92 (1H, hept, $J = 6.8$ Hz, CH-7), 1.55 (3H, s, CH_3 -9), 1.09 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, CH_3 -8), 0.83 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, CH_3 -8'). **δ_{C} (100 MHz; CDCl_3)** 172.1 (C-4), 137.8 (C-12), 128.7 and 126.7 (CH-(13-14)), 128.4 (CH-15), 89.3 (C-2), 79.1 (CH-11), 67.6 (CH-5), 41.4 (CH₂-10), 36.3 (CH-7), 26.4 (CH_3 -6), 18.6 (CH_3 -9), 17.0 and 16.8 (CH_3 -(8-8')). **LRMS (ESI⁺) m/z** : 275 (54, (M + H)⁺), 297 (100, (M + Na)⁺), 571 (57, (2M + Na)⁺). **HRMS (ESI⁺) m/z** : found, 297.15803 (M + Na); $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ requires 297.15735.

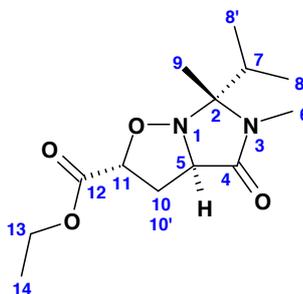
- (*rac*)-(2*R**,3*aR**,6*R**)-2-Butoxy-6-isopropyl-5,6-dimethyl-tetrahydro-imidazo[1,5-*b*]isoxazol-4-one ((*rac*)-**58d**)



(*rac*)-**58d** was prepared as described for (*rac*)-**58a** using nitrone (*rac*)-**13** (340 mg, 2.00 mmol) and *n*-butyl vinyl ether (2.6 mL, 20.00 mmol). The reaction mixture was heated at 80 °C for 16 h. Purification by column chromatography (silica gel, ethyl acetate/cyclohexane - 70:30) gave (*rac*)-**58d** as a colourless oil which solidified upon standing (476 mg, 1.76 mmol, 88%).

mp: 54.8-54.7 °C. **R_f** 0.40 (ethyl acetate/cyclohexane - 70:30). **IR (KBr pellet):** 2958, 2921 and 2873 (aliphatic C-H), 1691 (C=O), 1401. **δ_H (400 MHz; CDCl₃)** 5.01 (1H, dd, *J* = 1.4, 6.2 Hz, CH-11), 4.06 (1H, dd, *J* = 2.8, 9.6 Hz, CH-5), 3.68 (1H, td, ³*J* = 6.8, ²*J* = 10.0 Hz, CH-12), 3.40 (td, ³*J* = 6.8, ²*J* = 10.0 Hz, CH-12'), 2.80 (3H, s, CH₃-6), 2.76 (1H, ddd, ³*J* = 2.8, 6.2 Hz, ²*J* = 13.4 Hz, CH-10), 2.46 (1H, ddd, ³*J* = 1.4, 9.6 Hz, ²*J* = 13.4 Hz, CH-10'), 1.85 (1H, hept, *J* = 7.2 Hz, CH-7), 1.56 (2H, quint, *J* = 6.8 Hz, CH₂-13), 1.43 (3H, s, CH₃-9), 1.42-1.35 (2H, m, CH₂-14), 1.03 (3H, d, *J* = 7.2 Hz, CH₃-8), 0.91 (3H, d, *J* = 7.2 Hz, CH₃-8'), 0.91 (3H, t, *J* = 7.4 Hz, CH₃-15). **δ_C (100 MHz; CDCl₃)** 173.5 (C-4), 99.8 (CH-11), 87.3 (C-2), 67.6 (CH₂-12), 64.1 (CH-5), 39.0 (CH₂-10), 37.0 (CH-7), 31.8 (CH₂-13), 27.3 (CH₃-6), 19.4 (CH₂-14), 18.1, 17.3, 17.0 (CH₃-(8-8'-9)), 13.9 (CH₃-15). **LRMS (ESI⁺)** *m/z*: 271 (30, (M + H)⁺), 293 (100, (M + Na)⁺), 563 (68, (2M + Na)⁺). **Anal.:** found, C62.36; H6.78; N10.40. C₁₄H₂₆N₂O₃ requires C62.19; H6.69; N10.36%.

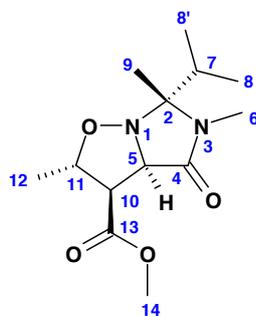
- (*rac*)-(2*R**,3*aS**,6*R**)-6-Isopropyl-5,6-dimethyl-4-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-*b*]isoxazole-2-carboxylic acid ethyl ester ((*rac*)-**58e**)



(*rac*)-**58e** was prepared as described for (*rac*)-**58a** using nitrone (*rac*)-**13** (340 mg, 2.00 mmol) and ethyl acrylate (2.2 mL, 20.00 mmol). The reaction mixture was heated at 80 °C for 4 h. Purification by column chromatography (silica gel, ethyl acetate/cyclohexane - 70:30) gave (*rac*)-**58e** as a colourless oil (454 mg, 1.68 mmol, 84%).

R_f 0.42 (ethyl acetate). **IR (KBr pellet):** 2973, 2918 and 2853 (aliphatic C-H), 1740 ((C=O)O), 1686 ((C=O)N), 1049 (C-O). δ_H (400 MHz; $CDCl_3$) 4.33 (1H, t, $J = 6.8$ Hz, CH-11), 4.24-4.10 (2H, m, CH₂-13), 4.04 (1H, dd, $J = 1.8, 9.2$ Hz, CH-5), 2.83 (1H, ddd, $^3J = 1.8, 7.2$ Hz, $^2J = 12.6$ Hz, CH-10), 2.78 (3H, s, CH₃-6), 2.74 (1H, ddd, $^3J = 2.2, 9.2$ Hz, $^2J = 12.6$ Hz, CH-10'), 1.82 (1H, qq, $J = 6.8, 7.2$ Hz, CH-7), 1.47 (3H, s, CH₃-9), 1.26 (3H, t, $J = 6.8$ Hz, CH₃-14), 1.01 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, CH₃-8), 0.82 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, CH₃-8'). δ_C (100 MHz; $CDCl_3$) 172.1 and 170.4 (C-(4-12)), 88.2 (C-2), 74.3 and 65.3 (CH-(5-11)), 61.5 (CH₂-13), 36.7 (CH-7), 35.8 (CH₂-10), 26.9 (CH₃-6), 17.6, 17.5 and 17.1 (CH₃-(8-8'-9)), 14.2 (CH₃-14). **LRMS (ESI⁺)** m/z : 271 (21, (M + H)⁺), 293 (100, (M + Na)⁺), 563 (16, (2M + Na)⁺). **HRMS (ESI⁺)** m/z : found, 293.14783 (M + Na); C₁₃H₂₂N₂O₄Na requires 293.14718.

- (*rac*)- and (*2S,3R,3aR,6R*)-6-isopropyl-5,6-dimethyl-4-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-*b*]isoxazole-3-carboxylic acid methyl ester ((*rac*)-**58f** and (-)-**58f**)



(*rac*)-**58f** was prepared as described for (*rac*)-**58a** using nitron (*rac*)-**13** (340 mg, 2.00 mmol) and *trans*-methyl crotonate (2.1 mL, 20.00 mmol). The reaction mixture was heated at 80 °C for 16 h. Purification by column chromatography (silica gel, ethyl acetate/cyclohexane - 70:30) gave (*rac*)-**58f** as a colourless oil (435 mg, 1.61 mmol, 80%).

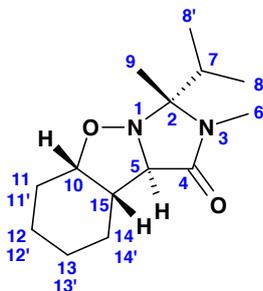
R_f 0.41 (ethyl acetate). **IR (KBr pellet):** 2972, 2935 and 2885 (aliphatic C-H), 1743 ((C=O)O), 1697 ((C=O)N), 1086 and 1050 (C-O). δ_H (400 MHz; $CDCl_3$) 4.27 (1H, d, $J = 9.2$ Hz, CH-5), 4.08 (1H, qd, $J = 6.0, 10.4$ Hz, CH-11), 3.78 (3H, s, CH₃-14), 3.20 (1H, t, $J = 9.2$ Hz, CH-10), 2.75 (3H, s, CH₃-6), 1.86 (1H, qq, $J = 6.4, 6.8$ Hz, CH-7), 1.49 (3H, s, CH₃-9), 1.28 (3H, d, $J = 6.0$ Hz, CH₃-12), 1.03 (3H, d, $J = 6.4$ Hz, CH₃-8), 0.73 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, CH₃-8'). δ_C (100 MHz; $CDCl_3$) 169.2 and 168.9 (C-(4-14)), 89.1 (C-2), 74.9 (CH-11), 68.0 (CH-5), 56.1 (CH-10), 52.2 (CH₃-14), 36.1 (CH-7), 26.2 (CH₃-6), 18.5, 16.9, 16.6 and 16.5 (CH₃-(8-8'-9-12)). **LRMS (ESI⁺)** m/z : 271 (16, (M + H)⁺), 293 (100, (M + Na)⁺), 563 (26, (2M + Na)⁺). **HRMS (ESI⁺)** m/z : found, 293.14770 (M + Na); C₁₃H₂₂N₂O₄Na requires 293.14718.

(-)-**58f** (84 mg, 311 μ mol, 80%) was obtained starting from nitron (**R**)-**13** (66 mg, 388 μ mol) and *trans*-methyl crotonate (411 μ L, 3.88 mmol) as a colourless oil.

$[\alpha]_D^{20}$ -96.1 (*c* 1.00, $CHCl_3$).

The enantiomeric purity of (-)-**58f** ($\geq 99\%$ ee) was determined by chiral HPLC on a Daicel Chiralpak AD-RH column, 4.6 x 100 mm, eluent water/acetonitrile - 60:40, 0.5 mL/min, retention time for (+)-**58f** 8.21 min and for (-)-**58f** 7.47 min.

- (*rac*)- and (1*R*,3*aR*,3*bS*,7*aS*)-1-Isopropyl-1,2-dimethyl-octahydro-8-oxa-2,8a-diazacyclopenta[*a*]inden-3-one ((*rac*)-**58g** and (+)-**58g**)



(*rac*)-**58g** was prepared as described for (*rac*)-**58a** using nitrone (*rac*)-**13** (340 mg, 2.00 mmol), cyclohexene (2.0 mL, 20.00 mmol) and toluene (0.5 mL). The reaction mixture was heated at 80 °C for 48 h (90% conversion). Purification by column chromatography (silica gel, ethyl acetate/cyclohexane - 65:35) gave (*rac*)-**58g** as a pale yellow oil (376 mg, 1.48 mmol, 74% yield).

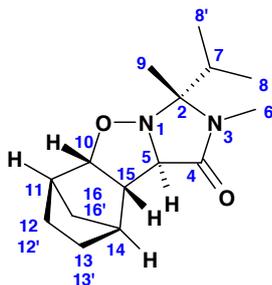
R_f 0.29 (ethyl acetate/cyclohexane - 70:30). IR (KBr pellet): 2973, 2939 and 2883 (aliphatic C-H), 1685 (C=O), 1050 (C-O). δ_H (400 MHz; CDCl₃) 3.78-3.76 (1H, m, CH-10), 3.66 (1H, br s, CH-5), 2.75 (3H, s, CH₃-6), 2.63 (1H, ddd, $J = 2.4, 6.4, 12.0$ Hz, CH-15), 1.99-1.96 (1H, m, CH-11), 1.83 (1H, qq, $J = 6.4, 7.2$ Hz, CH-7), 1.80-1.76 (1H, m, CH-14), 1.70-1.66 (1H, m, CH-13), 1.55-1.41 (4H, m, CH-(11'-12-12'-14')), 1.46 (3H, s, CH₃-9), 1.24-1.13 (1H, m, CH-13'), 1.04 (3H, d, $J = 6.4$ Hz, CH₃-8), 0.74 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, CH₃-8'). δ_C (100 MHz; CDCl₃) 172.1 (C-4), 89.3 (C-2), 74.8 (CH-10), 73.7 (CH-5), 45.1 (CH-15), 36.4 (CH-7), 27.3, 25.5, 24.3 and 19.8 (CH₂-(11-12-13-14)), 26.1 (CH₃-6), 18.7 (CH₃-9), 17.1 and 16.7 (CH₃-(8-8')). LRMS (ESI⁺) m/z : 253 (100, (M + H)⁺), 275 (42, (M + Na)⁺), 527 (26, (2M + Na)⁺). HRMS (ESI⁺) m/z : found, 275.17304 (M + Na); C₁₄H₂₄N₂O₂Na requires 275.17300.

(+)-**58g** (72 mg, 285 μ mol, 65% yield) was obtained starting from nitrone (**R**)-**13** (75 mg, 441 μ mol) and cyclohexene (447 μ L, 4.41 mmol) as a pale yellow oil.

$[\alpha]_D^{20} +8.9$ (c 1.04, CHCl₃).

The enantiomeric purity of (+)-**58g** ($\geq 99\%$ ee) was determined by chiral HPLC on a Daicel Chiralpak AD-RH column, 4.6 x 100 mm, eluent water/acetonitrile - 68:32, 0.5 mL/min, retention time for (-)-**58g** 19.30 min and for (+)-**58g** 17.70 min.

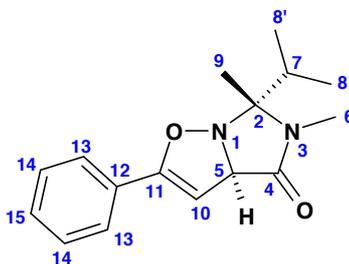
- (*rac*)- and (1*R*,3*aR*,3*bS*,7*aS*)-1-Isopropyl-1,2-dimethyl-octahydro-4,7-methano-8-oxa-2,8*a*-diazacyclopenta[*a*]inden-3-one ((*rac*)-58h)



(*rac*)-58h was prepared as described for (*rac*)-58a using nitrone (*rac*)-13 (170 mg, 1.00 mmol), 2-norbornene (113 mg, 1.20 mmol) and toluene (1 mL). The reaction mixture was heated at 80 °C for 16 h. Purification by column chromatography (silica gel, ethyl acetate/cyclohexane - 65:35) gave (*rac*)-58h as a white solid (238 mg, 900 μmol, 90%).

mp: 79.7-79.8 °C. **R_f** 0.32 (ethyl acetate/cyclohexane - 65:35). **IR (KBr pellet):** 2958 and 2873 (aliphatic C-H), 1685 (C=O). **δ_H (400 MHz; CDCl₃)** 3.99 (1H, br d, *J* = 6.8 Hz, CH-10), 3.61 (1H, d, *J* = 2.4 Hz, CH-5), 2.76 (3H, s, CH₃-6), 2.72-2.70 (1H, m, CH-15), 2.27-2.25 (2H, m, CH-(11-14)), 1.87-1.85 (1H, m, CH-16), 1.78 (1H, hept, *J* = 6.8 Hz, CH-7), 1.47-1.42 (2H, m, CH-(12-13)), 1.39 (3H, s, CH₃-9), 1.18-1.13 (1H, m, CH-13'), 1.10-1.07 (1H, m, CH-16'), 1.01 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CH₃-8), 0.99-0.94 (1H, m, CH-12'), 0.83 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CH₃-8'). **δ_C (100 MHz; CDCl₃)** 171.9 (C-4), 87.8 (C-2), 86.0 (CH-10), 70.8 (CH-5), 55.8 (CH-15), 41.9 and 41.0 (CH-(11-14)), 36.6 (CH-7), 33.0, 27.5 and 23.5 (CH₂-(12-13-16)), 26.7 (CH₃-6), 17.8, 17.5 and 17.1 (CH₃-(8-8'-9)). **LRMS (ESI⁺) *m/z*:** 265 (100, (M + H)⁺), 287 (20, (M + Na)⁺), 551 (42, (2M + Na)⁺). **Anal.:** found, C68.12; H9.25; N10.58. C₁₅H₂₄N₂O₂ requires C68.15; H9.15; N10.60%.

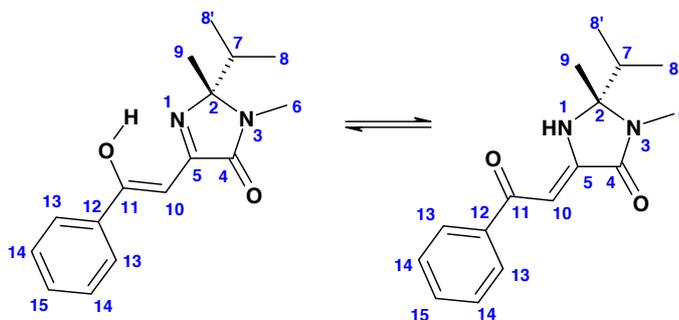
- (*rac*)-(3*aR**,6*R**)-6-isopropyl-5,6-dimethyl-2-phenyl-5,6-dihydro-3*aH*-imidazo[1,5-*b*]isoxazol-4-one ((*rac*)-59)



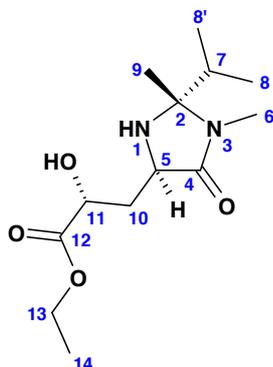
(*rac*)-59 was prepared as described for (*rac*)-58a using nitrone (*rac*)-13 (170 mg, 1.00 mmol), phenylacetylene (220 μL, 2.00 mmol) and toluene (1 mL). The reaction mixture was heated at 80 °C for 16 h. Purification by column chromatography (silica gel, ethyl acetate/cyclohexane - 75:25) gave (*rac*)-59 as a beige solid (199 mg, 730 μmol, 73%).

mp: 146.8-146.9 °C. **R_f** 0.33 (ethyl acetate). **IR (KBr pellet):** 3089, 3067 and 3037 (aromatic C-H), 2963, 2937, 2898 and 2872 (aliphatic C-H), 1702 (C=O and C=C), 823 (C=C), 733 (aromatic C-H). **δ_H (400 MHz; CDCl₃)** 8.04 (2H, dd, ⁴J = 1.2 Hz, ³J = 7.2 Hz, 2H, CH-13), 7.61 (1H, tt, ⁴J = 1.2, ³J = 7.2 Hz, CH-15), 7.51 (2H, t, J = 7.2 Hz, CH-14), 3.52 (1H, d, J = 5.2 Hz, CH-10), 3.18 (1H, d, J = 5.2 Hz, CH-5), 2.64 (3H, s, CH₃-6), 1.92 (1H, qq, J = 6.4, 6.8 Hz, CH-7), 1.16 (3H, s, CH₃-9), 1.10 (3H, d, J = 6.4 Hz, CH₃-8), 0.90 (3H, d, J = 6.8 Hz, CH₃-8'). **δ_C (100 MHz; CDCl₃)** 194.2 (C-11), 168.9 (C-4), 137.8 (C-12), 134.0 (CH-15), 129.0 and 128.7 (CH-(13-14)), 84.1 (C-2), 45.3 (CH-5), 42.3 (CH-10), 38.7 (CH-7), 26.0 (CH₃-6), 20.7 (CH₃-9), 16.4 and 16.2 (CH₃-(8-8')). **LRMS (ESI⁺) m/z:** 273 (65, (M + H)⁺), 295 (100, (M + Na)⁺), 545 (32, (2M + H)⁺), 567 (52, (2M + Na)⁺). **Anal.:** found, C70.17; H7.58; N10.29. C₁₆H₂₀N₂O₂ requires C70.57; H7.41; N10.29%.

A monocyclic isomer **60** with two possible tautomeric structures was isolated in 20% yield (yellow oil, 55 mg, 202 μmol):



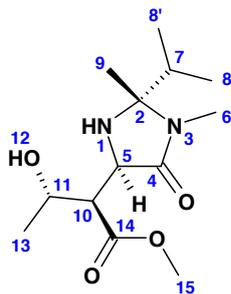
R_f 0.52 (ethyl acetate). **δ_H (400 MHz; CDCl₃)** 7.97 (2H, d, J = 6.8 Hz, CH_{ar}), 7.48-7.41 (3H, m, CH_{ar}), 6.51 (1H, s, CH-10), 2.95 (3H, s, CH₃-6), 2.10 (1H, qq, J 6.4, 6.8, CH-7), 1.54 (3H, s, CH₃-9), 1.10 (3H, d, J = 6.8 Hz, CH₃-8), 0.67 (3H, d, J = 6.4 Hz, CH₃-8'); **δ_C (100 MHz; CDCl₃)** 191.2 (C-11), 162.6 (C-4), 150.4 (C-5), 138.9 (C-12), 131.8, 128.5, 127.5 (CH-(13-14-15)), 86.8 (CH-10), 80.6 (C-2), 34.7 (CH-7), 25.0 (CH₃-6), 23.9 (CH₃-9), 17.1 (CH₃-8), 15.4 (CH₃-8'); **LRMS (ESI⁺):** m/z 273 (16, (M + H)⁺), 295 (27, (M + Na)⁺), 567 (100, (2M + Na)⁺).

VI.2. Reductive cleavage of the N-O bond of cycloadducts- (*rac*)-(2*R**)-2-hydroxy-3-[(2*S**,4*R**)-1,2-dimethyl-5-oxo-2-(propan-2-yl)imidazolidin-4-yl]-propanoic acid ethyl ester (*rac*)-**61a**)

In an N₂-flushed 25-mL two-necked flask was introduced Pd/C 10 % (67 mg), followed by 2 mL of methanol and then a solution of cycloadduct (*rac*)-**58e** (114 mg, 422 μmol) in methanol (2 mL). Ammonium formate (532 mg, 8.43 mmol) was added in one portion and the N₂ inlet was removed. The reaction was monitored by TLC (silica gel, ethyl acetate) and was completed within 75 min at room temperature. The reaction mixture was filtered over Celite and the solid was rinsed with dichloromethane. The filtrate was diluted with water (2.5 mL), the aqueous layer was separated and extracted with dichloromethane (5 mL). The gathered organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄ and filtered. After concentration under reduced pressure, purification by column chromatography (silica gel, ethyl acetate/cyclohexane - 80:20) yielded amino alcohol (*rac*)-**61a** as a yellow oil (84 mg, 308 μmol, 73 %).

R_f 0.26 (ethyl acetate). **IR (thin film)** 3373 and 3348 (O-H and N-H), 2973, 2937 and 2880 (aliphatic C-H), 1739 ((C=O)O), 1682((C=O)N), 1473. **δ_H (400 MHz; CDCl₃)** 4.39 (1H, t, *J* = 4.8 Hz, CH-11), 4.24 (2H, q, *J* = 7.2 Hz, CH₂-13), 3.78 (1H, t, *J* = 6.4 Hz, CH-5), 2.78 (3H, s, CH₃-6), 2.10-2.07 (2H, m, CH₂-13), 1.96 (1H, hept, *J* = 6.8 Hz, CH-7), 1.40 (3H, s, CH₃-9), 1.29 (3H, t, *J* = 7.2 Hz, CH₃-14), 0.99 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CH₃-8), 0.80 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CH₃-8'). **δ_C (100 MHz; CDCl₃)** 174.2 and 173.4 (C-(4-12)), 80.9 (C-2), 69.5 (CH-11), 61.6 (CH₂-13), 57.8 (CH-5), 37.1 (CH₂-10), 35.1 (CH-7), 26.4 (CH₃-9), 25.5 (CH₃-6), 16.8 and 16.4 (CH₃-(8-8')), 14.3 (CH₃-14). **LRMS (ESI⁺) *m/z***: 273.1 (100, (M + H)⁺), 295.1 (29, (M + Na)⁺), 567.2 (5, (2M + Na)⁺). **HRMS: *m/z*** 295.16307 (M + Na); C₁₃H₂₄N₂O₄Na requires 295.16338.

- (*rac*)- and (2*S*,3*R*)-3-Hydroxy-2-((2*S*,4*R*)-2-isopropyl-1,2-dimethyl-5-oxoimidazolidin-4-yl)-butyric acid methyl ester ((*rac*)-**61b** and (+)-**61b**)



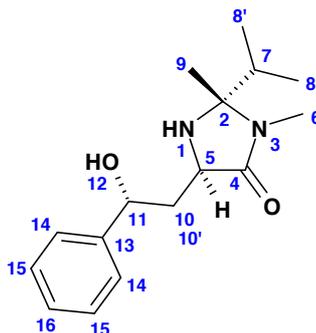
(*rac*)-**61b** was prepared as described for (*rac*)-**61a** using (*rac*)-**58f** (83 mg, 307 μmol). Purification by column chromatography (silica gel, ethyl acetate/cyclohexane - 80:20 to 100:0) yielded amino alcohol (*rac*)-**61b** as a colourless oil which solidified upon standing (57 mg, 0.209 mmol, 68%).

mp: 72.3-72.4 °C. **R_f** 0.21 (ethyl acetate/cyclohexane - 80:20). **IR (KBr pellet)** 3373 (O-H and N-H), 2974, 2927 and 2833 (aliphatic C-H), 1719 ((C=O)O), 1677 ((C=O)N), 1049 (C-O). **δ_{H} (400 MHz; CDCl₃)** 4.24 (1H, quint, $J = 6.4$ Hz, CH-11), 4.04 (1H, d, $J = 6.4$ Hz, CH-5), 3.70 (3H, s, CH₃-15), 2.82-2.76 (1H, m, CH-10), 2.80 (3H, s, CH₃-6), 1.97 (1H, hept, $J = 6.8$ Hz, CH-7), 1.34 (3H, s, CH₃-9), 1.23 (3H, d, $J = 6.4$ Hz, CH₃-13), 0.96 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, CH₃-8), 0.81 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, CH₃-8'). **δ_{C} (100 MHz; CDCl₃)** 172.9 and 172.7 (C-(4-14)), 80.9 (C-2), 67.2 (CH-11), 59.3 (CH-5), 56.2 (CH-10), 51.7 (CH₃-15), 35.2 (CH-7), 26.2 and 25.5 (CH₃-(6-9)), 21.3 (CH₃-13), 16.8 and 16.4 (CH₃-(8-8')). **LRMS (ESI⁺) m/z :** 273 (100, (M + H)⁺), 295 (10, (M + Na)⁺), 567 (5, (2M + Na)⁺). **HRMS (ESI⁺) m/z :** found, 273.18081 (M + H); C₁₃H₂₅N₂O₄ requires 273.18088.

(+)-**61b** (49 mg, 180 μmol , 67%) was obtained starting from cycloadduct (-)-**58f** (73 mg, 270 μmol) as a colourless oil which solidified on standing.

mp: 89.3-89.4 °C. **$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$** +47.1 (c 1.06, CHCl₃). **Anal.:** found, C57.59; H8.90; N10.12. C₁₃H₂₄N₂O₄ requires C57.33; H8.88; N10.29%.

- (*rac*)-(2*S**,5*R**)-5-[(2*R**)-2-hydroxy-2-phenylethyl]-2-isopropyl-2,3-dimethylimidazolidin-4-one (*rac*)-**61c**)

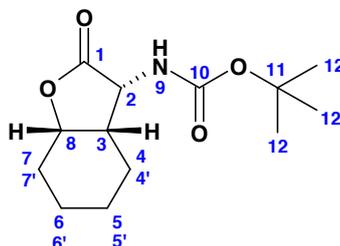


In a 25-mL flask, zinc dust (657 mg, 10.06 mmol) was added in one portion to a solution of cycloadduct (*rac*)-**58c** (138 mg, 0.503 mmol) in acetic acid (1.7 mL). The reaction was monitored by TLC (silica gel, ethyl acetate) and was completed within 3.5 h at room temperature. The reaction mixture was filtered and the solid was rinsed with dichloromethane. After concentration of the filtrate, the crude product was purified by column chromatography (silica gel, ethyl acetate/cyclohexane - 80:20) to yield (*rac*)-**61c** as a colourless oil (116 mg, 0.420 mmol, 83 %) which solidified upon standing.

mp: 84.8-84.9 °C. **R_f** 0.32 (ethyl acetate/cyclohexane - 80:20). **IR (KBr pellet):** 3345 (O-H and N-H), 3066 and 3033 (aromatic C-H), 2970 and 2873 (aliphatic C-H), 1677 (C=O), 751 and 702 (aromatic C-H). **δ_H (400 MHz; CDCl₃)** 7.41-7.31 (4H, m, CH-(14-15)), 7.26-7.22 (1H, m, CH-16), 4.95 (1H, dd, *J* = 2.8, 8.8 Hz, CH-11), 3.85 (1H, dd, *J* = 4.4, 7.2 Hz, CH-5), 2.83 (3H, s, CH₃-6), 2.10-1.94 (3H, m, CH-(10-10'-7)), 1.42 (3H, s, CH₃-9), 1.00 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CH₃-8), 0.83 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CH₃-8'). **δ_C (100 MHz; CDCl₃)** 174.1 (C-4), 144.7 (C-13), 128.4 and 125.7 (CH-14-15), 127.3 (CH-16), 81.0 (C-2), 72.6 (CH-11), 59.4 (CH-5), 42.8 (CH₂-10), 35.3 (CH-7), 26.4 and 25.7 (CH₃-(6-9)), 16.9 and 16.6 (CH₃-(8-8')). **LRMS (ESI⁺) *m/z*:** 155 (28, (M + H - PhCH(OH)Me)⁺), 259 (31, (M + H - H₂O)⁺), 277 (100, (M + H)⁺), 299 (7, (M + Na)⁺), 575 (12, (2M + Na)⁺). **Anal.:** found, C69.54; H8.75; N10.25. C₁₆H₂₄N₂O₂ requires C69.54; H8.76; N10.14%.

VI.3. Synthesis of α -amino γ -lactones (*rac*)-62 and (-)-62

- (*rac*)- and (3*R*,3*aS*,7*aS*)-2-Oxo-octahydro-benzofuran-3-yl)-carbamic acid *tert*-butyl ester ((*rac*)-62 and (-)-62)



In a 10-mL microwave vial were introduced isoxazolidine (*rac*)-58g (85 mg, 337 μ mol), glacial acetic acid (2 mL), a 3N aqueous solution of HCl (2 mL) and Pd/C 10% (20 mg). The vial was brought into the microwave reactor, evacuated, filled up with H₂ and the reaction mixture was stirred under H₂ pressure (7 bar) for 15 min at 150 °C (**Figure 53**).

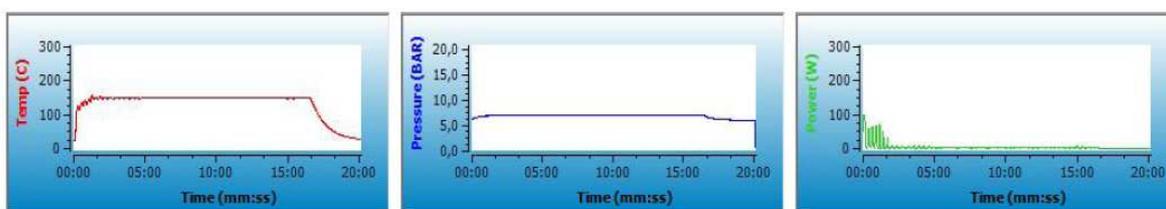


Figure 53: Graphs of the microwave irradiation

After filtration through Celite, the solids were rinsed with acetic acid and concentration under vacuum yielded the acetate salt of the lactone.

The crude salt was dissolved in methanol (3 mL) and added to a mixture of triethylamine (0.12 mL, 842 μ mol) and methanol (1 mL), followed by di-*t*-butyldicarbonate (147 mg, 674 μ mol). The reaction mixture was stirred for 4.5 h at 45 °C, then concentrated under reduced pressure. Purification by column chromatography (silica gel, dichloromethane/*t*-butyl methyl ether - 98:2) yielded *N*-Boc lactone (*rac*)-62 as a colourless oil which solidified upon standing (35 mg, 137 μ mol, 42%).

mp: 95.6-95.7 °C. **$[\alpha]_D^{20}$** -78.1 ($c = 1.04$, CHCl₃). **R_f** 0.26 (dichloromethane/*t*-butyl methyl ether - 97:3). **IR (KBr pellet):** 3328 (N-H), 2975, 2937 and 2864 (aliphatic C-H), 1787 ((C=O)O), 1683 ((C=O)N), 1164 and 955 (C-O). **δ_H (400 MHz; CDCl₃)** 5.00 (1H, br s, NH-9), 4.54-4.50 (2H, m, CH-(8-2)), 2.73-2.68 (1H, m, CH-3), 2.26-2.23 (1H, m, CH-7), 1.76-1.54 (4H, m, CH_{cyclohexyle}), 1.45 (9H, s, (CH₃)₃-12), 1.41-1.29 (1H, m, 1H, CH_{cyclohexyle}), 1.19 (qt, $J = 2.8, 13.2$ Hz, 1H, CH_{cyclohexyle}), 0.91 (1H, dq, $^3J = 3.2, ^2J = 13.2$ Hz, CH-4'). **δ_C (100 MHz; CDCl₃)** 175.8 (C-1), 155.6 (C-10), 80.4 (C-11), 76.8 (CH-8),

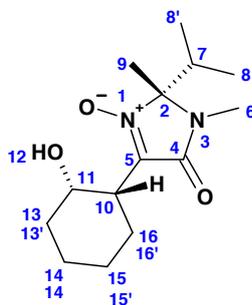
57.3 (CH-2), 39.4 (CH-3), 28.4 ((CH₃)₃-12), 27.4 (CH₂-7), 22.8, 22.0 and 19.7 (CH₂-(4-5-6)). **LRMS (ESI⁺)** *m/z*: 278 (100, (M + Na)⁺), 533 (47, (2M + Na)⁺). **Anal.:** found, C60.94; H8.47; N5.21. C₁₃H₂₁NO₄ requires C61.16; H8.29; N5.49%.

(-)-**62** (26 mg, 102 μmol, 42%) was obtained starting from (+)-**58g** (62 mg, 243 μmol) as a pale yellow oil which solidified upon standing.

mp 112.4-112.6°C. **[α]_D²⁰** -78.1 (*c* 1.04, CHCl₃).

VI.4. Oxidative cleavage of the N-O bond of the cycloadduct (rac)-58g

(rac)-(R*)-5-((1S*,2S*)-2-hydroxy-cyclohexyl)-2-isopropyl-2,3-dimethyl-1-oxy-2,3-dihydro-imidazol-4-one ((rac)-64)



In a 25-mL flask, cycloadduct (rac)-**58g** (337 mg, 1.34 mmol) was dissolved in dichloromethane (2 mL). The solution was cooled to 0 °C and a solution of *m*-CPBA 70% (479 mg of a 70% pure commercial sample, 1.94 mmol) in dichloromethane (8 mL) was added dropwise in 15 min. The ice bath was removed and the reaction mixture was stirred at room temperature. The reaction was monitored by TLC (silica gel, ethyl acetate) and was complete within 1 h at room temperature. A saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃ (1 mL) was then added, followed by a half-saturated aqueous solution of Na₂CO₃ (8 mL). The aqueous layer was separated and extracted three times with dichloromethane (15 mL). The gathered organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by column chromatography (silica gel, ethyl acetate/cyclohexane - 70:30) yielded (rac)-**64** as a white solid (254 mg, 946 μmol, 71%).

mp: 100.8-100.9 °C. **R_f** 0.26 (ethyl acetate/cyclohexane - 70:30). **IR (thin film)**: 3341 (O-H), 2985, 2939 and 2859 (aliphatic C-H), 1706 and 1680 (C=O and C=N), 1432, 1265, 743. **δ_H (400 MHz; CDCl₃)** 4.19 (1H, br s, CH-11), 3.07 (1H, dt, *J* = 2.0, 12.8 Hz, CH-10), 3.02 (3H, s, CH₃-6), 2.32 (1H, hept, *J* = 6.8 Hz, CH-7), 2.09 (1H, ddd, ³*J* = 3.6, 12.8 Hz, ²*J* = 25.6 Hz, CH-16), 1.94-1.80 (3H, m, CH-(13-14-15)), 1.66 (3H, s, CH₃-9), 1.56-1.41 (4H, m, CH-(13'-14'-15'-16')), 0.97 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CH₃-8), 0.94 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, CH₃-8'). **δ_C (100 MHz; CDCl₃)** 163.6 (C-4), 139.8 (C-5), 92.0 (C-2), 66.2 (CH-11), 40.2 (CH-10), 34.5 (CH-7), 32.5 (CH-13), 26.7 (CH₃-6), 26.0 (CH₂-15), 21.8 (CH₂-16), 21.5 (CH₃-9), 19.3 (CH₂-14), 16.1 and 15.4 (CH₃-(8-8')). **LRMS (ESI⁺)** *m/z*: 269 (81,

Partie expérimentale

$(M + H)^+$, 291 (100, $(M + Na)^+$, 559 (35, $(2M + Na)^+$). **Anal.:** found, C62.28; H9.07; N10.38. $C_{14}H_{24}N_2O_3$ requires C62.67; H9.02; N10.44%.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Références bibliographiques

- 1 *Journal Officiel*, **22 septembre 2005**.
- 2 Zhou, P., Chen, B.-C., Davis, F. A. *Aziridines and Epoxides in Organic Synthesis*, Yudin, A. K. Ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2006**, Chap. 3, 73-115.
- 3 Beckmann, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 3331.
- 4 Breuer, E. *Nitrones, Nitronates and Nitroxides*, Patai, S., Rappoport, Z. Ed., Wiley: Chichester, **1989**, Chap. 3, 245-312.
- 5 Pfeiffer, P. *Annalen* **1916**, *72*.
- 6 Hamer, J. et Macaluso, A. *Chem. Rev.* **1964**, *64*, 473-495.
- 7 Thseing, J. et Sirremer, W. *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 1978-1980.
- 8 Merino, P., *Science of Synthesis* ; Padwa, A., Ed. ; Thieme : Stuttgart, Germany, **2004** ; Vol. 27, 511-530 ; Revuelta, J., Cicchi, S., Goti, A., Brandi, A. *Synthesis* **2007**, 485-504.
- 9 (a) Smith, A., Williams, F., Holmes, A. B., Hughes, L. R., Swithenbank, C., Lidert, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8696-8698. (b) Chiacchio, U., Corsaro, A., Pistarà, V., Rescifina, A., Romeo, G., Romeo, R. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7875-7884.
- 10 (a) Louis, C. et Hootelé, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2149-2152. (b) Louis, C. et Hootelé, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 109-131.
- 11 (a) Kasahara, K., Iida, H., Kibayashi, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4647-4648. (b) Kasahara, K., Iida, H., Kibayashi C. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2225-2233.
- 12 Fukui, K. *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 57-64.
- 13 (a) Sustman, R. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 2717-2720. (b) Houk, K. N., Sims, J., Watts, C. R., Luskus, L. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7287-7301. (c) Sustman, R. *Pure Appl. Chem.* **1974**, *40*, 569-593.
- 14 Merino, P., *Science of Synthesis* ; Padwa, A., Ed. ; Thieme: Stuttgart, Germany, **2004** ; Vol. 27, 530-550.
- 15 Woodward, R. B. et Hoffman, R. *The Conservation of Orbital Symmetry*, Verlag Chemie : Weinheim, **1970**.
- 16 Rastelli, A., Gandolfi, R., Amadè, M. S. *Adv. Quantum Chem.* **1999**, *36*, 151-167.
- 17 (a) Argyropoulos, N. G., Panagiotidis, T., Coutouli-Argyropoulou, E., Raptopoulou, C. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 321-330. (b) Stanley, L. M., Sibi, M. P. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2887-2902. (c) Du, W., Liu, Y.-K., Yue, L., Chen, Y.-C. *Synlett* **2008**, 2997-3000. (d) Badoiu, A., Brinkmann, Y., Viton, F., Kündig, E. P. *Pure Appl. Chem.* **2008**, *80*, 1013-1018. (e) Engels, B. et Christl, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7968-7970. (f) Kissane, M. et Maguire, A. R. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 845-883.
- 18 (a) Merino, P., del Alamo, E. M., Franco, S., Merchan, F. L., Simon, A., Tejero, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1543-1554. (b) Merino, P., Mates, J. A., Revuelta, J., Tejero, T., Chiacchio, U., Romeo, G., Iannazzo, D., Romeo, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 173-190.
- 19 Merino, P., del Alamo, E. M., Franco, S., Merchan, F. L., Simon, A., Tejero, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 173-190.

Références bibliographiques

- 20 Torrente, S., Noya, B., Branchadell, V., Alonso, R. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4772-4783.
- 21 Heaney, F., Fenlon, J., O'Mahony, C., McArdle, P., Cunningham, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 3382-3392.
- 22 Freeman, J. P. *Chem. Rev.* **1983**, 83, 241-261.
- 23 Chiacchio, U., Casuscelli, F., Liguori, A., Rescifina, A., Romeo, G., Sindona, G., Uccella, N. *Heterocycles* **1993**, 36, 585-600.
- 24 Nguyen, T. B., Martel, A., Dhal, R., Dujardin, G. *Org. Lett.* **2008**, 10, 4493-4496.
- 25 Cividino, P., Py, S., Delair, P., Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 485-493.
- 26 Cordeo, F. M., Pisaneschi, F., Gensini, M., Goti, A., Brandi, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 12, 1941-1951.
- 27 Shimokawa, J., Ishiwata, T., Shirai, K., Koshino, H., Tanatani, A., Nakata, T., Hashimoto, Y., Nagasawa, K. *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 6878-6888.
- 28 Ooi, H., Urushibara, A., Esumi, T., Iwabuchi, Y., Hatakeyama, S. *Org. Lett.* **2001**, 3, 953-955.
- 29 Gothelf, K. V. et Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 863-909.
- 30 Garcia Ruano, J. L., Andrés Gil, J. I., Fraile, A., Martín Castro, A. M., Rosario Martín, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4653-4656.
- 31 Merenda, I., Ottanà, R., Romeo, G., Rotondo, E. *Heterocycles* **1989**, 29, 547-555.
- 32 Namboothiri, I. N. N. et Hassner, A. *Top. Curr. Chem.* **2001**, 216, 1-49.
- 33 Manzoni, L., Arasio, D., Belvisi, L., Bracci, A., Colombo, M., Invernizzi, D., Scolastico, C. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 4124-4132.
- 34 Pelissier, H. *Tetrahedron* **2007**, 63, 3235-3285.
- 35 Ukaji, Y. et Inomata, K. *Synlett* **2003**, 1075-1087.
- 36 Iwasa, S., Ishima, Y., Sety Widagdo, H., Aoki, K., Nishiyama, H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2121-2124.
- 37 Huang, Z.-Z., Kang, Y. B., Zhou, J., Ye, M.-C., Tang, Y. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1677-1679.
- 38 Suga, H., Nakajima, T., Itoh, K., Kakehi, A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1431-1434.
- 39 Taichi, K., Takuya, H., Keiji, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11926-11927.
- 40 a) Saito, T., Yamada, T., Miyazaki, S., Otani, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 9581-9584. (b) Saito, T., Yamada, T., Miyazaki, S., Otani, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 9585-9587.
- 41 Najera, C., Sansano, J. M., Yus, M. *J. Brazilian Chem. Soc.* **2010**, 21, 377-412.
- 42 Puglisi, A., Benaglia, M., Cinquini, M., Cozzi, F., Celantano, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 567-573.
- 43 Smith, L. I. *Chem. Rev.* **1937**, 23, 193-285.
- 44 Gianotti, M., Lombardo, M., Trombini, C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1643-1646.
- 45 Ballini, R., Marcantoni, E., Petrini, M. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1316-1318.
- 46 Giovannini, R., Marcantoni, E., Petrini, M. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5706-5707.
- 47 Goti, A., Cicchi, S., Mannucci, V., Cardona, F., Guarna, F., Merino, P., Tejero, T. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4235-4238.
- 48 Lombardo, M., Fabbroni, M., Trombini, C. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1264-1268.
- 49 Merino, P. *Compt. Rend. Chim.* **2005**, 8, 775-788.

Références bibliographiques

- 50 Dondoni, A., Junquera, F., Merchan, F. L., Merino, P., Tejero, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9439-9442.
- 51 Merino, P., Franco, S., Gascon, J. M., Merchan, F. L., Tejero, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 1867-1871.
- 52 Merino, P., Lanaspá, A., Merchan, F. L., Tejero, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1813-1816.
- 53 Houk, K. N., Paddon-Row, M. N., Rondan, N. G., Wu, Y. D., Brown, K. N., Speyllumeyer, D. C., Metz, J. T., Li, Y., Loncharich, R. J. *Science* **1986**, 1108-1117.
- 54 (a) Chang, Z. Y. et Coates, R. M. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3464-3474. (b) Chang, Z. Y. et Coates, R. M. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3475-3483.
- 55 Lombardo, M., Fabbroni, S., Trombini, C. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1264-1268.
- 56 Kaliappan, K. P., Das, P., Chavan, S. T., Sabharwal, S. G. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6266-6274.
- 57 (a) Merino, P., Delso, I., Tejero, T., Cardona, F., Marradi, M., Faggi, E., Parmeggiani, C., Goti, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2929-2947. (b) Delso, I., Tejero, T., Goti, A., Merino, P. *Tetrahedron* **2010**, 66, 1220-1227.
- 58 Einhorn, J., Einhorn, C., Ratajczak, F., Gautier-Luneau, I., Pierre, J.-L. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 9385-9388.
- 59 Hatano, M. et Kasuaki, I. *Chem. Rec.* **2008**, 8, 143-155.
- 60 Frantz, D. E., Fäessler, R., Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 11245-11246.
- 61 (a) Pinet, S., Pandya, S. U., Chavant, P. Y., Ayling, A., Vallée Y. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1463-1466. (b) Cantagrel, F., Pinet, S., Gimbert, Y., Chavant, P. Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2694-2701. (c) Pernet-Poil-Chevrier, A., Cantagrel, F., Le Jeune, K., Philouze, C., Chavant, P. Y. *Tetrahedron:Asymmetry* **2006**, 17, 1969-1974.
- 62 Wei, W., Kobayashi, M., Ukaji, Y., Inomato, K. *Chem. Lett.* **2006**, 35, 176-177.
- 63 Ukaji, Y., Kenmoku, Y., Inomata, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 53-56.
- 64 Wei, W., Hamamoto, Y., Ukaji, Y., Inomata, K. *Tetrahedron:Asymmetry* **2008**, 19, 476-481.
- 65 (a) Pandya, S. U., Pinet, S., Chavant, P. Y. Vallée *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3621-3627. (b) Nageswaran Praveen Ganesh, Thèse de Doctorat de l'Université Joseph Fourier, Grenoble, **2008**.
- 66 Wang, S. A. et Seto, C. T. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3979-3982.
- 67 (a) Miyabe, H., Ueda, M., Naito, T. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5043-5047. (b) Ueda, M., Miyabe, H., Teramachi, M., Miyata, O., Naito, T. *Chem. Commun.* **2003**, 426-427. (c) Ueda, M., Hideto, M., Teramachi, M., Miyata, O., Naito, T. *J. Org. Chem.* **2004**, 70, 6653-6660.
- 68 (a) Masson, G., Py, S., Vallée, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1772-1775. (b) Cardona, F. et Goti, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7832-7835.
- 69 Masson, G., Cividino, P., Py, S., Vallée, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2265-2268.
- 70 Desvergnès, S., Py, S., Vallée, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1459-1462.
- 71 (a) Sewald, N. et Jakubke, H.-D., *Peptides: Chemistry and Biology*, Wiley, **2002**, Chap. 7, 339-378. (b) Ivanov, V. T., Blishchenko, E. Y., Sazonova, O. V., Karelin, A. A. *J. Peptide Sci.* **2003**, 553-552. (c) Hruby, V. J. et Sawyer, T. K. *J. Peptide Res.* **2005**, 66, 309-310.
- 72 Merino, P., Castillo, E., Franco, S., Merchan, F. L., Tejero, T. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2371-2374.

Références bibliographiques

- 73 Murga, J., Portolés, R., Falomir, E., Carda, M., Marco, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1807-1816.
- 74 (a) Murahashi, S.-I. et Shiota, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6469-6462. (b) Takahashi, H., Yamaura, M., Yamanobe, A., Yoshimura, T. *JP 088 059* **2002**.
- 75 Merino, P., Franco, S., Merchan, F. L., Revuelta, J., Tejero, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 459-462.
- 76 Dondoni, A., Junquera, F., Merchan, F. L., Merino, P., Tejero, T. *Synthesis* **1994**, *12*, 1450-1456.
- 77 Merino, P., Franco, S., Merchan, F. L., Tejero, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5627-5630.
- 78 Merino, P., Franco, S., Merchan, F. L., Tejero, T. *Tetrahedron:Asymmetry* **1997**, *8*, 3489-3496.
- 79 Tamura, O., Yoshida, S., Sugita, H., Mita, N., Uyama, Y., Morita, N., Ishiguro, M., Kawasaki, T., Ishibashi, H., Sakamoto, M. *Synlett* **2000**, *11*, 1553-1556.
- 80 Machetti, F., Cordero, F. M., De Sarlo, F., Brandi, A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4995-4998.
- 81 Tamura, O., Gotanda, K., Terashima, R., Kikuchi, M., Miyawaki, T., Sakamoto, M. *Chem. Commun.* **1996**, 1861-1862.
- 82 Long, A. et Baldwin, S. W. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5343-5345.
- 83 Merino, P., Revuelta, J., Tejero, T., Cicchi, S., Goti, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 776-782.
- 84 Katagiri, N., Okada, M., Kaneko, C., Furuya, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1801-1804.
- 85 Tamura, O., Gotanda, K., Yoshino, J., Morita, Y., Terashima, R., Kikuchi, M., Miyawaki, T., Mita, N., Yamashita, M., Ishibashi, H., Sakamoto, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8544-8551.
- 86 (a) Seebach, D., Juaristi, E., Miller, D. D., Schickli, C., Weber, T. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 237-261. (b) Fitzi, R. et Seebach, D. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5277-5292.
- 87 (a) Vogt, A., Altenbach, H.-J., Kirschbaum, M., Hahn, M.-G., Matthäus, M. S. P., Hermann, A. R. *US 6 121 487* **1997**. (b) Altenbach, H.-J., Kottenhahn, M., Vogt, A., Matthäus, M., Grundler, A., Hahn, M.-G. *US 6 018 050* **2000**.
- 88 Westermann, B., Walter, A., Flörke, U., Altenbach, H.-J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1375-1378.
- 89 (a) Aouadi, K., Jeanneau, E., Msaddek, M., Praly, J.-P. *Synthesis* **2007**, *21*, 3399-3405. (b) Aouadi, K., Jeanneau, E., Msaddek, M., Praly, J.-P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1145-1152. (c) Aouadi, K., Lajoix, A.-D., Gross, R., Praly, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 61-71.
- 90 Fitzi, R. et Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 345-346.
- 91 Baldwin, S. W. et Long, A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1653-1656.
- 92 Seebach, D., Sting, R. A., Hoffmann, M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2708-2748.
- 93 Naef, R. et Seebach, D. *Helv. Chim. Acta*, **1985**, *68*, 135-139.
- 94 Stage M2 Antoine Wallabregue, Université Joseph Fourier, janvier-juin 2010.
- 95 Frédéric Cantagrel, Thèse de Doctorat de l'Université Joseph Fourier, Grenoble, **2004**.
- 96 Soldaini, G., Cardona, F., Goti, A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 473-476.
- 97 Cheng, S., Wu, H., Hu, X. *Synthetic Commun.* **2007**, *37* (2), 297-308.
- 98 Dai, Y., Miller, M. W., Stamford, A. W. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2718-2721.
- 99 Goti, A. et Nannelli, L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6025-6028.
- 100 Murray, R. W. et Iyanar, K. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8099-8102.
- 101 Soldaini, G. *Synlett* **2004**, *10*, 1849-1850.
- 102 Goti, A., Cardona, F., Soldaini, G. *Org. Synth.*, **2004**, *81*, 204.

Références bibliographiques

- 103 Murahashi, S. I., Mitsui, H., Shiota, T., Tsuda, T., Watanabe, S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1736-1744.
- 104 Murahashi, S. I. et Shiota, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2383-2386.
- 105 Colladon, M., Scarso, A., Strukul, G. *Green Chem.* **2008**, *10*, 793-798.
- 106 Zonta, C., Cazzola, E., Mba, M., Licini, G. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2503-2506.
- 107 Marcantoni, E., Petrini, M., Polimanti, O. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3561-3562.
- 108 Forcato, M., Mba, M., Nugent, W. A., Licini, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 740-748.
- 109 Gella, C., Ferrer, E., Alibés, R., Busqué, F., de March, P., Figueredo, M., Font, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6365-6367.
- 110 Murray, R. W. et Singh, M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2954-2957.
- 111 Baldwin, S. W., Young, B. G., McPhail, A. T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6819-6822.
- 112 Zajac, W. W., Walters, T. R., Darcy, M. G. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5856-5860.
- 113 Colonna, S., Pironti, V., Carrera, G., Pasta, P., Zambianch, F. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 569-575.
- 114 Imada, Y., Iida, H., Ono, S., Masui, Y., Merahashi, S.-I. *Chem. Asian. J.* **2006**, *1-2*, 136-147.
- 115 Feenstra, R. W., Stokkingreef, E. H. M., Reichwein, A. M., Lousberg, W. B. H., Ottenheijm, H. C. J., Kamphuis, J., Boosten, W. H. J., Schoemaker, H. E., Meijer, E. M. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 1745-1756.
- 116 Cicchi, S., Marradi, M., Goti, A., Brandi, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6503-6505.
- 117 Goti, A., Cicchi, S., Fedi, V., Nannelli, L., Brandi, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3119-3125.
- 118 Cicchi, S., Cardona, F., Brandi, A., Corsi, M., Goti, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1989-1992.
- 119 N. Burchak, O., Philouze, C., Chavant, P.-Y., Py, S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3021-3023.
- 120 (a) Fina, J. O. et Edwards, N. J. *Int. J. Chem. Kinetics* **1973**, *5*, 1-26. (b) Ren, Y. et Yamataka, H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5660-5667.
- 121 Murray, R. W. et Singh, M. *Synthetic Commun.* **1989**, *19*, 3509-3522.
- 122 Murray, R. W. et Jeyaraman, R. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2847-2853.
- 123 Fields, J. D. et Kropp, P. J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5937-5941.
- 124 Heydari, A. et Aslanzadeh, S. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1223-1225.
- 125 Maeda, H. et Kraus, G. A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2314-2315.
- 126 Palmer, A. M. et Jäger, V. *Eur. J. Org.* **2001**, 1293-1308.
- 127 Lai, M. Y. H., Brimble, M. A., Callis, D. J., Harris, P. W. R., Levi, M. S., Sieg, F. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 533-548.
- 128 Waykole, L. M., McKenna, J. J., Bach, A., Prashad, M., Repič, O., Blacklock, T. J. *Synthetic Commun.* **2007**, *37* (9), 1445-1454.
- 129 Ma, T., Gao, O., Chen, Z., Wang, L., Liu, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 1079-1083.
- 130 Stage L3 Alicia Contet, Université Joseph Fourier, janvier 2009.
- 131 Zheng, Q. Y., Darbie, L. G., Cheng, X., Murray, K. C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2001-2004.
- 132 Balagam, B. and Richardson, D. E. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 1173-1178.
- 133 Une partie du travail a été réalisée dans le cadre du stage M1 de François Vibert, Université Joseph Fourier, avril-juin 2009.
- 134 Jursic, B. S. et Patel, P. K. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 919-926.

Références bibliographiques

- 135 Exemples : (a) Broggini, G et Zecchi, G *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1431-1434. (b) Hashmi, S. M. A., Ali, S. A., Wazeer, M. I. M. *Tetrahedron* **1998**, 54, 12959-12972. (c) Moosa, B. A. et Ali, S. A. *Tetrahedron* **2009**, 65, 8231-8243. (d) Iwamoto, O., Sekine, M., Koshino, H., Nagasawa, K. *Heterocycles* **2006**, 70, 107-112.
- 136 Ness, R. K., Fletcher, Jr., H. G., Hudson, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 4759-4761.
- 137 Yang, H. -J. et Chen, Y. -Z. *Organic Mass Spectroscopy* **1992**, 27, 736-740.
- 138 Une partie du travail a été réalisée dans le cadre du stage L3 de Céline Plantevin, Université Joseph Fourier, janvier 2010.
- 139 Bender, D. R., DeMarco, A. M., McCauley, J. A. *Sep. Sci. Technol.* **1993**, 28, 1169-1176.
- 140 Sakai, K., Sakurai, R., Hirayama, N. *Top. Curr. Chem.* **2007**, 269, 233-271.
- 141 Coquerel, G., Université de Rouen, communication personnelle.
- 142 Watson, S. C. et Eastham, J. F. *J. Organomet. Chem.* **1967**, 9, 165-168.
- 143 Exemple d'obtention du magnésien du 8-bromooctane-1-nitrile : Burns, T. P. et Rieke, R. D. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3674-3680.
- 144 Knochel, P., Dohle, W., Gommermann, N., Kneisel, F. F., Kopp, F., Korn, T., Ssapountzis, I., Vu, V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4302-4320.
- 145 Prévost, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1931**, 49, 1372.
- 146 (a) Wittig, G., Pockels, U., Dröge, H. *Ber Dtsch. Chem. Ges. A* **1938**, 71, 1903. (b) Gilman, H., Langham, W., Jacoby, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, 61, 106-109. (c) Jones, R. G. Et Gilman, H. *Org. React.* **1951**, 6, 339. (d) Parham, W. E. et Sayed, Y. A. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 2051-2053.
- 147 Kondo, Y., Matsudaira, T., Sato, J., Muraka, N., Sakamoto, T. *Ang. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 736-738.
- 148 (a) Kneisel, F. F., Dochnahl, M., Knochel, P. *Ang. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1017-1021. (b) Kneisel, F. F., Leuser, H., Knochel, P. *Synthesis* **2005**, 2625-2629.
- 149 (a) Delacroix, T., Bérillon, L., Cahiez, G., Knochel, P. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8108-8110. (b) Shi, L., Chu, Y., Knochel, P., Mayr, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 202-204. (c) Shi, L., Chu, Y., Knochel, P., Mayr, H., *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2760-2764. (d) Shi, L., Chu, Y., Knochel, P., Mayr, H. *Org. Lett.* **2009**, 11, 3502-3505.
- 150 Boymond, L., Rottländer, M., Cahiez, G., Knochel, P. *Ang. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1701-1703.
- 151 (a) Tang, W. J., Sarvestani, M., Wei, X. D., Nummy, L. J., Patel, N., Narayanan, B., Byrne, D., Lee, H., Yee, N. K., Senanayake, C. H. *Org. Process Res. Dev.* **2009**, 13, 1426-1430. (b) Reeves, J. T., Sarvestani, M., Song, J. J., Tan, Z., Nummy, L. J., Lee, H., Yee, N. K., Senanayake, C. H. *Org. Process Res. Dev.* **2006**, 10, 1258-1262.
- 152 (a) Krasovskiy, A. et Knochel, P. *Ang. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3333-3336. (b) Krasovskiy, A., Straub, F., Knochel, P. *Ang. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 159-162.
- 153 (a) Wang, X.-j., Zhang, L., Sun, X., Xu, Y., Krishnamurthy, D., Senanayake, C. H. *Org. Lett.* **2006**, 7, 5593-5595. (b) Wang, X.-j., Sun, X., Zhang, L., Xu, Y., Krishnamurthy, D., Senanayake, C. H. *Org. Lett.* **2006**, 8, 305-307.
- 154 (a) Jensen, A. E., Dohle, W., Sapountzis, I., Lindsay, D. M., Vu, V.A., Knochel P. *Synthesis* **2002**, 565-569. (b) Sapountzis, I. et Knochel, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 9390-9391.
- 155 Christophe Duplais, Thèse de Doctorat de l'Université de Cergy-Pontoise, **2008**.

Références bibliographiques

- 156 Sapountzis, I. et Knochel, P. *Ang. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1610-1611.
- 157 Dhainaut, A., Tizot, A., Raimbaud, E., Lockhart, B., Lestage, P., Goldstein, S. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2165-2175.
- 158 (a) Bérillon, L., Leprêtre, A., Turck, N., Plé, G., Quéguiner, G., Cahiez, G., Knochel, P. *Synlett* **1998**, 1359-1361. (b) Abarbi, M., Dehmel, F., Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7449-7453. (c) Abarbi, M., Thibonnet, J., Bérillon, L., Dehmel, F., Röttlander, M., Knochel, P. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4618-4634.
- 159 Chalaye-Mauger, H., Denis, J.-N., Averbuch-Pouchot, M.-T., Vallée, Y. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 791-804.
- 160 PraveenGanesh, N. et Chavant P. Y. *Eur. Org. Chem.* **2008**, *27*, 4690-4696.
- 161 PraveenGanesh, N., Demory, E., Gamon, C., Blandin, V., Chavant, P. Y. *Synlett*, DOI : 10.1055/s-0030-1258059.
- 162 Baron, O. et Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3133-3135.
- 163 Emilien Demory, Thèse de Doctorat de l'Université Joseph Fourier, Grenoble, en cours.
- 164 Coulton, S., Marshall, H., Nash, D. J., Porter, R. A. *WO 2007104775 A1*, **2007**.
- 165 Najera, C. et Sansano, J. M. *Chem Rev.* **2007**, *107*, 4584-4671.
- 166 Hirner, S., Panknin, O., Edefuhr, M., Somfai, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1907-1909.
- 167 Mc Cormick, M. H., Stark, W. M., Pittenger, G. H., Pittenger, R. C., Mc Guire, G. M. *Antibiot. Annu.* **1955-1956**, 606.
- 168 Towensend, C. A. et Brown, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 913-918.
- 169 Williams, R. M. et Hendrix, J. A. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 889-917.
- 170 Meijer, E. M., Boesten, W. H. J., Shoemaker, H. E., van Balken, J. A. M. *Biocatalysts in Organic Synthesis* Eds.: Tremper, J., van der Plas, H. C., Linko, P., Elsevier: Amsterdam, 1985, 135-158.
- 171 Faulkner, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 1-48.
- 172 Moloney, M. G. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 485-498.
- 173 (a) Knowles, W. S. *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 106-112. (b) Nájera, C. et Sansano, J. M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4584-4671.
- 174 Strecker, A. *Ann. Chem. Pharm.* **1850**, *75*, 27.
- 175 Connon, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1176-1178.
- 176 Iyer, M. S., Gistad, K. M., Namdev, N. D., Lipton, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4910-4911.
- 177 Krueger, C. A., Kuntz, K. W., Dzierba, C. D., Wirschun, W. G., Gleason, J. D., Snapper, M. L., Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4284-4285.
- 178 Zuend, S. J., Coughlin, M. P., Lalonde, M. P., Jacobsen, E. N. *Nature* **2009**, *461*, 968-971.
- 179 Schöllkopf, U., Gruttner, S., Anderskewitz, R., Egert, E., Dyrbusch, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 683-684.
- 180 Harding, K. E. et Davis, C. S. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1891-1894.
- 181 Emert, P., Meyer, J., Schneebeli, J., Obrecht, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1265-1268.
- 182 Williams, R. M. et Hendrix, J. A. *Org. Chem.* **1990**, *55*, 3723-3728.
- 183 Reddy, K. L. et Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1207-1217.

Références bibliographiques

- 184 Shang, G., Yang, Q., Zhang, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6360-6362.
- 185 Evans, D. A. et Nelson, S.G. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6452-6453.
- 186 (a) Voinov, M. A., Grigor'ev, I. A., Volodarsky, L. B. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4071-4077. (b) Voinov, M. A. et Grigor'ev, I. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2445-2447. (c) Voinov, M. A., Shevelev, T. G., Rybalova, T. V., Gatilov, Y. V., Pervukhina, N. V., Burdukov, A. B., Grigor'ev, I. A. *Organometallics* **2007**, *26*, 1607-1615.
- 187 (a) Gilman, H. et Bebb, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 109-112. (b) Wittig, G. et Fuhrman, G. *Chem. Ber.* **1940**, *73*, 1197.
- 188 Wada, M., Nobuki, S.-i., Tenkyuu, Y., Natsume, S., Asahara, M., Erabi, T. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *580*, 282-289.
- 189 Otero, J. M., Soengas, R. G., Estévez, J. C., Estévez, R. J., Watkin, D. J., Evinson, E. L., Nash, R. J., Fleet, G. W. J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 623-626.
- 190 Rudi, A., Shalom, H., Schleyer, M., Benayahu, Y., Kashman, Y. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 106-109.
- 191 Kodera, Y., Watanabe, S., Imada, Y., Murahashi, S.-I. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*, 2542-2549.
- 192 Sár, C. P., Ösz, E., Jekö, J., Hideg, K. *Synthesis* **2005**, 255-259.
- 193 Musonda, C. C., Ncokazi, K., Egan, T. J., Yardley, V., Carvalho de Souza, R., Chibale, K. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 4446-4451
- 194 Miyazawa, T., Takashima, K., Mitsuda, Y., Yamada, T., Kuwata, S., Watanabe, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1539-1540.
- 195 Ottenheijm, H. C. J. et Herscheid, J. D. M. *Chem Rev.* **1986**, *86*, 697-707.
- 196 (a) Lawrence, J., Cointeaux, L., Maire, P., Vallée, Y., Blandin, V. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3125-3241. (b) Lawrence, J., Jourdan, M., Vallée, Y., Blandin, V. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 4575-4581.
- 197 Schirlin, D., Gerhart, F., Hornsperger, J. M., Hamon, M., Wagner, J., Jung, M. J. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 30-36.
- 198 Vogt, H., Bräse, S. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 406-430.
- 199 (a) Stilz, H. U., Jablonka, B., Just, M., Knolle, J., Paulus, E. F., Zoller, G. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2118-2122. (b) Sobolov-Jaynes, S. B., Lowe, J. A. III, McLean, S. **2003**, WO2004000355.
- 200 Ma, D., Tian, H., Zou, G. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 120-125.
- 201 Kwon, Y.-J., Sohn, M.-J., Zheng, C.-J., Kim, W.-G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2449-2451.
- 202 De Melo Abreu, S., Herbert, P., Caboni, P., Cabras, P., Alves, A., Luigi Garau, V. *J. Environ. Sci. Health, Part B* **2007**, *42*, 817-822.
- 203 Davis, F.A., Lee, S., Zhang, H., Fanelli, D. L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8704-8708.
- 204 Vachal, P., Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 867-870.
- 205 Green, J. E., Bender, D. M., Jackson, S., O'Donnell, M. J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 807-810.
- 206 Baumann, T., Vogt, H., Bräse, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 266-282.
- 207 Vogt, H., Baumann, T., Nieger, M., Bräse, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5315-5338.
- 208 (a) List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *122*, 9336-9337. (b) Bøgevig, A., Juhl, K., Kumaragurubaran, N., Zhuang, W., Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1790-1793. (c) Kumaragurubaran, N., Juhl, K., Zhuang, W., Bøgevig, A., Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6254-6255.
- 209 Remuzon, P., Soumeillant, M., Dussy, C., Bouzard, D. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 17711-17726.

Références bibliographiques

- 210 (a) Martín, G., Islas, A., Moyano, A., Pericás, M. A., Riera, A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6367-6374. (b) Masaki, Y., Arasaki, H., Iwata, M. *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 4-5.
- 211 (a) Spiro, C., Joly, M.-A., Gogbout, C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6118-6121. (b) Kise, N., Ozaki, H., Terui, H., Oyha, K., Ueda, N. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7637-7639.
- 212 Charette, A. B. et Mellon, C. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10525-10535.
- 213 Lauzon, C. et Charette, A. B. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2743-2745.
- 214 Fu, P., Snapper, M. L., Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5530-5541.
- 215 Liu, H.-J., Shia, L.-S., Shang, X., Zhu, B.-Y. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3803-3830.
- 216 Cahiez, G., Duplais, C., Buendia, J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1434-1476.
- 217 Jung, M. E. et Piizzi, G. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1735-1766.
- 218 Raffauf, R. F., Zennie, T. M., Onan, K. D., Le Quesne, P. W. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2714-2718.
- 219 Helms, G. L., Moore, R. E., Niemczura, W. P., Patterson, G. M. L., Tomer, K. B., Gross, M. L. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1298-1307.
- 220 Thodo, K., Hamada, Y., Shioiri, T. *Synlett* **1994**, 105-106.
- 221 Barrett, A. G. M. et Lebold, S. A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5818-5820.
- 222 Vleegar, R., Ackerman, L. G., Steyn, P. S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 3095-3098.
- 223 Lamotte, J., Oleksyn, B., Dupont, L., Dideberg, O., Campsteyn, H., Vermeire, M., R-Banga, N. *ActaCrystallogr.* **1978**, *B34*, 3635-3636.
- 224 Sakai, R., Kamiya, H., Murata, M., Shimamoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4112-4116.
- 225 Sauvaire, Y., Petit, P., Broca, C., Manteghetti, M., Baissac, Y., Fernandez-Alvarez, J., Gross, R., Roye, M., Leconte, A., Gomis, R., Ribes, G. *Diabetes* **1998**, *47*, 206-210.
- 226 Potier, P., Ouazzani, J., Rodelet, J.-F., Sasaki, N. A., Zhu, W. Q. *EP1495753* **2004**.
- 227 Kadouri-Puchot, C. et Comesse, S. *Amino acids 2005*, **29**, 101-130.
- 228 Melnick, M. J. et Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 850-854.
- 229 Barluenga, J., Argimiro, L. V., Aguilar, E., Fuestero, S., Olano, B. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5972-5975.
- 230 Merla, B., Grumbach, H.-J., Rish, N. *Synthesis* **1998**, 1609-1614.
- 231 Thiverny, M., Philouze, C., Chavant, P. Y., Blandin, V. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 864-872.
- 232 Stirling, C. M. J. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 1613-1666.
- 233 Pinero, M. et Pinho e Melo, T. M. V. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5287-5307.
- 234 Heaney, F., Fenlon, J., Mc Ardle, O. M. C. P., Cunningham, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 3382-3392.
- 235 Padwa, A., Meske, M., Ni, Z. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5047-5050.
- 236 (a) Stecko, S., Pasniczek, K., Michel, C., Milet, A., Pérez, S., Chmielewski, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1660-1669. (b) Stecko, S., Pasniczek, K., Michel, C., Milet, A., Perez, S., Chmielewski, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2140-1248 et références citées.
- 237 Bordwell, F. G. et Fried, H. E. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4327-4331.
- 238 Ponnusami, E., Fotadar, U., Spisni, A., Fiat, D. *Synthesis* **1986**, 48-49.
- 239 Yang, S.-Y. et Caprio, V. *Synlett* **2007**, *8*, 1219-1222.
- 240 Murahashi, S.-I., Tsuji, T., Ito, S. *Chem. Commun.* **2000**, 409-410.

Références bibliographiques

- 241 Cicchi, S., Cardona, F., Brandi, A., Corsi, M., Goti, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1989-1992.
- 242 Cardona, F., Lalli, D., Faggi, C., Goti, A., Brandi, A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1999-2002.
- 243 (a) Heindl, C., Hübner, H., Gmeiner, P. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 3153-3172. (b)) Donohoe, T. J., Sintim, H. O., Sisangia, L., Harling, J. D. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 2293-2296. (c) Donohoe, T. J., Sintim, H. O., Sisangia, L., Ace, K. W., Guyo, P. M., Cowley, A., Harling, J. D. *Chem. Eur. J.*, **2005**, *11*, 4227-4238.
- 244 Agarkov, A., Greenfield, S., Xie, D., Pawlick, R., Starkey, G., Gilbertson, S. R. *Biopolymers (PeptideScience)*, **2006**, *84*, 48-73.
- 245 Lucet, D., Le Gall, T., Mioskowski, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2580-2627.
- 246 Nechab, M., Einhorn, C., Einhorn, J. *Chem. Commun.* **2004**, 1500-1501.
- 247 G. P. Schiemenz, *Org. Synth.* **1973**, *Coll. Vol. 5*, 496.
- 248 Smith, G. G. and Sivakua, T. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 627-634.
- 249 Hassan, N. A., Bayer, E., Jochims, J. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1998**, 3747-3758.
- 250 Clark, J. C., Phillipps, G. H., Steer, M. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1976**, 475-480.
- 251 Viret, J., Patzelt, H., Collet, A. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5865-5868.

ANNEXES

- **Les nitrones comme pièges à radicaux libres : étude bibliographique**
- **Propriétés des nitrones de première et seconde génération préparées**
- **Principales molécules préparées (intermédiaires clés et molécules finales)**
- **Publication : Thiverny, M., Philouze, C., Chavant, P. Y., Blandin, V. *Org. Biomol. Chem.* 2010, 8, 864-872.**

Les nitrones comme pièges à radicaux libres : étude bibliographique

1. Le phénomène de piégeage de spin

La technique du piégeage de spin ou « spin-trapping » consiste à additionner au système étudié une molécule diamagnétique, le piège, qui réagit avec le radical libre pour donner un adduit de spin plus persistant. Les nitrones, en particulier, sont d'excellents pièges à radicaux.²⁵² Elles réagissent avec le radical libre par l'intermédiaire de l'atome C_{nit} pour donner un adduit de spin nitroxyyle stabilisé par la présence d'une liaison π à trois électrons entre les atomes d'azote et d'oxygène (**Schéma 170**).²⁵³ L'espèce radicalaire nitroxyyle est le radical libre organique le plus persistant en solution liquide.

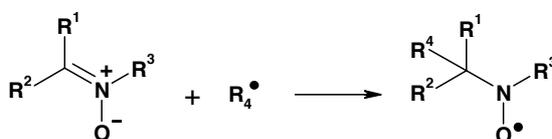


Schéma 170 : Réaction d'une nitrone et d'un radical libre

2. Caractéristiques structurales pour un piégeage efficace de radicaux libres

L'archétype du piège à radicaux nitronique est l' α -phényl-*N*-*tert*-butylnitronne, communément appelée PBN et synthétisée pour la première fois en 1957.²⁵⁴ Cette molécule comporte un noyau aromatique sur l'atome C_{nit} et un centre quaternaire en position α_N (**Figure 54**).

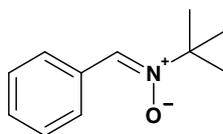


Figure 54 : PBN

L'absence d'atome d'hydrogène en position α_N augmente la stabilité de l'adduit de spin nitroxyyle en diminuant les possibilités de dismutation de celui-ci.²⁵⁵ La dismutation est

²⁵² Breuer, E. *Nitrones, Nitronates and Nitroxides*, Patai, S., Rappoport, Z. Ed., Wiley: Chichester, **1989**, Chap. 2, 150-152.

²⁵³ Villamena, F.A. *J. Phys. Chem. A* **2010**, *114*, 1153-1160.

²⁵⁴ Hawthorne, M. F. et Strahm, R. D. *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 1263-1264.

²⁵⁵ (a) Dupeyre, R.-M. et Rassat, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3180-3181. (b) Adamic, K., Bowman, D. F., Gillan, T., Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 902-908.

une réaction bimoléculaire entre deux radicaux nitroxyes impliquant l'arrachement du radical H^\bullet et conduisant à la nitrone et à l'hydroxylamine correspondantes. Cependant, pour se produire celle-ci nécessite que l'angle dièdre entre les atomes H, C_{α_N} , N_{nit} . et O_{nit} . soit de 90° . Si la formation de cet angle est limitée par des contraintes stériques, l'arrachement de l'espèce H^\bullet n'a pas lieu et l'adduit de spin est stable même s'il possède un atome d'hydrogène en position α_N . C'est par exemple le cas du nitroxye TIPNO.²⁵⁶

Constatant l'importante capacité de piégeage de radicaux libres de la PBN, de nombreux chercheurs ont travaillé à la modification structurale de celle-ci afin d'améliorer encore cette propriété. Pour cela, les modifications chimiques ont porté sur deux axes d'amélioration. Une première partie des travaux réalisés a eu pour but d'augmenter la stabilité des adduits formés en introduisant des groupements électroattracteurs²⁵⁷ à proximité de la fonction nitrone, ou bien des groupements aromatiques ou hétéroaromatiques sur la molécule. De plus, d'autres études ont montré qu'inclure la fonction nitrone dans un cycle est bénéfique en termes de réactivité et de stabilité des adduits.²⁵⁸

3. Application à la détection de radicaux libres

Après piégeage de l'espèce radicalaire, il se forme un adduit de spin beaucoup plus stable, ce qui implique que celui-ci peut plus facilement être détecté. En effet, le radical stable peut s'accumuler pendant le temps de l'analyse et donc être présent en concentration plus importante. Ainsi, le phénomène de « spin-trapping » couplé à la résonance paramagnétique électronique (RPE) constitue une des techniques les plus sûres et les plus spécifiques pour la détection et l'identification de radicaux éphémères, notamment ceux, produits dans des processus biologiques et chimiques, dont la durée de vie est inférieure à l'échelle de temps de la spectroscopie RPE (de l'ordre de la minute). La RPE, dont le principe repose sur l'excitation du spin des électrons, est une technique largement utilisée depuis sa découverte en 1944.²⁵⁹ Elle est notamment apparue comme la méthode principale de caractérisation de radicaux libres sur des modèles animaux en temps réel et en leur lieu

²⁵⁶ Chauvin, F., Dufils, P.-E., Gimes, D., Guillaneuf, Y., Marque, S. R. A., Tordo, P., Bertin, D. *Macromolecules* **2006**, *39*, 5238-5250.

²⁵⁷ (a) Fréjaville, C., Karoui, H., Tuccio, B., Le Moigne, F., Culcasi, M., Pietri, S., Lauricella, R., Tordo, P. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 258-265. (b) Tuccio, B., Zeghdaoui, A., Finet, J. P., Cerri, V., Tordo, P. *Res. Chem. Intermed.* **1996**, *22*, 393-404. (c) Olive, G., Mercier, A., Le Moigne, F., Rockenbauer, A., Tordo, P. *Free Radic. Biol. Med.* **2000**, *28*, 403-408.

²⁵⁸ Thomas, C. E., Ohlweiler, D. F., Carr, A. A., Nieduzak, T. R., Hay, D. A., Adams, G., Vaz, R., Bernotas, R. *C. J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 3097-3104.

²⁵⁹ (a) Mackor, A., Wajer, Th. A. J. W., de Boer, Th. J. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 2115-2123. (b) Chalfont, G. R., Perkins, M. J., Horsfield, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 7141-7142.

de production.²⁶⁰ Ces radicaux peuvent être carbonés (exemples : CH_3^\bullet , Ph^\bullet , $\text{CH}_2\text{Ph}^\bullet$), oxygénés (exemples : HO^\bullet , $t\text{-BuOO}^\bullet$, $\text{O}_2^{\bullet-}$), ou soufrés (RS^\bullet).

Les pièges à radicaux libres nitroniques les plus communément utilisés pour les expériences de « spin-trapping » sont les composés linéaires de type PBN et α -(4-pyridyl-1-oxyde)-*N*-*tert*-butylnitron (POBN), et les composés cycliques de type 5,5-diméthyl-1-pyrroline-*N*-oxyde (DMPO) (**Figure 55**).²⁶¹ DMPO, PBN et POBN sont disponibles commercialement.

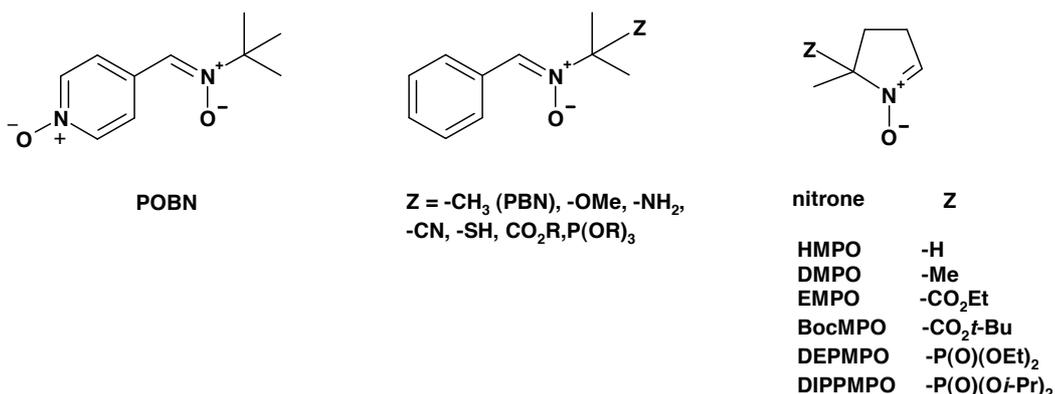


Figure 55 : POBN et nitrones de type PBN et DMPO

Les nitrones de type PBN sont limitées dans leur aptitude à discerner différents radicaux, les profils des spectres RPE obtenus ne sont pas assez différents pour que l'on puisse identifier la nature du radical.^{261,262} De plus, si PBN et POBN conduisent à des adduits de spin à durée de vie particulièrement longue lorsqu'il s'agit de radicaux libres carbonés, ce n'est pas le cas lorsqu'il s'agit d'espèces oxygénées telles qu' HO^\bullet et HOO^\bullet .²⁶³

DMPO est utilisé en synthèse organique pour l'identification des intermédiaires réactionnels et l'étude des mécanismes radicalaires.²⁶⁴ En revanche, pour une utilisation en milieu biologique, DMPO présente des limitations au niveau de la stabilité des adduits de spin formés, en particulier de l'adduit superoxyde qui se décompose en adduit hydroxyle.²⁶⁵ De plus, il s'agit d'un composé sensible à l'attaque nucléophile par l'eau catalysée par les ions ferriques et sa faible liposolubilité limite les mesures au milieu extra-

²⁶⁰ Pou, S., Halpern, H. J., Tsai, P., Rosen, G. M. *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 155-161.

²⁶¹ (a) Alberti, A., Macciantelli, D., Astolfi, P., Greci, L., Döpp, D., Petrucci, R. *New J. Chem.* **2003**, 27, 1045-1048. (b) Villamena, F. A., Rockenbauer, A., Gallucci, G., Velayutham, M., Hadad, C. M., Zweier, J. L. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 7994-8004.

²⁶² Kotake, Y. et Janzen, E. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9503-9506.

²⁶³ Robertson, L. et Hartley, R. C. *Tetrahedron* **2009**, 65, 5284-5292.

²⁶⁴ Julia, L., Bosch, M. P., Rodriguez, S., Guerrero, A. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5098-5103.

²⁶⁵ (a) Finkelstein, E., Rosen, G. M., Rauckman, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 4994-4999. (b) Finkelstein, E., Rosen, G. M., Rauckman, E. J. *Mol. Pharmacol.* **1982**, 21, 262-265.

cellulaire. Des analogues substitués de la DMPO ont été synthétisés,^{257a,257c,266} qui permettent un piégeage plus rapide d' $O_2^{\bullet-}$, et conduisent à une espèce plus persistante (**Figure 55**).

Un effort continu est consacré à la synthèse d'autres pièges à radicaux nitroniques et des composés intéressants ont été développés.

Les nitrones de type imidazole-*N*-oxyde constituent de bons candidats ; en particulier, le 2,2-diméthyl-4-méthoxycarbonyl-2*H*-imidazole-1-oxyde²⁶⁷ apparaît comme un excellent « spin-trap » pour la détection d' HO^{\bullet} *in vivo in situ* en temps réel (**Figure 56**). De plus, il possède la capacité de piéger sélectivement HO^{\bullet} par rapport à HOO^{\bullet} , le premier étant le radical le plus réactif et donc le plus délétère vis-à-vis des constituants cellulaires.

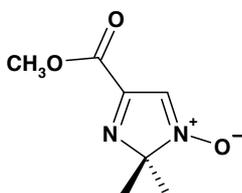


Figure 56 : 2,2-diméthyl-4-méthoxycarbonyl-2*H*-imidazole 1-oxyde

Des nitrones de type 3-aryl-2*H*-benzo[1,4]oxazin-4-oxydes ont également été développées (**Figure 57**).²⁶⁸ Elles possèdent une très bonne capacité de piégeage des radicaux carbonés et oxygénés et les adduits de spin sont très persistants, excepté ceux issus du radical superoxyde. Cette stabilité des radicaux formés est liée en partie à la présence d'un atome d'oxygène, électronégatif, à proximité de la fonction nitrone. L'identification de l'espèce radicalaire piégée est également possible car le spectre RPE est caractéristique de celle-ci.

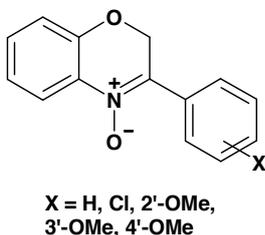


Figure 57 : Nitrones de type 3-aryl-2*H*-benzo[1,4]oxazin-4-oxydes

²⁶⁶ (a) Chalier, F. et Tordo, P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2* **2002**, 2110-2117. (b) Zhao, H., Joseph, J., Zhang, H., Karoui, H., Kalyanaraman, B., *Free Radic. Biol. Med.* **2001**, 31, 599-606.

²⁶⁷ Tsai, P., Pou, S., Straus, R., Rosen, G. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1999**, 1759-1763.

²⁶⁸ Astolfi, P., Marini, M., Stipa, P. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8677-8682.

4. Application en thérapeutique

La réactivité particulière des nitrones vis-à-vis des espèces radicalaires a conduit les chercheurs à s'y intéresser pour la lutte contre les phénomènes liés au stress oxydant. Celui-ci désigne la rupture de l'équilibre entre les espèces pro- et anti-oxydantes, les premières étant les espèces oxygénées réactives.

La première piste suivie a été l'emploi de nitrones pour diminuer la destruction de neurones lors d'un accident vasculaire cérébral. Lors d'un tel épisode, des cellules du cerveau sont privées d'oxygène ; on parle alors d'ischémie cérébrale. Si l'on parvient à rétablir le flux sanguin, l'arrivée d'oxygène sur des cellules en ischémie peut paradoxalement provoquer leur mort, car une cascade d'événements, dont l'apparition d'une grande quantité de radicaux libres, se produit alors brutalement et conduit à l'accumulation de toxiques et à la mort cellulaire. Il avait donc été proposé que des nitrones soient introduites lors de la reperfusion pour abaisser les concentrations en radicaux libres et diminuer le stress oxydant. Les tests animaux avaient été assez prometteurs pour que l'une des molécules, NXY-059,²⁶⁹ atteigne des essais en phase clinique III. NXY-059, développé sous le nom de Cerovive par AstraZeneca est le sel de sodium de la 2,4-disulfonyl PBN (**Figure 58**).

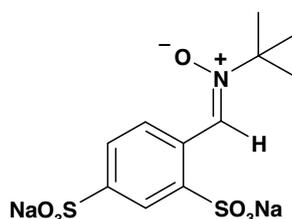


Figure 58 : NXY-059 (Cerovive)

Cependant, cette molécule a été abandonnée en octobre 2006, sans doute parce qu'elle n'apportait pas suffisamment d'amélioration. Il semble qu'à l'heure actuelle, les études sur le traitement de l'ischémie cérébrale aiguë aient été abandonnées parce que les effets (amélioration de la récupération) quoique réels, étaient trop faibles.²⁷⁰

Toutefois, sur la lancée de ces travaux, les études sur l'effet thérapeutique de nitrones contre des maladies impliquant un stress oxydant chronique (maladies

²⁶⁹ (a) Lapchak, P. A. et Araujo, D. M. *CNS Drug Reviews* **2003**, 9, 253-262. (b) Joensson, S., Cheng, Y.-F., Edenius, C., Lees, K. R., Odergren, T., Karlsson, M. O. *Clinical Pharmacokinetics* **2005**, 44, 863-878.

²⁷⁰ Mantz, J., Degos, V., Laigle, C. *Eur. J. Anaesthesiol.* **2010**, 27, 6-10.

dégénératives, vieillissement, syndromes inflammatoires chroniques, cancer) continuent activement.²⁷¹

Les effets neuroprotecteurs de la PBN ont été les plus étudiés. Cependant, même si la toxicité directe de la PBN est réduite, ses produits d'hydrolyse (benzaldéhyde et *tert*-butylhydroxylamine) peuvent s'avérer toxiques à plus long terme. De plus, de fortes doses sont nécessaires pour obtenir une activité protectrice significative. Les chimistes ont donc cherché à réaliser des analogues de synthèse potentiellement moins toxiques, dont les propriétés protectrices seraient encore meilleures.

A. Dhainault *et al.* ont synthétisé des dérivés possédant un motif imidazole afin de stabiliser les adduits de spin et de les rendre moins réactifs vis-à-vis des constituants cellulaires les entourant (**Figure 59**).¹⁵⁷ Des tests *in vivo* ont montré que des composés de ce type sont des agents neuroprotecteurs meilleurs que la PBN et de surcroît moins toxiques.

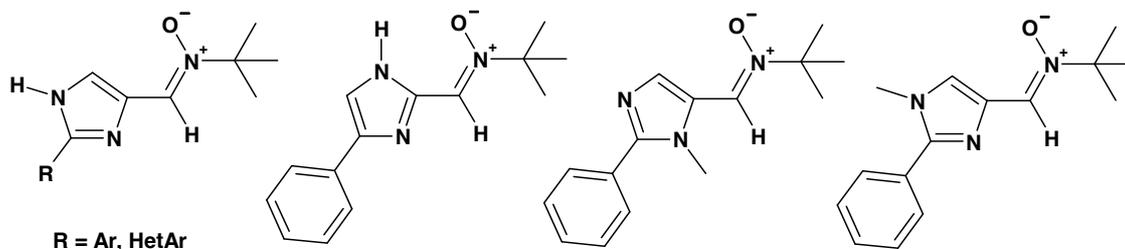


Figure 59 : « Spin-traps » de type imidazolyle nitrone

D'autres groupes ont obtenu de bons résultats sur des modèles animaux d'ischémie cérébrale. STAZN, une nitrone dérivée du guaiazulène, stabilise efficacement l'adduit de spin superoxyde et présente d'excellentes propriétés antioxydantes, proches de celle de la vitamine E (**Figure 60**).²⁷²

²⁷¹ (a) Floyd, R. A., Hensley, K., Forster, M. J., Kelleher-Andersson, J. A., Wood, P. L. *Mech. Ageing Dev.* **2002**, *123*, 1021-1031. (b) Floyd, R. A. *Aging Cell.* **2006**, *5*, 51. (c) Floyd, R. A. *Free Rad. Biol. Med.* **2009**, *46*, 1004-1013.

²⁷² Becker, D. A., Ley, J. J., Etchegoyen, L., Alvarado, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4678-4684.

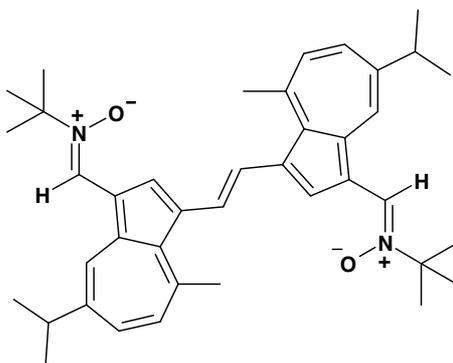


Figure 60 : STAZN

On peut aussi mentionner l'emploi par R. A. Floyd *et al.*²⁷³ d'une nitronne portant un groupement cyclohexyle en position α_N . La molécule, CPI-1429, a permis une diminution de la mortalité et de la détérioration de la mémoire liées au vieillissement sur des modèles de souris (**Figure 61**). Cette nitronne comporte un atome d'hydrogène en position α_N mais elle présente un blocage conformationnel ne permettant pas l'arrachement de celui-ci.

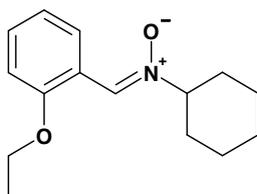


Figure 61 : CPI-1429

Un autre axe de recherche pour l'utilisation des pièges à radicaux nitroniques à des fins thérapeutiques concerne la vectorisation de ces agents. Il s'agit d'améliorer la biodisponibilité et d'optimiser la balance hydrophile-lipophile. Là-encore, des améliorations sont à apporter par rapport à la PBN, qui doit être utilisée à de fortes concentrations en raison de sa difficulté à franchir les systèmes membranaires et à se répartir dans les compartiments cellulaires. Dans cette optique, une collaboration entre les équipes de B. Pucci et P. Tordo a abouti à la mise au point d'un dérivé amphiphile de la PBN, la TA1PBN (**Figure 62**).²⁷⁴ La partie aromatique de la PBN a été fonctionnalisée par un fragment amphiphile perfluorocarboné muni de deux motifs galactose. Cette modification permet de conserver les propriétés de piégeage de radicaux libres de la PBN tout en améliorant ses capacités de pénétration intracellulaire.

²⁷³ Floyd, R. A., Hensley, K., Forster, M. J. *Mech. Ageing Dev.* **2002**, *123*, 1021-1031.

²⁷⁴ Ouari, O., Polidori, A., Pucci, B., Tordo, P., Chalier, F. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3554-3556.

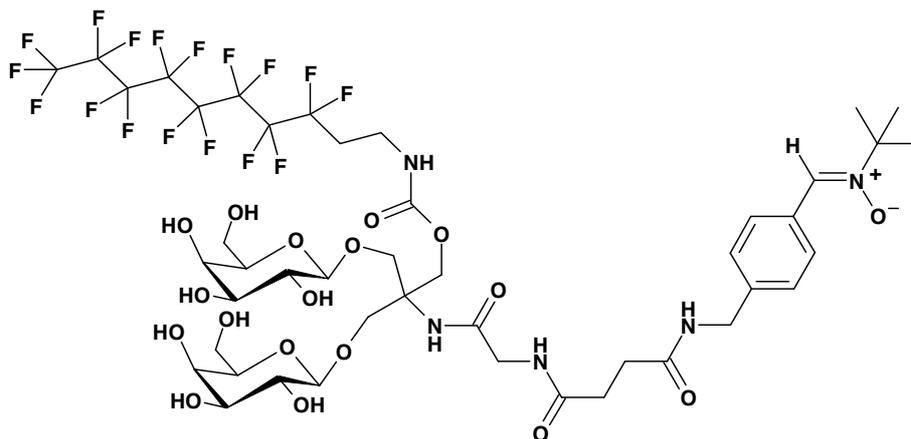


Figure 62 : TA1PBN

La conception de pièges à radicaux nitroniques, à visée thérapeutique ou pour l'imagerie médicale, reste donc un domaine de recherches actif. Il faut néanmoins noter que le mécanisme d'action des nitrones vis-à-vis des phénomènes liés au stress oxydant n'est pas totalement compris. Il ne reposerait pas uniquement sur une neutralisation de radicaux libres mais serait bien plus complexe. Il est maintenant proposé²⁷⁵ que les nitrones agiraient également en inhibant la surexpression de gènes responsables de la production de substances neurotoxiques.

5. Application en polymérisation radicalaire

L'aptitude des nitrones à réagir avec les radicaux libres a été largement utilisée dans le domaine de la polymérisation radicalaire contrôlée (Controlled Radical Polymerization (CRP))²⁷⁶.

Le problème général en polymérisation est l'obtention de matériaux présentant une dispersion minimale de la longueur des chaînes, afin de mieux contrôler les propriétés. En polymérisation radicalaire en particulier, les réactions de terminaison de chaînes sont nombreuses, et par conséquent les longueurs de chaînes sont plus aléatoires. Diverses solutions existent pour parvenir à une polymérisation radicalaire contrôlée. L'une d'entre elles consiste à intercepter la chaîne en croissance par un radical nitroxyle pour former une espèce dite dormante.²⁷⁷ La liaison covalente ainsi formée est labile dans les conditions de

²⁷⁵ Floyd, R. A. *Aging Cell*. **2006**, 5, 51-57.

²⁷⁶ (a) Guillaneuf, Y., Gignes, D., Marque, S. R. A., Astolfi, P., Greci, L., Tordo, P., Bertin, D. *Macromolecules* **2007**, 40, 3108-3114. (b) Sciannamea, V., Jérôme, R., Detrembleur, C. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 1104-1126. (c) Detrembleur, C., Debuigne, A., Jérôme, C., Phan, T. N. T., Bertin, D., Gignes, D. *Macromolecules* **2009**, 42, 8604-8607.

²⁷⁷ Sciannamea, V., Catala, J.-M., Jérôme, R., Jérôme, C., Detrembleur, C. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2009**, 47, 1085-1097.

la polymérisation, et donc la croissance de la chaîne peut reprendre. Mais le piégeage continu par le nitroxy permet d'abaisser la concentration instantanée en chaînes en croissance, ce qui diminue la possibilité de réactions de terminaison chaîne-chaîne non contrôlées et irréversibles (**Schéma 171**).

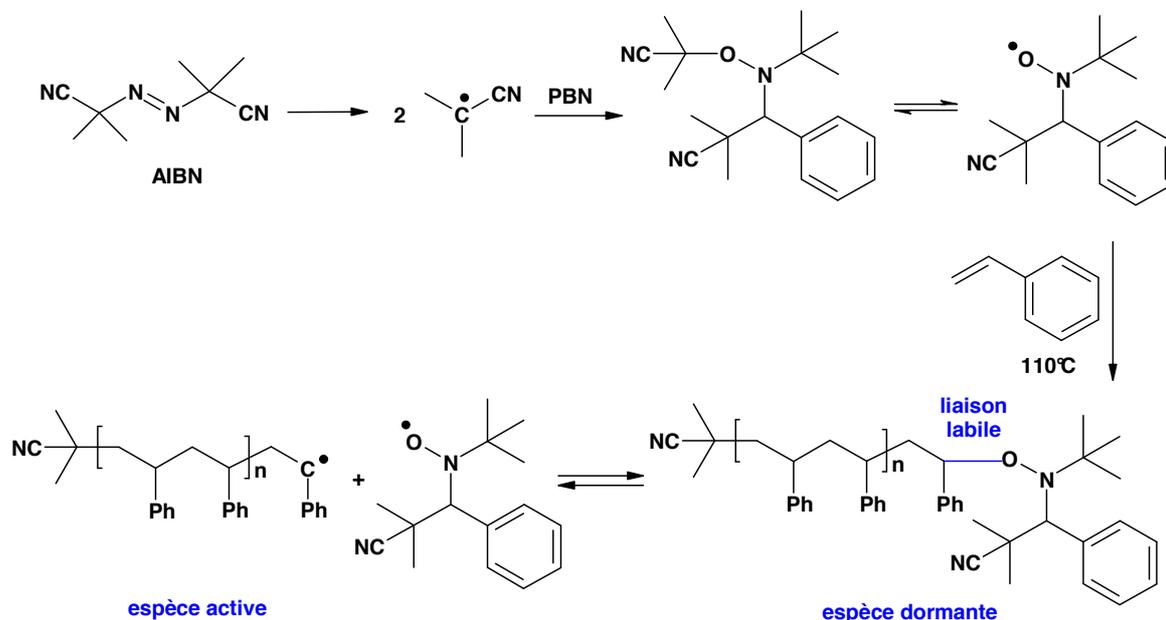


Schéma 171 : Première utilisation des nitrones en CRP

Le couple nitrone/initiateur dicte la structure du nitroxy et de l'alkoxyamine, ce qui détermine la position de l'équilibre entre ces espèces actives et dormantes.²⁷⁸ Le rôle de la structure de la nitrone sur les cinétiques de polymérisation du styrène a été souligné. Les nitrones de type PBN sont les plus efficaces quant à la vitesse de polymérisation, le contrôle de la masse moléculaire et la polydispersité. La présence de groupements électroattracteurs ou électrodonneurs en position *ortho* ou *para* sur le cycle aromatique n'influence que très peu les cinétiques de polymérisation (**Figure 63**).

²⁷⁸ Sciannamea, V., Guerrero-Sanchez, C., Schubert, U. S., Catala, J.-M., Jérôme, R. *Polymer* **2005**, 46, 9632-9641.

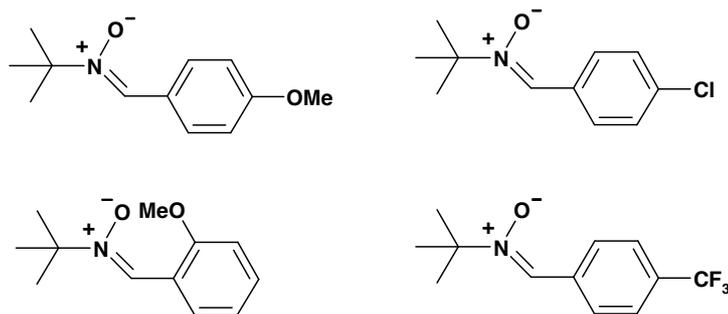


Figure 63 : Nitrones de type PBN les plus efficaces

Les auteurs ont également testé la *N-tert*-butyl- α -isopropylnitronium, la *N-tert*-butyl- α -butylnitronium, la *N*, α -diphénylnitronium et la DMPO, moins performantes (**Figure 64**).

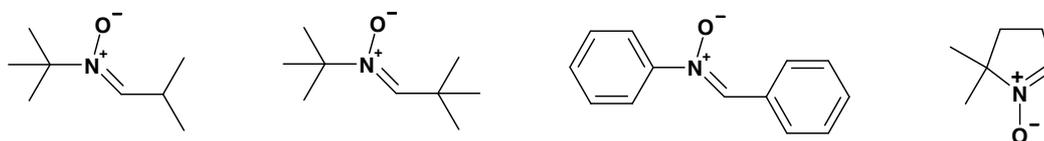


Figure 64 : Autres nitrones testées

T. Junkers et C. Barner-Kowollik²⁷⁹ ont récemment proposé une autre application des nitrones en polymérisation radicalaire. En opérant à plus basse température (< 60 °C), la nitronium piège deux chaînes en croissance par molécule, d'abord en formant une liaison C-C, puis par réaction du macronitroxyle intermédiairement formé. A ces basses températures, les deux réactions sont irréversibles. La réaction de terminaison est ainsi contrôlée et on obtient un homopolymère avec une fonction alkoxyamine au centre de la chaîne (**Schéma 172**). La longueur des chaînes dépend de la quantité de nitronium par rapport à celle de monomère.

²⁷⁹ (a) Wong, E. H. H., Junkers, T., Barner-Kowollik, C. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2008**, *46*, 7273-7279. (b) Wong, E. H. H., Stenzel, M. H., Junkers, T., Barner-Kowollik, C. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2009**, *47*, 1098-1107.

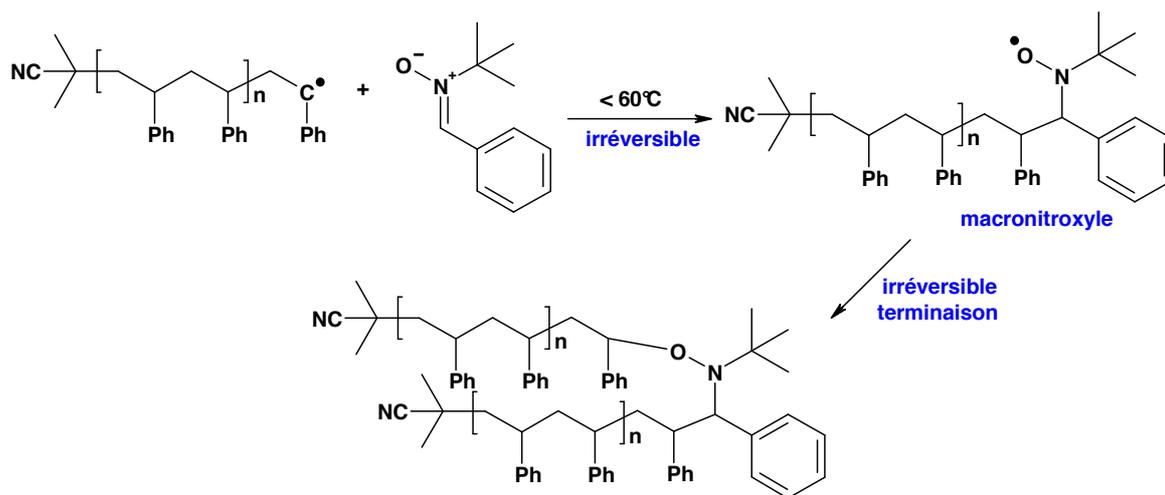


Schéma 172 : Autre utilisation des nitrones en CRP

Conclusion

La capacité des nitrones à piéger des radicaux libres a trouvé des applications dans des domaines aussi divers que la détection des espèces radicalaires, la lutte contre les maladies liées au stress oxydant et l'ingénierie macromoléculaire des polymères synthétiques. Un effort constant est mis en œuvre pour développer des pièges à radicaux nitroniques efficaces, notamment par des modulations structurales à partir de la PBN. Ainsi, l'efficacité est augmentée lorsque la nitronne comporte des groupements pouvant stabiliser l'adduit de spin et est endocyclique. Certains composés prometteurs sont ainsi apparus.

Références bibliographiques

- 252 Breuer, E. *Nitrones, Nitronates and Nitroxides*, Patai, S., Rappoport, Z. Ed., Wiley: Chichester, **1989**, Chap. 2, 150-152.
- 253 Villamena, F.A. *J. Phys. Chem. A* **2010**, *114*, 1153-1160.
- 254 Hawthorne, M. F. et Strahm, R. D. *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 1263-1264.
- 255 (a) Dupeyre, R.-M. et Rassat, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3180-3181. (b) Adamic, K., Bowman, D. F., Gillan, T., Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 902-908.
- 256 Chauvin, F., Dufils, P.-E., Gigmes, D., Guillauneuf, Y., Marque, S. R. A., Tordo, P., Bertin, D. *Macromolecules* **2006**, *39*, 5238-5250.
- 257 (a) Fréjaville, C., Karoui, H., Tuccio, B., Le Moigne, F., Culcasi, M., Pietri, S., Lauricella, R., Tordo, P. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 258-265. (b) Tuccio, B., Zeghdaoui, A., Finet, J. P., Cerri, V., Tordo, P. *Res. Chem. Intermed.* **1996**, *22*, 393-404. (c) Olive, G., Mercier, A., Le Moigne, F., Rockenbauer, A., Tordo, P. *Free Radic. Biol. Med.* **2000**, *28*, 403-408.
- 258 Thomas, C. E., Ohlweiler, D. F., Carr, A. A., Nieduzak, T. R., Hay, D. A., Adams, G., Vaz, R., Bernotas, R. C. *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 3097-3104.
- 259 (a) Mackor, A., Wajer, Th. A. J. W., de Boer, Th, J. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 2115-2123. (b) Chalfont, G. R., Perkins, M. J., Horsfield, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 7141-7142.
- 260 Pou, S., Halpern, H. J., Tsai, P., Rosen, G. M. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 155-161.
- 261 (a) Alberti, A., Macciantelli, D., Astolfi, P., Greci, L., Döpp, D., Petrucci, R. *New J. Chem.* **2003**, *27*, 1045-1048. (b) Villamena, F. A., Rockenbauer, A., Gallucci, G., Velayutham, M., Hadad, C. M., Zweier, J. L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7994-8004.
- 262 Kotake, Y. et Janzen, E. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9503-9506.
- 263 Robertson, L. et Hartley, R. C. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5284-5292.
- 264 Julia, L., Bosch, M. P., Rodriguez, S., Guerrero, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5098-5103.
- 265 (a) Finkelstein, E., Rosen, G. M., Rauckman, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4994-4999. (b) Finkelstein, E., Rosen, G. M., Rauckman, E. J. *Mol. Pharmacol.* **1982**, *21*, 262-265.
- 266 (a) Chalier, F. et Tordo, P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2* **2002**, 2110-2117. (b) Zhao, H., Joseph, J., Zhang, H., Karoui, H., Kalyanaraman, B., *Free Radic. Biol. Med.* **2001**, *31*, 599-606.
- 267 Tsai, P., Pou, S., Straus, R., Rosen, G. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1999**, 1759-1763.
- 268 Astolfi, P., Marini, M., Stipa, P. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8677-8682.
- 269 (a) Lapchak, P. A. et Araujo, D. M. *CNS Drug Reviews* **2003**, *9*, 253-262. (b) Joensson, S., Cheng, Y.-F., Edenius, C., Lees, K. R., Odergren, T., Karlsson, M. O. *Clinical Pharmacokinetics* **2005**, *44*, 863-878.
- 270 Mantz, J., Degos, V., Laigle, C. *Eur. J. Anaesthesiol.* **2010**, *27*, 6-10.
- 271 (a) Floyd, R. A., Hensley, K., Forster, M. J., Kelleher-Andersson, J. A., Wood, P. L. *Mech. Ageing Dev.* **2002**, *123*, 1021-1031. (b) Floyd, R. A. *Aging Cell.* **2006**, *5*, 51. (c) Floyd, R. A. *Free Rad. Biol. Med.* **2009**, *46*, 1004-1013.
- 272 Becker, D. A., Ley, J. J., Etchegoyen, L., Alvarado, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4678-4684.

Annexe 1

- 273 Floyd, R. A., Hensley, K., Forster, M. J. *Mech. Ageing Dev.* **2002**, *123*, 1021-1031.
- 274 Ouari, O., Polidori, A., Pucci, B, Tordo, P., Chalier, F. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3554-3556.
- 275 Floyd, R. A. *Ageing Cell.* **2006**, *5*, 51-57.
- 276 (a) Guillaneuf, Y., Gimes, D., Marque, S. R. A., Astolfi, P., Greci, L., Tordo, P., Bertin, D. *Macromolecules* **2007**, *40*, 3108-3114. (b) Sciannamea, V., Jérôme, R., Detrembleur, C. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1104-1126. (c) Detrembleur, C., Debuigne, A., Jérôme, C., Phan, T. N. T., Bertin, D., Gimes, D. *Macromolecules* **2009**, *42*, 8604-8607.
- 277 Sciannamea, V., Catala, J.-M., Jerome, R., Jérôme, C., Detrembleur, C. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2009**, *47*, 1085-1097.
- 278 Sciannamea, V., Guerrero-Sanchez, C., Schubert, U. S., Catala, J.-M., Jérôme, R. *Polymer* **2005**, *46*, 9632- 9641.
- 279 (a) Wong, E. H. H., Junkers, T., Barner-Kowollik, C. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2008**, *46*, 7273- 7279. (b) Wong, E. H. H., Stenzel, M. H., Junkers, T., Barner-Kowollik, C. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2009**, *47*, 1098-1107.

Propriétés des nitrones de première et seconde génération préparées

Nous avons souhaité commencer à défricher le champ des applications des nitrones de première et seconde génération. Pour cela, nous avons comparé la capacité antioxydante de ces nitrones aux références que sont l'analogue de la vitamine E, Trolox, et la nitrone PBN. Par ailleurs, nous avons réalisé sur MiPNO une courte étude par RPE, permettant d'évaluer, au moins qualitativement, sa capacité à piéger des radicaux. Enfin, une collaboration a été initiée pour tester l'efficacité des nitrones préparées en polymérisation radicalaire contrôlée (CRP).

1. Evaluation de la capacité antioxydante

On peut définir la capacité antioxydante d'une molécule comme étant sa capacité à réduire ou supprimer l'oxydation des composés biologiques par les radicaux libres ou toutes molécules pro-oxydantes.²⁸⁰ Les mécanismes mis en jeu peuvent être de différentes natures, le piégeage direct d'une espèce oxygénée réactive par la molécule étant l'un d'entre eux. Une des nombreuses méthodes qui donnent des informations sur la capacité antioxydante est un test de réduction du radical cation ABTS^{•+}. Il s'agit alors de mesurer la capacité du composé à réaliser un transfert monoélectronique.²⁸¹

➤ *Principe de la méthode*

Nous nous sommes basés sur la méthode décrite dans la littérature²⁸² et reprise par l'équipe de B. Pucci qui a effectué des mesures sur la nitrone PBN et des dérivés amphiphiles de celle-ci.²⁸³ Le principe est le suivant : l'ABTS (sel d'ammonium de l'acide 2,2'-azinobis-(3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique, **Figure 65**) est oxydé par le persulfate de potassium pour donner le cation radical ABTS^{•+}, de couleur bleue et absorbant à 734 nm. Celui-ci est ensuite réduit sous l'action d'un antioxydant, conduisant à nouveau à la forme ABTS, ce qui s'accompagne d'une décoloration de la solution. La réduction peut donc être suivie par spectrométrie UV.

²⁸⁰ Durand, G., Polidori, A., Pucci, B. *L'actualité Chimique* **novembre-décembre 2003**, 26-29.

²⁸¹ MacDonald-Wicks, L. K., Wood, L. G., Garg, M. L. *J. Sci. Food. Agric.* **2006**, 86, 2046-2056.

²⁸² Ré, R., Pellegrini, N., Protengente, A., Pannala, A., Yang, M., Rice-Evans, C. *Free Radic. Biol. Med.* **1999**, 26, 1231-1237.

²⁸³ (a) Ortial, S., Durand, G., Poeggeler, B., Polidori, A., Pappolla, M. A., Boeker, J., Hardeland, R., Pucci, B. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 2812-2820. (b) Durand, G., Poeggeler, B., Ortial, S., Polidori, A., Villamena, F. A., Boker, J., Hardeland, R., Pappolla, M. A., Pucci, B. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 4849-4861.

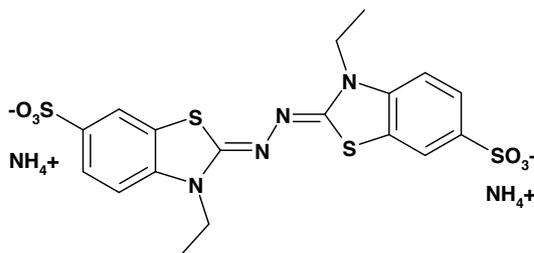


Figure 65 : ABTS

On mesure le taux d'inhibition de l'absorbance d'ABTS^{•+} en présence de l'antioxydant. Cette grandeur est définie par la relation suivante :

% inhibition = (A1 – A2)/A1, avec A1 l'absorbance d'ABTS^{•+} seul et A2 son absorbance en présence de l'antioxydant.

L'efficacité relative des nitrones préparées a été estimée en comparant nos résultats avec ceux obtenus pour deux composés de référence, la PBN et le Trolox (**Figure 66**). Le Trolox est le nom commercial donné par Hoffman-LaRoche à l'acide 6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthylchroman-2-carboxylique, qui est un analogue hydrosoluble de la vitamine E.

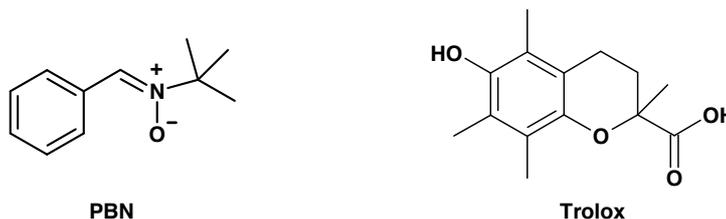


Figure 66 : PBN et Trolox

Nous avons choisi pour les tests des nitrones de seconde génération représentatives de chacune des « classes » de molécules que nous avons préparées. Ainsi, nous avons sélectionné des composés dont le noyau aromatique est nu (**22c**), ou bien substitué par un groupement électroattracteur (**23b**) ou électrodonneur (**22a**), une nitron dont la conjugaison est renforcée par un motif biphényle (**27a**), et enfin une nitron comportant un groupement hétéroaromatique (**25a**). Nous avons cherché à comparer entre eux les pourcentages d'inhibition de ces nitrones pour tirer des informations quant aux caractéristiques structurales bénéfiques, mais aussi à comparer ces grandeurs à celles de CYCNO et des deux composés de référence.

➤ *Conditions expérimentales*

Conformément au protocole décrit par R. Ré *et al.*, nous avons utilisé une solution aqueuse d'ABTS^{•+} de concentration 2.45 mM, qui est diluée à l'éthanol jusqu'à 0.1 mM. La solution doit être conservée à l'obscurité et au froid.

Puis, des solutions mères dans l'éthanol contenant les composés à analyser ont été préparées. Le solvant utilisé ne provoque pas d'interférence. Contrairement aux autres composés, **27a** a été mis en solution dans le dichlorométhane, dans lequel il se dissout mieux.

L'expérience consiste à opposer à la même quantité d'ABTS^{•+} des quantités croissantes de nitrone, jusqu'à obtenir une extinction mesurable de la coloration. Pour cela, 10 µL de la solution de nitrone sont mélangés dans la cuve d'analyse du spectrophotomètre avec 400 µL d'ABTS^{•+} 0.1 mM. De l'éthanol est ajouté dans la cuve de façon à atteindre un volume total constant de 500 µL. La concentration d'ABTS^{•+} dans la cuve est de $8 \cdot 10^{-5}$ M.

Nous avons dilué les solutions mères de nitrones en procédant par itérations, jusqu'à ce qu'après l'introduction de 10 µL de solution il se produise une inhibition de 20 à 80% de l'absorbance à blanc.

Avant d'effectuer la mesure sur les nitrones, nous nous sommes assuré qu'elles n'absorbaient pas à la longueur d'onde de travail (734 nm). Dès la mise en présence de la nitrone et du radical cation, l'absorbance décroît ; on attend que l'absorbance soit constante pour prendre une mesure. Dans toutes nos expériences, le signal est stabilisé en moins de 5 minutes et nous avons effectué la mesure à $t = 5$ min.

➤ *Résultats*

✓ Comparaison de Trolox, PBN et **27a**

Dans un premier temps, nous avons cherché, pour valider la méthode, à montrer que nous pouvions reproduire la relation linéaire entre le pourcentage d'inhibition de l'absorbance d'ABTS^{•+} et la concentration en antioxydant décrite dans la littérature pour Trolox. Le tracé de la courbe % inhibition = f(C) montre bien une telle proportionnalité (**Figure 67**), que l'on observe également dans le cas de PBN (**Figure 68**) et de **27a** (**Figure 69**).

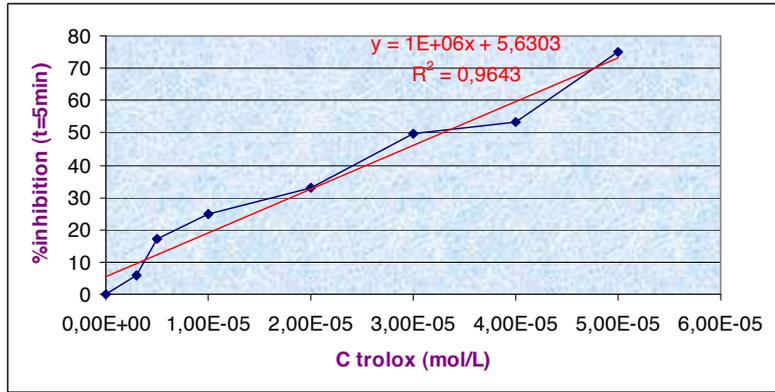


Figure 67 : % inhibition = f(C_{trolox})

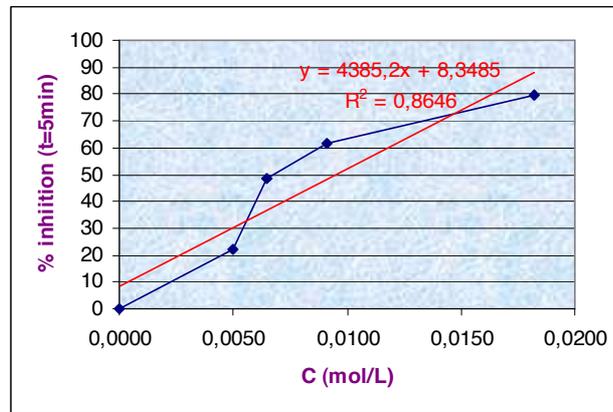


Figure 68 : % inhibition = f(C_{PBN})

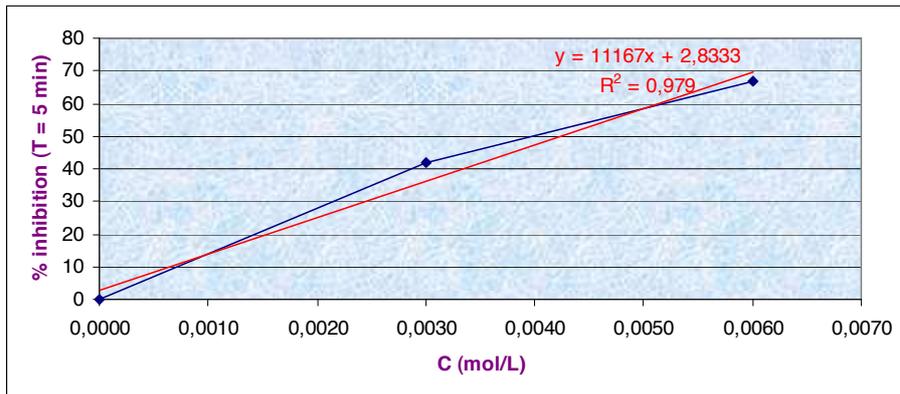


Figure 69 : % inhibition = f(C_{27a})

La comparaison de la **Figure 67** et de la **Figure 68** montre qu'il faut une concentration en PBN environ 220 fois supérieure à la concentration en Trolox pour atteindre un même taux d'inhibition de 50%. On notera alors $(C_{PBN}/C_{Trolox})_{50\%} = 220$. On

remarquera que pour la réduction d'espèces radicalaires comme $\text{ABTS}^{\bullet+}$, les nitrones ne sont pas performantes.

La comparaison de la **Figure 68** et de la **Figure 69** montre que $(C_{\text{PBN}}/C_{27a})_{50\%} = 1.6$ tandis que la comparaison de la **Figure 67** et de la **Figure 69** met en évidence que $(C_{27a}/C_{\text{Trolox}})_{50\%} = 130$. Donc, une de nos nitrones est légèrement supérieure à la nitronne de référence PBN.

✓ Comparaison de **22c**, **25a** et **27a**

Une fois la mesure validée, et comme nos premiers résultats étaient peu encourageants, nous avons mis en place une autre série d'expériences plus rapides, applicables à des nitrones de pouvoir inhibiteur proche. Il suffit alors de comparer les inhibitions obtenues pour une même concentration en nitronne (la concentration que nous avons choisie est celle qui donne pour PBN une inhibition de 50% c'est-à-dire $C = 6.5 \cdot 10^{-3}$ mol/L) (**Figure 70**).

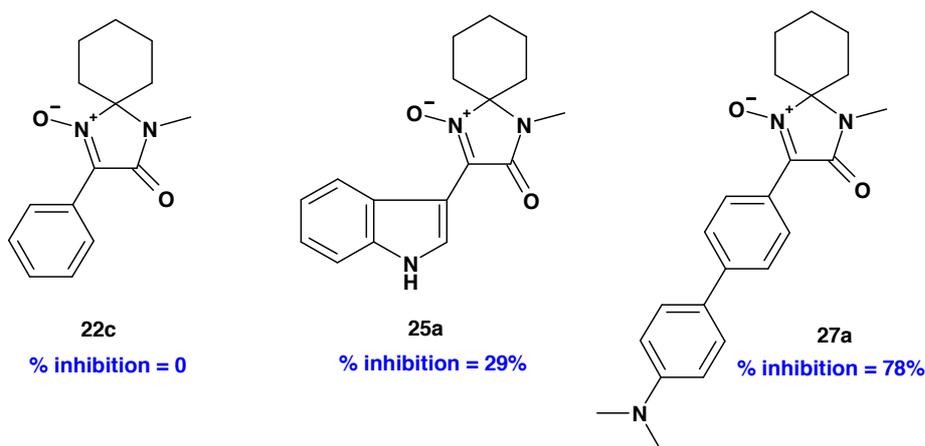


Figure 70 : Taux d'inhibition de **22c**, **25a** et **27a**

La **Figure 70** se lit ainsi : là où PBN provoque une inhibition de 50%, **27a** est capable d'induire une inhibition plus forte (78%).

✓ Comparaison de CYCNO, **22a**, **22c** et **23b**

Dans l'expérience précédente, CYCNO, **22a**, **22c** et **23b** produisent une inhibition nulle à la concentration choisie ($6.5 \cdot 10^{-3}$ mol/L). Nous avons donc utilisé pour ces nitrones des concentrations supérieures qui nous ont permis d'obtenir une inhibition mesurable (**Figure 71**).

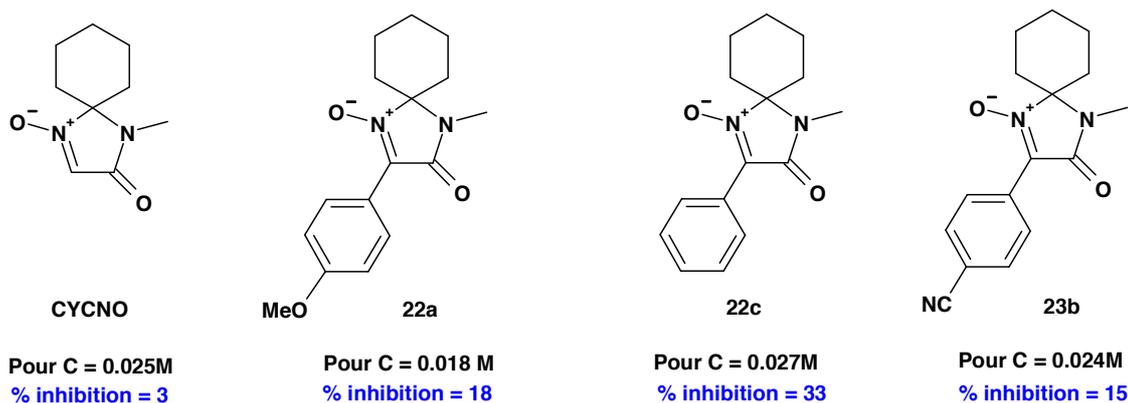


Figure 71 : Taux d'inhibition de CYCNO, **22a**, **22c** et **23b**

✓ Résumé

A partir de ces différentes mesures, on peut déterminer ou estimer ce que devrait être la concentration nécessaire pour obtenir 50% d'inhibition d'ABTS⁺. C'est cette valeur (approximative) que nous avons utilisée dans la **Figure 72** ci-dessous qui résume l'ensemble de l'expérience.

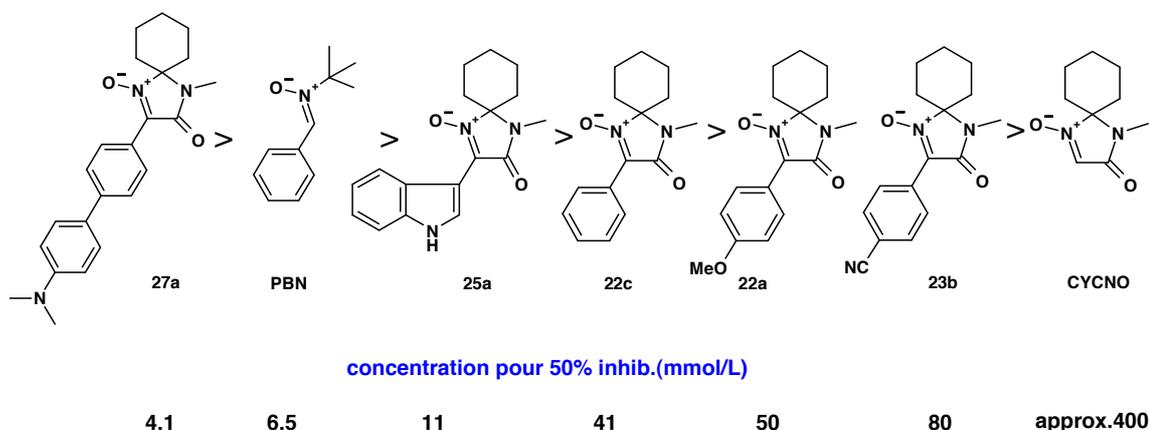


Figure 72 : Résumé des résultats

➤ Conclusion

En résumé, une de nos nitrones (**27a**), fortement conjuguée, est légèrement supérieure à PBN dans ce test, qui a surtout montré que toutes nos autres nitrones sont inférieures à PBN « contre » ABTS⁺. Le plus notable est la comparaison entre **22c** et PBN : il apparaît que si on remplace l'atome d'hydrogène en position *C_{nit.}* de PBN par le groupe amide de **22c**, à noyau aromatique égal, on perd un ordre de grandeur en efficacité.

Mais en comparant **22c** à **25a** et **27a**, on remarquera aussi la très forte influence du groupe aromatique, qui peut compenser ce handicap. Le score du composé indolique attire l'attention sur l'influence des hétéroaromatiques. Dans ce dernier cas, on peut penser qu'il y a participation de l'atome d'azote du motif indole par formation d'un cation radical indolyte²⁸⁴ stabilisé par délocalisation. Ce rôle de l'hétéroatome au sein d'un système conjugué pourrait aussi être invoqué dans le cas de **27a**. On remarque enfin que CYCNO est un candidat considérablement moins performant que ses analogues qui portent un cycle aromatique conjugué avec la fonction nitroène.

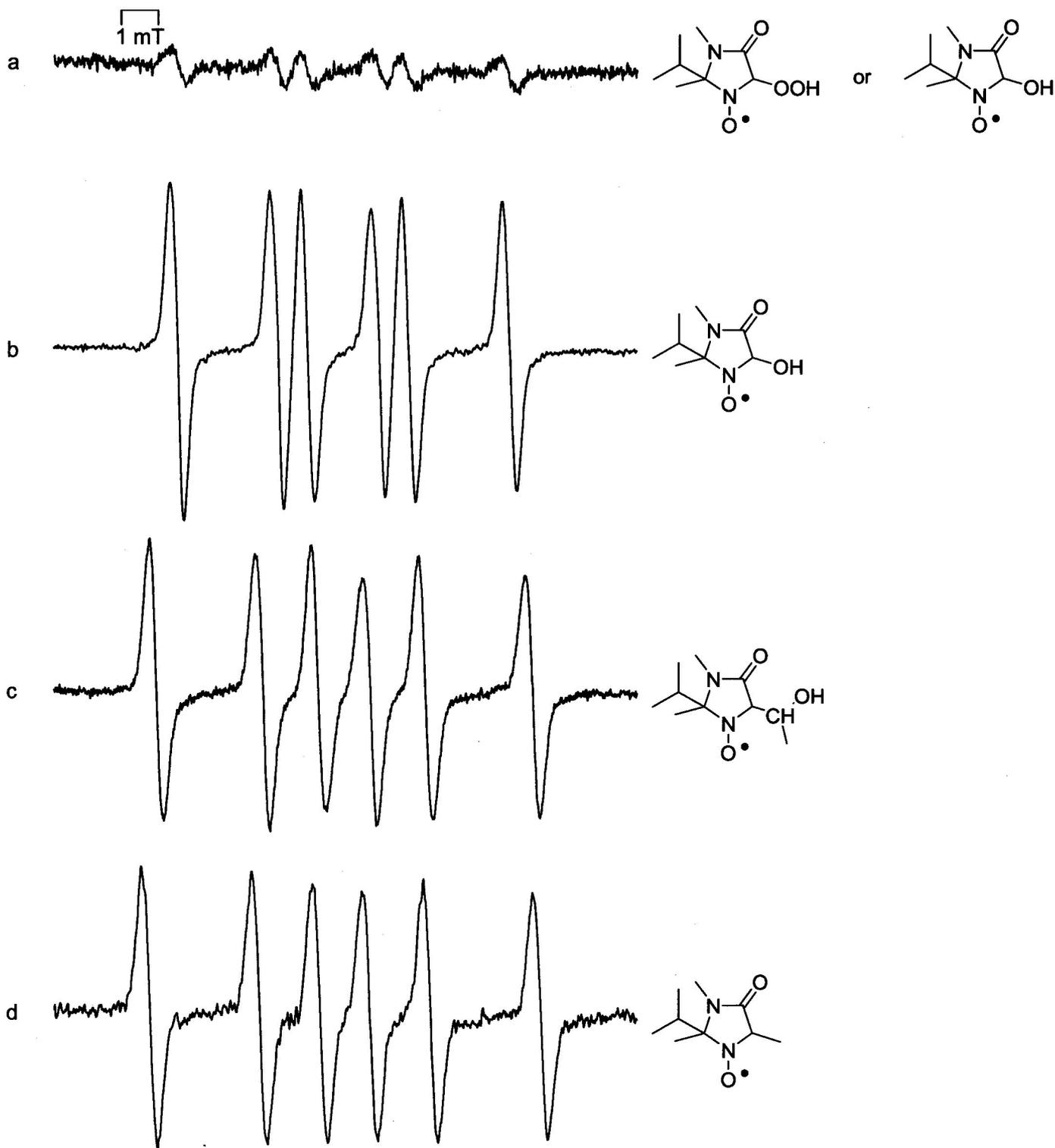
On pourra également appliquer à nos nitroènes d'autres méthodes de mesure de leur capacité antioxydante.^{281,285} Plusieurs sont basées sur l'inhibition de l'oxydation d'un composé choisi comme référence. Par exemple, un test appliqué à la nitroène STAZN consiste à suivre par RMN ¹H la réaction d'oxydation du cumène en hydroperoxyde de cumène par l'oxygène atmosphérique en présence d'AIBN.²⁷² Les auteurs mesurent la concentration en hydroperoxyde de cumène formé lorsque l'antioxydant est présent dans le milieu.

2. Tests RPE

L'addition de différents radicaux sur la nitroène MiPNO a été étudiée. Les tests ont été effectués par l'équipe du Pr. Paul Tordo (Laboratoire Chimie Provence, Université Aix-Marseille I).

²⁸⁴ Chyan, Y.-J., Poeggeler, B., Omar, R. A., Chain, D. G., Frangione, B., Ghiso, J., Pappolla, M. A. *J. Biol. Chem.* **1999**, 274, 21937, 21942.

²⁸⁵ (a) Antolovich, M., Prenzler, P. D., Patsalides, E., McDonald, S., Robards, K. *Analyst* **2002**, 127, 183-198.
(b) Liu, Z.-Q. *Chem. Rev.*, sous presse.



(a) EPR spectrum obtained after 5 min incubation of a mixture containing hypoxanthine (HX) (0.4 mM), xanthine oxidase (XO) (0.04 U mL^{-1}), DTPA (1 mM) and nitron (50 mM) in a phosphate buffer (0.1 M, pH 7.3); (b) EPR spectrum obtained after 5 min incubation of a mixture containing nitron (50 mM), H_2O_2 (2 mM), FeSO_4 (2 mM), DTPA (1 mM), in phosphate buffer (0.1 M, pH 7.3); (c) EPR spectrum obtained after 5 min incubation of a mixture containing nitron (50 mM), H_2O_2 (2 mM), FeSO_4 (2 mM), DTPA (1 mM), EtOH (5%) in phosphate buffer (0.1 M, pH 7.3); (d) EPR spectrum obtained after 5 min incubation of a mixture containing nitron (50 mM), H_2O_2 (2 mM), FeSO_4 (2 mM), DTPA (1 mM), DMSO (5%) in phosphate buffer (0.1 M, pH 7.3).

3. Tests en polymérisation radicalaire

Comme il a déjà été évoqué plus haut, il a été récemment proposé d'utiliser des nitrones comme agent de terminaison de chaînes lors de polymérisations radicalaires. La nitronne réagit avec un radical d'une chaîne polymérique en croissance, pour former un macronitroxyle, lequel réagit avec une seconde chaîne. On obtient alors un homopolymère présentant au centre de la chaîne un groupe alkoxyamine. Les auteurs nomment cette technique ESCP (pour Enhanced Spin Capture Polymerization). Le degré de polymérisation (DP, rapport de la masse moléculaire du polymère sur celle du monomère) peut être ajusté en faisant varier la concentration initiale de la nitronne C_{nitronne} (DP diminue si C_{nitronne} augmente). Il a été montré²⁷⁹ que le degré de polymérisation suit l'équation :

$$1/DP = 1/DP_{C=0} + 0,5 \times (k_{\text{ad.macro}}/k_p) \times (C_{\text{nitronne}}/C_{\text{monomère}})$$

C'est pourquoi on évalue la capacité d'une nitronne à contrôler une polymérisation ESCP en traçant $1/DP$ en fonction de la concentration en nitronne C_{nitronne} (**Figure 73**).

Nous avons débuté une collaboration avec le groupe de T. Junkers qui développe cette technique ESCP. Plusieurs de nos nitrones ont été testées : sur le graphique ci-dessous (**Figure 73**), A est (*rac*)-MiPNO, B est CYCNO, et C est une cétonitronne de seconde génération (**22c**, Ar = Ph). On constate que la nitronne A (courbe bleue), permet un fort niveau de contrôle sur le DP, tandis que l'addition de C (courbe verte) ne change pratiquement pas le DP : C réagit trop lentement sur les macroradicaux pour permettre un contrôle efficace. Nous pensons que la différence marquée entre MiPNO et CYCNO dans ces essais est peut-être un problème de pureté de l'échantillon de CYCNO utilisé. L'absence de contrôle de la polymérisation par la cétonitronne (courbe verte) met en évidence qu'en la matière les facteurs stériques sont primordiaux, et que toute cétonitronne sera défavorisée.

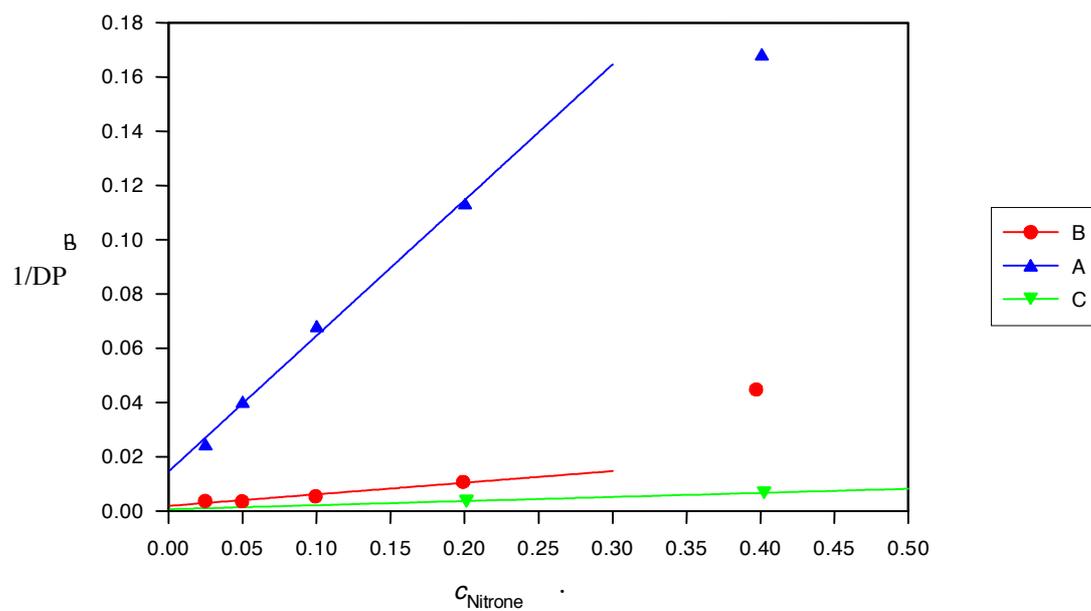
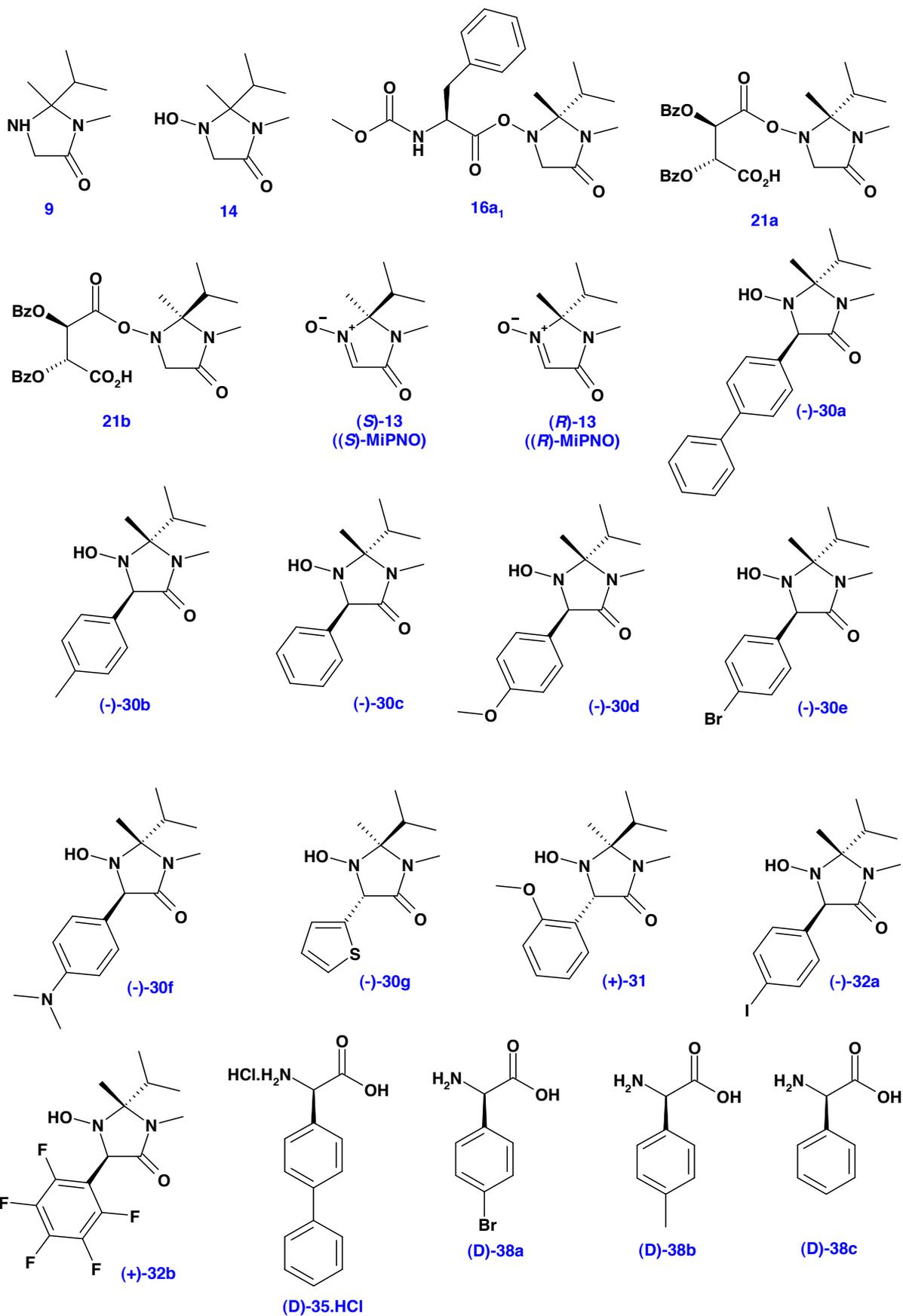


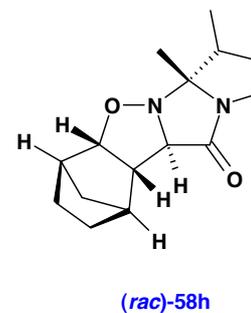
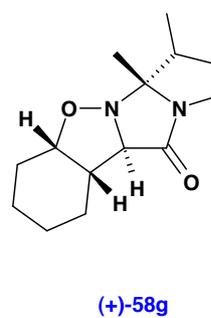
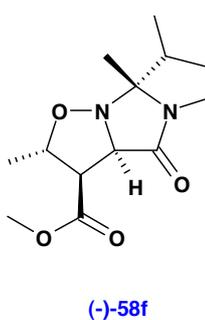
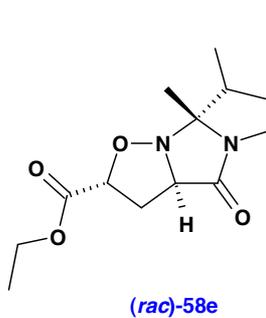
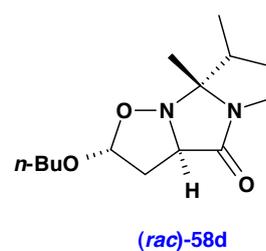
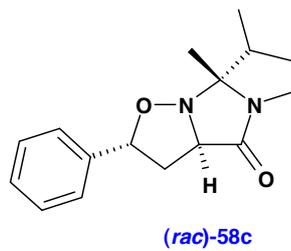
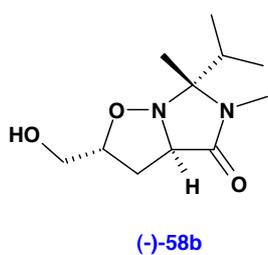
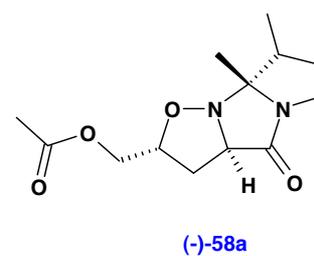
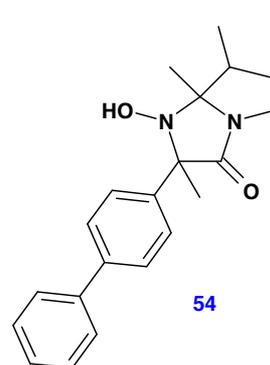
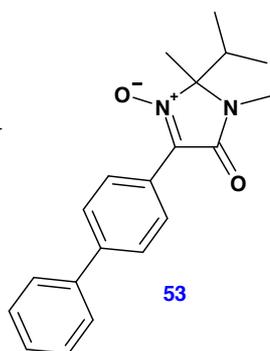
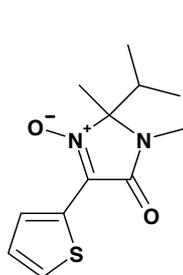
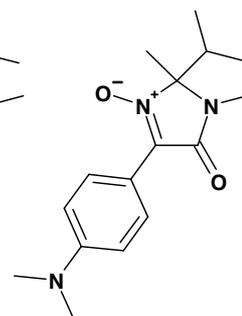
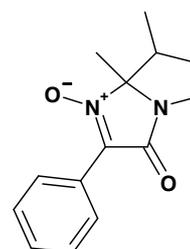
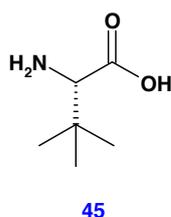
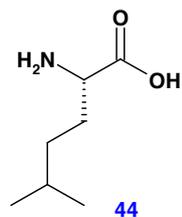
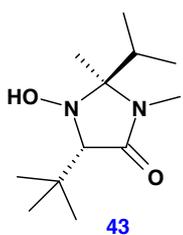
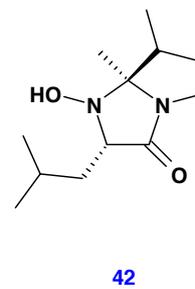
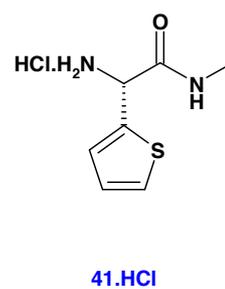
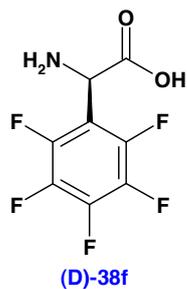
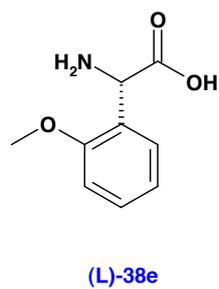
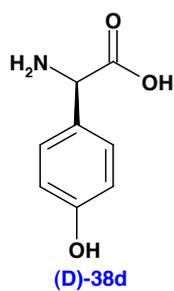
Figure 73 : Degré de polymérisation en fonction de la concentration en nitron.

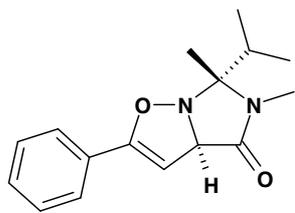
Les valeurs cinétiques obtenues avec des *N*-oxy-imidazolidinones de première génération semblent prometteuses, et l'étude sera étendue.

Références bibliographiques

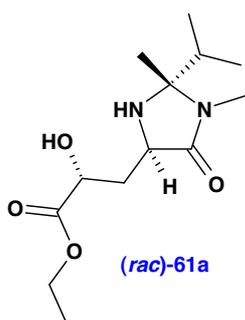
- 280 Durand, G., Polidori, A., Pucci, B. *L'actualité Chimique* **novembre-décembre 2003**, 26-29.
- 281 MacDonald-Wicks, L. K., Wood, L. G., Garg, M. L. *J. Sci. Food. Agric.* **2006**, *86*, 2046-2056.
- 282 Ré, R., Pellegrini, N., Protenggente, A., Pannala, A., Yang, M., Rice-Evans, C. *Free Radic. Biol. Med.* **1999**, *26*, 1231-1237.
- 283 (a) Ortial, S., Durand, G., Poeggeler, B., Polidori, A., Pappolla, M. A., Boeker, J., Hardeland, R., Pucci, B. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2812-2820. (b) Durand, G., Poeggeler, B., Ortial, S., Polidori, A., Villamena, F. A. Boker, J., Hardeland, R., Pappolla, M. A., Pucci, B. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 4849-4861.
- 284 Chyan, Y.-J., Poeggeler, B., Omar, R. A., Chain, D. G., Frangione, B., Ghiso, J., Pappolla, M. A. *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 21937, 21942.
- 285 (a) Antolovich, M., Prenzler, P. D., Patsalides, E., McDonald, S., Robards, K. *Analyst* **2002**, *127*, 183-198. (b) Liu, Z.-Q. *Chem. Rev.*, sous presse.

Principales molécules préparées (intermédiaires clé et molécules finales)

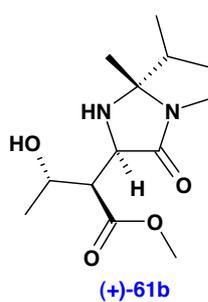




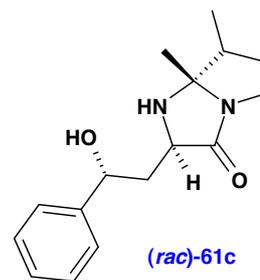
(rac)-59



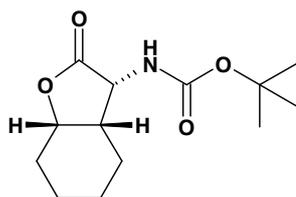
(rac)-61a



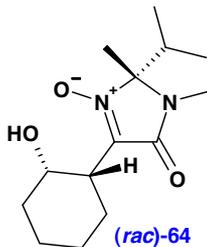
(+)-61b



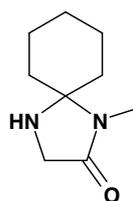
(rac)-61c



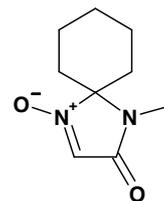
(-)-62



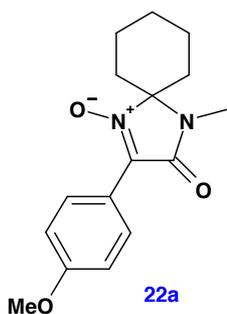
(rac)-64



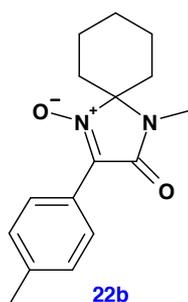
9



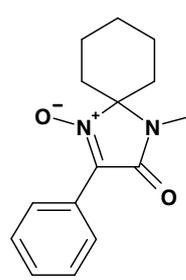
13 (CYCNO)



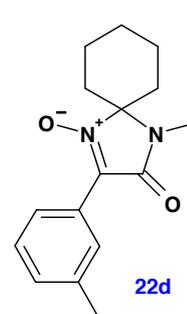
22a



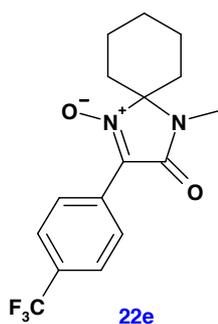
22b



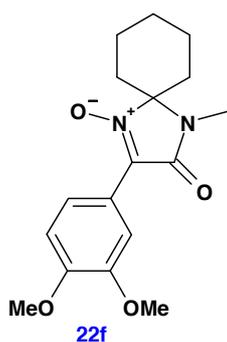
22c



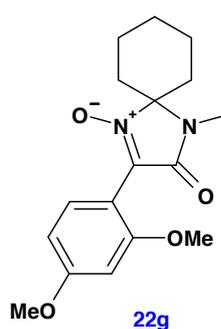
22d



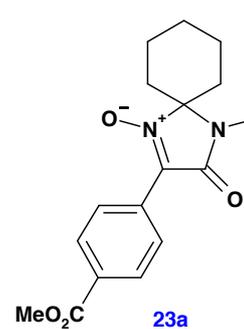
22e



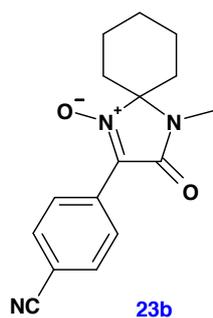
22f



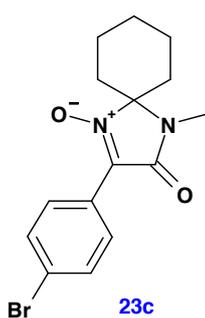
22g



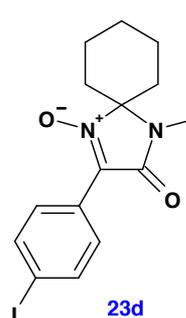
23a



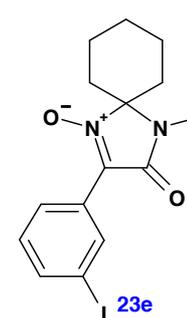
23b



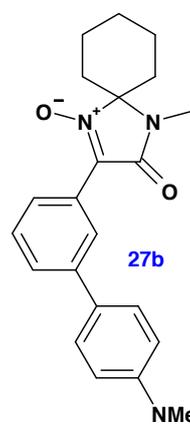
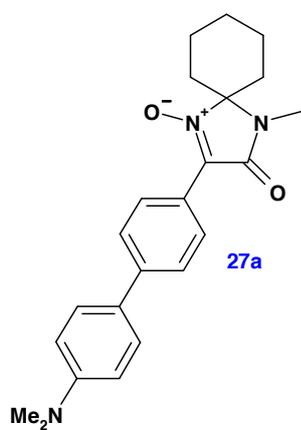
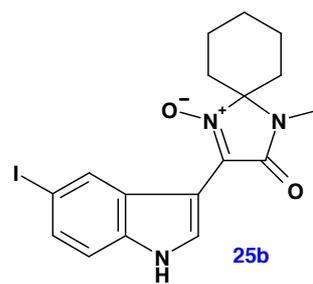
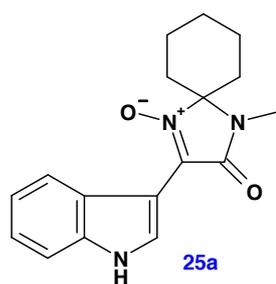
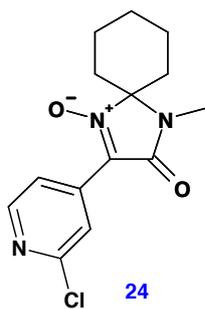
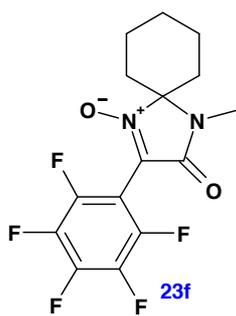
23c



23d



23e



MiPNO, a new chiral cyclic nitronne for enantioselective amino acid synthesis: the cycloaddition approach†

Maryse Thiverny, Christian Philouze, Pierre Yves Chavant and Véronique Blandin*

Received 8th September 2009, Accepted 11th November 2009

First published as an Advance Article on the web 22nd December 2009

DOI: 10.1039/b918612c

The resolution of chiral nitrones *via* derivatization of hydroxylamines was applied to MiPNO, a new, stable, easily prepared chiral cyclic nitronne. The application of MiPNO in totally regio- and diastereo-selective 1,3-dipolar cycloaddition reactions provides an expeditious enantioselective access to unusual γ -hydroxy α -amino acids.

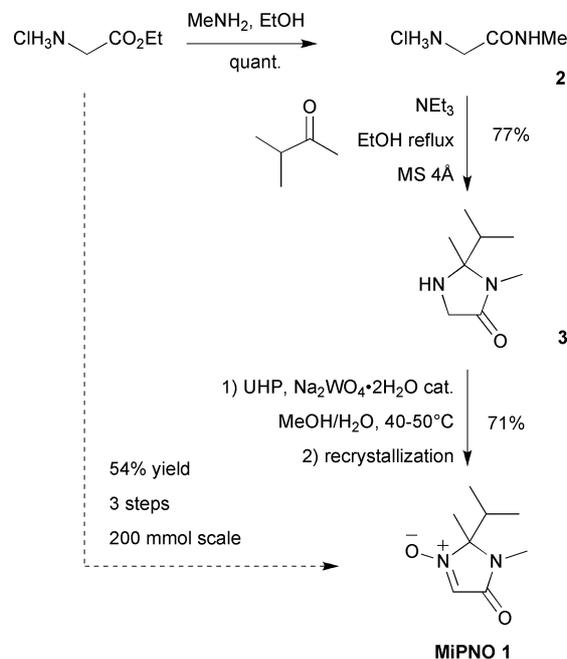
Introduction

The regio- and diastereo-selective 1,3-dipolar cycloaddition reaction of chiral nitrones with dipolarophiles is a powerful tool for obtaining chiral nitrogenated compounds.¹ In particular, when α -alkoxycarbonyl or α -alkylaminocarbonyl nitrones are used, the cycloaddition reaction with alkenes followed by cleavage of the N–O bond leads to side chain-functionalized chiral α -amino acid derivatives.² In order to gain a high stereoselectivity in the cycloaddition reaction, overcoming the problem of *E/Z* isomerization around the nitronne double bond is important.³ Small-ring endocyclic chiral nitrones are thus good candidates and their more rigid cyclic skeleton compared to acyclic nitrones is another asset in obtaining high stereoselectivity. Several five-⁴ and six-⁵membered chiral cyclic nitrones of this type have been previously designed.⁶

In parallel to our work in the field of *N*-hydroxy peptide synthesis and application,⁷ we sought access to *N*-hydroxy amino acids *via* the addition of functionalized organometallic reagents⁸ on to properly designed enantiopure nitrones. To this end, we designed a series of chiral nitrones^{4d,e} obtained by oxidation of imidazolidinones and based on the self-regeneration of stereocenters principle.⁹ In our continuing efforts to provide storable reagents and intermediates using inexpensive starting materials and scalable syntheses,¹⁰ we developed the new chiral nitronne **1** (MiPNO) that turned out to feature an excellent thermal stability. This made **1** a good candidate for 1,3-dipolar cycloaddition reactions that usually require prolonged heating. We report herein the synthesis of **1** and its evaluation as a successful substrate for diastereoselective 1,3-dipolar cycloaddition reactions.

Results and discussion

Nitronne **1** was conveniently prepared in three steps according to Scheme 1, starting from glycine ethyl ester hydrochloride.



Scheme 1 Preparation of MiPNO 1.

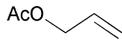
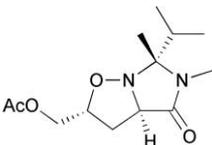
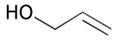
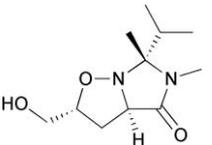
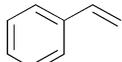
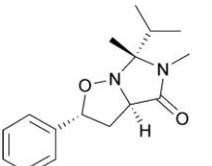
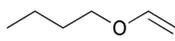
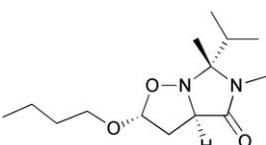
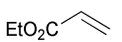
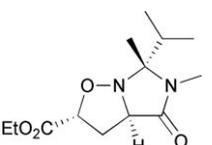
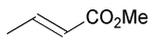
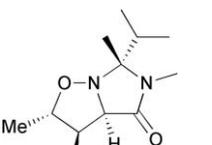
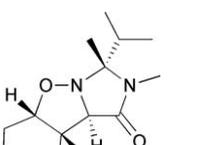
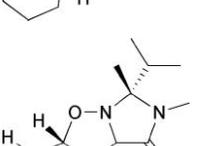
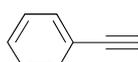
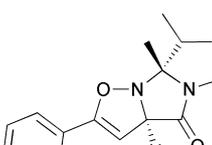
Condensation of amino amide **2** with 3-methylbutanone led exclusively to the desired cyclic product **3**. Oxidation of **3** was performed using urea–hydrogen peroxide (UHP) complex in the presence of inexpensive sodium tungstate as the catalyst.¹¹ The whole process was routinely carried out on a 200 mmole scale. After recrystallization the yield of **1**, over three steps, was typically 54%. Nitronne **1** could be stored at room temperature for months without noticeable degradation.

X-Ray analysis of **1**¹² showed a planar ring with one side hindered by the isopropyl group. In order to evaluate its level of diastereoselectivity, nitronne **1** was engaged in 1,3-dipolar cycloaddition reactions with a wide range of alkenes (Table 1), either in neat conditions or using toluene as the solvent.¹³ The reaction was highly regio- and diastereo-selective, the nitronne reacting from the less hindered side in an *exo* mode to give cycloadducts **5a–h**.¹⁴ The NMR and LC/MS analysis of the crude products indicated an isomeric purity of more than 98% in all cases except in the case of the acetal **5d** (Table 1, entry 4). Nevertheless,

Département de Chimie Moléculaire, UMR-5250, ICMG FR-2607, CNRS, Université Joseph Fourier, BP-53, 38041, Grenoble, Cedex 9, France. E-mail: Veronique.Blandin@ujf-grenoble.fr

† Electronic supplementary information (ESI) available: Copies of ¹H and ¹³C NMR spectra for all new compounds, NOESY spectra for **5f** and **5h**, description of the microwave irradiation parameters, ORTEP drawings of **1** and **10a**. CCDC reference numbers 747517 and 747518. For ESI and crystallographic data in CIF or other electronic format see DOI: 10.1039/b918612c

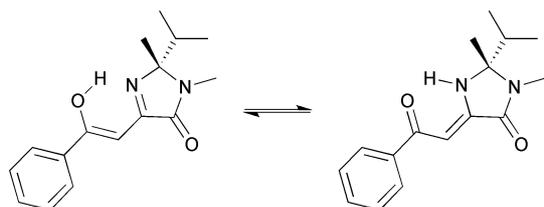
Table 1 1,3-Dipolar cycloaddition of racemic nitron 1 to alkenes **4a–h** and alkyne **6**

Entry	Dipolarophile 4 or 6	Cycloadduct ^a	Yield (%) ^b
1		4a 	5a 87 (94) ^c
2		4b 	5b 94 (86) ^c
3		4c 	5c 90
4		4d 	5d 88 ^d
5		4e 	5e 84
6		4f 	5f 80 (80) ^c
7		4g 	5g 74 ^e (65) ^{c,e}
8		4h 	5h 90 ^f
9		6 	7 73 ^g

^a Unless otherwise stated, reactions were performed in a sealed vessel at 80 °C for 3–16 h, using 10 equiv. **4** or **6** without solvent. The main isomer, representing $\geq 98\%$ of the cycloadducts in the crude product (LC/MS), is shown. ^b Yield of the isolated main isomer. ^c Starting from (–)-(R)-**1**. ^d Isomeric purity of the crude product $\geq 95\%$. ^e Toluene was used as a cosolvent. Reaction time: 48 h, 90% conversion. ^f 1.2 equiv. alkene were used, in toluene. ^g 2 equiv. alkyne were used, in toluene. The monocyclic isomer **7'** resulting from β -elimination was isolated in 20% yield.

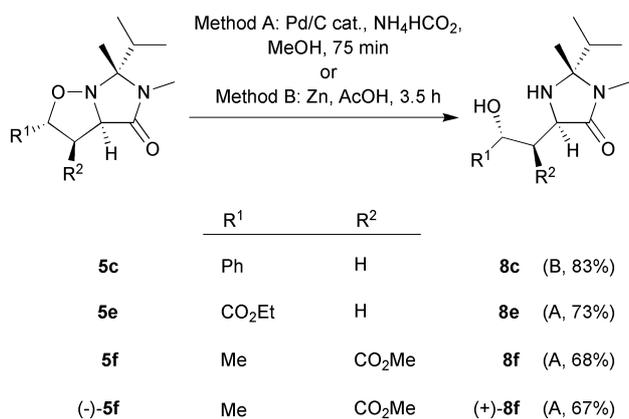
after chromatographic purification all compounds were isolated as pure cycloadducts in excellent yield.

Alkyne dipolarophiles are seldom reported in the reaction with nitrones¹⁴ and the cycloadducts are prone to rearrangement.^{5c} In our hands, no reaction occurred between nitron **1** and propargylic alcohol or protected derivatives thereof. However, phenylacetylene reacted smoothly to give the expected cycloadduct **7** in 73% isolated yield (entry 9). An open-chain enol-imine or keto-enamine by-product **7'** derived from **7** through β -elimination¹⁵ was also isolated in 20% yield (Scheme 2).



Scheme 2 Tautomeric structures of by-product **7'**.

To elaborate the amino acid side chain further, reductive cleavage of the N–O bond was investigated (Scheme 3). Hydrogenolysis of **5e** and **5f** under transfer conditions afforded amino alcohols **8e** and **8f** in good isolated yield. In the case of **5f**, a 9 : 1 mixture of diastereomers was obtained.¹⁶ For the styrene-derived cycloadduct **5c**, the reductive cleavage was performed using zinc in acetic acid, leading to amino alcohol **8c** in excellent yield.

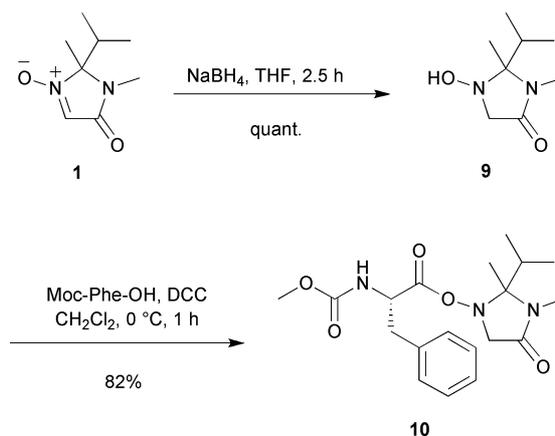


Scheme 3 Reductive cleavage of the N–O bond.

In order to obtain MiPNO **1** in enantiomerically pure form, we decided to use a strategy under development in our group, namely the resolution of secondary hydroxylamines *via* *O*-acylation with a chiral carboxylic acid.¹⁷ The nitron **1** was thus converted into the *N*-hydroxy-imidazolidinone **9** by reduction with sodium borohydride (Scheme 4).

Interestingly, this reduction was clean when THF was the solvent, whereas the reduction in MeOH was accompanied by the formation in large amounts (30%) of the imine resulting from dehydration of **9**. Moc-Phe-OH¹⁸ was chosen as the chiral derivatizing agent for its ability to provide chromatographically separable diastereomers. The 1 : 1 mixture of diastereomers **10** was obtained in high yield.

Unfortunately, the *O*-acylated hydroxylamine proved to be very sensitive to silica gel and partially decomposed into Moc-Phe-OH



Scheme 4 Resolution of MiPNO: derivatization of hydroxylamine **9**.

and imine. Nevertheless, submitting the mixture of diastereomers to medium pressure liquid chromatography allowed the isolation of the first eluted diastereomer **10a** as a solid in 32% yield. On the basis of the relative configuration obtained by X-ray analysis of recrystallized **10a** (Fig. 1),¹⁹ the stereochemistry of the imidazolidinone moiety is (*R*).

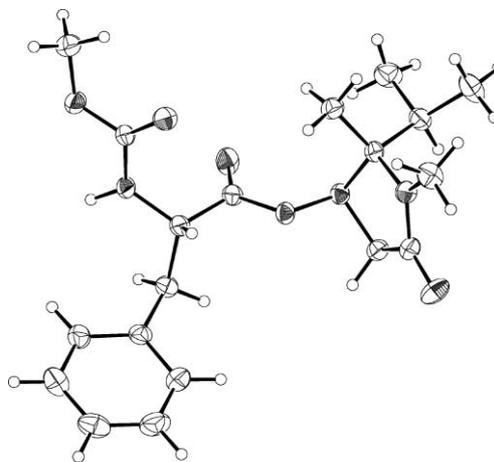
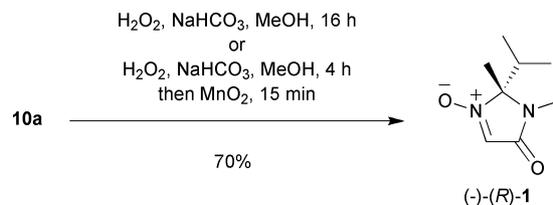


Fig. 1 ORTEP drawing of **10a**. The ellipsoids are plotted at the 25% probability level.

Treatment of **10a** with basic aqueous hydrogen peroxide overnight allowed the one-pot liberation of the hydroxylamine and its oxidation into the nitron (–)-(*R*)-**1**. More efficiently, MnO₂ may be added as soon as the first step is completed in order to accelerate the process (Scheme 5).

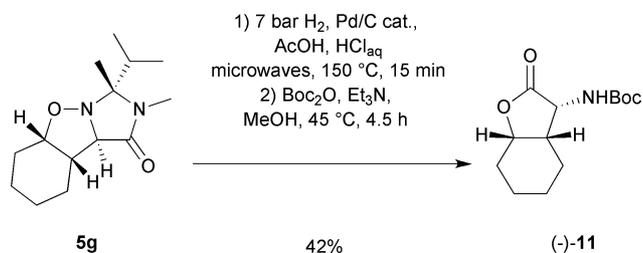


Scheme 5 Resolution of MiPNO: one-pot removal of resolving agent and oxidation.

The enantiomeric excess of (–)-**1** was above 99% as determined by chiral HPLC analysis. The nitron (–)-**1** proved to be

configurationally stable when purified by chromatography on silica gel^{4c} or when heated in toluene at 80 °C for 16 h.

The 1,3-dipolar cycloaddition of enantiopure MiPNO (–)-**1** with several alkenes gave results consistent with those obtained for the racemic series (Table 1, entries 1, 2, 6 and 7). The N–O bond of (–)-**5f** was cleaved using method A (Scheme 2) and (+)-**8f** was obtained in 67% yield. Next, the tricyclic compound (+)-**5g** was chosen to investigate the transformation of cycloadducts into conveniently *N*-protected amino acids (Scheme 6). We developed a microwave-assisted procedure where acidic hydrolytic conditions allow the one-pot cleavage of the N–O, amide, and N–C–N bonds.²⁰ The crude α -amino- γ -lactone²¹ was Boc-protected to give after chromatography (–)-**11** as a single isomer in 42% yield from (+)-**5g**. This is to our knowledge the first preparation of **11** in enantiopure form.



Scheme 6 One-pot conversion of cycloadduct **5g** to *N*-protected α -amino γ -lactone (–)-**11**.

Conclusion

The new nitronium MiPNO **1**, easily prepared on large scale in three inexpensive steps and one recrystallization, has proven to exhibit a high degree of facial differentiation, making it a promising new building block for the synthesis of α -amino acids. The cycloaddition reaction with alkenes features excellent regio- and stereo- selectivity, affording a single enantiopure isomer in high yields. From there, one operation provides α -amino γ -lactones, a masked form of γ -hydroxy α -amino acids. We are currently studying improved resolutions of MiPNO, as well as its applications to other addition reactions.

Experimental

General

THF was freshly distilled from sodium benzophenone ketyl. Styrene, cyclohexene, methyl crotonate and phenylacetylene were distilled before use, other purchased reagents were used without purification. Unless otherwise stated, the indicated reaction temperatures are external ones (oil bath). Reactions were monitored by thin layer chromatography (TLC) using commercial aluminium-backed silica gel plates (Merck, Kieselgel 60 F₂₅₄). TLC spots were viewed under ultraviolet light and by heating the plate after treatment with an appropriate staining solution (KMnO₄, ninhydrin for amines, basic TTC (2,3,5-triphenyltetrazolium chloride) for hydroxylamines). Product purification by column chromatography were performed using Macherey Nagel Silica Gel 60M (230–400 mesh). Microwave irradiation experiments were conducted in a CEM Discover S-Class apparatus (single mode technology),

equipped with a gas addition kit. Melting points were determined in capillary tubes with a Büchi B-540 apparatus. Optical rotations were measured on a Perkin Elmer 341 polarimeter, the corresponding concentration is given in g per 100 cm³. ¹H NMR (400 MHz) and ¹³C NMR (100 MHz) spectra were recorded on a Varian 400MR spectrometer in CDCl₃ (δ_{H} 7.26 ppm; δ_{C} 77.2 ppm; standard for ¹H spectra: tetramethylsilane δ_{H} 0.0 ppm). NOESY experiments were run on a Unity Plus 500 MHz Varian. Multiplicities are reported as follows: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, quint = quintuplet, hept = heptuplet, m = multiplet, br = broad, coupling constants *J* are reported in Hz. ¹H and ¹³C resonance assignments were performed using conventional 1D and 2D techniques (DEPT, COSY, HMQC and HMBC experiments). Relative stereochemistry was assigned using NOESY experiments. Infrared spectra (IR) were obtained either from a thin film or from a dispersion of the compound in a KBr pellet. IR spectra were recorded on a Nicolet Impact-400 FT-IR spectrometer and the data are reported as absorption maxima in cm⁻¹. Mass spectra (LRSM) were recorded on an Esquire 300 Plus Bruker Daltonics spectrometer (ESI). High resolution mass spectra (HRMS) were recorded on a Thermoquest Orbitrap spectrometer at the LCOSEB, UMR 7613, Université Pierre et Marie Curie, Paris, France. Experimental errors for HRMS data are estimated between 1 and 2 ppm.

(*rac*)-2-Isopropyl-2,3-dimethyl-imidazolidin-4-one **3**

The aminoamide **2** was prepared according to ref. 22: in a 250 mL Erlenmeyer flask under magnetic stirring, methylamine (125 mL, 8M in ethanol, 1.0 mol) was added to glycine ethyl ester hydrochloride (27.92 g, 200 mmol) in ethanol (80 mL). After stirring for 16 h at room temperature, and concentration, the crude product was taken up in ethanol (200 mL) and the solvent and excess methylamine were removed under vacuum. This operation was repeated twice to give pure **2** (24.91 g, 200 mmol, quantitative yield) as an amorphous solid.

In a 500 mL flask fitted with a reflux condenser were introduced the aminoamide hydrochloride **2** (24.91 g, 200 mmol), ethanol (200 mL), 3-methyl-2-butanone (42.8 mL, 400 mmol), triethylamine (28.1 mL, 200 mmol) and activated 4 Å molecular sieves (beads, 60 g). The reaction mixture was heated for 16 h at reflux without stirring, then the sieves were filtered off and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude white slurry was taken up in ethyl acetate (150 mL), the precipitated triethylamine hydrochloride was filtered off and the solvent evaporated under reduced pressure to yield 24.15 g of crude material **3** (theoretical: 31.25 g); *R*_f 0.33 (ethyl acetate–ethanol 80 : 20); ν_{max} (KBr pellet): 3327, 2970, 2942, 2876, 1685, 1432, 1404 and 1124; δ_{H} (400 MHz; CDCl₃; Me₃Si) 3.53 (d, *J* 16.0, 1H), 3.42 (d, *J* 16.0, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.91 (qq, *J* 6.4 and 6.8, 1H), 1.71 (br s, 1H), 1.34 (s, 3H), 0.96 (d, *J* 6.4, 3H), 0.79 (d, *J* 6.8, 3H); δ_{C} (100 MHz, CDCl₃) 172.7, 82.0, 49.4, 34.7, 25.2, 24.2, 16.6, 16.2 ppm; MS (ES⁺): *m/z* 335 (2M + Na⁺, 30%), 179 (M + Na⁺, 55), 157 (M + H⁺, 100); HRMS: *m/z* 157.13329 (M + H) C₈H₁₇N₂O requires 157.13354.

(*rac*)-2-Isopropyl-2,3-dimethyl-1-oxy-2,3-dihydro-imidazol-4-one **1**

In a 500-mL flask fitted with a reflux condenser the crude amine **3** (24.15 g, 154.58 mmol) was dissolved in methanol (200 mL)

and the reaction mixture was heated at 40 °C. Sodium tungstate dihydrate (5.09 g, 15.46 mmol) suspended in water (1.99 g) was added, followed by the urea–hydrogen peroxide complex (72.71 g, 772.90 mmol) in two portions. The internal temperature of the flask was maintained below 50 °C (water bath). The reaction was monitored by TLC (silica gel, ethyl acetate) and was completed after 3 h. The reaction flask was cooled in an ice bath and MnO₂ (Fluka, ref. 63548, 10.0 g) was added in three portions to destroy the excess of hydrogen peroxide. The reaction mixture was vigorously stirred until the end of dioxygen evolution (15 min) and the solvent was removed under vacuum. The residue was taken up in dichloromethane (100 mL), anhydrous Na₂SO₄ (40 g) was added, and the reaction mixture was filtered over Celite. After concentration, the crude product was refluxed in ethyl acetate (32 mL), the hot reaction mixture was filtered and cyclohexane (29 mL) was added portionwise to the boiling solution. The reaction mixture was allowed to cool slowly and after 4 h at room temperature, filtration yielded the nitrone **1** as white crystals (18.56 g, 109.04 mmol, 54% from glycine ethyl ester hydrochloride); mp 113.0–113.1 °C; *R*_f 0.32 (ethyl acetate); *v*_{max} (KBr pellet): 2972, 2803, 1701, 1561, 1259 and 1046; δ_H (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) 7.06 (s, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.30 (qq, *J* 7.2 and 6.8, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.00 (d, *J* 7.2, 3H), 0.97 (d, *J* 6.8, 3H) ppm; δ_C (100 MHz, CDCl₃) 162.8, 124.9, 94.1, 34.4, 26.0, 21.5, 16.1, 15.4 ppm; MS (ES⁺): *m/z* 363 (2M + Na⁺, 23%), 341 (2M + H⁺, 29), 193 (M + Na⁺, 57), 171 (M + H⁺, 100); Anal. Found: C, 56.08; H, 8.26; N, 16.59; Calc. for C₈H₁₄N₂O₂: C, 56.45; H, 8.29; N, 16.46%.

(rac)- and (2*R*,3*aR*,6*R*) Acetic acid (6-isopropyl-5,6-dimethyl-4-oxo-hexahydro-imidazo[1,5-*b*]isoxazol-2-yl)methyl ester **5a and (–)-**5a****

The preparation of **5a** is typical: the reaction was performed in a sealed vessel. A mixture of nitrone **1** (340 mg, 2.00 mmol) and allyl acetate (2.16 mL, 20.00 mmol) was heated at 80 °C for 16 h. The major part of the alkene was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (silica gel, ethyl acetate–cyclohexane 70:30) to yield isoxazolidine **5a** (468 mg, 1.73 mmol, 87%) as a yellow oil; *R*_f 0.35 (ethyl acetate); *v*_{max} (KBr pellet): 2973, 2935, 2890, 1735, 1696, 1407, 1382, 1260, 1235, 1084 and 1047; δ_H (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) 4.16–3.98 (m, 4H), 2.77 (s, 3H), 2.65 (ddd, *J* 1.2, 6.4 and 12.4, 1H), 2.24 (td, *J* 8.8 and 12.4, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.83 (qq, *J* 6.8 and 7.2, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.02 (d, *J* 6.8, 3H), 0.78 (d, *J* 7.2, 3H) ppm; δ_C (100 MHz, CDCl₃) 172.1, 170.7, 88.6, 74.5, 66.1, 64.1, 36.4, 35.2, 26.5, 20.9, 17.9, 17.0; MS (ES⁺): *m/z* 563 (2M + Na⁺, 11), 293 (M + Na⁺, 100), 271 (M + H⁺, 32); HRMS: *m/z* 293.14756 (M + Na); C₁₃H₂₂N₂O₄Na requires 293.14718.

(–)-**5a** (60 mg, 222 μmol, 94%) was obtained starting from (*R*)-**1** (40 mg, 235 μmol) and allyl acetate (254 μL, 2.35 mmol) as a pale yellow oil which solidified upon standing; mp 87.9–88.0 °C; [α]_D²⁰ –37.9 (*c* 1.06, CHCl₃). Anal. Found: C, 57.47; H, 8.43; N, 10.25; Calc. for C₁₃H₂₂N₂O₄: C, 57.76; H, 8.20; N, 10.36%. The enantiomeric purity of (–)-**5a** (≥97% ee) was determined by chiral HPLC on a Daicel Chiralpak AD-RH column, 4.6 × 100 mm, eluent water–acetonitrile 60:40, 0.5 mL min^{–1}, retention time for (–)-**5a** 7.67 min and for (+)-**5a** 6.76 min.

(rac)- and (2*R*,3*aR*,6*R*)-2-Hydroxymethyl-6-isopropyl-5,6-dimethyl-tetrahydro-imidazo[1,5-*b*]isoxazol-4-one **5b and (–)-**5b****

5b was prepared as described for **5a** using **1** (851 mg, 5.00 mmol) and allyl alcohol (3.4 mL, 50.00 mmol). The reaction mixture was heated at 80 °C for 3.5 h. Purification by column chromatography (silica gel, ethyl acetate–ethanol 90:10) gave **5b** (1.07 g, 4.69 mmol, 94%) as a pale yellow oil which solidified upon standing. An analytic sample crystallized from *t*-butyl methyl ether had a mp of 85.0–85.1 °C; *R*_f 0.42 (ethyl acetate–ethanol 80:20); *v*_{max} (KBr pellet): 3360, 2974, 2924, 2883, 1685, 1451, 1409, 1381, 1089, 1049 and 881; δ_H (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) 4.07 (br d, *J* 9.2, 1H), 4.04–4.00 (m, 1H), 3.78 (ddd, *J* 2.8, 5.2 and 12.0, 1H), 3.59 (ddd, *J* 2.0, 6.8 and 12.0, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.63 (ddd, *J* 1.6, 6.4 and 12.4, 1H), 2.39 (ddd, *J* 7.2, 9.2 and 12.4, 1H), 2.20 (br t, *J* 6.0, 1H), 1.86 (hept, *J* 6.8, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.04 (d, *J* 6.8, 3H), 0.83 (d, *J* 6.8, 3H); δ_C (100 MHz, CDCl₃) 172.4, 88.4, 77.3, 66.3, 63.7, 36.5, 33.9, 26.7, 17.8, 17.3, 17.1; MS (ES⁺): *m/z* 479 (2M + Na⁺, 42%), 251 (M + Na⁺, 100), 229 (M + H⁺, 54); HRMS: *m/z* 251.13580 (M + Na); C₁₁H₂₀N₂O₃Na: requires 251.13661.

(–)-**5b** (46 mg, 201 μmol, 86%) was obtained starting from (*R*)-**1** (40 mg, 235 μmol) and allyl alcohol (160 μL, 2.35 mmol) as a pale yellow oil which solidified upon standing; mp 99.5–99.6 °C; [α]_D²⁰ –32.7 (*c* 1.08 in CHCl₃). Anal. Found: C, 57.55; H, 9.00; N, 12.27; Calc. for C₁₁H₂₀N₂O₃: C, 57.87; H, 8.83; N, 12.27%. The enantiomeric purity of (–)-**5b** (≥91% ee) was determined by chiral HPLC on a Daicel Chiralpak AD-RH column, 4.6 × 100 mm, eluent water–acetonitrile 60:40, 0.5 mL min^{–1}, retention time for (–)-**5b** 5.39 min and for (+)-**5b** 4.54 min.

(rac)-(2*R,3*aR**,6*R**)-6-Isopropyl-5,6-dimethyl-2-phenyl-tetrahydro-imidazo[1,5-*b*]isoxazol-4-one **5c****

5c was prepared as described for **5a** using **1** (340 mg, 2.00 mmol) and styrene (2.3 mL, 20.00 mmol). The reaction mixture was heated at 80 °C for 3 h. Purification by column chromatography (silica gel, ethyl acetate–cyclohexane 70:30) gave **5c** (494 mg, 1.80 mmol, 90%) as a colourless oil; *R*_f 0.48 (ethyl acetate); *v*_{max} (KBr pellet): 3084, 3067, 3028, 2974, 2939, 2885, 1696, 1452, 1404, 1082, 1049, 760, 700; δ_H (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) 7.38–7.30 (m, 5H), 4.73 (dd, *J* 5.0 and 10.6, 1H), 4.20 (br d, *J* 8.6, 1H), 2.95 (dd, *J* 5.0 and 12.2, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.52 (ddd, *J* 8.6, 10.6 and 12.2, 1H), 1.92 (hept, *J* 6.8, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.09 (d, *J* 6.8, 3H), 0.83 (d, *J* 6.8, 3H); δ_C (100 MHz, CDCl₃) 172.1, 137.8, 128.7, 128.4, 126.7, 89.3, 79.1, 67.6, 41.4, 36.3, 26.4, 18.6, 17.0, 16.8; MS (ES⁺): *m/z* 571 (2M + Na⁺, 57%), 297 (M + Na⁺, 100), 275 (M + H⁺, 54); HRMS: *m/z* 297.15803 (M + Na); C₁₆H₂₂N₂O₂Na requires 297.15735.

(rac)-(2*R,3*aR**,6*R**)-2-Butoxy-6-isopropyl-5,6-dimethyl-tetrahydro-imidazo[1,5-*b*]isoxazol-4-one **5d****

5d was prepared as described for **5a** using **1** (340 mg, 2.00 mmol) and *n*-butyl vinyl ether (2.6 mL, 20.00 mmol). The reaction mixture was heated at 80 °C for 16 h. Purification by column chromatography (silica gel, ethyl acetate–cyclohexane 70:30) gave **5d** (476 mg, 1.76 mmol, 88%) as a colourless oil which solidified upon standing; mp 54.7–54.8 °C; *R*_f 0.40 (ethyl acetate–cyclohexane 70:30); *v*_{max} (KBr pellet): 2958, 2921, 2873, 1691,

1458, 1432, 1401, 1386; δ_{H} (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) 5.01 (dd, J 1.4 and 6.2, 1H), 4.06 (dd, J 2.8 and 9.6, 1H), 3.68 (td, J 6.8 and 10.0, 1H), 3.40 (td, J 6.8 and 10.0, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.76 (ddd, J 2.8, 6.2 and 13.4, 1H), 2.46 (ddd, J 1.4, 9.6 and 13.4, 1H), 1.85 (hept, J 7.2, 1H), 1.56 (quint, J 6.8, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.42–1.35 (m, 2H), 1.03 (d, J 7.2, 3H), 0.91 (d, J 7.2, 3H), 0.91 (t, J 7.4, 3H); δ_{C} (100 MHz, CDCl_3) 173.5, 99.8, 87.3, 67.6, 64.1, 39.0, 37.0, 31.8, 27.3, 19.4, 18.1, 17.3, 17.0, 13.9; MS (ES^+): m/z 563 ($2\text{M} + \text{Na}^+$, 68%), 293 ($\text{M} + \text{Na}^+$, 100), 271 ($\text{M} + \text{H}^+$, 30); Anal. Found: C, 62.36; H, 9.78; N, 10.40; Calc. for $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 62.20; H, 6.70; N, 10.37%.

(rac)-(2*R,3*aS**,6*R**)-6-Isopropyl-5,6-dimethyl-4-oxo-hexahydroimidazo[1,5-*b*]isoxazole-2-carboxylic acid ethyl ester **5e****

5e was prepared as described for **5a** using **1** (340 mg, 2.00 mmol) and ethyl acrylate (2.2 mL, 20.00 mmol). The reaction mixture was heated at 80 °C for 4 h. Purification by column chromatography (silica gel, ethyl acetate–cyclohexane 70:30) gave **5e** (454 mg, 1.68 mmol, 84%) as a colourless oil; R_{f} 0.42 (ethyl acetate); v_{max} (KBr pellet): 2973, 2918, 2883, 1740, 1686, 1459, 1399, 1378, 1088, 1049 and 881; δ_{H} (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) 4.33 (t, J 6.8, 1H), 4.24–4.10 (m, 2H), 4.04 (dd, J 1.8 and 9.2, 1H), 2.83 (ddd, J 1.8, 7.2 and 12.6, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.74 (ddd, J 2.2, 9.2 and 12.6, 1H), 1.82 (qq, J 6.8 and 7.2, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.26 (t, J 6.8, 3H), 1.01 (d, J 6.8, 3H), 0.82 (d, J 7.2, 3H); δ_{C} (100 MHz, CDCl_3) 172.1, 170.4, 88.2, 74.3, 65.3, 61.5, 36.7, 35.8, 26.9, 17.6, 17.5, 17.1, 14.2; MS (ES^+): m/z 563 ($2\text{M} + \text{Na}^+$, 16%), 293 ($\text{M} + \text{Na}^+$, 100), 271 ($\text{M} + \text{H}^+$, 21); HRMS: m/z 293.14783 ($\text{M} + \text{Na}$); $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ requires 293.14718.

(rac)- and (2*S*,3*R*,3*aR*,6*R*)-6-Isopropyl-2,5,6-trimethyl-4-oxo-hexahydroimidazo[1,5-*b*]isoxazole-3-carboxylic acid methyl ester **5f and (–)-**5f****

5f was prepared as described for **5a** using **1** (340 mg, 2.00 mmol) and *trans*-methyl crotonate (2.1 mL, 20.00 mmol). The reaction mixture was heated at 80 °C for 16 h. Purification by column chromatography (silica gel, ethyl acetate–cyclohexane 70:30) gave **5f** as a colourless oil (435 mg, 1.61 mmol, 80%); R_{f} 0.41 (ethyl acetate); v_{max} (KBr pellet): 2971, 2934, 2885, 1743, 1697, 1437, 1403, 1374, 1086 and 1050; δ_{H} (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) 4.27 (d, J 9.2, 1H), 4.08 (qd, J 6.0 and 10.4, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.20 (t, J 9.2, 1H), 2.75 (s, 3H), 1.86 (qq, J 6.4 and 6.8, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.28 (d, J 6.0, 3H), 1.03 (d, J 6.4, 3H), 0.73 (d, J 6.8, 3H); δ_{C} (100 MHz, CDCl_3) 169.2, 168.9, 89.1, 74.9, 68.0, 56.1, 52.2, 36.1, 26.2, 18.5, 16.9, 16.6, 16.5; MS (ES^+): m/z 563 ($2\text{M} + \text{Na}^+$, 26%), 293 ($\text{M} + \text{Na}^+$, 100), 271 ($\text{M} + \text{H}^+$, 16); HRMS: m/z 293.14770 ($\text{M} + \text{Na}$); $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ requires 293.14718.

(–)-**5f** (84 mg, 311 μmol , 80%) was obtained starting from (*R*)-**1** (66 mg, 388 μmol) and *trans*-methyl crotonate (411 μL , 3.88 mmol) as a colourless oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ –96.1 (c 1.00, CHCl_3).

The enantiomeric purity of (–)-**5f** ($\geq 99\%$ ee) was determined by chiral HPLC on a Daicel Chiralpak AD-RH column, 4.6 \times 100 mm, eluent water–acetonitrile 60:40, 0.5 mL min^{-1} , retention time for (+)-**5f** 8.21 min and for (–)-**5f** 7.47 min.

(rac)- and (1*R*,3*aR*,3*bS*,7*aS*)-1-Isopropyl-1,2-dimethyl-octahydro-8-oxa-2,8a-diaza-cyclopenta[*a*]inden-3-one **5g and (+)-**5g****

5g was prepared as described for **5a** using **1** (340 mg, 2.00 mmol), cyclohexene (2.0 mL, 20.00 mmol) and toluene (0.5 mL). The reaction mixture was heated at 80 °C for 48 h (90% conversion). Purification by column chromatography (silica gel, ethyl acetate–cyclohexane 65:35) gave **5g** as a pale yellow oil (376 mg, 1.48 mmol, 74% yield); R_{f} 0.29 (ethyl acetate–cyclohexane 70:30); v_{max} (KBr pellet): 2973, 2939, 2883, 1685, 1449, 1406, 1084 and 1050; δ_{H} (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) 3.78–3.76 (m, 1H), 3.66 (br s, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.63 (ddd, J 2.4, 6.4 and 12.0, 1H), 1.99–1.96 (m, 1H), 1.83 (qq, J 6.4 and 7.2, 1H), 1.80–1.76 (m, 1H), 1.70–1.66 (m, 1H), 1.55–1.41 (m, 4H), 1.46 (s, 3H), 1.24–1.13 (m, 1H), 1.04 (d, J 6.4, 3H), 0.74 (d, J 7.2, 3H); δ_{C} (100 MHz, CDCl_3) 172.1, 89.3, 74.8, 73.7, 45.1, 36.4, 27.3, 26.1, 25.5, 24.3, 19.8, 18.7, 17.1, 16.7; MS (ES^+): m/z 527 ($2\text{M} + \text{Na}^+$, 26%), 275 ($\text{M} + \text{Na}^+$, 42), 253 ($\text{M} + \text{H}^+$, 100); HRMS: m/z 275.17304 ($\text{M} + \text{Na}$); $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ requires 275.17300.

(+)-**5g** (72 mg, 285 μmol , 65% yield) was obtained starting from (*R*)-**1** (75 mg, 441 μmol) and cyclohexene (447 μL , 4.41 mmol) as a pale yellow oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +8.9 (c 1.04 in CHCl_3). The enantiomeric purity of (+)-**5g** ($\geq 99\%$ ee) was determined by chiral HPLC on a Daicel Chiralpak AD-RH column, 4.6 \times 100 mm, eluent water–acetonitrile 68:32, 0.5 mL min^{-1} , retention time for (–)-**5g** 19.30 min and for (+)-**5g** 17.70 min.

(rac)-(1*R,3*aR**,3*bS**,4*S**,7*R**,7*aS**)-1-Isopropyl-1,2-dimethyl-octahydro-4,7-methano-8-oxa-2,8a-diaza-cyclopenta[*a*]inden-3-one **5h****

5h was prepared as described for **5a** using **1** (170 mg, 1.00 mmol), 2-norbornene (113 mg, 1.20 mmol) and toluene (1 mL). The reaction mixture was heated at 80 °C for 16 h. Purification by column chromatography (silica gel, ethyl acetate–cyclohexane 65:35) gave **5h** as a white solid (238 mg, 900 μmol , 90%); mp 79.7–79.8 °C; R_{f} 0.32 (ethyl acetate–cyclohexane 65:35); v_{max} (KBr pellet): 2958, 2873, 2360, 2339 and 1685; δ_{H} (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) 3.99 (br d, J 6.8, 1H), 3.61 (d, J 2.4, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.72–2.70 (m, 1H), 2.27–2.25 (m, 2H), 1.87–1.85 (m, 1H), 1.78 (hept, J 6.8, 1H), 1.47–1.42 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.18–1.13 (m, 1H), 1.10–1.07 (m, 1H), 1.01 (d, J 6.8, 3H), 0.99–0.94 (m, 1H), 0.83 (d, J 6.8, 3H); δ_{C} (100 MHz, CDCl_3) 171.8, 87.8, 86.0, 70.8, 55.8, 41.9, 41.0, 36.6, 33.0, 27.5, 26.7, 23.5, 17.8, 17.5, 17.1; MS (ES^+): m/z 551 ($2\text{M} + \text{Na}^+$, 42), 287 ($\text{M} + \text{Na}^+$, 20), 265 ($\text{M} + \text{H}^+$, 100). Anal. Found: C, 68.12; H, 9.25; N, 10.58; Calc. for $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 68.15; H, 9.15; N, 10.60%.

(rac)-(3*aR,6*R**)-6-Isopropyl-5,6-dimethyl-2-phenyl-5,6-dihydro-3*aH*-imidazo[1,5-*b*]isoxazol-4-one **7****

7 was prepared as described for **5a** using **1** (170 mg, 1.00 mmol), phenylacetylene (220 μL , 2.00 mmol) and toluene (1 mL). The reaction mixture was heated at 80 °C for 16 h. Purification by column chromatography (silica gel, ethyl acetate–cyclohexane 75:25) gave **7** as a beige solid (199 mg, 730 μmol , 73%); mp 146.8–146.9 °C; R_{f} 0.33 (ethyl acetate); v_{max} (KBr pellet): 3089, 3067, 3037, 2963, 2937, 2898, 2872, 1702, 1451, 1422, 1391, 823 and 733; δ_{H} (400 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) 8.04 (dd, J 1.2 and 7.2, 2H), 7.61 (tt, J 1.2 and 7.2, 1H), 7.51 (t, J 7.2, 2H), 3.52 (d, J 5.2, 1H),

3.18 (d, *J* 5.2, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.92 (qq, *J* 6.4 and 6.8, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.10 (d, *J* 6.4, 3H), 0.90 (d, *J* 6.8, 3H); δ_{C} (100 MHz, CDCl₃) 194.2, 168.9, 137.8, 134.0, 129.0, 128.7, 84.1, 45.3, 42.3, 38.7, 26.0, 20.7, 16.4, 16.2; MS (ES⁺): *m/z* 567 (2M + Na⁺, 52%), 545 (2M + H⁺, 32), 295 (M + Na⁺, 100), 273 (M + H⁺, 65); Anal. Found: C, 70.17; H, 7.58; N, 10.29; Calc. for C₁₆H₂₀N₂O₂: C, 70.57; H, 7.41; N, 10.29%.

A monocyclic isomer **7'** with two possible tautomeric structures was isolated in 20% yield (yellow oil, 55 mg, 202 μ mol): *R*_f 0.52 (ethyl acetate); δ_{H} (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) 7.97 (d, *J* 6.8, 2H), 7.48–7.41 (m, 3H), 6.51 (s, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.10 (qq, *J* 6.4 and 6.8, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.10 (d, *J* 6.8, 3H), 0.67 (d, *J* 6.4, 3H); δ_{C} (100 MHz, CDCl₃) 191.2, 162.6, 150.4, 138.9, 131.8, 128.5, 127.5, 86.8, 80.6, 34.7, 25.0, 23.9, 17.1, 15.4; MS (ES⁺): *m/z* 567 (2M + Na⁺, 100%), 295 (M + Na⁺, 27), 273 (M + H⁺, 16).

(rac)-(2S*,5R*)-5-[(2R*)-2-Hydroxy-2-phenylethyl]-2-isopropyl-2,3-dimethylimidazolidin-4-one **8c**

In a 25 mL flask, zinc dust (657 mg, 10.06 mmol) was added in one portion to a solution of **5c** (138 mg, 0.503 mmol) in acetic acid (1.7 mL). The reaction was monitored by TLC (silica gel, ethyl acetate) and was completed within 3.5 h at room temperature. The reaction mixture was filtered and the solid was rinsed with dichloromethane. After concentration of the filtrate, the crude product was purified by column chromatography (silica gel, ethyl acetate–cyclohexane 80 : 20) to yield **8c** as a colourless oil (116 mg, 0.420 mmol, 83%) which solidified upon standing; mp 84.8–84.9 °C; *R*_f 0.32 (ethyl acetate–cyclohexane 80 : 20); ν_{max} (KBr pellet): 3345, 3066, 3033, 2970, 2873, 1677, 1451, 1405, 764 and 702; δ_{H} (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) 7.41–7.39 (m, 2H), 7.35–7.31 (m, 2H), 7.26–7.22 (m, 1H), 4.95 (dd, *J* 2.8 and 8.8, 1H), 3.85 (dd, *J* 4.4, 7.2, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.10–1.94 (m, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.00 (d, *J* 6.8, 3H), 0.83 (d, *J* 6.8, 3H); δ_{C} (100 MHz, CDCl₃) 174.1, 144.7, 128.4, 127.3, 125.7, 81.0, 72.6, 59.4, 42.8, 35.3, 26.4, 25.7, 16.9, 16.6; MS (ES⁺): *m/z* 575 (2M + Na⁺, 12%), 277 (M + H⁺, 100); Anal. Found: C, 69.54; H, 8.75; N, 10.25; Calc. for C₁₆H₂₄N₂O₂: C, 69.54; H, 8.76; N, 10.14%.

(rac)-(2R*)-2-Hydroxy-3-[(2S*,4R*)-1,2-dimethyl-5-oxo-2-(propan-2-yl)imidazolidin-4-yl]-propanoic acid ethyl ester **8e**

In an argon-flushed 25 mL two-necked flask was introduced Pd/C 10% (Fluka, ref. 75990, 67 mg), followed by 2 mL of methanol and then a solution of **5c** (114 mg, 422 μ mol) in methanol (2 mL). Ammonium formate (532 mg, 8.43 mmol) was added in one portion and the argon inlet was removed. The reaction was monitored by TLC (silica gel, ethyl acetate) and was completed within 75 min at room temperature. The reaction mixture was filtered over Celite and the solid was rinsed with dichloromethane. The filtrate was diluted with water (2.5 mL), the aqueous layer was separated and extracted with dichloromethane (5 mL). The gathered organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄ and filtered. After concentration under reduced pressure, purification by column chromatography (silica gel, ethyl acetate–cyclohexane 80 : 20) yielded amino alcohol **8e** (84 mg, 308 μ mol, 73%) as a yellow oil; *R*_f 0.26 (ethyl acetate); ν_{max} (film): 3445, 3348, 2973, 2937, 2880, 1739, 1682, 1473 and 755; δ_{H} (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) 4.39 (t, *J* 4.8, 1H), 4.24 (q, *J* 7.2, 2H), 3.78 (t,

J 6.4, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.10–2.07 (m, 2H), 1.96 (hept, *J* 6.8, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.29 (t, *J* 7.2, 3H), 0.99 (d, *J* 6.8, 3H), 0.80 (d, *J* 6.8, 3H); δ_{C} (100 MHz, CDCl₃) 174.2, 173.4, 80.9, 69.5, 61.6, 57.8, 37.1, 35.1, 26.4, 25.5, 16.8, 16.4, 14.3; MS (ES⁺): *m/z* 567 (2M + Na⁺, 5%), 295 (M + Na⁺, 29), 273 (M + H⁺, 100); HRMS: *m/z* 295.16307 (M + Na); C₁₃H₂₄N₂O₄Na requires 295.16338.

(rac)- and (2S,3R)-3-Hydroxy-2-((2S,4R)-2-isopropyl-1,2-dimethyl-5-oxo-imidazolidin-4-yl)-butyric acid methyl ester **8f and (+)-**8f****

8f was prepared as described for **8e** using **5f** (83 mg, 307 μ mol). Purification by column chromatography (silica gel, ethyl acetate–cyclohexane 80 : 20 to 100 : 0) yielded amino alcohol **8f** (57 mg, 0.209 mmol, 68%) as a colourless oil which solidified upon standing; mp 72.3–72.4 °C; *R*_f 0.21 (ethyl acetate–cyclohexane 80 : 20); ν_{max} (KBr pellet): 3373, 2974, 2927, 2883, 1719, 1677, 1438, 1407, 1378, 1088 and 1050; δ_{H} (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) 4.24 (quint, *J* 6.4, 1H), 4.04 (d, *J* 6.4, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.82–2.76 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 1.97 (hept, *J* 6.8, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.23 (d, *J* 6.4, 3H), 0.96 (d, *J* 6.8, 3H), 0.81 (d, *J* 6.8, 3H); δ_{C} (100 MHz, CDCl₃) 172.9, 172.7, 80.9, 67.2, 59.3, 56.2, 51.7, 35.2, 26.2, 25.5, 21.3, 16.8, 16.4; MS (ES⁺): *m/z* 567 (2M + Na⁺, 5%), 295 (M + Na⁺, 10), 273 (M + H⁺, 100); HRMS: *m/z* 273.18081 (M + H); C₁₃H₂₅N₂O₄ requires 273.18088.

(+)-**8f** (49 mg, 180 μ mol, 67%) was obtained starting from (–)-**5f** (73 mg, 270 μ mol) as a colourless oil which solidified upon standing; mp 89.3–89.4 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +47.1 (*c* 1.06, CHCl₃). Anal. Found: C, 57.59; H, 8.90; N, 10.12; Calc. for C₁₃H₂₄N₂O₄: C, 57.33; H, 8.88; N, 10.29%.

(rac)-1-Hydroxy-2-isopropyl-2,3-dimethyl-imidazolidin-4-one **9**

In a 100 mL flask under an argon atmosphere, nitron **1** (3.40 g, 20.00 mmol) was dissolved in anhydrous THF (40 mL). Sodium borohydride (1.51 g, 40.00 mmol) was added in one portion. The reaction mixture was stirred for 2.5 h at room temperature and was then treated with H₂O (2.9 mL, 160.00 mmol). The reaction mixture was stirred until the end of dihydrogen evolution (15 min) and then the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was taken up in ethyl acetate (50 mL), the organic layer was separated from the aqueous one, dried over anhydrous Na₂SO₄ and filtered. The filtrate was concentrated under vacuum to yield pure **9** (3.44 g, 20.00 mmol, quantitative yield) as a pale yellow oil; *R*_f 0.32 (ethyl acetate); ν_{max} (film): 3352, 2970, 2937, 2881, 2838, 1682, 1435 and 1405; δ_{H} (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) 5.78 (s, 1H), 3.79 (d, *J* 16.0, 1H), 3.57 (d, *J* 16.0, 1H), 2.77 (s, 3H), 1.86 (hept, *J* 6.8, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.01 (d, *J* 6.8, 3H), 0.84 (d, *J* 6.8, 3H); δ_{C} (100 MHz, CDCl₃) 170.1, 88.3, 59.8, 35.3, 26.1, 17.5, 17.2, 15.8; MS (ES⁺): *m/z* 367 (2M + Na⁺, 58%), 195 (M + Na⁺, 100), 173 (M + H⁺, 37); HRMS: *m/z* 195.11024 (M + Na); C₈H₁₆N₂O₂Na requires 195.11040.

(S)-2-Methoxycarbonylamino-3-phenyl-propionic acid (R)-2-isopropyl-2,3-dimethyl-4-oxo-imidazolidin-1-yl ester **10a**

Moc-Phe-OH (11.41 g, 51.11 mmol, 87%) was prepared from L-phenylalanine (9.69 g, 58.66 mmol) according to ref. 23.

In a 100 mL flask, *N*-(methoxycarbonyl)-L-phenylalanine (1.34 g, 6.00 mmol) was dissolved in dichloromethane (10 mL) and solid 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (1.24 g, 6.00 mmol) was added. A solution of hydroxylamine **9** (861 mg, 5.00 mmol) in dichloromethane (10 mL) was added rapidly at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 1 h at 0 °C, then the urea was precipitated by addition of diethyl ether (20 mL) and filtered off. The filtrate was stirred for 5 min with a 1 M aqueous solution of HCl (20 mL); the aqueous phase was separated and extracted twice with diethyl ether (50 mL). The gathered organic layers were washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (100 mL), then with brine (100 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄ and filtered. After removal of the solvents under reduced pressure, more urea was precipitated in diethyl ether and filtered off. Concentration of the filtrate under vacuum yielded the 1 : 1 mixture of diastereoisomers **10** as a white foam (1.55 g, 4.10 mmol). Separation by medium pressure liquid chromatography (silica gel, diethyl ether–dichloromethane 10 : 90 to 100 : 0 in 15 min, 15 mL min⁻¹) yielded the diastereoisomer **10a** (300 mg, 0.795 mmol, 32%) as a white solid; mp 121.3–121.4 °C; [α]_D²⁰ +21.2 (*c* 0.98 in CHCl₃); *R*_f 0.38 (dichloromethane–*t*-butyl methyl ether 70 : 30); *v*_{max} (KBr pellet): 3326, 3020, 2963, 2933, 2920, 1776, 1701, 1686, 1540, 1125, 751 and 710; δ _H (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) 7.32–7.27 (m, 3H), 7.17 (d, *J* 6.4, 2H), 5.22 (br d, *J* 6.4, 1H), 4.52–4.47 (m, 1H), 3.82 (d, *J* 17.2, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.07 (dd, *J* 6.8 and 13.6, 1H), 3.01 (d, *J* 17.2, 1H), 2.98 (dd, *J* 8.0 and 13.6, 1H), 2.79 (s, 3H), 1.85 (hept, *J* 6.8, 1H), 1.30 (s, 3H), 0.99 (d, *J* 6.8, 3H), 0.91 (d, *J* 6.8, 3H); δ _C (100 MHz, CDCl₃) 170.4, 169.5, 156.3, 135.3, 129.4, 129.0, 127.6, 89.5, 58.7, 54.1, 52.6, 38.7, 36.1, 26.6, 17.5, 17.2, 16.4; MS (ES⁺): *m/z* 777 (2M + Na⁺, 14%), 400 (M + Na⁺, 100), 378 (M + H⁺, 11), 177 (M + Na - Moc-Phe-OH⁺, 39), 155 (M + H - Moc-Phe-OH⁺, 84). Anal. Found: C, 60.67; H, 7.12; N, 11.15; Calc. for C₁₉H₂₇N₃O₅: C, 60.47; H, 7.21; N, 11.14%.

The relative configuration of **10a** was determined by X-ray crystallography of an analytical sample recrystallized in ethanol.

(*R*)-2-Isopropyl-2,3-dimethyl-1-oxy-2,3-dihydro-imidazol-4-one (*R*)-**1**

In a 50 mL flask, **10a** (394 mg, 1.04 mmol) was dissolved in methanol (15 mL). NaHCO₃ (877 mg, 10.44 mmol) was added, followed by a 35% aqueous solution of hydrogen peroxide (1.01 g, 10.44 mmol). The reaction was monitored by TLC (ethyl acetate); hydrolysis of the ester bond was completed within 4 h at room temperature. MnO₂ (Fluka, ref. 63548, 600 mg) was then added portionwise, both to destroy the excess of hydrogen peroxide and complete the oxidation of the intermediate hydroxylamine. The reaction mixture was stirred for 15 min at room temperature and was then filtered over Celite. The solid was rinsed with ethyl acetate and the solvents were removed under vacuum. Purification by column chromatography (silica gel, ethyl acetate–cyclohexane 70 : 30), followed by recrystallization from ethyl acetate–cyclohexane (1.0 mL ; 0.7 mL) yielded the nitron (*R*)-**1** as a beige solid (124 mg, 729.5 μmol, 70%); [α]_D²⁰ –28.5 (*c* 3.96 in CHCl₃). The enantiomeric purity of (–)-(*R*)-**1** (>99% ee) was determined by chiral HPLC on a Daicel Chiralpak AD-RH column, 4.6 × 100 mm, eluent acetonitrile–water 70 : 30, 0.5 mL min⁻¹, retention time for (*R*)-**1** 6.96 min and for (*S*)-**1** 5.94 min.

(*rac*)- and (3*R*,3*aS*,7*aS*)-(2-Oxo-octahydro-benzofuran-3-yl)-carbamic acid *tert*-butyl ester **11** and (–)-**11**

In a 10 mL microwave vial were introduced isoxazolidine **5g** (85 mg, 337 μmol), glacial acetic acid (2 mL), a 3 N aqueous solution of HCl (2 mL) and Pd/C 10% (Fluka, ref. 15990, 20 mg). The vial was brought into the microwave reactor, evacuated, filled up with H₂ and the reaction mixture was stirred under H₂ pressure (7 bar) for 15 min at 150 °C. After filtration through Celite, the solids were rinsed with acetic acid and concentration under vacuum yielded the acetate salt of the lactone.

The crude salt was dissolved in methanol (3 mL) and added to a mixture of triethylamine (0.12 mL, 842 μmol) and methanol (1 mL), followed by di-*t*-butyl dicarbonate (147 mg, 674 μmol). The reaction mixture was stirred for 4.5 h at 45 °C, then concentrated under reduced pressure. Purification by column chromatography (silica gel, dichloromethane–*t*-butyl methyl ether 98 : 2) yielded *N*-Boc lactone **11** (35 mg, 137 μmol, 42%) as a colourless oil which solidified upon standing; mp 95.6–95.7 °C; *R*_f 0.26 (dichloromethane–*t*-butyl methyl ether 97 : 3); *v*_{max} (KBr pellet): 3328, 2994, 2975, 2937, 2663, 1787, 1684, 1527, 1164, 967 cm⁻¹; δ _H (400 MHz; CDCl₃; Me₄Si) 5.00 (br s, 1H), 4.54–4.50 (m, 2H), 2.73–2.68 (m, 1H), 2.26–2.23 (m, 1H), 1.76–1.54 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.41–1.29 (m, 1H), 1.19 (qt, *J* 2.8 and 13.2, 1H), 0.91 (dq, *J* 3.2 and 13.2, 1H); δ _C (100 MHz, CDCl₃) 175.8, 155.6, 80.4, 76.8, 57.3, 39.4, 28.4, 27.4, 22.8, 22.0, 19.7; MS (ES⁺): *m/z* 533 (2M + Na⁺, 47%), 278 (M + Na⁺, 100); Anal. Found: C, 60.94; H, 8.47; N, 5.21; Calc. for C₁₃H₂₁NO₄: C, 61.16; H, 8.29; N, 5.49%.

(–)-**11** (26 mg, 102 μmol, 42%) was obtained starting from (+)-**5g** (62 mg, 243 μmol) as a pale yellow oil which solidified upon standing; mp 112.4–112.6 °C; [α]_D²⁰ –78.1 (*c* 1.04 in CHCl₃).

Acknowledgements

The authors thank Beatrice Gennaro and Corinne Bailly for their assistance in NMR and X-ray analysis respectively, and Alicia Contet and Olga N. Burchak for their support. We are grateful to Université Joseph Fourier and the CNRS for financial support.

Notes and references

- See for instance: (a) I. A. Grigor'ev, in *Nitrile Oxides, Nitrones, and Nitronates in Organic Synthesis*, 2nd edn, ed. H. Feuer, Wiley-Interscience, 2008, pp. 129–434; (b) a recent review on asymmetric 1,3-dipolar cycloadditions: H. Pellissier, *Tetrahedron*, 2007, **63**, 3235–3285.
- Recent examples: (a) L. Manzoni, D. Arosio, L. Belvisi, A. Bracci, M. Colombo, D. Invernizzi and C. Scolastico, *J. Org. Chem.*, 2005, **70**, 4124–4132; (b) O. Tamura, T. Shiro, M. Ogasawara, A. Toyao and H. Ishibashi, *J. Org. Chem.*, 2005, **70**, 4569–4577; (c) G. Romeo, D. Iannazzo, A. Piperno, R. Romeo, A. Corsaro, A. Rescifina and U. Chiacchio, *Mini-Rev. Org. Chem.*, 2005, **2**, 59–77; (d) F. M. Cordero, S. Bonollo, F. Machetti and A. Brandi, *Eur. J. Org. Chem.*, 2006, 3235–3241; (e) K. Aouadi, E. Jeanneau, M. Msaddek and J.-P. Praly, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2008, **19**, 1145–1152; (f) T. B. Nguyen, T. M. H. Vuong, A. Martel, R. Dhal and G. Dujardin, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2008, **19**, 2084–2087.
- See in particular the discussion in: O. Tamura, N. Mita, Y. Imai, T. Nishimura, T. Kiyotani, M. Yamasaki, M. Shiro, N. Morita, I. Okamoto, T. Takeya, H. Ishibashi and M. Sakamoto, *Tetrahedron*, 2006, **62**, 12227–12236.
- (a) N. Katagiri, M. Okada, C. Kaneko and T. Furuya, *Tetrahedron Lett.*, 1996, **37**, 1801–1804; (b) B. Westermann, A. Walter, U. Florke and H.-J. Altenbach, *Org. Lett.*, 2001, **3**, 1375–1378; (c) S. W. Baldwin

- and A. Long, *Org. Lett.*, 2004, **6**, 1653–1656; (d) F. Cantagrel, S. Pinet, Y. Gimbert and P. Y. Chavant, *Eur. J. Org. Chem.*, 2005, 2694–2701; (e) A. Pernet-Poil-Chevrier, F. Cantagrel, K. Le Jeune, C. Philouze and P. Y. Chavant, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2006, **17**, 1969–1974.
- 5 (a) O. Tamura, K. Gotanda, R. Terashima, M. Kikuchi, T. Miyawaki and M. Sakamoto, *Chem. Commun.*, 1996, 1861–1862; (b) S. W. Baldwin, B. G. Young and A. T. McPhail, *Tetrahedron Lett.*, 1998, **39**, 6819–6822; (c) F. Heaney, J. Fenlon, O. M. C. P. McArdle and D. Cunningham, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2001, 3382–3392; (d) P.-F. Wang, P. Gao and P.-F. Xu, *Synlett*, 2006, 1095–1099.
- 6 For other enantiopure cyclic nitrones see the review: J. Revuelta, S. Cicchi, A. Goti and A. Brandi, *Synthesis*, 2007, 485–504.
- 7 (a) P. Maire, V. Blandin, M. Lopez and Y. Vallée, *Synlett*, 2003, 671–674; (b) J. Lawrence, L. Cointeaux, P. Maire, Y. Vallée and V. Blandin, *Org. Biomol. Chem.*, 2006, **4**, 3125–3141; (c) J. Lawrence, M. Jourdan, Y. Vallée and V. Blandin, *Org. Biomol. Chem.*, 2008, **6**, 4575–4581.
- 8 (a) S. U. Pandya, C. Garcon, P. Y. Chavant, S. Py and Y. Vallée, *Chem. Commun.*, 2001, 1806–1807; (b) S. Pinet, S. U. Pandya, P. Y. Chavant, A. Ayling and Y. Vallée, *Org. Lett.*, 2002, **4**, 1463–1466; (c) S. U. Pandya, S. Pinet, P. Y. Chavant and Y. Vallée, *Eur. J. Org. Chem.*, 2003, 3621–3627.
- 9 See for instance the review: D. Seebach, A. R. Sting and M. Hoffmann, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1996, **35**, 2708–2748.
- 10 (a) N. PraveenGanesh, S. d'Hondt and P. Y. Chavant, *J. Org. Chem.*, 2007, **72**, 4510–4514; (b) N. PraveenGanesh and P. Y. Chavant, *Eur. J. Org. Chem.*, 2008, 4690–4696.
- 11 E. Marcantoni, M. Petrini and O. Polimanti, *Tetrahedron Lett.*, 1995, **36**, 3561–3562.
- 12 Crystal data for **1** (C₈H₁₄N₂O₂, racemic sample). *M*: 170.21 g mol⁻¹; crystal system: triclinic; unit-cell dimensions and volume: *a* = 6.900(2) Å, *b* = 7.365(2) Å, *c* = 11.610(3) Å, α = 83.78(2)°, β = 86.06(2)°, γ = 84.78(2)°, *V* = 442.9(5) Å³, temperature of measurement: 293.0 K; space group symbol: *P* $\bar{1}$; no. of formula units in the unit cell *Z* = 2; no. of measured and independent reflections: 9127 and 2392, *R*_{int}: 0.09; refinement vs. *F*; final *R* values (observed data): *R* = 0.0533, *wR* = 0.0867. For the ORTEP drawing of **1**, see ESI†.
- 13 The reaction between MiPNO and cyclohexene, sluggish in toluene, was also performed in a polar solvent, NMP, without any improvement: 48 h, 64% conversion.
- 14 The stereochemistry of the cycloadducts was assigned on the basis of their NOESY spectra.
- 15 Such a ring opening was previously reported: A. Padwa, M. Meske and Z. Ni, *Tetrahedron Lett.*, 1993, **34**, 5047–5050.
- 16 Attempted NOESY experiments were not conclusive enough to allow determination of the relative configuration of the minor isomer.
- 17 O. N. Burchak, C. Philouze, P. Y. Chavant and S. Py, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 3021–3023.
- 18 Moc-Phe-OH (*N*-methoxycarbonyl-L-phenylalanine): (*S*)-2-methoxycarbonylamino-3-phenylpropanoic acid.
- 19 Crystal data for **10a** (C₁₉H₂₇N₃O₅, enantiopure sample). *M*: 377.44 g mol⁻¹; crystal system: monoclinic; unit-cell dimensions and volume: *a* = 10.080(3) Å, *b* = 9.129(4) Å, *c* = 11.610(3) Å, β = 112.49(3)°, *V* = 987.2(6) Å³, temperature of measurement: 293.0 K; space group symbol: *P*2₁; no. of formula units in the unit cell *Z* = 2; no. of measured and independent reflections: 2273 and 2174, *R*_{int}: 0.07; refinement vs. *F*; final *R* values (observed data): *R* = 0.0531, *wR* = 0.0921. The relative stereochemistry (*R*) at C5 was attributed knowing the (*S*) configuration at C11 from the starting material Moc-Phe-OH.
- 20 Note that this step produces only volatile side products (3-methylbutanone and methylamine).
- 21 For related compounds, see: (a) B. Merla, H.-J. Grumbach and N. Risch, *Synthesis*, 1998, 1609–1614; (b) W. Notz, S.-i. Watanabe, N. S. Chowdari, G. Zhong, J. M. Betancort, F. Tanaka and C. F. Barbas III, *Adv. Synth. Catal.*, 2004, **346**, 1131–1140.
- 22 R. Fitzzi and D. Seebach, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1986, **25**, 345–346.
- 23 M. W. Liladhar, J. J. McKenna, A. Bach, M. Prashad, O. Repic and T. J. Blacklock, *Synth. Commun.*, 2007, **37**, 1445–1454.