



HAL
open science

Optimisation de la synthèse de
3,3-difluoroazétidin-2-ones et de β -aminoesters
 α,α -difluorés : Application à la synthèse d'inhibiteurs du
TAFIa

Nicolas Boyer

► To cite this version:

Nicolas Boyer. Optimisation de la synthèse de 3,3-difluoroazétidin-2-ones et de β -aminoesters α,α -difluorés : Application à la synthèse d'inhibiteurs du TAFIa. Chimie organique. INSA de Rouen, 2007. Français. NNT: . tel-00725419

HAL Id: tel-00725419

<https://theses.hal.science/tel-00725419>

Submitted on 26 Aug 2012

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 DE DOCTORAT



Présentée devant

L'INSTITUT NATIONAL DES SCIENCES APPLIQUEES DE ROUEN

L'ECOLE DOCTORALE NORMANDE DE CHIMIE-BIOLOGIE

Pour l'obtention du grade de

DOCTEUR ES SCIENCES DE L'INSA de ROUEN

SPECIALITE CHIMIE ORGANIQUE

**Optimisation de la synthèse
de 3,3-difluoroazétidin-2-ones
et de β -aminoesters α,α -difluorés :
Application à la synthèse
d'inhibiteurs du TAFIa**

Par **Nicolas BOYER**

Soutenue publiquement le 25 octobre 2007 devant le jury composé de :

Pr. François Couty
Dr. Philippe Gloanec

Pr. Jacques Lebreton
Dr. Jacques Maddaluno
Dr. Philippe Jubault
Pr. Jean-Charles Quirion

Professeur, Université Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines
Chef de laboratoire, Laboratoires Servier

Professeur, Université de Nantes
Directeur de Recherche CNRS, Université de Rouen
Maître de Conférences, INSA de Rouen
Professeur, INSA de Rouen

Remerciements

Cette thèse a été réalisée au sein du Laboratoire d'Hétérochimie Organique de l'IRCOF (UMR CNRS 6014) sous la direction du Professeur Jean-Charles Quirion. Je tiens à lui exprimer ma profonde reconnaissance pour m'avoir fait confiance en m'offrant la chance de réaliser ce doctorat. Ses conseils et son intérêt constant ont permis l'aboutissement de ce travail.

Je désire exprimer ma gratitude au Professeur François Couty, Professeur à l'Université Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, au Professeur Jacques Lebreton, Professeur à l'Université de Nantes, au Docteur Philippe Gloanec, Chef de Laboratoire au sein de l'Institut de Recherches Servier, ainsi qu'au Docteur Jacques Maddaluno, Directeur de Recherche à l'Université de Rouen, pour l'honneur qu'ils me font en acceptant de juger ce travail.

Cette thèse n'aurait vu le jour sans la confiance des Ressources Humaines de l'Institut de Recherches Servier, et plus particulièrement Monsieur Vincent Minvielle, directeur des Ressources Humaines, que je veux vivement remercier. Le soutien et la pleine confiance qu'il m'a accordés, est à l'origine de cette collaboration fructueuse entre les Laboratoires Servier et le Laboratoire d'Hétérochimie Organique.

Mes plus sincères remerciements vont également au Docteur Guillaume De Nanteuil, Directeur de division à l'IdRS, qui a su m'encourager et m'offrir les opportunités pour m'épanouir dans mon projet professionnel. J'aimerais aussi souligner la contribution importante apportée par le Docteur Philippe Gloanec qui a enrichi ma formation. Ses conseils et ses commentaires auront été fort utiles.

Je voudrais également remercier Monsieur Tony Verbeuren, Directeur de la division d'angiologie, et ses collaborateurs, Alain Rupin, Philippe Menecier, Marie Odile Vallez, qui ont réalisé l'ensemble des tests biologiques et pharmacologiques sur les inhibiteurs synthétisés au cours de cette thèse.

Je tiens tout particulièrement à exprimer ma profonde reconnaissance au Docteur Philippe Jubault, Maître de conférences à l'INSA de Rouen, pour m'avoir soutenu et supporté durant ces quatre années. Merci pour ton investissement, tes conseils avisés et ton enthousiasme pour ce sujet, ceci n'a fait que le rendre plus passionnant. Merci également pour ton optimisme sans faille. Il a, j'en suis convaincu, sa part de responsabilité dans la réussite de ce travail.

Un grand merci à Elisabeth Roger et Laëtitia Bailly pour leur aide et leur disponibilité, mais surtout pour leur bonne humeur et leur amitié. Vous allez me manquer.

Merci à Louise, Maryse et Mathilde pour avoir si activement participé à ce travail.

Un petit mot bien entendu pour mes camarades de labo et amis de galères, spécialement Silvia et J.-A. . Merci pour toutes les discussions entourant les travaux de cette thèse, les instants détente autour d'un café et pour leur soutien moral qu'ils m'auront fournis tout au long de la réalisation de ces travaux.

Cela va de soi, je remercie évidemment ma famille et belle-famille pour son irremplaçable et inconditionnel soutien. Ils ont été présents pour écarter les doutes, m'encourager et partager mes joies. Cette thèse est un peu la leur, aussi. Merci à Marie-José, Alexandre, Eliane, Christian et surtout mon petit cœur.

**« Science sans conscience n'est que
ruine de l'âme. »**

François Rabelais, *Pantagruel*

**« La science ne fait qu'agrandir notre cage,
elle ne l'ouvre pas. »**

Charles, vicomte de Foucauld

**« La véritable science enseigne,
par-dessus tout,
à douter et à être ignorant. »**

Miguel de Unamuno, *Le Sentiment tragique de la vie*

Sommaire

ABREVIATIONS	5
INTRODUCTION GENERALE : LA CHIMIE DU FLUOR	13
I) LE FLUOR DANS LES MOLECULES BIOORGANIQUES	13
II) LES PROPRIETES DU FLUOR	16
A- Effet électronique	16
B- Effet Stérique	18
C- Acidité, basicité	19
D- Liaisons hydrogène	20
E- Effet sur l'absorption	21
III) IMPACT SUR LA CHIMIE MEDICINALE	21
IV) CONCLUSION	23
INTRODUCTION : COAGULATION ET FIBRINOLYSE	27
I) LES CASCADES DE COAGULATION ET DE FIBRINOLYSE	27
A- L'hémostase	27
B- L'hémostase primaire	28
C- La coagulation ou hémostase secondaire	29
1) Cellules et facteurs	29
2) Déroulement du processus de coagulation	30
3) Régulation de la coagulation : le rôle des inhibiteurs	33
D- La fibrinolyse ou hémostase tertiaire	34
II) THROMBOSE ET TRAITEMENTS	36
A- Epidémiologie	36
B- Traitements de la thrombose	37
1) Traitements actuels	37
2) Nouvelles thérapies	38
III) UNE METALLOCARBOXYPEPTIDASE : LE TAFI	39
A- Les métallocarboxypeptidases	39
1) Protéases : Généralités	39
2) Les carboxypeptidases	40
B- Le TAFI	42
1) Découverte, caractéristiques et propriétés	42
2) Fonction du TAFIa dans la fibrinolyse	45
3) Activation du TAFI	46
C- Inhibition du TAFIa	46
1) Champs d'application	46
2) Les inhibiteurs de TAFIa	47
3) Synthèses de nouveaux inhibiteurs	50
GEM-DIFLUORATION ET REACTION DE REFORMATSKY : APPLICATIONS AUX β-LACTAMES ET AUX β-AMINOESTERS	51
I) LE GROUPE GEM-DIFLUOROMETHYLENE	51
A- Utilisations en chimie thérapeutique	51
1) Analogues de difluorocétones	51
2) α,α -difluoro- β -aminoacide et β -lactame gem-difluorés	53
B- Méthodes générales d'introduction du groupement CF_2	55
1) Gem-difluoruration directe	55
2) Utilisation de synthons difluorés	59
3) Conclusion	62

II)	SYNTHESES STEREOSELECTIVES DE β -AMINOACIDES	62
A-	<i>Par homologation des α-aminoacides</i>	63
B-	<i>A partir de β-aminoacides</i>	63
C-	<i>Par fonctionnalisation de β-aminoacides</i>	64
D-	<i>Par réarrangement de Curtius</i>	64
E-	<i>Par addition sur C=N</i>	65
F-	<i>Par addition conjuguée de type Aza-Michael</i>	66
G-	<i>Conclusion</i>	66
III)	SYNTHESES STEREOSELECTIVES DE β -LACTAMES	67
A-	<i>Réaction de Staudinger et méthodes apparentées</i>	67
B-	<i>Condensation énolate-imine</i>	69
C-	<i>Autres méthodes par cyclisation intramoléculaire</i>	72
D-	<i>Conclusion</i>	73
IV)	SYNTHESES DE β -AMINOACIDES ET β -LACTAMES GEM-DIFLUORES	73
A-	<i>Synthèses des β-aminoacides gem-difluorés</i>	73
B-	<i>Synthèses des β-lactames gem-difluorés</i>	77
V)	LA REACTION DE REFORMATSKY	79
A-	<i>Structure du réactif et mécanisme</i>	80
B-	<i>Métaux, dérivés et catalyseurs</i>	81
C-	<i>Précurseurs de réactifs de Reformatsky et électrophiles</i>	83
D-	<i>Aspects stéréochimiques</i>	84
VI)	CONCLUSION	85

SYNTHESE ASYMETRIQUE DE β -AMINOACIDES α,α -DIFLUORES ET DE 3,3-DIFLUOROAZETIDIN-2-ONES : APPLICATION A LA SYNTHESE D'INHIBITEURS DE TAFIa 89

I)	SYNTHESE ASYMETRIQUE DE β -AMINOESTERS α,α -DIFLUORES ET DE 3,3-DIFLUOROAZETIDIN-2-ONES	90
A-	<i>Utilisation du (R)-phénylglycinol comme source d'azote et de chiralité</i>	90
1)	Choix de l'inducteur.....	90
2)	Travaux préliminaires	94
3)	Diversification des aldéhydes.....	98
B-	<i>Optimisation de la formation de 3,3-difluoroazétidin-2-ones</i>	106
1)	Etat de l'art.....	106
2)	Etudes des paramètres	109
C-	<i>Synthèses des β-lactames et β-aminoesters difluorés</i>	120
1)	Accès aux dérivés isonicotiniques.....	120
2)	Accès aux dérivés nicotiniques	123
3)	Accès aux dérivés de la pipéridine	126
4)	Accès aux dérivés de la benzylamine.....	128
5)	Conclusion	132
II)	UTILISATION DES β -AMINOACIDES α,α -DIFLUORES ET DES 3,3-DIFLUOROAZETIDIN-2-ONES : SYNTHESE D'INHIBITEURS DE TAFIa	133
A-	<i>Synthèses d'inhibiteurs dérivés du benzyle et du thiophène</i>	133
1)	Valorisation du β -lactame 159a.....	133
2)	Valorisation du β -lactame 168a : N-Alkylation.....	135
3)	Valorisation du β -lactame 165a.....	144
4)	Valorisation du β -lactame 159b	145
B-	<i>Synthèse d'inhibiteurs dérivés du 4-pyridyle</i>	149
1)	Valorisation du β -aminoester 186a.....	149
2)	Valorisation du β -lactame 229	150
3)	Valorisation du β -aminoester 228	151
C-	<i>Synthèse d'inhibiteurs dérivés du 3-pyridyle</i>	153
1)	Valorisation du β -aminoester 186b	153
2)	Valorisation du β -lactame 244	154
3)	Valorisation du β -aminoester 243	155
D-	<i>Synthèse d'inhibiteurs dérivés de la pipéridine</i>	156
1)	Valorisation du β -lactame 257	156
2)	Valorisation du β -aminoester 263	157
E-	<i>Synthèse d'inhibiteurs dérivés de la benzylamine</i>	157
1)	Valorisation du β -lactame 279	157
2)	Valorisation du β -aminoester 283	158
F-	<i>Conclusions</i>	159

III)	EVALUATION BIOLOGIQUE.....	160
A-	<i>Principe du test</i>	160
B-	<i>Résultats des tests effectués avec nos composés sur l'inhibition du TAFIa</i>	160
C-	<i>Discussion des résultats</i>	164
CONCLUSION GENERALE.....		167
PERSPECTIVES.....		171
PARTIE EXPERIMENTALE : INDICATIONS GÉNÉRALES.....		177
PARTIE I : SYNTHÈSES DES ALDÉHYDES, DES BASES DE SCHIFF, DES β-LACTAMES ET DES β-AMINOESTERS.....		181
I)	UTILISATION DU (R)-PHENYLGLYCINOL.....	181
A-	<i>Premiers résultats</i>	181
B-	<i>Diversification des aldéhydes</i>	189
1)	Synthèse de l'aldéhyde 174.....	189
2)	Synthèse de l'aldéhyde 179.....	192
3)	Synthèse de l'aldéhyde 182.....	194
4)	Réactions de Reformatsky : 186a-c.....	195
5)	Essais de cyclisation des β -aminoesters.....	199
II)	OPTIMISATION DE LA SYNTHÈSE DE DIFLUOROAZETIDIN-2-ONES.....	201
A-	<i>Influence de l'auxiliaire chiral : 216b-n et 217b-n</i>	202
B-	<i>Influence du groupe gem-difluorométhylène : 218</i>	216
C-	<i>Influence de la partie amine : 220a-e et 221a-e</i>	217
D-	<i>Influence de la partie aldéhyde : 223a-p</i>	222
III)	SYNTHÈSE DES β -LACTAMES ET DES β -AMINOESTERS DIFLUORES.....	238
A-	<i>Accès aux dérivés isonicotiniques : 228 et 229</i>	238
B-	<i>Accès aux dérivés nicotiniques : 243 et 244</i>	244
C-	<i>Accès aux dérivés de la pipéridine : 257 et 263</i>	250
D-	<i>Accès aux dérivés de la benzylamine : 279 et 283a-b</i>	256
PARTIE II : SYNTHÈSES D'INHIBITEURS DE TAFIa : FONCTIONNALISATION DES β-LACTAMES ET DES β-AMINOESTERS.....		273
I)	SYNTHÈSES D'INHIBITEURS DÉRIVÉS DU BENZYLE.....	273
A-	<i>Accès aux composés 287a et 289</i>	273
B-	<i>N-alkylation</i>	276
C-	<i>Alternatives</i>	279
D-	<i>Accès aux composés 332, 333, 336a et 337</i>	283
II)	SYNTHÈSES D'INHIBITEURS DÉRIVÉS DU THIENYLE.....	289
A-	<i>Accès aux composés 159b et 161b</i>	289
B-	<i>Accès au composé 339</i>	291
III)	SYNTHÈSES D'INHIBITEURS DÉRIVÉS DU 4-PYRIDYLE.....	296
A-	<i>Accès aux composés 345a-b</i>	296
B-	<i>Accès aux composés 340a-b</i>	298
C-	<i>Accès au composé 347a</i>	300
IV)	SYNTHÈSES D'INHIBITEURS DÉRIVÉS DU 3-PYRIDYLE.....	303
A-	<i>Accès au composé 349</i>	303
B-	<i>Accès aux composés 353a-b</i>	304
C-	<i>Accès au composé 347b</i>	307
D-	<i>Accès au composé 361</i>	308
V)	SYNTHÈSES D'INHIBITEURS DÉRIVÉS DE LA PIPÉRIDINE.....	310
A-	<i>Accès au composé 353</i>	310
B-	<i>Accès au composé 355</i>	311
VI)	SYNTHÈSES D'INHIBITEURS DÉRIVÉS DE LA BENZYLAMINE.....	313
A-	<i>Accès aux composés 357 et 358</i>	313
B-	<i>Accès aux composés 372 et 373</i>	315
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....		321

Abréviations

(DHQD) ₂ PHAL	1,4-bis(9- <i>O</i> -dihydroquinidine)phthalazine
)))	Activation par ultrasons
Ac	Acétyle
ACE	Angiotensin-converting enzyme
AcOH	Acide acétique
AcSH	Acide thiolacétique
ADN	Acide désoxyribonucléique
ADP	Adénosine diphosphate
AIBN	Azobisisobutyronitrile
AINS	Anti-inflammatoire non-stéroïdien
Ala	Alanine
APC	Protéine C activée
APTS	Acide <i>para</i> -toluène sulfonique
Ar	Aromatique
Arg	Arginine
Asp	Acide aspartique
BF ₃ .OEt ₂	Ethérate de trifluorure de bore
BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtalène
BINOL	1,1'-binaphtalène-2,2'-diol
Bn	Benzyle
Boc	<i>tert</i> -butyloxycarbonyl
Boc ₂ O	Dicarbonat de di- <i>tert</i> -butyle
BopCl	Chlorure d'acide bis(2-oxo-3-oxazolidinine)phosphonique
BrCF ₂ CO ₂ Et	Bromodifluoroacétate d'éthyle
Bz	Benzoyl
CAN	Nitrate de cérium et d'ammonium
Cbz (ou Z)	Benzoyloxycarbonyl
CCM	Chromatographie sur couche mince
CDCl ₃	Chloroforme deutérié
CF ₂	Difluorométhylène
CH ₂ Cl ₂	Dichlorométhane
CP	Carboxypeptidase
CPG	Chromatographie en phase gazeuse
Cp ₂ TiCl ₂	Titanocène
Cys	Cystéine
Cys/Ser-CPs	Cystéine/sérine-carboxypeptidases
d	Doublet
DAST	Diéthylaminosulfur trifluoride - trifluorure de diéthylaminosulfure
DBH	1,2-dibromo-5,5-diméthylhydantoïne
DBU	Diaza(1,3)bicyclo[5.4.0]undecane
dd	Doublet de doublets
ddd	Doublet de doublets de doublets
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano- <i>para</i> -benzoquinone
DEAD	Azodicarboxylate d'éthyle
Dég.	Dégradation
DFT	Théorie des fonctionnelles de la densité (<i>Density Functional Theory</i>)
DIAD	Azodicarboxylate d' <i>iso</i> -propyle

DIBAL-H	Hydrure de <i>diisobutyl</i> aluminium
DIEA	<i>Diisopropyl</i> éthylamine
DMAP	<i>N,N</i> -Diméthylaminopyridine
DME	Diméthyléther ou méthylal ou diméthoxyméthane
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DPPF	1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène
DPP-IV	Dipeptidylpeptidase IV
dt	Doublet de triplets
DuPhos	1,2-bis(2,5-diméthylphospholano)benzène
e.d.	Excès diastéréomérique
e.e.	Excès énantiomérique
E.T.	Etat de transition
EDTA	Acide éthylène diamine tétracétique
él.	Elongation
éq.	Equivalent
ESI	Ionisation par électrospray
Ether	Diéthyle éther
Et ₂ O	Ether éthylique
EtOH	Ethanol
eV	Electron-volt
FII	Facteur II ou prothrombine
FIIa	Facteur IIa ou thrombine
FV	Facteur V ou proaccélérine
FVII	Facteur VII ou proconvertine
FVIII	Facteur VIII ou anti-hémophilique A
FIX	Facteur IX ou anti-hémophilique B
FX	Facteur X ou Stuart
FXI	Facteur XI ou Rosenthal
FXII	Facteur XII ou Hageman
FXIII	Facteur XIII ou facteur stabilisant de la fibrine
FAB	Ionisation par bombardement d'atomes rapides
FDG	Fluoro-2-désoxy- <i>D</i> -glucose
F-TEDA	Selectfluor® ou 1-chlorométhyl-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octane bis(tétrafluoroborate)
GEMSA	Acide guanidinoéthylmercaptosuccinique
Glu	Acide glutamique
h	Heure
HBPM ou LMWH	Héparines de bas poids moléculaire
His	Histidine
HIU	Ultrasons de haute intensité
HLE	Elastase leucocytaire humaine
HMPA	Hexaméthylphosphoramide
HMPT	Hexaméthylphosphotriamide
HMWK	Kininogène de haut poids moléculaire
HNE	Elastase neutrophile humaine
HPLC	Chromatographie liquide sous haute pression
HRMS	Spectrométrie de masse haute résolution
Hz	Hertz
IC	Ionisation chimique
IC ₅₀	Inhibitory Concentration 50%

IdRS	Institut de Recherches Servier
IE	Ionisation par impact électronique
IR	Infra-rouge
j	Jour
K	Résidu lysine
KHMDS	Bis(triméthylsilyl)amidure de potassium
K_i	Constante d'inhibition de l'enzyme
LAH	Hydruure d'aluminium et de lithium
LCI	Leech Carboxypeptidase Inhibitor
LC-MS	HPLC couplée masse
LDA	<i>Diisopropyl</i> amidure de lithium
LICA	Cyclohexyl <i>isopropyl</i> amidure de lithium
LiHMDS	Bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
LMWH ou HBPM	Héparines de bas poids moléculaire
M	Molaire ou mol.L ⁻¹
m	Multiplet
MCP	Métalloprotéase ou métallocarboxypeptidase
mCPBA	Acide <i>méta</i> -chloroperbenzoïque
MeCN	Acétonitrile
MeOH	Méthanol
MERGETPA	Acide (<i>DL</i>)-2-mercaptométhyl-3-guanidinoéthylthiopropanoïque
MHz	Mégahertz
min	Minute
MMP	Métalloprotéase matricielle
MNDO-PM3	Modified Neglect of Differential Overlap – Parameterized Model number 3
mol	Mole
N	Normalité
n.d.	Non déterminé
N.R.	Pas de réaction
NaHMDS	Bis(triméthylsilyl)amidure de sodium
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NFSI	<i>N</i> -fluorobenzènesulfonimide
NH ₄ Cl	Chlorure d'ammonium
NMP	<i>N</i> -méthyl-2-pyrrolidone
<i>o</i> -BINAPO	1,1'-bis(diphénylphosphino)binaphtol <i>o,o'</i> -disubstitué
PAI-1	Antiactivateur du plasminogène 1
PCI	Potato Tuber Carboxypeptidase Inhibitor
Pd/C	Palladium sur charbon
Ph	Phényle
Phe	Phénylalanine
Pht	Phtaloyl
PK	Pré-kallicréine
PL	Phospholipides
PMB	<i>para</i> -méthoxybenzyl
PMP	<i>para</i> -méthoxyphényle
PPACK	<i>D</i> -Phe- <i>L</i> -Pro- <i>L</i> -Arg-chlorométhylcétone
PPh ₃	Triphénylphosphine
ppm	Partie par million
Pro	Proline
PS	Protéine S
PVPHF	Polyvinylpyridium poly(fluorure d'hydrogène)

q	Quadruplet
quant.	Quantitatif
quint	Quintuplet
r.d.	Ratio diastéréomérique
Rdt	Rendement
RhCl(PPh ₃) ₃	Catalyseur de Wilkinson
RMN	Résonance magnétique nucléaire
RX	Rayons X
s	Singulet
Ser	Sérine
SET	Single electron transfert
SIDA	Syndrôme de l'immunodéficience acquise
sl	Pic large
SN ₂	Substitution nucléophile d'ordre 2
t	Triplet
TA	Température ambiante
TAFI	Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor
TAFIa	TAFI activé
TAFIai	TAFIa inactivé
TBAB	Bromure de tétrabutylammonium
TBAHS	Hydrogénosulfate de tétrabutylammonium
TBAI	Iodure de tétrabutylammonium
TBATF	Trifluorure de tétrabutylammonium
TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyl
TBDMSCl	Chlorure de <i>tert</i> -butyldiméthylsilane
<i>t</i> -BuMgCl	Chlorure de <i>tert</i> -butylmagnésium
td	Triplet de doublets
TEP	Tomographie par émission de positons
TF	Facteur tissulaire
Tf	Triflate
TFA	Acide trifluoroacétique
TFPI	Tissue factor pathway inhibitor
THF	Tétrahydrofurane
TM	Thrombomoduline
TMG	1,1,3,3-Tétraméthylguanidine
TMS	Triméthylsilyle
TMSCl	Chlorure de triméthylsilane
TMS-SAMP	(<i>S</i>)-1-(triméthylsilyl-amino)-2-méthoxyméthylpyrrolidine
t-PA	Activateur tissulaire du plasminogène (tissue-plasminogen activator)
Ts	Tosyl
Tyr	Tyrosine
u-PA	Urokinase-plasminogen activator
Val	Valine
VIH-1	Virus de l'immunodéficience humaine de type I
Z (ou Cbz)	Benzyloxycarbonyl
ZBG	Groupe chélatant du zinc ou zinc-binding group
Zn*	Zinc activé
ZnCl ₂	Chlorure de zinc
Δ	Chauffage
δ	Déformation
ε-ACA	Acide ε-aminocaproïque

INTRODUCTION

GENERALE :

LA CHIMIE DU FLUOR

INTRODUCTION GENERALE

LA CHIMIE DU FLUOR

I) Le fluor dans les molécules bioorganiques

Henri Moissan¹ isola en 1886 le fluor élémentaire, et reçut en 1906 le prix Nobel pour cette découverte. Il ne pouvait cependant imaginer qu'un siècle plus tard la pharmacie et, plus généralement, le monde du vivant deviendraient le domaine privilégié de la chimie du fluor. C'est à un chimiste belge, Ferdinand Swarts,² que l'on doit en 1896 la première synthèse d'un composé organofluoré : le fluoroacétate de méthyle. La première production commerciale eut lieu lors de la fabrication de la bombe atomique, dans le cadre du projet Manhattan lors de la Seconde Guerre Mondiale, où l'hexafluorure d'uranium était utilisé pour séparer les isotopes de l'uranium. Ce procédé est d'ailleurs toujours utilisé dans les applications d'énergie nucléaire. La puissante industrie Dupont, célèbre pour ces polymères fluorés comme le Téflon®, peut alors voir le jour. Il faut attendre ensuite les années 50 pour assister aux premières applications en chimie médicinale avec la découverte décisive des anesthésiques généraux fluorés (halothane, isoflurane, enflurane, sevoflurane, desflurane), des propriétés antitumorales du fluorouracile³, et surtout des importants effets biologiques résultant de l'introduction du fluor dans les corticostéroïdes, découvert par J. Fried,⁴ qui ont permis à cette famille de devenir des médicaments majeurs. Ces différentes découvertes ont montré alors que la présence d'un seul atome de fluor pouvait permettre de modifier considérablement les propriétés biologiques d'une molécule.

Malgré cela, la chimie du fluor est restée pendant longtemps plus importante dans le domaine de la chimie des matériaux que dans celle de la chimie médicinale. Ceci s'explique en partie par le fait que cette dernière s'inspire essentiellement de la nature. En effet, les plantes, les champignons et les micro-organismes ont une capacité à biosynthétiser des métabolites de structures extrêmement variées et complexes. Les différents halogènes (chlore, brome et iode) sont incorporés dans un grand nombre de ces composés, avec plus de 3000 produits naturels halogénés. Alors que le fluor est l'halogène le plus abondant dans l'écorce terrestre, moins d'une vingtaine de produits naturels fluorés (Figure 1)⁵ ont été identifiés.

¹ Moissan, H. R. *Acad. Sciences* **1886**, *102*, 1543.

² Swarts, F. *Bull. Soc. Chem. Belg.* **1896**, *15*, 1134.

³ Heidelberger, C.; Danenberg, P.V.; Moran, R.G. *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.* **1983**, *54*, 119.

⁴ Fried, J.; Saba, E. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1455.

⁵ O'Hagan, D.; Harper, D. J. *Fluorine Chem.* **1999**, *100*, 127.

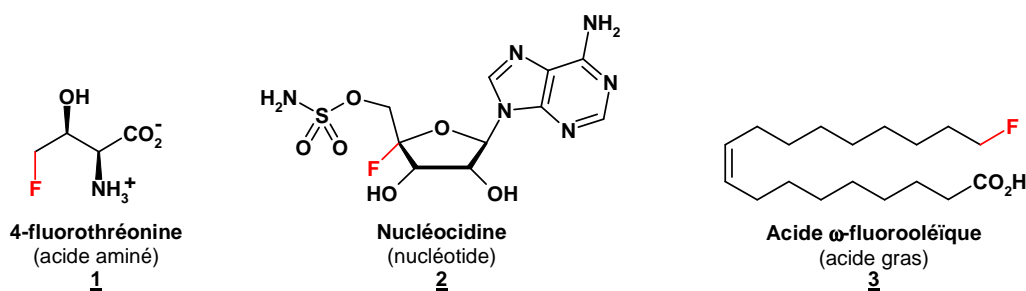


Figure 1 : Produits naturels fluorés

La chimie bioorganique en série fluor est donc un domaine relativement jeune, qui n'a pris son essor que depuis une trentaine d'années. A son début, la chimie organique du fluor a surtout été orientée vers la chimie aromatique et hétérocyclique, ce qui représente la majorité des molécules fluorées à applications thérapeutiques. Les progrès méthodologiques pour la fluoration, la trifluorométhylation, ainsi que la synthèse de nouveaux réactifs ou « synthons » fluorés ont permis de viser des cibles de plus en plus ambitieuses et de développer de nouvelles méthodes de synthèse. La conséquence en est le nombre toujours grandissant de médicaments et de produits phytosanitaires fluorés actuellement utilisés ou en cours de développement.^{6,7}

Le fluor a ainsi pu être incorporé pour synthétiser des analogues des quatre grandes catégories d'éléments constitutifs de la matière vivante.

- La synthèse d'acides aminés fluorés (α , β ou cyclique) connaît un grand intérêt pour la synthèse de protéines hyperstables.⁸ Citons des exemples de peptides difluorés qui agissent comme inhibiteurs de l' α -chymotrypsine (**4**)⁹, de la rénine (**5**) ou de la protéase du VIH-1 (**6**)¹⁰ :

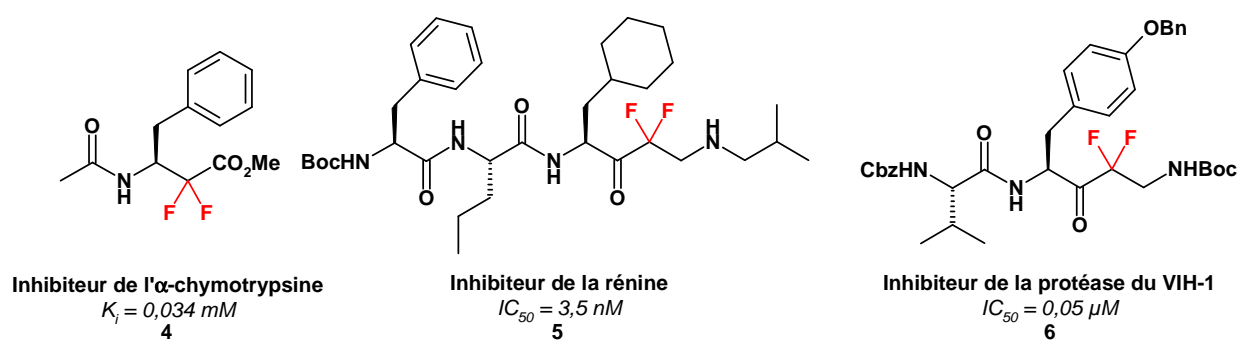


Figure 2 : Peptides fluorés

⁶ Welch, J. T. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3123.

⁷ Kirk, K. L. J. *Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1013.

⁸ (a) Sutherland, A.; Willis, C. L. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 621. (b) Qiu, X.-L.; Meng, W.-D.; Qing, F.-L. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6711.

⁹ Ohba, T.; Ikeda, E.; Takei, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1875.

¹⁰ Schirlin, D.; Baltzer, S.; Altenburger, J. M.; Tarnus, C.; Remy, J. M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 305.

- Le 2- ^{18}F fluoro-2-désoxy-*D*-glucose **7** (^{18}F -FDG) a été historiquement le premier agent radiopharmaceutique pour une application de diagnostic en cancérologie. Il est actuellement le seul traceur de routine de l'imagerie des cancers en tomographie par émission de positons (TEP).¹¹ Il existe aussi des oses fluorés inhibiteurs d' α -glucosidase de levure (**8**)¹² ainsi que des hétérosides (**9**), portant une partie aglycone trifluorée, qui inhibent l' α -glucosidase.¹³ L'incorporation d'atomes de fluor dans des composés glycosidiques a fait l'objet de très nombreuses publications.¹⁴

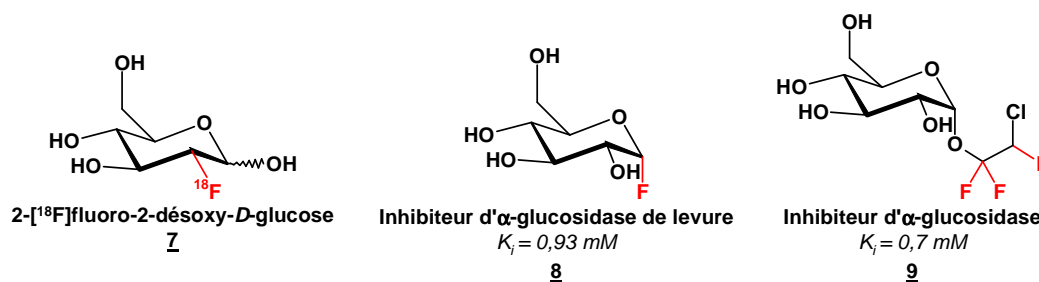


Figure 3 : Glucides fluorés

- On peut trouver différents lipides complexes fluorés¹⁵ qui inhibent notamment la sphingomyélinase (**10**)¹⁶ ou encore la phospholipase A_2 du venin de cobra (**11**)¹⁷. Les lipides ou les surfactants fluorés peuvent être utilisés pour élaborer et stabiliser des systèmes colloïdaux variés (émulsions, vésicules, tubules) intéressants pour une libération contrôlée des principes actifs.¹⁸ Ainsi, la glycérphosphoéthanolamine fluorée **12** entre dans la composition de lipoplexes qui ont une meilleure capacité de transfection *in vitro* et *in vivo* de gènes.¹⁹

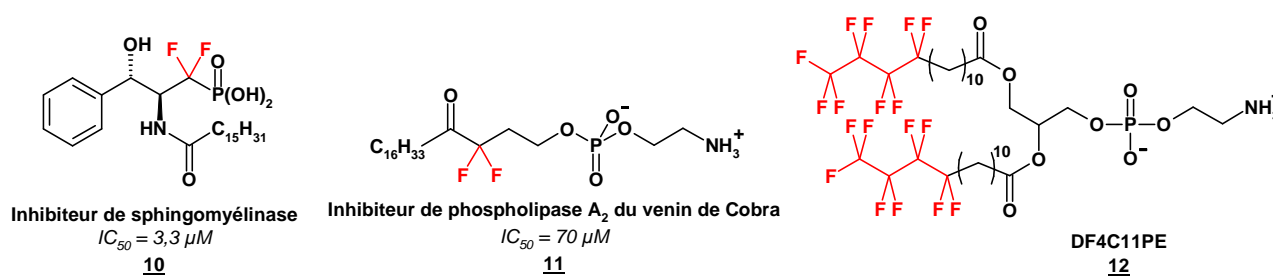


Figure 4 : Exemples de lipides fluorés

¹¹ Couturier, O.; Chantal, J. F.; Hustinx, R. *Bull. Cancer*. **2004**, *91*, 695.

¹² Braun, C.; Brayers, G.; Withers, S. J. *Biol. Chem.* **1995**, *270*, 26778.

¹³ Halazy, S.; Danzin, C.; Ehrhard, A.; Gerhart, F. J. *Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3484.

¹⁴ (a) Yokohama, M. *Carbohydr. Res.* **2000**, *327*, 5. (b) Dax, K.; Albert, M.; Ortner, J.; Paul, B. J. *Carbohydr. Res.* **2000**, *327*, 47. (c) Plantier-Royon, R.; Portella, C. *Carbohydr. Res.* **2000**, *327*, 119.

¹⁵ Dembitsky, V. M.; Srebnik, M. *Prog. Lip. Res.* **2002**, *41*, 315.

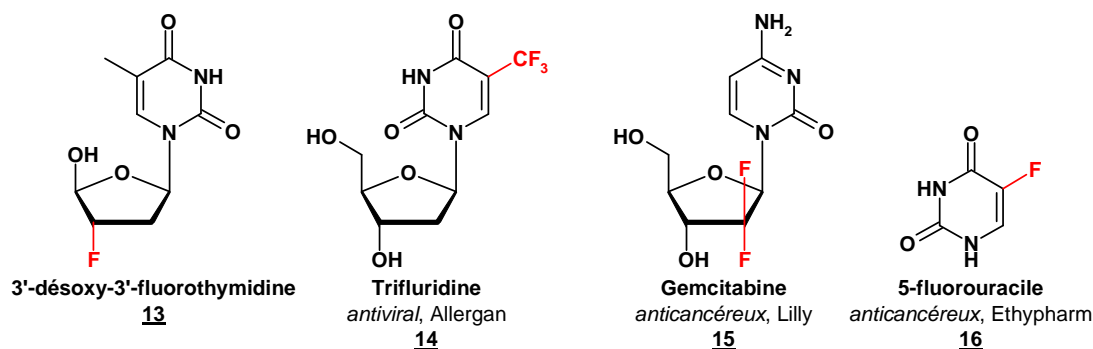
¹⁶ Yokomatsu, T.; Murano, T.; Akiyama, T.; Koizumi, J.; Shibuya, S.; Tsuji, Y.; Soeda, S.; Shimeno, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 229.

¹⁷ (a) Yuan, W.; Berman, R.; Gelb, M. J. *Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 8071. (b) Calvo, F.; Bruzzoni- Giovannelli, H. *L'Actualité Chimique* **2003**, *11-12*, 150.

¹⁸ Krafft, M. P. *Adv. Drug Del. Rev.* **2001**, *47*, 209.

¹⁹ Gaucheron, J.; Boulanger, C.; Santaella, C.; Sbirrazzuoli, N.; Boussif, O.; Vierling, P. *Bioconjugate Chem.* **2001**, *12*, 949.

- La synthèse de bases, de nucléosides et d'analogues modifiés par l'introduction du fluor sur la partie sucre a conduit à des anti-viraux (VIH, virus à ADN)^{11, 20} et des agents anti-tumoraux (analogue fluoré de la cytarabine).²¹ Le composé **13**, marqué au ¹⁸F, est aussi un traceur en TEP qui permet d'évaluer la réponse à une chimiothérapie.



Pour mieux comprendre l'impact que peut avoir l'introduction d'un atome de fluor sur l'activité, la stabilité métabolique ou les propriétés d'une molécule, il est impératif de connaître les propriétés physico-chimiques de l'atome de fluor. Dans cette introduction, nous présenterons brièvement l'apport du fluor dans les molécules bioactives.

II) Les Propriétés du Fluor

A- Effet électronique

La majorité des effets induits par la présence de l'atome de fluor dans une molécule résulte le plus souvent de la structure et des propriétés atomiques fondamentales de l'atome de fluor. Le Tableau 1 permet de comparer différentes propriétés de l'atome de fluor avec d'autres éléments.^{22, 23}

Un atome de fluor a un rayon de van der Waals similaire à celui d'un hydrogène ou d'un oxygène et a une structure isoélectronique ($2s^2 2p^6$) d'un oxygène ou d'un alcool.

La très grande électronégativité de l'atome du fluor, sa petite taille, l'excellent recouvrement de ses orbitales 2s ou 2p avec les orbitales correspondantes du carbone, la présence de trois paires non liantes, font qu'un atome de fluor porté par un carbone est toujours, sur un plan inductif, un

²⁰ (a) Kong, X.; Zhu, Q.; Vidal, P. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1992**, *36*, 808. (b) Kotra, L. P.; Newton, M. G.; Chu, C. K. *Carbohydr. Res.* **1998**, *306*, 69.

²¹ (a) Hertel, L. W.; Kroin, J. S.; Misner, J. W.; Tustin, J. M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2406. (b) Meng, W.-D.; Qing, F.-L. *Curr. Top. Med. Chem.* **2006**, *6*, 1499.

²² Bégué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D. "Chimie bioorganique et médicinale du fluor"; Paris, CNRS Editions, **2005**.

²³ Mikami, K.; Itoh, Y.; Yamanaka, M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1-16.

substituant électroattracteur et que les liaisons sont fortement polarisées du carbone sp^3 (δ^+) vers le fluor (δ^-).

Atome	Electronégativité (χ , Pauling)	Rayon de van der Waals(Å)	Potentiel d'ionisation (kcal.mol ⁻¹)	Longueur de liaison C-X (Å)
H	2,20	1,20	313,6	1,09
F	3,98	1,47	401,8	1,39
Cl	3,16	1,75	299,0	1,77
C	2,55	1,70	240,5	1,54
O	3,44	1,52	314,0	1,43

Tableau 1 : Propriétés physiques du fluor comparées à d'autres éléments

Par conséquent, la nature dipolaire de la liaison C–F est responsable du caractère fortement polaire des composés partiellement fluorés. Ces derniers pourront donc présenter des propriétés physiques (point d'ébullition, tension superficielle, indice de réfraction, ...) différentes non seulement de celles des hydrocarbures mais également des composés perfluorés correspondants.²⁴ De plus, la liaison C–F possède un caractère ionique relativement important, et lui confère une énergie supérieure à celle des liaisons entre l'atome de carbone et les autres halogènes.

La liaison C-F est la liaison la plus forte du tableau périodique : elle est plus forte que la liaison C-Cl de 25 kcal.mol⁻¹. De plus, contrairement aux autres halogènes, cette force augmente avec le nombre de fluor porté par le carbone. L' α -fluoration affecte peu les liaisons C-H, mais accroît la force des liaisons C-F, C-O et C-C. Le renforcement des liaisons C-F par la fluoration explique la grande stabilité des groupes CF₃. La β -fluoration, quant à elle, renforce notablement les liaisons C-H.

Par conséquent, ce renforcement des liaisons C-F, C-O et C-C confère aux molécules perfluorées une inertie chimique, thermique et enzymatique beaucoup plus grande que celle de leurs analogues non-fluorés, et leur permet donc d'accroître leur stabilité vis-à-vis des dégradations métaboliques par exemple.

Par effet inductif, le fluor, comme les autres halogènes, est toujours un substituant électroattracteur mais il peut être donneur par résonance. L'atome de fluor, lié à un atome de carbone insaturé ou à un noyau aromatique exerce un effet électrodonneur par résonance très supérieur à ceux des autres halogènes.

L'introduction d'un groupement fluoré en α d'une fonction carbonylée va accroître son caractère électrophile par abaissement de l'énergie de l'orbitale LUMO. La fluoration modifie en particulier l'équilibre d'hydratation des cétones et des aldéhydes.

²⁴ Smart, B. E. J. *Fluorine Chem.* **2001**, 109, 3.

B- Effet Stérique

Le rayon de van der Waals de l'atome de fluor est le plus petit après celui de l'atome d'hydrogène, mais est plus proche de celui de l'atome d'oxygène. Des études²⁵ suggèrent que la liaison C-F (1,39 Å) est plus proche isostériquement de la liaison C-O (1,43 Å) que de la liaison C-H, mais le fluor reste le plus petit substituant qui puisse être employé pour remplacer l'hydrogène d'une liaison C-H. L'atome de fluor a donc été souvent utilisé en remplacement bio-isostérique d'un hydrogène ou d'un hydroxyle, autorisant une gêne stérique minimale. Ainsi, un composé fluoré obtenu par substitution d'un hydrogène ou d'un hydroxyle d'un composé physiologiquement actif peut être reconnu par le système biologique. Il est donc possible de modifier l'environnement électronique sans modifier l'environnement stérique.¹¹

Pour remplacer l'oxygène, le groupe CF₂ s'est révélé être un candidat particulièrement attrayant. D'une part l'électronégativité de l'oxygène (3,5)²⁶ est proche de celle du groupe CF₂ (3,3). D'autre part, lors des premières études menées en 1984 en remplaçant l'oxygène d'un analogue de phosphate dans des structures de type ADP²⁷, Blackburn a montré que le groupe CF₂ est un équivalent tétraédrique de l'oxygène (par la disposition spatiale des deux fluors). De plus, les électronégativités étant très voisines, les effets électroniques dus au remplacement sont minimisés. C'est aussi un groupe particulièrement résistant et qui permet donc la synthèse de structures non hydrolysables. Ainsi, des phosphonates isostères non hydrolysables de la phosphotyrosine et de la phosphosérine ont été récemment synthétisés.^{28, 29}

Pareillement, des groupes fluorés peuvent être utilisés pour imiter d'autres fonctions (Figure 6).

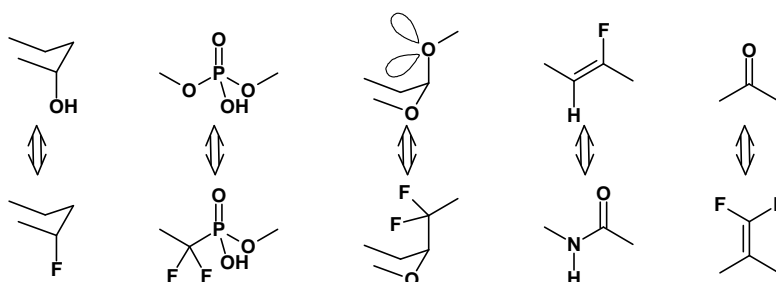


Figure 6 : Fonctions fluorées utilisées pour mimer d'autres fonctions

²⁵ Smart, B. E.; Tatlow, J. C. *Organofluorine Chemistry. Principles and Commercial Applications*, Plenum Press, New York, **1994**, 55.

²⁶ Wells, P. R. *Prog. Phys. Org. Chem.* **1968**, 6, 111.

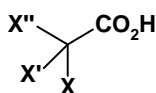
²⁷ Blackburn, G. M.; Kent, D. E.; Kolkman, F. J. *Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1984**, 1119.

²⁸ (a) Gordeev, M. F.; Patel, D. V.; Barker, P. L.; Gordon, E. M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7585. (b) Smyth, M.; Burke, T.R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 551.

²⁹ (a) Smyth, M. S.; Burke, T. R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6445. (b) Otaka, A.; Miyoshi, K.; Burke, T. R.; Roller, P.; Kubota, H.; Tanamura, H.; Fujii, N. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 927. (c) Berkowitz, D.; Shen, Q.; Maeng, J.-H. *Tetrahedron. Lett.* **1994**, 35, 6445.

C- Acidité, basicité

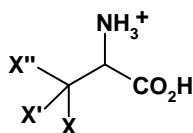
Les substituants fluor exercent un effet remarquable sur les constantes de dissociation des acides carboxyliques simples. Ainsi, les valeurs de pK_a diminuent d'une à deux unités à chaque substitution par un fluor entre l'acide acétique et les acides fluoroacétiques (Tableau 2).³⁰



X	X'	X''	$\Delta pK_a (4,8)$
F	H	H	-2,2
F	F	H	-3,5
F	F	F	-4,6

Tableau 2 : ΔpK_a des acides mono-, di- et trifluoroacétiques par rapport à l'acide acétique

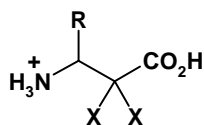
Les groupements fluoroalkylés étant des groupes très électroattracteurs, l'acidité des atomes d'hydrogène voisins est largement augmentée, comme pour les acides, les alcools et les imides. La fluoration diminue également la basicité des amines (Tableau 3). Ainsi les amines perfluorées ne donnent pas de chlorhydrates : cette inertie chimique est primordiale dans certaines applications. Dans le cas d'un groupement trifluorométhyle positionné en α , le doublet libre de l'azote est fortement désactivé, ce qui entraîne également des difficultés pour les réactions de couplage pour la synthèse de peptides.³¹



X	X'	X''	$\Delta pK_a CO_2H (2,35)$	$\Delta pK_a NH_3^+ (9,87)$
F	H	H	+0,1	-0,1
F	F	H	-0,8	-1,5
F	F	F	-1,1	-4,5

Tableau 3 : Evolution du pK_a des fonctions carboxylique et ammonium des fluoroalanines

L'impact sur le pK_a se retrouve sur les β -aminoacides *gem*-difluorés (Tableau 4).



X	R	$pK_a CO_2H$	$pK_a NH_3^+$
H	H	$3,65 \pm 0,10$	$10,24 \pm 0,10$
F	H	$0,53 \pm 0,10$	$3,62 \pm 0,18$
H	Ph	$3,45 \pm 0,12$	$9,45 \pm 0,39$
F	Ph	$0,81 \pm 0,10$	$2,84 \pm 0,47$

Valeurs calculées sur Advanced Chemistry Development V9.04

Tableau 4 : Estimation du pK_a des fonctions carboxylique et ammonium des β -aminoacides

Ce bouleversement des propriétés acido-basiques joue un rôle non négligeable au niveau de la reconnaissance enzymatique et du transport des molécules.

³⁰ Schlosser, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 110, 1496.

³¹ (a) Kukhar, V. P. *J. Fluorine Chem.* **1994**, 69, 194. (b) Kokschi, B.; Mutze, K.; Osipov, S. N.; Golubev, A. S.; Burger, K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3825.

D- Liaisons hydrogène

Le sujet concernant les liaisons hydrogène avec le fluor est très controversé.

Les liaisons hydrogène jouent un rôle capital dans les interactions d'un substrat avec la cible biologique, généralement une protéine, qui possède de nombreux sites de liaisons hydrogène potentielles. Comme présenté précédemment, une pratique en chimie bioorganique est de remplacer un atome d'hydrogène ou un groupe hydroxyle par un fluor pour générer un analogue de substrat de l'enzyme. Pour que la substitution d'un hydroxyle soit pleinement un succès, il faudrait que l'atome de fluor remplace la capacité d'accepteur et de donneur de liaison hydrogène de l'hydroxyle. Mais le fluor ne peut clairement pas remplacer le rôle de donneur de liaison hydrogène (Figure 7).³²



Figure 7 : OH peut être donneur ou accepteur de liaisons hydrogène alors que F peut seulement être accepteur

D'autre part, malgré ses paires libres d'électrons et sa forte électronégativité, il est un faible accepteur de liaisons hydrogène. Deux facteurs semblent importants. En terme d'orbitale moléculaire, l'énergie de deux orbitales qui se partagent le proton ne doit pas être trop différente. Or l'énergie liante d'un électron 2p du fluor est nettement plus grande que celle de l'oxygène (3 eV) et de l'azote (6 eV). De plus, il faut que l'énergie des orbitales impliquées dans la liaison hydrogène puisse être modifiée. Or, le fluor est peu capable de la modifier par délocalisation intramoléculaire d'électrons.³³

Le calcul théorique de la liaison C-F...H-O- montre qu'elle est remarquablement plus faible que celle de la liaison -O...H-X- (2 à 3,2 kcal.mol⁻¹ contre 5 à 10 kcal.mol⁻¹).³⁴ Rappelons que le critère d'existence de liaisons hydrogène est une distance inter atomique F...H comprise entre 2,0 et 2,3 Å. Ceci est observé dans un nombre restreint de cas et ces contacts ne sont que rarement considérés comme de réelles liaisons hydrogène.

Des cas de liaisons hydrogène entre substrats fluorés et macromolécules biologiques ont été postulés dans des complexes enzyme-substrat. Mais là encore, l'existence du phénomène est difficile à démontrer car d'autres facteurs peuvent stabiliser la conformation (existence d'autres liaisons hydrogène, effet gauche,...) sans qu'une interaction F...H ne participe réellement à la stabilité conformationnelle. L'existence et le rôle éventuel de liaisons F...H dans les interactions entre substrats fluorés et macromolécules biologiques restent aujourd'hui un sujet très ouvert.

³² Howard, J. A. K.; Hoy, V. J.; O'Hagan, D.; Smith, G. T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12613.

³³ Dunitz, J. D.; Tylor, R. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 89.

³⁴ Dixon, D. A.; Smart, B. E. *J. Phys. Chem.* **1991**, *95*, 1602.

Il existe cependant des structures cristallines où la stabilité semble être dirigée par des liaisons C-F...H-C, et non par des liaisons C-O...H.³⁵ Il a été aussi démontré que des interactions de type C-F...O=C peuvent intervenir pour la stabilisation d'édifices supramoléculaires enzyme-inhibiteur.³⁶

Si l'atome de fluor, en lui-même, est peu impliqué dans des liaisons hydrogène, son effet inductif joue un rôle très important sur l'aptitude des fonctions voisines à donner ou à recevoir des liaisons hydrogène. La présence d'un atome de fluor accroît l'aptitude d'une fonction voisine à donner une liaison hydrogène et diminue son aptitude à accepter une liaison hydrogène.

E- Effet sur l'absorption

Les membranes biologiques, constituées de bicouches lipidiques, forment des obstacles majeurs pour le cheminement d'une drogue vers son site actif. Les étapes de transport et d'absorption sont dépendantes de facteurs comme la lipophilie, le pK_a, la solubilité et le poids moléculaire de la drogue. La présence d'atomes de fluor peut influencer sur ces paramètres, cependant l'effet est rarement évident et souvent difficile à préciser.³⁷

S'il est communément admis que la fluoration accroît la lipophilie, ceci n'est vrai que pour des composés aromatiques, et plus généralement lorsque les atomes de fluor se trouvent en α d'atomes ou de systèmes possédant des électrons π , ce qui est le cas de la majorité des molécules développées en pharmacochimie et agrochimie. Les molécules fluorées traversent plus facilement les parois des cellules et atteignent leurs cibles plus facilement avant leur dégradation dans l'organisme. Au contraire, en série aliphatique, les données expérimentales sont beaucoup plus rares. La présence d'atomes de fluor n'augmente pas la lipophilie de la molécule, c'est l'hydrophobicité qui est amplifiée.

III) Impact sur la chimie médicinale

L'introduction d'atomes de fluor dans une molécule peut être utilisée pour modifier les voies et les vitesses de métabolisation dans le but d'allonger la demi-vie plasmatique ou d'éviter la formation de métabolites toxiques.³⁸ La modification de la réactivité chimique engendrée par la présence d'atomes de fluor dans une molécule passe par la force de la liaison C-F, le caractère électroattracteur et les effets stériques et conformationnels.

³⁵ Parsch, J.; Engels, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5664.

³⁶ Olsen, J. A.; Banner, D. W.; Seiler, P.; Sander, U. O.; D'Arcy, A.; Stihle, M.; Muller, K.; Diederich, F. *Angew. Chem. Int.* **2003**, *42*, 2507.

³⁷ Smart, B. E. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *109*, 3.

³⁸ Thomas, C. J. *Curr. Top. Med. Chem.* **2006**, *6*, 1529.

Plusieurs classes d'inhibiteurs ont vu le jour :

- Inhibiteurs analogues de substrats : comme les monofluoroalcènes, les (di)fluorophosphonates, les (di)fluoro-C-glycosides.
- Stabilisation ou déstabilisation d'intermédiaires de processus biologiques : comme la stabilisation des formes tétraédriques des cétones α -fluoroalkylées.³⁹
- Inhibition irréversible : comme la réaction d'élimination d'ion fluorure.⁴⁰

Ces composés appartiennent à des classes chimiques et thérapeutiques très diverses. Le plus souvent, ce sont des inhibiteurs d'enzymes (anti-infectieux, antitumoraux et antiviraux, AINS, ...), ou des ligands de récepteurs : récepteurs membranaires couplés aux protéines G (neurotransmetteurs, prostaglandines), récepteurs couplés à un canal ionique,

Notons que 16 à 18% des nouveaux produits pharmaceutiques commercialisés portent au moins un atome de fluor. On atteint 30% pour les produits agrochimiques.⁴¹ Parmi les meilleures ventes, on retrouve certains de ces produits (Figure 8).

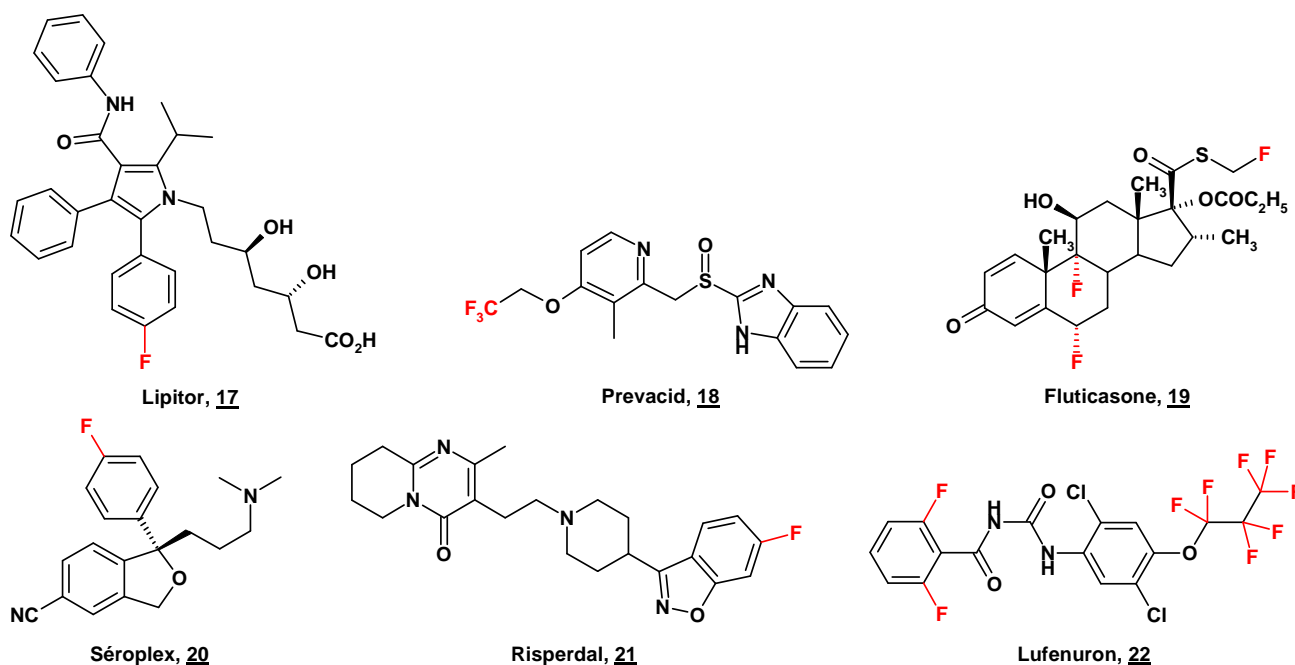


Figure 8 : Meilleures ventes de produits fluorés à usage pharmaceutique ou phytosanitaire

³⁹ (a) Imperali, B.; Abeles, R. H. *Biochemistry* **1986**, *25*, 3760. (b) Imperali, B.; Abeles, R. H. *Biochemistry* **1987**, *26*, 4474. (c) Thaisrivongs, S.; Pals, D. T.; Kati, W. M.; Turner, S. R.; Thomasco, L. M.; Watt, W. J. *Med. Chem.* **1986**, *29*, 2080.

⁴⁰ (a) Card, R. J.; Hitz, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5348. (b) Walsh, C. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 871.

⁴¹ Humphreys, A. *Med. Ad News* **2006**, *25(6)*, 20.

Lipitor® **17** (*Pfizer*), un anti-cholestérol de la famille des statines, est prescrit à 115 millions de personnes, généralement à vie. Le Lipitor rapporte 6,58 milliards de dollars par an (en 2006) et reste le médicament le plus consommé à travers le monde. Le Prevacid® **18** (*Tap et Takeda*) est prescrit pour le traitement des ulcères de l'estomac et du reflux gastrique. Il rapporte 3,3 milliards \$ (3^{ème} meilleure vente en 2006). Seretide/Advair® (*GSK*), un antiasthmatique, est la meilleure vente du groupe avec un chiffre d'affaire annuel de 3,1 milliards \$ et reste le quatrième médicament le plus prescrit. Il s'agit de l'association de 2 molécules : le Salmétérol et la Fluticasone **19**. Lexapro ou Seroplex® **20** (*Forest*) est un antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (10^{ème} meilleure vente avec 2,1 milliards \$ en 2006). Risperdal® **21** (*Janssen Cilag*) est un neuroleptique atypique (1,66 Milliards \$, 18^{ème} meilleure vente). Citons également le Levaquin®, le Cirpo®, le Gemzar®, le Casodex® ou le Prozac®.

Pour les produits agrochimiques ou vétérinaires, le Lufénuron® **22** (*Novartis*) est un inhibiteur de la chitine. On peut aussi nommer le Prosulfuron®, le Thiazopyr® ou le Frontline®.

IV) Conclusion

L'introduction d'atomes de fluor modifie les propriétés physiques et chimiques d'une molécule, ce qui a des répercussions profondes sur son activité biologique. Les processus d'absorption, de distribution, de reconnaissance et d'interaction avec la cible biologique, le métabolisme et l'élimination de cette molécule seront affectés. La possibilité de modifier ou moduler les propriétés pharmacologiques ou pharmacocinétiques d'une molécule explique l'importance prise par la chimie du fluor dans le milieu médical et le développement de méthodes synthétiques modernes pour des cibles thérapeutiques fluoro-substituées.⁴²

Les groupes fluorés (F, CF₂, ...) sont des groupes isostères ou isopolaires de diverses fonctionnalités : ils peuvent les mimer dans les processus d'interactions avec les macromolécules biologiques. Ceci explique le rôle important joué par l'incorporation d'atomes de fluor dans la conception de ligands de récepteurs et d'inhibiteurs d'enzymes.

Il faut insister sur le fait qu'en dépit des efforts de rationalisation et des progrès réalisés durant ces dernières années, la compréhension des effets produits par la présence d'atomes de fluor reste souvent limitée et surtout la prédiction demeure souvent aléatoire.

Le contexte général de cette thèse portera sur l'introduction de groupements *gem*-difluorométhylés. Dans le cadre d'une collaboration étroite avec les laboratoires Servier (IdRS), nous nous sommes intéressés tout d'abord à la synthèse de β-lactames et de β-aminoacides *gem*-difluorés et leurs applications en tant qu'inhibiteur potentiel du TAFIa.

⁴² (a) Ma, J.-A.; Cahard, D. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6119. (b) Shimizu, M.; Hiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 214.

INTRODUCTION :

- Coagulation et Fibrinolyse
- Gem-fluoration, β -lactame et β -aminoester

INTRODUCTION

Coagulation et Fibrinolyse

I) Les cascades de coagulation et de fibrinolyse

A- L'hémostase

L'hémostase est le processus physiologique qui assure l'arrêt des saignements chez l'ensemble des animaux à appareil circulatoire clos tout en maintenant le sang à l'état liquide à l'intérieur des vaisseaux. En régulant la fluidité sanguine, l'hémostase assure l'équilibre entre la perfusion correcte de l'intégralité de l'organisme et la préservation de l'intégrité vasculaire en cas de rupture de la continuité de la paroi des vaisseaux sanguins. L'hémostase regroupe différents mécanismes (dont la coagulation et la fibrinolyse) qui sont mis à l'épreuve plusieurs fois par jour à l'occasion de rupture de fins vaisseaux, soit par traumatisme, soit par variation de la pression sanguine. Chez le sujet normal, l'arrêt rapide du saignement explique l'absence de traduction clinique de ces petits accidents.

Mais des troubles de la coagulation peuvent entraîner une plus grande hémorragie ou une thrombose et embolie. La thrombose est la coagulation sanguine *in vivo* dans une cavité vasculaire ou cardiaque. Elle peut être qualifiée de cardiaque, capillaire, artérielle ou veineuse suivant le site de la formation du thrombus. On parle d'embolie pulmonaire lorsqu'un caillot circulant dans le sang va obstruer le système artériel irriguant le poumon. La thrombose veineuse profonde, ou phlébite, et l'embolie pulmonaire sont les deux principales manifestations de la maladie thrombo-embolique.

La Figure 9 illustre les différentes étapes de l'hémostase déclenchées suite à la lésion d'un vaisseau sanguin.

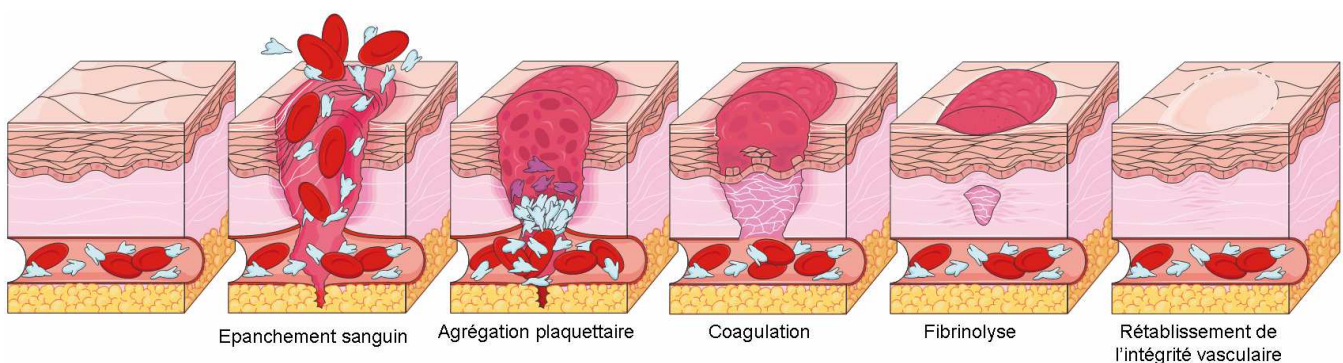


Figure 9 : L'hémostase : coagulation et fibrinolyse

La vasoconstriction est la réponse immédiate à la lésion du vaisseau (Figure 9A). La contraction des couches musculaires de la paroi vasculaire (Figure 9B) diminue le diamètre du vaisseau et ralentit le saignement. La seconde étape de l'hémostase, ou hémostase primaire, intervient dans les secondes qui suivent le traumatisme et implique les plaquettes (ou thrombocytes) qui se lient au collagène et aux composants du sous-endothélium dans les parois vasculaires exposées pour former un amas visqueux, le clou plaquettaire ou thrombus blanc (Figure 9C). L'hémostase secondaire (ou **coagulation**) initie une cascade de réactions enzymatiques complexes mettant en jeu les facteurs de coagulation et aboutit à la transformation du fibrinogène, une protéine du sang, en fibrine polymérisée et à la formation du caillot sanguin ou thrombus rouge (Figure 9D). Ce processus nécessite 3 à 6 minutes après rupture du vaisseau. Le caillot attire et stimule la croissance de fibroblastes et de cellules de muscle lisse au sein de la paroi vasculaire qui assurent le processus de réparation. Lorsque le caillot a permis de reconstituer un endothélium intact, le caillot doit être détruit : c'est l'hémostase tertiaire (ou **fibrinolyse**). La fibrinolyse représente l'ensemble des phénomènes qui conduisent à la destruction enzymatique de la fibrine par la plasmine. Ces trois temps sont initiés simultanément dès qu'est enclenché le processus d'hémostase.

B- L'hémostase primaire

Suite à la brèche vasculaire, la vasoconstriction réflexe permet de réduire le diamètre du vaisseau sanguin blessé de l'ordre de 40%, ce qui facilite l'adhésion des plaquettes au collagène par l'intermédiaire du facteur von Willebrand pour former le clou hémostatique. Bien qu'il soit insuffisant à l'arrêt définitif du saignement, il permet néanmoins l'activation des plaquettes qui vont changer de forme, se contracter et expulser de leurs granules des éléments ayant une action agrégante (fibrinogène, ADP, phospholipides, les facteurs V et VIII,...). En outre les phospholipides exposés à la surface des plaquettes activées serviront de surface de catalyse pour les réactions de coagulation. L'agrégation plaquettaire s'effectue par l'intermédiaire des molécules de fibrinogène, en présence de calcium et sous l'influence des éléments sécrétés par les plaquettes. L'amas formé par ces plaquettes est appelé le clou plaquettaire ou thrombus blanc. Il est fragile et est consolidé par l'étape suivante d'hémostase secondaire.

C- La coagulation ou hémostase secondaire

1) Cellules et facteurs

La coagulation, troisième étape de l'hémostase après la vasoconstriction et la formation du clou plaquettaire, comporte une cascade de réactions enzymatiques impliquant les facteurs de la coagulation (Tableau 5). Le principe de cette cascade est basé sur une succession d'activations protéasiques, notamment par des protéases à sérine, à la surface des phospholipides membranaires, et sur des rétrocontrôles positifs et négatifs qui aboutissent finalement à la formation de la thrombine et la transformation du fibrinogène soluble en filaments de fibrine qui encerclent dans leurs mailles les cellules circulantes et forment le caillot sanguin.

Les facteurs de la coagulation (F) sont des pro-enzymes sécrétés par le foie et sont désignés par des numéros allant de I à XIII. A l'exception du facteur XIII (FXIII) qui intervient dans la dernière étape de la coagulation, les autres facteurs interviennent dans l'ordre inverse de leur numérotation : ainsi le facteur XII initie la coagulation et le facteur I la clôt. Chaque facteur existe sous forme de précurseur inactif (zymogène) et sous forme activée, indiquée par la lettre a.

	Facteurs	Demi-vie (h)
I	fibrinogène	120
II	prothrombine (IIa = thrombine)	60
III	thromboplastine tissulaire ou facteur tissulaire	-
IV	calcium	-
V	proaccéléline	24
VII	proconvertine	6
VIII	facteur antihémophilique A	12
IX	facteur Christmas ou antihémophilique B	24
X	facteur Stuart	40
XI	facteur Rosenthal	60
XII	facteur Hageman	60
XIII	facteur stabilisant de la fibrine	150

Tableau 5 : Les facteurs de la coagulation et leurs demi-vies

A côté de ces facteurs, existent dans le plasma des systèmes inhibiteurs : un système inhibiteur protéasique direct comprenant l'antithrombine et tissue factor pathway inhibitor (TFPI), et un système indirect constitué par le système protéine C-protéine S qui inactive les cofacteurs procoagulants.

En servant de surface de catalyse aux réactions de coagulation, les phospholipides membranaires exposés en surface des plaquettes activées colocalisent l'ensemble des facteurs procoagulants et limitent la coagulation au seul site de la brèche vasculaire.⁴³

⁴³ Spronk, H. M. H.; Govers-Riemslog, J. W. P.; Ten Cate, H. *BioEssays* 2003, 25, 1220.

2) Déroulement du processus de coagulation

La coagulation est une cascade de réactions enzymatiques qui aboutit à la formation de fibrine. L'enzyme terminal permettant de transformer le fibrinogène en fibrine est la thrombine. La formation de la thrombine, à partir de son zymogène : la prothrombine ou le FII, intervient suite à une série d'activations enzymatiques à la surface des phospholipides membranaires des plaquettes et des cellules endothéliales.

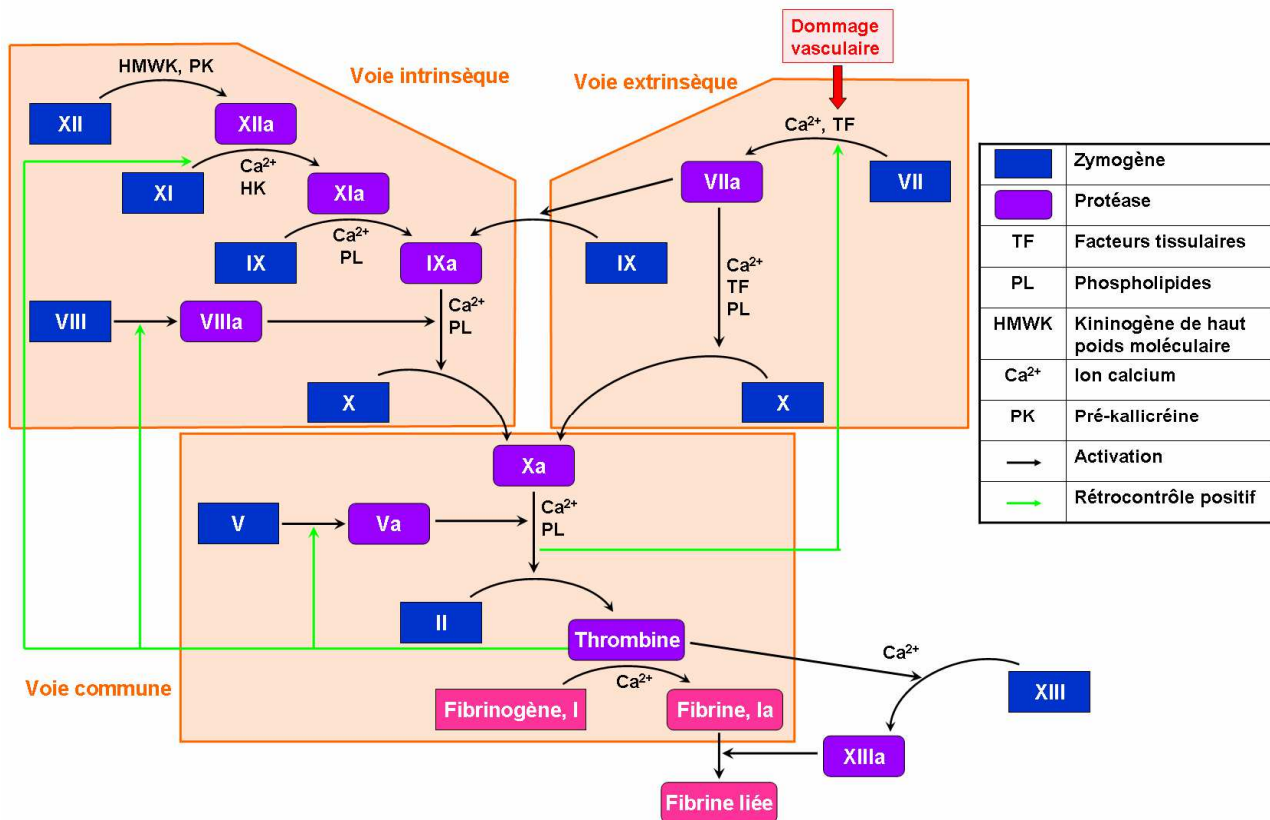


Figure 10 : La cascade de coagulation

La conception classique du phénomène de coagulation met en jeu deux voies, l'une intrinsèque, l'autre extrinsèque, aboutissant à une voie finale commune (Figure 10). Les premières étapes de la coagulation allant de l'activation du facteur XII à la formation du facteur X durent plusieurs minutes alors que la transformation de la prothrombine (II) en thrombine (IIa) et la transformation du fibrinogène en fibrine ne nécessitent que quelques secondes.

La voie intrinsèque implique les facteurs présents dans la circulation et la voie extrinsèque, les facteurs tissulaires exprimés par les tissus extravasculaires mais qui sont exposés lors d'une lésion vasculaire. Ces modèles donnent une bonne représentation des processus observés *in vitro* mais ne correspondent pas à la réalité *in vivo*. La voie intrinsèque est maintenant considérée comme une voie

d'amplification de la voie extrinsèque, notamment par l'intermédiaire du facteur IX qui est efficacement activé par le complexe TF/Ca²⁺/Facteur VIIa.⁴⁴

➤ Phase d'initiation :

Le facteur tissulaire (TF) est l'initiateur physiologique primaire de la coagulation *in vivo* ce qui localise la phase d'initiation aux cellules musculaires et aux fibroblastes. Le TF, en contact avec le sang, active le FVII circulant et forme un complexe [TF/Ca²⁺/FVIIa]. Il active alors de petites quantités de FIX et FX. Le FXa s'associe avec le FVa pour former le complexe prothrombinase sur les cellules portant le facteur tissulaire, et génère de petites quantités de thrombine. Le FXa, fixé à la surface cellulaire, est protégé de l'inactivation alors que le FXa circulant est rapidement inhibé par l'antithrombine ou le TFPI. Par contre, le FIXa, qui n'est que lentement inhibé par le TFPI, peut migrer par la phase fluide vers les plaquettes impliquées dans le thrombus blanc. L'accumulation de FIXa en présence de son cofacteur activé (FVIIIa), de phospholipides et d'ions Ca²⁺ permettra secondairement l'activation du FX en FXa.

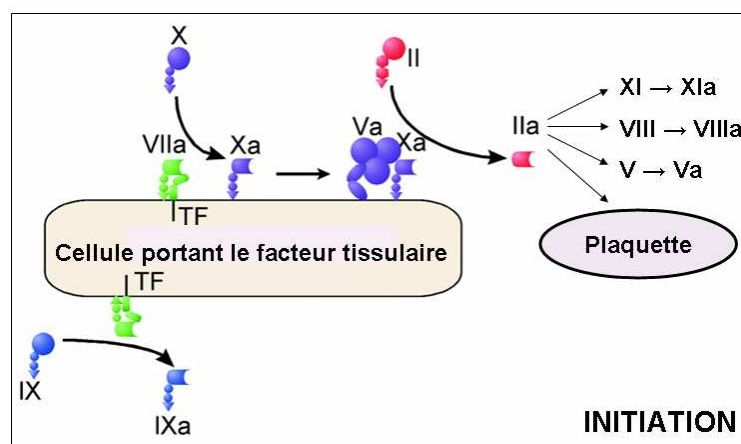


Figure 11 : Phase d'initiation de la coagulation

➤ Phase d'amplification :

La petite quantité de thrombine générée sur les cellules portant le facteur tissulaire n'est pas suffisante pour provoquer la formation de fibrine mais joue un rôle critique dans l'amplification du signal initial (Figure 12). Sa fonction principale est l'activation des plaquettes, déjà partiellement activées. La thrombine permet aussi l'activation des cofacteurs V et VIII ainsi que du facteur XI à la surface des plaquettes, qui deviennent alors le site de propagation de la coagulation. Cette phase

⁴⁴ (a) Triplett, D. A. *Clin. Chem.* **2000**, 46:8(B), 1260. (b) Monroe, D. M.; Hoffman, M.; Roberts, H. R. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **2002**, 22, 1381.

d'amplification est nécessaire pour une génération de la thrombine en grande quantité lors de la phase de propagation.

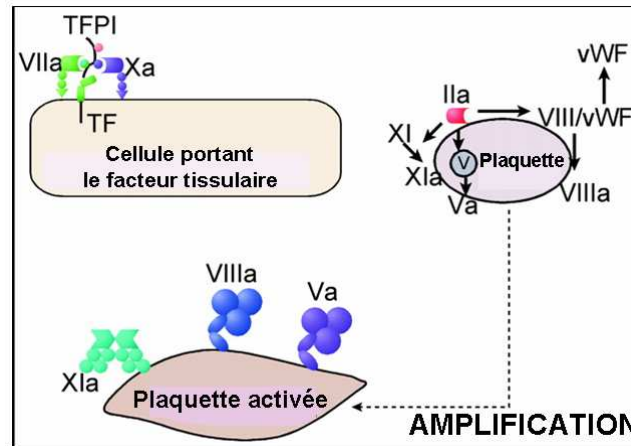


Figure 12 : Amplification de la coagulation

➤ **Phase de propagation :**

La propagation a lieu à la surface des plaquettes du thrombus blanc et consiste en plusieurs phénomènes d'activation. Le FIXa, activé pendant l'initiation, se fixe au FVIIIa de la surface plaquettaire. Du FIXa supplémentaire est fourni par le FXIa préalablement fixé aux plaquettes. Le complexe FIXa/FVIIIa (ou ténase) fournit directement le FXa en quantité importante à la surface des plaquettes. Il s'associe alors à FVa, est protégé de l'inactivation et provoque l'activation massive de la prothrombine en thrombine, qui joue un rôle clé dans le processus de coagulation. Par son activité protéasique, cette sérine protéase provoque la coagulation, notamment en transformant le fibrinogène en fibrine, en activant le FXIII, qui favorise la polymérisation de la fibrine, et en catalysant sa propre génération par une boucle de rétro-activation sur plusieurs étapes de la cascade de la coagulation (activation des facteurs V, VIII et XI) à l'origine de l'amplification de la réponse coagulante au niveau des plaquettes activées.

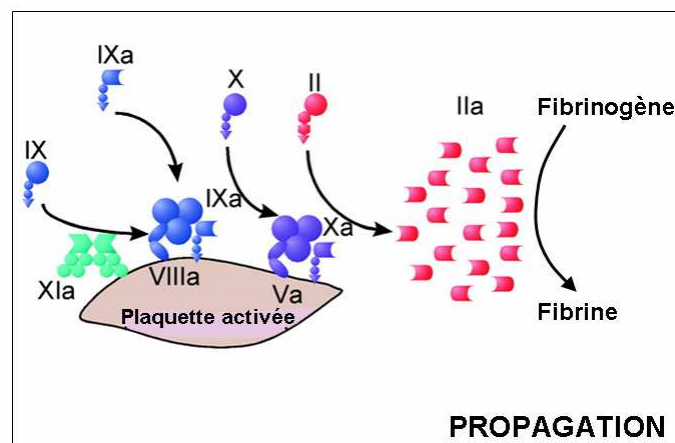


Figure 13 : Propagation de la coagulation

3) Régulation de la coagulation : le rôle des inhibiteurs

A l'effet procoagulant de la thrombine, s'ajoute un effet anticoagulant indirect qui assure un contrôle fin de l'équilibre entre la coagulation réparatrice et le nécessaire rétablissement de la continuité sanguine. La thrombine, liée à la thrombomoduline (TM), son récepteur sur les cellules endothéliales, active la protéine C, laquelle forme avec la protéine S un complexe qui inactive par hydrolyse les facteurs Va et VIIIa (les cofacteurs des complexes de ténase et de prothrombinase).⁴⁵ Ce rétrocontrôle négatif (Figure 14) de la génération de la thrombine empêche ainsi une activation massive de la thrombine qui serait nuisible à la continuité vasculaire et à l'approvisionnement des tissus en oxygène et en nutriments.

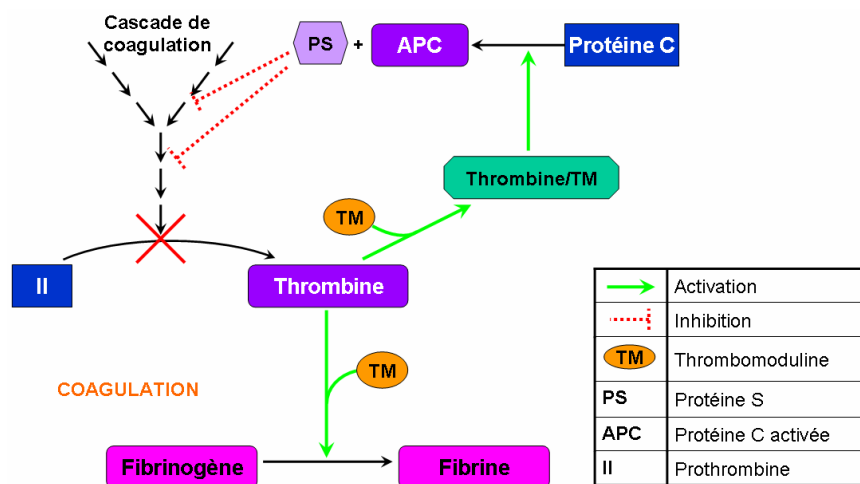


Figure 14 : Régulation de la coagulation sanguine par le système protéine C/ protéine S

La régulation de la coagulation est également assurée par d'autres inhibiteurs directs dont l'antithrombine, qui inhibe la thrombine et les facteurs IXa et Xa, et le TFPI, qui inhibe l'activation du facteur X par le complexe TF/Ca²⁺/FVIIa.

Ces mécanismes permettent de localiser les réactions de coagulation à proximité de la brèche vasculaire et d'éviter toute dissémination des facteurs de la coagulation dans le système circulatoire.⁴⁶

La coagulation, initiée par le contact entre le facteur tissulaire et le sang, implique une série d'activation de zymogènes qui se conclut par la génération de la thrombine. Elle clive donc le fibrinogène en fibrine et amplifie par rétrocontrôle positif la réponse procoagulante pour former le caillot. Ce caillot, après réparation des tissus endommagés, doit être éliminé efficacement.^{47, 48}

⁴⁵ (a) Weitz, J. I. *Thromb. Res.* **2003**, 109, 17. (b) Esmon, C. T. *BBA* **2000**, 1477, 349.

⁴⁶ Monroe, D. M.; Hoffman, M. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **2006**, 26, 41.

⁴⁷ Bajzar, L.; Manuel, R.; Nesheim, M. E. *J. Biol. Chem.* **1995**, 270, 14477.

⁴⁸ Mosnier, L. O.; Meijers, J. C. M.; Bouma, B. N. *Thromb. Haemost.* **2001**, 85, 5.

⁴⁹ Wolberg, A. S. *Blood Rev.* **2007**, 21, 131.

D- La fibrinolyse ou hémostasie tertiaire

La fibrinolyse, *via* l'action d'un enzyme : la plasmine, empêche l'extension du thrombus et provoque la dissolution progressive des caillots intravasculaires formés au niveau de la brèche vasculaire lors de l'hémostasie secondaire.

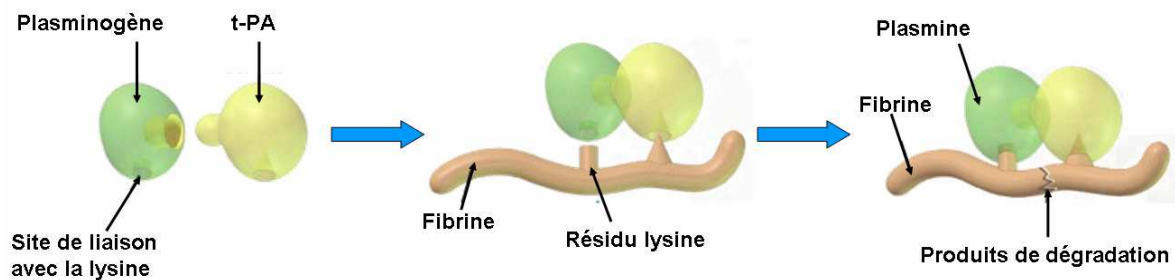


Figure 15 : Activation du plasminogène

Le système fibrinolytique est initié par la fixation du plasminogène et de l'activateur tissulaire du plasminogène (ou t-PA) sur la fibrine au niveau de ces résidus lysines C-terminaux (Figure 15). Le plasminogène, une glycoprotéine d'origine hépatique, est présent dans le plasma sous forme inactive (zymogène). Le t-PA, un facteur tissulaire libéré par les cellules endothéliales sur le site du caillot et l'urokinase (u-PA, urokinase-plasminogen activator) circulante activent la transformation du plasminogène en plasmine. La libération de ces activateurs est stimulée par les dépôts de fibrine et par la thrombine, donc au niveau du thrombus. La plasmine (sérine protéase appelée aussi fibrinolyse) hydrolyse la fibrine en fragments solubles appelés produits de dégradation de la fibrine.

Dans la cascade de coagulation, la fibrine n'est pas seulement le produit terminal mais est aussi un cofacteur essentiel pour sa propre destruction, en participant à l'activation du plasminogène induite par le t-PA.⁴⁹ Le plasminogène, le t-PA et la fibrine forment en effet un complexe ternaire nécessaire pour l'activation efficace du plasminogène.⁵⁰ Les résidus lysines (K) C-terminaux exposés sur le caillot de fibrine, *via* une protéolyse limitée par les premières molécules de plasmine formées, convertissent la fibrine en un meilleur ligand et cofacteur pour l'activation du plasminogène, d'où une propagation et amplification de l'activation et donc de la fibrinolyse (Figure 16).⁵¹

⁵⁰ (a) Boffa, M. B.; Reid, T. S.; Joo, E.; Nesheim, M. E.; Koschinsky, M. L. *Biochemistry* **1999**, *38*, 6547. (b) Hoylaerts, M.; Rijken, D. C.; Lijnen, H. R.; Collen, D. J. *Biol. Chem.* **1982**, *257*, 2912.

⁵¹ Suenson, E.; Lutzen, O.; Thorsen, S. *Eur. J. Biochem.* **1984**, *140*, 513.

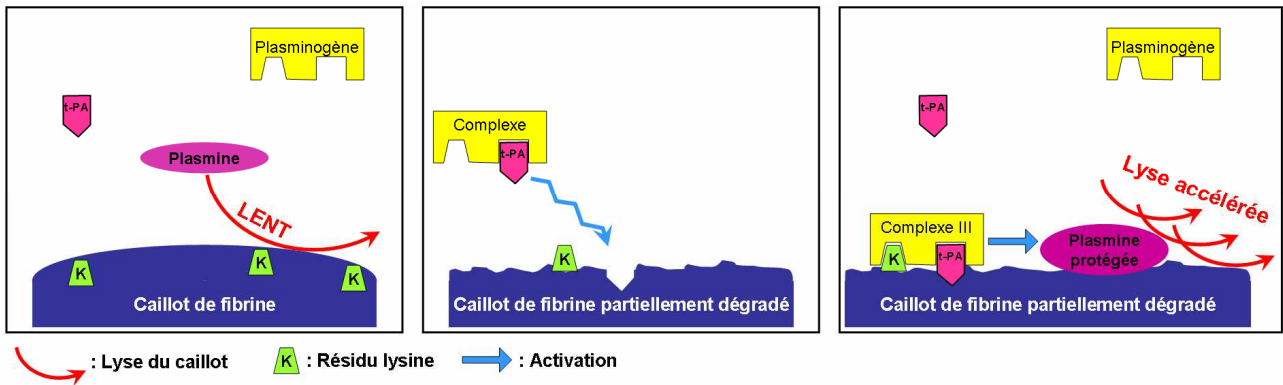


Figure 16 : Activation de la plasmine par la fibrine et le t-PA⁵²

Il existe des inhibiteurs endogènes de la fibrinolyse (Figure 17), qui vont augmenter le temps de lyse du caillot. Ainsi les inhibiteurs du t-PA et de l'u-PA, appelés PAI (plasminogen activator inhibitor), réduisent la transformation du plasminogène en plasmine et donc l'activité fibrinolytique.⁵⁶ Des inhibiteurs de PAI-1 sont actuellement développés comme agents fibrinolytiques par plusieurs laboratoires pharmaceutiques. L' α_2 -antiplasmine inhibe très rapidement la plasmine circulante, ce qui contribue à localiser le processus de fibrinolyse au niveau du caillot.⁵⁵

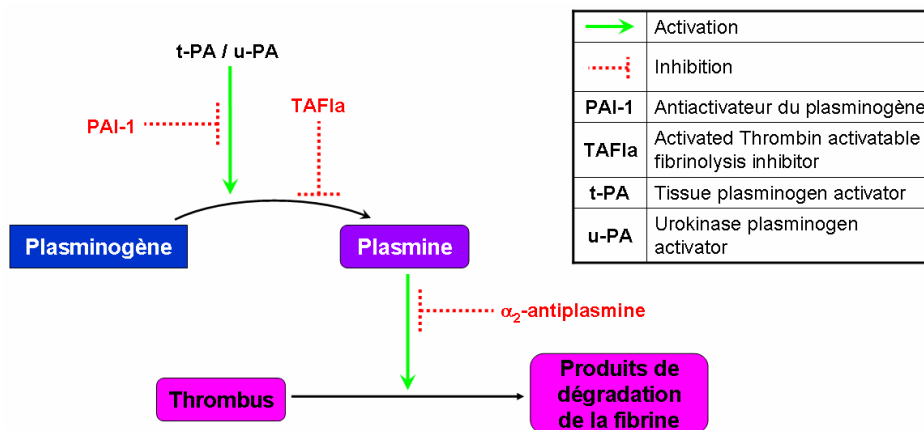


Figure 17 : Fibrinolyse et Régulation de l'activité de la plasmine

Le TAFI (Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor), activé par la thrombine ou plus efficacement par le complexe thrombine/TM en TAFIa, atténue la fibrinolyse en éliminant les résidus lysines C-terminaux à la surface de la fibrine partiellement dégradée, résidus qui sont nécessaires à l'activation du plasminogène (Figure 18).

⁵² Mannucci, P. M.; Levi, M. N. *Engl. J. Med.* **2007**, *356*:22, 2301.

⁵⁵ Wiman, B.; Collen, D. *Eur. J. Biochem.* **1978**, *84*, 573.

⁵⁶ Alessi, M. C. *Resuscitation* **2002**, *11*, 591.

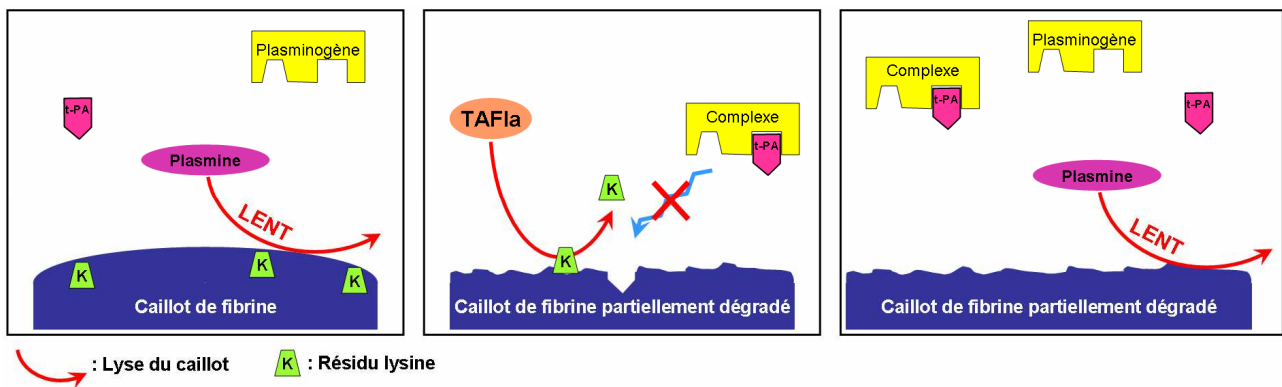


Figure 18 : Ralentissement de la fibrinolyse dû à l'inhibition par TAFIa

Le système fibrinolytique est en équilibre entre deux contraintes : détruire les caillots intravasculaires formés suite à la coagulation et ne pas provoquer d'hémorragies par dissolution prématurée de caillots hémostatiques. De nombreux facteurs, qui sont régulés par un système complexe d'activations, d'inhibitions et de rétrocontrôles, entrent en jeu. Toute dérégulation de l'un de ces facteurs rompt l'équilibre vasculaire et affecte l'intégrité et/ou la continuité du système vasculaire.

II) Thrombose et traitements

A- Epidémiologie

Le dérèglement de l'un des deux systèmes de coagulation et de fibrinolyse conduit à deux grandes catégories de pathologies : les thromboses (dans les cas de crise cardiaque ou d'embolie pulmonaire) et l'hémophilie (hémorragies).⁵⁷ Nous n'envisagerons dans cette partie que le problème des thromboses.

Ainsi l'infarctus aigu du myocarde, un type de crise cardiaque, est l'une des premières causes de mortalité aux Etats-Unis.⁵⁸ Le thromboembolisme veineux et artériel est la principale cause de maladie et de décès dans le monde occidental. Plus de 30% de la population connaîtra un épisode thromboembolique.⁵⁹ Chaque année, plus de 4 millions de patients dans le monde entier, dont 100 000 en France, souffrent de thrombose veineuse profonde tandis que la thrombose artérielle provoque de 5 à 10 000 décès par an en France. Les maladies du système cardio-vasculaire sont des enjeux cruciaux de la santé publique.

⁵⁷ Boffa, M. B.; Koschinsky, M. L. *Clinical Biochemistry* **2007**, *40*, 431.

⁵⁸ Adler, M.; Bryant, J.; Buckman, B.; Islam, I.; Larsen, B.; Finster, S.; Kent, L.; May, K.; Mohan, R.; Yuan, S.; Whitlow, M. *Biochemistry* **2005**, *44*, 9339.

⁵⁹ Polla, M. O.; Tottie, L.; Norden, C.; Linschoten, M.; Musil, D.; Trumpp-Kallmeyer, S.; Aukrust, I. R.; Ringom, R.; Holm, K. H.; Neset, S. M.; Sandberg, M.; Thurmond, J.; Yu, P.; Hategan, G.; Anderson, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *12*, 1151.

B- Traitements de la thrombose

1) Traitements actuels

Les traitements actuellement disponibles incluent les thrombolytiques, les antiplaquettaires et les anticoagulants.

Les seuls thrombolytiques disponibles sur le marché (Alteplase, Rapilysin, Metalyse, Streptase) sont des activateurs du plasminogène, en plus du t-PA et de l'urokinase endogènes. Ils sont administrés par voie parentérale et s'accompagnent d'effets secondaires comme des saignements plus ou moins sévères, des réactions allergiques. D'autre part, certains effets secondaires graves ont été reportés chez quelques patients, notamment une toxicité neuronale.⁶⁰

Les antiplaquettaires ou antiagrégants plaquettaires (Persantine, Réopro, Integrilin, Agrastat, Plavix, Ticlid) sont également associés à un risque accru d'hémorragie.

Enfin, comme la thrombine joue un rôle pivot dans la coagulation, la plupart des stratégies prophylactiques ou de traitement du thromboembolisme visent à bloquer la génération de la thrombine ou à inhiber son activité^{45a}.

Les inhibiteurs de la cascade de coagulation sont majoritairement représentés par les inhibiteurs de thrombine et peuvent être classés en deux catégories :

- ✦ **Inhibiteurs indirects** (Héparines et antagonistes de la vitamine K comme la Warfarine). Les différentes héparines (polysaccharides), dépourvues d'action anticoagulante directe, augmentent fortement l'activité anticoagulante de l'antithrombine (inhibiteur intrinsèque de la thrombine et des autres sérines protéases). L'héparine non fractionnée forme avec l'antithrombine un complexe binaire qui interagit avec une extrême rapidité (cinétique augmentée d'un facteur 1000) avec la thrombine et le FXa, et accessoirement avec les facteurs FIXa, FXIa et FXIIa. Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM ou LMWH – Daltéparine ou Nadroparine) neutralisent préférentiellement le FXa et présentent moins d'effets secondaires. Toutefois, la réponse anticoagulante, à un dosage donné, n'est pas prédictible puisque les héparines et les HBPM se fixent à certaines protéines plasmatiques. Dernièrement développé, le fondaparinux (Arixtra®) est un pentasaccharide de synthèse qui inhibe sélectivement le FXa par activation de l'antithrombine. La Warfarine, quant à elle, module le cycle de la vitamine K, agent essentiel pour l'activation de la prothrombine et des facteurs VII, IX et X, ce qui a un impact sur la génération et l'activité de la thrombine. Comme les héparines, la Warfarine présente de multiples interactions alimentaires et médicamenteuses, d'où un effet anticoagulant imprévisible.

⁶⁰ Nicole, O.; Docagne, F.; Ali, C.; Margail, I.; Carmeliet, P.; McKenzie, E. T.; Vivien, D.; Buisson, A. *Nat. Med.* **2001**, 7, 59.

✦ **Inhibiteurs directs** : Les antagonistes de la thrombine sont des polypeptides (divalents comme l'hirudine et ses analogues : désirubine (Revasc®), lépirudine (Refludan®) et bivalirudine ou hirulog (Angiox®)) ou des produits de synthèse non peptidiques (univalents : argatroban (Novastan®), dabigatran etexilate (Rendix™)). Ils se fixent directement à la thrombine (par son site actif et par l'exosite 1 pour les inhibiteurs divalents), empêchant ainsi toutes interactions avec ses substrats. La réponse anticoagulante est rapide et parfaitement prévisible. Toutefois, ils sont souvent associés à une augmentation des risques hémorragiques. Les inhibiteurs directs du FXa correspondent à une nouvelle classe thérapeutique prometteuse avec plusieurs produits en phase clinique (Rivaroxaban (Bayer), Apixaban (Bristol-Myers-Squibb), LY517717 (Lilly), DX-9065 (Daiichi Pharmaceuticals), Otamixaban (Sanofi-Aventis)). Ils inhibent uniquement le FXa libre sans interférer avec le FXa fixé au complexe prothrombinase. Ils sont actifs par voie orale et présenteraient un meilleur profil de sûreté.

Aucune de ces thérapies ne semble optimale. Par exemple, dans le cas de l'infarctus aigu du myocarde, les thrombolytiques permettent d'améliorer la survie des patients avec reperfusion rapide et importante de l'artère bouchée dans seulement 50% des cas.⁶¹

2) Nouvelles thérapies

En conséquence, il apparaît nécessaire de développer de nouveaux médicaments antithrombotiques ou thrombolytiques administrables *per os* qui présentent moins d'effets secondaires et nécessitent un moindre suivi médical. Une nouvelle voie consisterait à agir non plus sur la cascade de coagulation mais sur un élément clé de la cascade fibrinolytique. Dans le cadre de telles stratégies, la coagulation se déroulerait normalement limitant par conséquent les risques hémorragiques. L'action consisterait alors à agir sur le seul thrombus en réduisant son temps de lyse. Dans cette perspective, le TAFI constitue une cible moléculaire de choix de part sa qualité de lien moléculaire entre les processus de coagulation et de fibrinolyse : activé par la thrombine, enzyme clé de la coagulation, le TAFIa constitue un régulateur majeur de la plasmine, l'enzyme clé de la fibrinolyse.⁶²

⁶¹ Klement, P.; Liao, P.; Bajzar, L. *Blood* **1999**, *94*, 2735.

⁶² Juhan-Vague, I.; Alessi, M.-C. *STV* **1998**, *5*, 314.

III) Une métallocarboxypeptidase : le TAFI

A- Les métallocarboxypeptidases

1) Protéases : Généralités

Les protéases sont des enzymes qui catalysent l'hydrolyse des liaisons peptidiques et peuvent être répertoriées en quatre principales classes (acide aspartique, sérine, cystéine, métallo) suivant le résidu ou l'élément impliqué dans l'hydrolyse. Leurs contrôles sur la synthèse et les fonctions d'autres protéines permettent la régulation de nombreux processus physiologiques tels que la digestion, la fécondation, la croissance, la différenciation, la signalisation et migration cellulaire, les défenses immunologiques, la cicatrisation, l'apoptose.⁶³ Ces protéases sont aussi impliquées dans l'évolution de nombreuses pathologies comme le cancer, le VIH ou le diabète. C'est pourquoi le développement d'inhibiteurs de protéases constitue une piste thérapeutique prometteuse (Tableau 6).⁶⁴

Maladie	Enzyme	Nom de l'inhibiteur, laboratoire pharmaceutique et statut
SIDA	Aspartyle protéase du VIH-1	Amprenavir, fosamprenavir (<i>GSK</i>), tipranavir (<i>Boehringer</i>), indinavir (<i>Merk</i>), saquinavir (<i>Roche</i>), ritonavir+lopinavir (<i>Abbott</i>), atazanavir (<i>BMS</i>).
Hypertension, insuffisance cardiaque congestive	Métalloprotéase ACE	Captopril (<i>Servier</i>), fosinopril (<i>BMS</i>), élanapril, lisinopril (<i>Merk</i>), ramipril (<i>Aventis</i>), benazepril (<i>Novartis</i>), trandolapril (<i>Abbott</i>), perindopril (<i>Servier</i>).
	Endopeptidase neutre ACE	Omapatrilat (<i>BMS</i>), phase II.
	Rénine	SPP100 (<i>Novartis</i>), phase III
Hépatite C	Sérine protéase NS3/4a	VX-950 (<i>Vertex</i>), phase II ; SCH 503034 (<i>Schering</i>), phase II ; SCH 6 (<i>Schering</i>), phase I ; BILN-2061 (<i>Boehringer</i>), phase II.
	Caspase	IDN-6556 (<i>Idun</i>), phase II.
Cancer	MMPs 2, 9	COL-3 (<i>Collagenex</i>), phase II.
	u-PA	WX-UK1 (<i>Wilex</i>) phase I.
	MMPs 2, 9, 12	AE-941 (<i>Aeterna</i>), phase III.
Diabète	DPP-IV	PSN9301 (<i>Prosidion</i>), phase II ; NVP-LAF237 (<i>Novartis</i>), phase II ; NVP-DPP 728 (<i>Novartis</i>), phase II ; 823093 (<i>GSK</i>), phase II ; MK-0431 (<i>Merk</i>), phase II.
Arthrite rhumatoïde	Caspase-1	3840/VX-740 (<i>Vertex</i>), phase II.
Thrombo-embolisme	Thrombine	Bivalirudin (<i>Medicines</i>), argatroban (<i>GSK</i>), approuvé par la FDA; Dabigatran etexilate (<i>Boehringer</i>), phase III.
	Facteur Xa	Rivaroxaban (<i>Bayer</i>), phase III; Apixaban (<i>BMS</i>), phase II; LY517717 (<i>Lilly</i>), phase II; DX-9065 (<i>Daiichi</i>), Otamixaban (<i>Sanofi-Aventis</i>), phase IIb.

Tableau 6 : Inhibiteurs de protéases et leurs inhibiteurs.

Afin d'obtenir une bonne biodisponibilité et donc une bonne efficacité, les inhibiteurs de protéases doivent avoir un faible caractère peptidique, une haute stabilité à la dégradation protéolytique non-sélective, une bonne perméabilité membranaire, une demi-vie importante dans la circulation

⁶³ Leung, D.; Abbenante, G.; Fairlie, D. P. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 305.

⁶⁴ Fear, G.; Komarnytsky, S.; Raskin, I. *Pharmacol. Ther.* **2007**, *113*, 354.

sanguine et les cellules, une faible susceptibilité à l'élimination et une haute spécificité pour une protéase. Généralement, ces propriétés nécessitent un faible poids moléculaire (≤ 1000 Da). Enfin, la voie *per os* doit être privilégiée.

2) Les carboxypeptidases

Les carboxypeptidases sont des exopeptidases qui catalysent l'hydrolyse des liaisons peptidiques en position C-terminale des peptides et protéines. Elles peuvent être classées selon deux principaux mécanismes d'actions : comme métalloprotéases (MCPs) ou comme cystéine/sérine-carboxypeptidases (Cys/Ser-CPs). Les métalloprotéases se distinguent des Cys/Ser-CPs par le fait qu'elles possèdent un ion Zn^{2+} étroitement lié au site actif qui est directement impliqué dans la catalyse, alors que les Cys/Ser-CPs contiennent un résidu cystéine ou sérine dans le site actif, analogue à la triade Ser/His/Asp des protéases à sérine.^{65,66}

Les MCPs sont généralement classées selon leur spécificité de substrats. Les carboxypeptidases de type A ont une préférence pour les résidus C-terminaux hydrophobes alors que les enzymes de type B clivent uniquement les résidus C-terminaux basiques (lysine ou arginine).

Elles peuvent aussi être classées selon leur homologie de séquence et de structure primaire (Figure 19).⁶⁷ Leur identité en aminoacides est supérieure à 40% au sein d'une sous-famille et d'environ 20% entre les sous-familles. Malgré des différences de longueur et de séquence, l'alignement des séquences montre que les résidus catalytiques clés sont communs à tous les enzymes : His67, His196 et Glu70 pour la coordination de l'ion Zn^{2+} du site actif, Arg125 pour l'ancrage du substrat peptidique et Glu271, Asn142, Arg143, Tyr249, Asp257 qui sont des résidus essentiels des différents sites actifs secondaires. Seuls quelques résidus diffèrent et sont à l'origine de la spécificité du substrat.

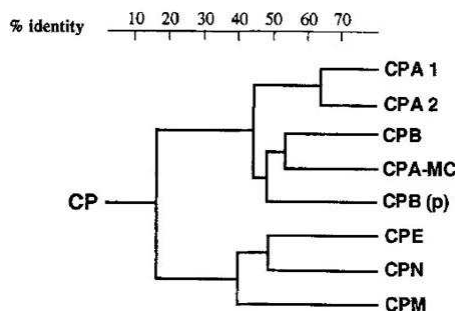


Figure 19 : Arbre phylogénétique des métallocarboxypeptidases

⁶⁵ Lazoura, E.; Campbell, W.; Yamaguchi, Y.; Kato, K.; Okada, N.; Okada, H. *Chem. Biol.* **2002**, *9*, 1129.

⁶⁶ Lipscomb, W. N.; Sträter, N. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2375.

⁶⁷ (a) Avilès, F. X.; Vendrell, J.; Guasch, A.; Coll, M.; Huber, R. *Eur. J. Biochem.* **1993**, *211*, 381. (b) Vendrell, J.; Avilès, F.X.; Fricker, L. D., Metallocarboxypeptidases ; In: Messerschmidt, A.; Bode, W.; Cygler, M., *Handbook of metalloproteins*, **2004**, *3*, Wiley, 176-189. (c) Fernandez, D.; Vendrell, J.; Avilès, F. X.; Fernandez-Recio, J. *Proteins* **2007**, *68*, 131.

Une autre subdivision possible est basée sur leurs propriétés fonctionnelles et physiologiques : les carboxypeptidases digestives (ou pancréatiques) CPA et CPB, dont la fonction primaire est la dégradation des diverses protéines alimentaires, et les carboxypeptidases régulatrices, dont les substrats sont des peptides bioactifs⁶⁸ (coagulation/fibrinolyse – TAFI ; inflammation, anaphylaxie locale – CPM, CPN ; production de neuropeptides et de pro-hormones – CPD, CPE ; réponse cellulaire, développement embryonnaire – CPZ) dans les tissus non-digestifs et dans les fluides.^{69,70} Ceci explique l'intérêt croissant porté aux MCPs comme de nouvelles cibles thérapeutiques.

Deux hypothèses sont proposées pour le mécanisme catalytique des CPs : la voie acyle et la voie *via* l'eau.⁷¹ Des études sont en faveur de cette dernière (Figure 20).⁷²

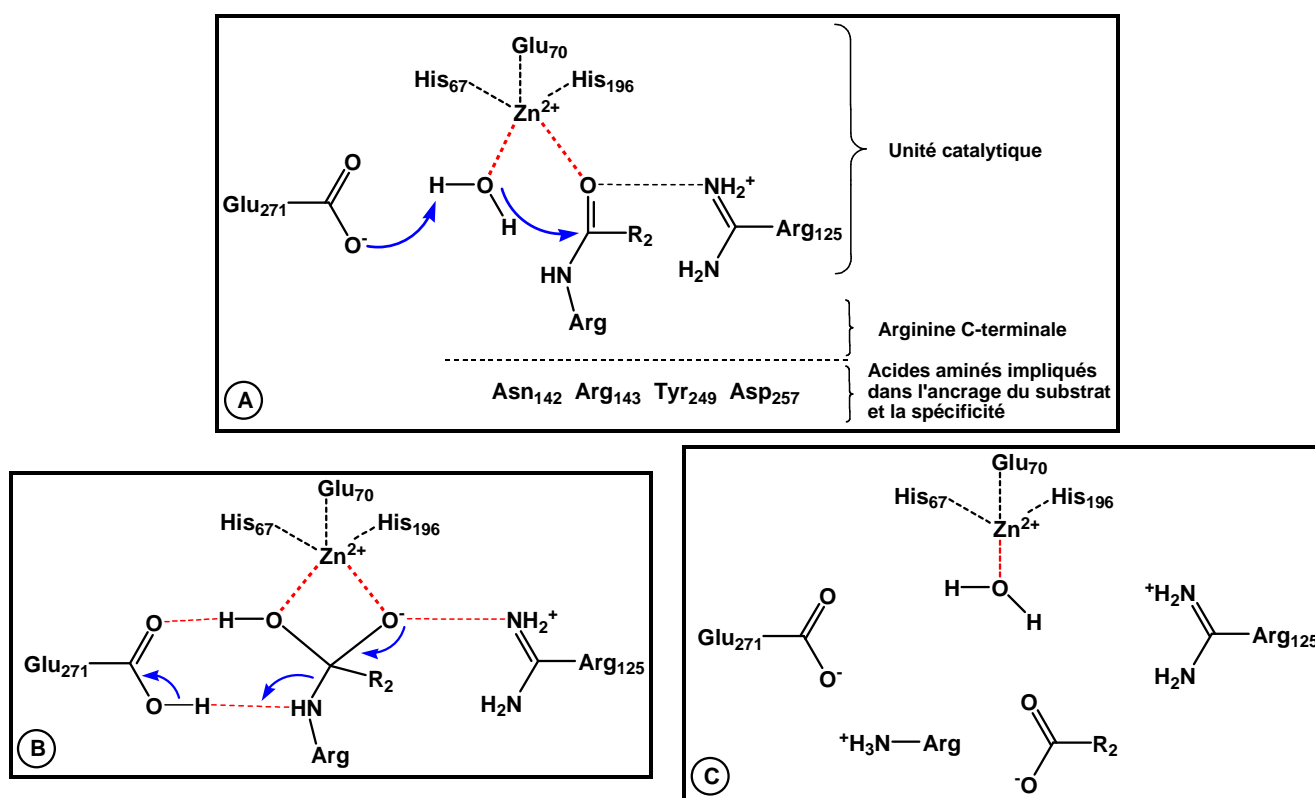


Figure 20 : Mécanisme catalytique des carboxypeptidases (cas du TAFIa)

Le zinc pentacoordiné polarise simultanément le carbonyle du substrat et la molécule d'eau, qui attaque directement la liaison peptidique (Figure 20A), ce qui conduit à un état de transition tétraédrique (Figure 20B). Glu₂₇₁ et Arg₁₂₅ assistent cette attaque, respectivement, en établissant une liaison hydrogène avec la molécule d'eau et en stabilisant l'oxyanion de l'intermédiaire tétraédrique.⁷³ Zn^{2+} , catalyseur électrophile, joue un double rôle en formant une espèce Zn-OH, comme agent

⁶⁸ Bouma, B. N.; Marx, P. F.; Mosnier, L. O.; Meijers, J. C. M. *Thromb. Res.* **2001**, *101*, 329.

⁶⁹ (a) Vendrell, J.; Querol, E.; Avilès, F. X. *BBA* **2000**, *1477*, 284. (b) Arolas, J. L.; Vendrell, J.; Avilès, F. X.; Fricker, L. D. *Curr. Pharm. Des.* **2007**, *13*, 349.

⁷⁰ Mao, S.-S.; Colussi, D.; Bailey, C. M.; Bosserman M.; Burlein, C.; Gardell, S. J.; Carroll, S. S. *Anal. Biochem.* **2003**, *319*, 159.

⁷¹ Christianson, D. W.; Lipscomb, W. N. *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 62.

⁷² Álvarez-Santos, S.; González-Lafont, À; Lluch, J. M.; Oliva, B.; Avilès, F. X. *New J. Chem.* **1998**, *22*, 319.

⁷³ Marx, P. F.; Bouma, B. N.; Meijers, J. C. M. *Biochemistry* **2002**, *41*, 1211.

nucléophile, et en stabilisant électrostatiquement les charges partielles négatives. Arg127 permet de positionner le carbonyle et de le polariser. D'autres aminoacides sont importants pour la fixation du substrat, la catalyse et la spécificité.

Il apparaît que les CPs sont présentes dans un grand nombre de tissus et sont impliquées dans de nombreux processus physiologiques et pathologiques. Les métallocarboxypeptidases sont donc considérées comme des cibles biologiques pour le développement d'alternatives thérapeutiques pour certaines maladies humaines. Les exemples les plus représentatifs sont la carboxypeptidase humaine A4 (CPA4)⁷⁴ et la carboxypeptidase U (aussi dénommée plasma carboxypeptidase B (pCPB) ou thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI))⁷⁵.

B- Le TAFI

Parmi les différentes CPs d'intérêt biologique, le TAFI est une voie de recherche particulièrement intéressante pour ses applications médicales.

1) Découverte, caractéristiques et propriétés

En 1988, Hendriks et coll. décrivent l'activité d'une carboxypeptidase basique instable pendant la coagulation et démontrent qu'elle provient d'un nouvel enzyme. Celui-ci est nommé carboxypeptidase U (CPU), U signifiant instable (*unstable*).⁷⁶ Campbell et Okada confirment aussi l'activité d'une carboxypeptidase à arginine induite pendant la coagulation, indépendamment de la carboxypeptidase basique CPN. L'enzyme est alors appelé carboxypeptidase R (CPR), R signifiant arginine (R = Arg, en code à 1 lettre).⁷⁷ Eaton et coll. isolent une nouvelle protéine qui a une similarité de séquence avec d'autres carboxypeptidases basiques connues. Puisque cet enzyme activé possède une activité similaire à CPB pancréatique, ils l'appellent carboxypeptidase B plasmatique (plasma CPB ou pCPB), B signifiant basique.⁷⁸ Wang et coll. démontrent ensuite que CPU et pCPB sont identiques.⁷⁹ Enfin, Bajzar et coll. purifient le même enzyme et montrent qu'il peut être activé par la thrombine et

⁷⁴ (a) Bentley, L.; Nakabayashi, K.; Monk, D.; Beechey, C.; Peters, J.; Birjandi, Z.; Khayat, F. E.; Patel, M.; Preece, M. A.; Stanier, P.; Scherer, S. W.; Moore, G. E. *J. Med. Genet.* **2003**, *40*, 249. (b) Lee, K. J.; Joo, K. C.; Kim, E.-J.; Lee, M.; Kim, D. H. *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 1989. (c) Murakami, M.; Suzuki, S.; Itou, Y.; Kodani, S.; Ishida, K. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1280. (d) Park, J. D.; Kim, D. H. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 911. (e) Park, J. D.; Kim, D. H.; Kim, S.-J.; Woo, J.-R.; Ryu, S. E. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 5295.

⁷⁵ (a) Brouwers, G. J.; Leebeek, F. W.; Tanck, M. W.; Wouter Jukema, J.; Kluft, C.; de Maat, M. P. *Thromb. Haemost.* **2003**, *90*, 92. (b) Montaner, J.; Ribo, M.; Monasterio, J.; Molina, C. A.; Alvarez-Sabin, J. *Stroke* **2003**, *34*, 1038. (c) Muto, Y.; Suzuki, K.; Sato, E.; Ishii, H. *Eur. J. Pharmacol.* **2003**, *461*, 181. (c) van Tilburg, N. H.; Rosendaal, F. R.; Bertina, R. M. *Blood* **2000**, *95*, 2855.

⁷⁶ Hendriks, D.; Scharpé, S.; van Sande, M.; Lommaert, M. P. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* **1989**, *27*, 277.

⁷⁷ Campbell, W.; Okada, H. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1989**, *162*, 933.

⁷⁸ Eaton, D. L.; Malloy, B. E.; Tsai, S. P.; Henzel, W.; Drayna, D. *J. Biol. Chem.* **1991**, *266*, 21833.

⁷⁹ Wang, W.; Hendriks, D. F.; Scharpé, S. S. *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 15937.

qu'il inhibe la fibrinolyse. Ils appellent alors cet enzyme **Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor** (TAFI).⁸⁰

Ainsi, cette protéine, indépendamment découverte par quatre groupes, possède quatre noms différents qui apparaissent chacun dans la littérature. Aucun accord sur une nomenclature commune n'a été fixé. Nous utiliserons ici le nom de TAFI (EC 3.4.17.20) puisque le sujet qui nous intéresse est la fonction de l'enzyme dans le système fibrinolytique. Le TAFI est la forme zymogène alors que l'enzyme actif est désigné par TAFIa.

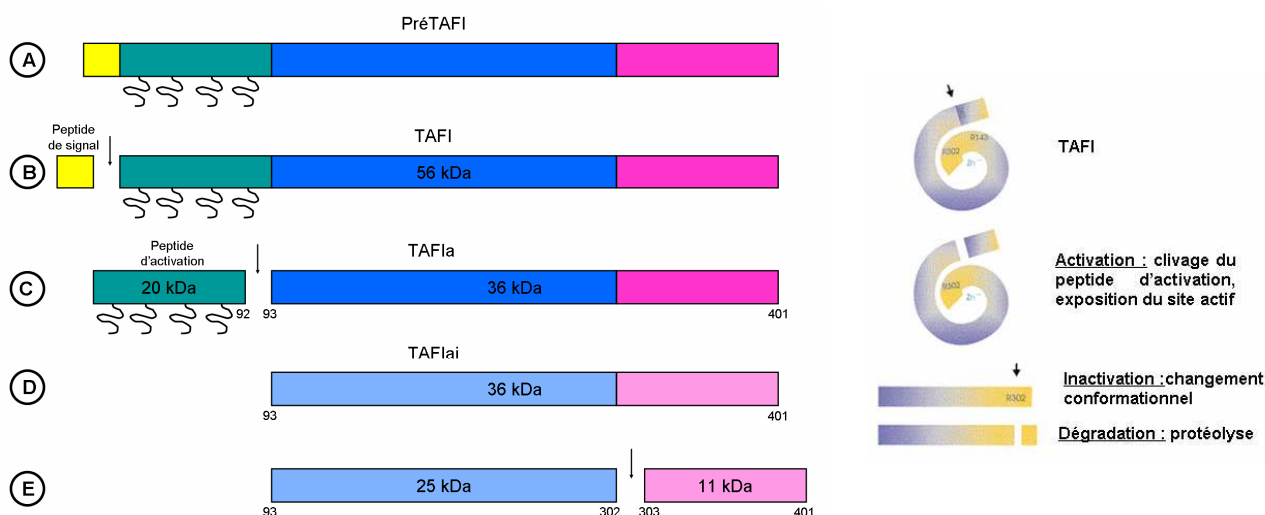


Figure 21 : Les étapes d'activation et de protéolyse du TAFI⁶⁸

TAFI est synthétisé par le foie comme un prépropeptide de 423 acides aminés (Figure 21A). Un peptide signal de sécrétion de 22 aminoacides est éliminé lors de la translocation dans un compartiment intracellulaire : le réticulum endoplasmique (Figure 21B). La protéine TAFI mature est une glycoprotéine de 401 aminoacides, avec un poids moléculaire de 55 kDa.^{57,81} Elle circule dans le plasma sous forme de zymogène lié au plasminogène.⁸² Elle est *N*-glycosylée sur quatre sites au niveau du peptide d'activation (Asn22, Asn51, Asn63, Asn86) et un site au niveau du domaine enzymatique (Asn219), ce qui représente approximativement 20% de sa masse totale. La glycosylation permet de stabiliser et d'augmenter la demi-vie du TAFI circulant (quelques heures). Le peptide d'activation représente, quant à lui, un bouclier stérique qui bloque l'accès au site actif préformé, d'où une activité intrinsèque du zymogène négligeable. Toutefois, Enghild a récemment démontré une certaine activité même sous forme de zymogène.⁸³ Le TAFI circule dans le plasma à une concentration de 4-15 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ (70-275 nmol.mL^{-1}). L'activation du TAFI en TAFIa par la trypsine, la plasmine, la thrombine ou la meizothrombine s'effectue par protéolyse du peptide d'activation après clivage au niveau du résidu

⁸⁰ Bajzar, L.; Manuel, R.; Nesheim, M. E. *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 14477.

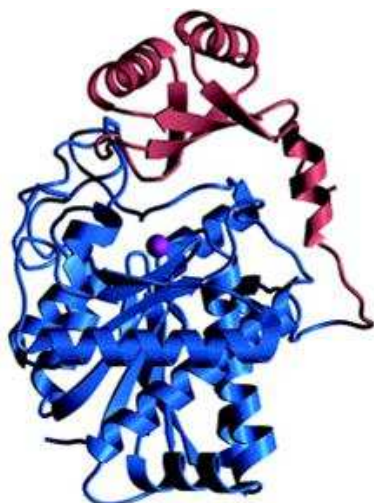
⁸¹ Bouma, B.N.; Meijers, J. C. M. *J. Thromb. Haemost.* **2003**, *1*, 1566.

⁸² Pereira, P. J. B.; Segura-Martin, S.; Oliva, B.; Ferrer-Orta, C.; Avilés, F. X.; Coll, M.; Gomis-Rüth, F. X.; Vendrell, J. J. *Mol. Biol.* **2002**, *321*, 537.

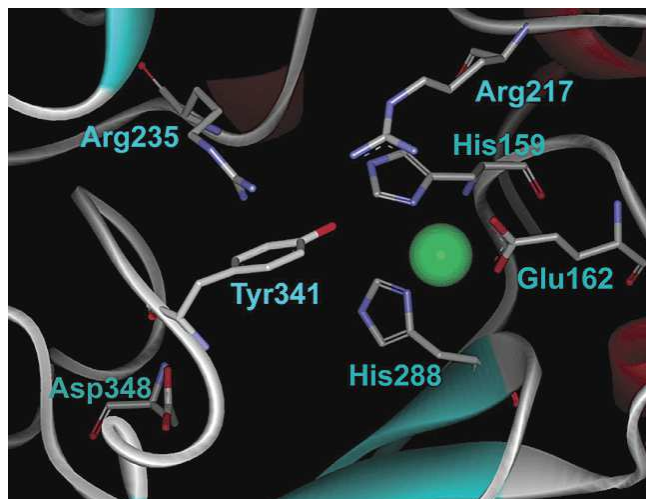
⁸³ (a) Valnickova, Z.; Thøgersen, I. B.; Potempa, J.; Enghild, J. J. *J. Biol. Chem.* **2007**, *282*, 3066. (b) Valnickova, Z.; Thøgersen, I. B.; Christensen, S.; Chu, C. T.; Pizzo, S. V.; Enghild, J. J. *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 12937.

Arg92 (Figure 21C). Le site actif est alors accessible aux substrats, en autorisant l'interaction entre Arg143 et le groupe carboxyl C-terminal du substrat.

Une caractéristique du TAFIa est son instabilité thermique : sa demi-vie, à 0°C, est de plusieurs jours alors qu'à 37°C, elle est de 8 à 9 minutes.⁸⁴ TAFIa est en effet inactivé en TAFIai par un changement conformationnel (Figure 21D).⁸⁵ TAFIai est ensuite dégradé par protéolyse au niveau du résidu Arg302 en deux polypeptides de 25 et 11 kDa (Figure 21E). L'inactivation de TAFIa est donc régulée par son instabilité intrinsèque puisqu'aucun inhibiteur endogène n'a été identifié.



Segment d'activation en rouge, partie active de l'enzyme en bleu, ion Zn^{2+} en rose



Modèle par homologie du site actif du TAFIa, site actif, ion Zn^{2+} en vert

Figure 22 : Modèle de la structure tertiaire du TAFIa⁸²

Du fait de cette instabilité, il n'a pas été encore possible de déterminer sa structure cristalline contrairement aux CPA et CPB porcines, bovines et humaines. Toutefois, il existe une certaine homologie de séquence avec ces CPs (42% avec pCPB humaine ou porcine, 38% avec CPA), en particulier au niveau du site actif. Ceci a rendu possible la modélisation de la structure tertiaire du TAFIa (Figure 22).⁸² Le carboxyle de l'inhibiteur est lié par ponts salins avec deux résidus arginines (Arg217 et Arg235) et par liaisons hydrogène avec Asn234 et un résidu tyrosine mobile Tyr341 qui masque le site actif après ancrage. L'ion Zn^{2+} est coordonné par deux histidines (His159 et His288), un glutamate (Glu162) et une molécule d'eau qui est déplacée par l'inhibiteur. Le résidu acide aspartique Asp348, situé dans la poche de spécificité S1', permet la reconnaissance spécifique des chaînes latérales basiques. Ces données nous indiquent qu'un inhibiteur, pour être reconnu par le TAFIa, doit posséder un acide carboxylique, un groupement chélatant l'ion zinc et une fonction à caractère basique disposés de manière adéquate pour se positionner convenablement dans le site actif.

⁸⁴ Leurs, J.; Hendriks, D. *Thromb. Haemost.* **2005**, *94*, 471.

⁸⁵ Boffa, M. B.; Bell, R.; Stevens, W. K.; Nesheim, M. E. *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 12868.

2) Fonction du TAFIa dans la fibrinolyse

Le système fibrinolytique est initié, après formation du caillot de fibrine, lorsque le plasminogène et le t-PA se lient à la surface de la fibrine (Figure 23). La fixation s'effectue par des interactions spécifiques entre les résidus lysines de la fibrine partiellement dégradée et les sites de reconnaissance du complexe plasminogène/t-PA.⁸⁶ La formation de ce complexe ternaire augmente l'efficacité de formation de la plasmine (d'un facteur 100-1000)⁶⁸ et donc de la fibrinolyse. La plasmine, ainsi protégée de l'inactivation par l' α_2 -antiplasmine, clive la fibrine et génère alors de nouveaux résidus lysines C-terminaux, ce qui stimule d'avantage la formation de plasmine. En résumé, la protéolyse de la fibrine par la plasmine constitue donc un rétrocontrôle positif qui favorise l'activation du plasminogène.

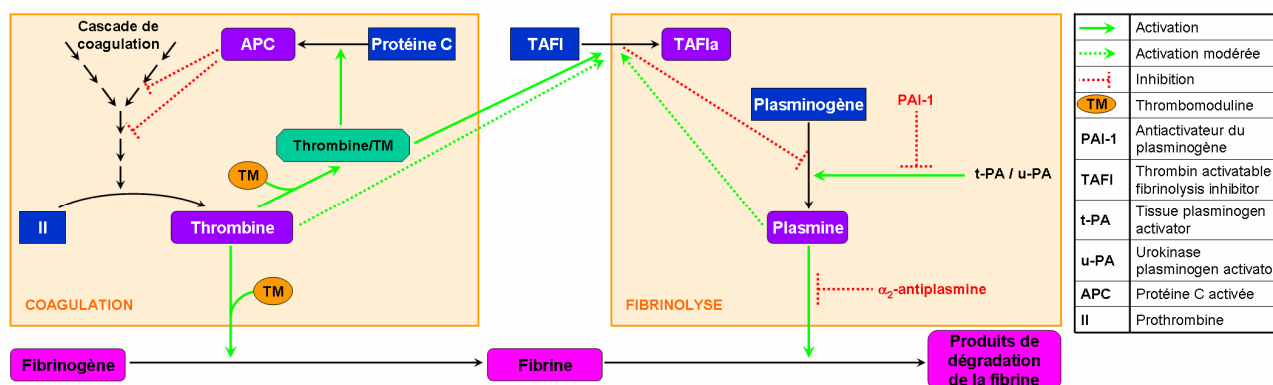


Figure 23 : TAFI comme lien entre la coagulation et la fibrinolyse et son rôle dans l'hémostase^{87,88}

L'activité antifibrinolytique du TAFIa s'explique par le clivage des résidus lysines C-terminaux des protéines à la surface des caillots de fibrine partiellement dégradés, évitant ainsi la fixation et l'activation du plasminogène.^{57,89} Ceci constitue une importante régulation négative de la fibrinolyse. Le TAFIa atténue aussi l'activité du cofacteur t-PA vis-à-vis du plasminogène⁹⁰ et favorise l'inhibition de la plasmine par l' α_2 -antiplasmine.⁹² En conséquence, TAFIa régule la fibrinolyse en ralentissant la formation de la plasmine et donc la dissolution du caillot.⁶⁵

⁸⁶ Fleury, V.; Angles-Cano, E. *Biochemistry* **1991**, *30*, 7630.

⁸⁷ Schatteman, K. A.; Goosens, F. J.; Scharpé, S. S.; Neels, H. M.; Hendriks, D. F. *Clin. Chem.* **1999**, *45*, 807.

⁸⁸ Light, D.; Morser, M. J.; Nagashima, M. **US6632791B1**.

⁸⁹ Redlitz, A.; Tan, A. K.; Eaton, D. L.; Plow, E. F. *J. Clin. Invest.* **1995**, *96*, 2534.

⁹⁰ Walker, J. B.; Nesheim, M. E. *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 3138.

⁹² Schneider, M.; Brufatto, N.; Neill, E.; Nesheim, M. E. *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 13340.

3) Activation du TAFI

Comme nous l'avons vu précédemment, TAFI est activé par plusieurs enzymes de type trypsine comme la thrombine, la meizothrombine, la plasmine, la trypsine ou l'élastase neutrophile, par clivage après le résidu Arg92. La thrombine est un activateur plutôt modéré mais, en présence de thrombomoduline (TM), l'activation est accélérée d'un facteur 1250. Remarquons que la protéine C et TAFI, impliqués respectivement dans la coagulation et la fibrinolyse, sont tous deux activés par le complexe thrombine/TM (Figure 23). Toutefois, les résidus impliqués dans la fixation des deux zymogènes ne sont pas les mêmes. Meijers et coll. ont démontré que la régulation de la fibrinolyse par TAFIa et de la coagulation par la protéine C était dépendante de la concentration en TM.⁶⁸ En effet, une forte concentration en TM (ce qui est le cas au cours et à la fin de l'hémostase) provoque, par rétrocontrôle négatif *via* la protéine C, une inhibition de la synthèse de la thrombine (action anticoagulante) et donc une diminution de l'activation du TAFI, ce qui, au final, favorise la fibrinolyse. Au contraire, une faible concentration en TM (ce qui est le cas au début de l'hémostase) ne provoque qu'une faible inhibition de la synthèse de la thrombine et donc une activation normale du TAFI, ce qui, au final, ralentit la fibrinolyse.

TAFI peut aussi être activé par la plasmine, 8 fois plus efficacement que la thrombine. La plasmine pourrait donc participer à la régulation de l'activité de TAFIa *in vivo*.⁹³

TAFIa constitue un lien moléculaire central entre la coagulation et la fibrinolyse, puisqu'il limite la dissolution du caillot au cours des premiers stades de la formation du caillot. Cette régulation assure une reconstitution de l'intégrité vasculaire avant la dissolution complète du thrombus.

C- Inhibition du TAFIa

1) Champs d'application

La concentration plasmatique en TAFI est une nouvelle variable physiologique, d'un grand intérêt médical. Elle a été largement étudiée par des études *in vitro* démontrant l'impact direct de la concentration en TAFI sur la fibrinolyse et le temps de lyse du caillot, sur des modèles de thrombose veineuse ou artérielle. Les études *in vivo*, effectuées chez l'animal et chez l'homme, notamment par des études épidémiologiques, confirment son rôle régulateur de l'équilibre coagulation/fibrinolyse.^{58, 84}

Un niveau faible de TAFI a été associé aux maladies hépatiques chroniques⁹⁴, à un risque hémorragique accru.

⁹³ Mao, S. S.; Cooper, C. M.; Wood, T.; Shafer, J. A.; Gardell, S. J. *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 35046.

⁹⁴ van Thiel, D. H.; George, M.; Fareed, J. *Thromb. Haemost.* **2001**, *85*, 667.

D'autre part, des concentrations élevées sont corrélées avec un risque accru de thrombose, de maladie de l'artère coronarienne dus à une moindre activité fibrinolytique.⁹⁵ Des études récentes montrent que, dans le cas de diabète avec microangiopathie, de coagulation intravasculaire disséminée ou de lupus, le risque de thrombose veineuse profonde est doublé et serait associé à une concentration de TAFI anormalement élevée.⁹⁶

Un rôle dans l'inflammation a été suggéré par la capacité de TAFIa à réguler l'activité du plasminogène péricellulaire et à inactiver la bradykinine, les facteurs du complément C3a et C5a, des peptides messagers de l'inflammation.⁹⁷ Aviles suggère aussi un rôle potentiel comme régulateur de l'activité anti-tumorale de l'endostatine.⁹⁸ Bouma évoque également un rôle dans la cicatrisation des plaies et la régulation de la pression sanguine.⁹⁸

L'absence de risques liés à l'inhibition de TAFIa a été démontrée par le développement de souris TAFI-déficientes et de modèles animaux de thrombose.⁹⁹ Comme la coagulation n'est pas affectée par l'inhibition de TAFIa, les complications par saignement seraient moindres qu'avec une thérapie conventionnelle.

Ces faits contribuent à l'intérêt croissant de l'industrie pharmaceutique pour le TAFI comme cible thérapeutique potentielle.^{99, 100} Plusieurs laboratoires (Servier, Pfizer, Merck, Lilly, Berlex Bioscience, Meiji Seika, AstraZeneca, Schering AG...) ont synthétisé et développé plusieurs inhibiteurs de TAFIa. Les évaluations biologiques, en cours, semblent encourageantes.

2) Les inhibiteurs de TAFIa

A cause de la fonction essentielle du zinc dans la catalyse, le TAFIa, comme la majorité des CPs, est sensible à l'inhibition par les agents chélatants comme l' θ -phénanthroline ou l'EDTA. Il est aussi sensible au dithiothreitol et au 2-mercaptoéthanol qui réduisent les ponts disulfures.

Il existe des inhibiteurs naturels des MCPs, généralement des peptides. Ainsi, PCI ou PTCI (Potato Tuber Carboxypeptidase Inhibitor), peptide de 39 acides aminés, provient de la pomme de terre et est fréquemment utilisé comme inhibiteur du TAFIa.^{65, 68} Des inhibiteurs analogues ont été découverts dans la tomate et la courge. PCI inhibe de nombreuses CPs intracellulaire, microbienne ou

⁹⁵ (a) van Tilburg, N. H.; Rosendaal, F. R.; Bertina, R. M. *Blood* **2000**, *95*, 2855. (b) Franco, R. F.; Fagundes, M. G.; Meijers, J. C.; Reitsma, P. H.; Lourenco, D.; Morelli, V.; Maffei, F. H.; Ferrari, I. C.; Piccinato, C. E.; Silva, W. A. Jr; Zago, M. A. *Haematologica* **2001**, *86*, 510. (c) Silveira, A.; Schatteman, K.; Goossens, F.; Moore, E.; Scharpe, S.; Stromqvist, M.; Hendriks, D.; Hamsten, A. *Thromb. Haemost.* **2000**, *84*, 364.

⁹⁶ Mosnier, L. O.; Meijers, J. C. M.; Bouma, B. N. *Thromb. Haemost.* **2001**, *85*, 5.

⁹⁷ (a) Campbell, W.; Okada, N.; Okada, H. *Immunol. Rev.* **2001**, *180*, 162. (b) Nishimura, T.; Myles, T.; Philiposky, A. M.; Kao, P. N.; Berry, G. J.; Leung, L. L. K. *Blood* **2007**, *109*, 1992.

⁹⁸ Bouma, B. N.; Mosnier, L. O. *Annal. Med.* **2006**, *38*, 378.

⁹⁹ (a) Nagashima, M.; Yin, Z.-F.; Zhao, L.; White, K.; Zhu, Y.; Lasky, N.; Halks-Miller, M.; Broze, G. J.; Fay, W. P.; Morser, J. *J. Clin. Invest.* **2002**, *109*, 101; (b) Nagashima, M.; Yin, Z.-F.; Broze, G. J.; Morser, J. *Front. Biosci.* **2002**, *7*, 556. (c) Wang, Y.X.; da Cunha, V.; Vincelette, J.; Zhao, L.; Nagashima, M.; Kawai, K.; Yuan, S.; Emayan, K.; Islam, I.; Hosoya, J.; Sullivan, M. E.; Dole, W.P.; Morser, J.; Buckman, B. O.; Vergona, R. *Thromb. Haemost.* **2007**, *97*, 54.

¹⁰⁰ Willemse, J. L.; Hendriks, D. F. *Front. Biosci.* **2007**, *12*, 1973.

du tube digestif. Dans le plasma, PCI est spécifique du TAFIa mais en dehors de la circulation, il peut inhiber d'autres CPs. Okada et coll. ont développé, par relations structure-activité, un inhibiteur compétitif analogue à PCI mais plus court : CPI-2KR.^{65, 101} Il comporte 9 acides aminés (CKPAKNARC ou Cys-Lys-Pro-Ala-Lys-Asn-Ala-Arg-Cys), dont deux résidus lysines et une arginine qui sont supposés être responsables de l'interaction entre PCI et TAFI.⁶⁵ Un autre inhibiteur a été découvert dans la sangsue médicinale : LCI (Leech Carboxypeptidase Inhibitor). C'est un polypeptide riche en cystéine de 66 acides aminés.¹⁰²

De petits inhibiteurs synthétiques ont été conçus (Tableau 7), en s'inspirant des inhibiteurs déjà connus de CPA, et sont des analogues de lysine ou d'arginine (les substrats du TAFIa) :

- ✦ Analogue de la lysine : ϵ -AminoCaproic Acid (ϵ -ACA, **23**),¹⁰³
- ✦ Analogues de l'arginine : GuanidinoEthyl-MercaptoSuccinic Acid (GEMSA, **24**)⁷⁸ et DL-2-MERcaptomethyl-3-GuanidinoEthyl-ThioPropanoic Acid (MERGETPA ou inhibiteur de Plummer, **25**)¹⁰⁴.

Toutefois, ces inhibiteurs compétitifs du TAFIa, bien qu'efficaces, ne sont pas spécifiques puisqu'ils inhibent aussi CPN. Or, cette carboxypeptidase a un rôle important dans la maturation des hormones peptidiques et est un inactivateur des anaphylatoxines. De plus, ces composés sont extrêmement polaires si bien que leur biodisponibilité après administration par voie orale est faible.¹⁰⁶

Les laboratoires pharmaceutiques ont utilisé les inhibiteurs déjà décrits pour modifier les différentes fonctionnalités. Leurs approches visent à améliorer la sélectivité par rapport à CPN mais aussi d'autres CPs basiques (CPB et CPM) et, simultanément, la biodisponibilité. Des travaux de relations structure-activité ont permis de comprendre les interactions nécessaires entre le site actif du TAFIa et différents inhibiteurs. Ainsi, l'utilisation de la structure RX de la CPB porcine cristallisée avec certains inhibiteurs et le modèle par homologie ont apporté des informations sur la structure requise des composés inhibiteurs et donnent les éléments clés à la conception de nouveaux inhibiteurs compétitifs. Il faut des petites molécules, très hydrosolubles, assez polaires. Trois fonctionnalités sont essentielles pour la reconnaissance et l'ancrage de l'inhibiteur :

- ✦ une fonction acide carboxylique, pour l'interaction avec Arg217 et Arg235,
- ✦ une chaîne latérale basique, pour la reconnaissance par Asp348,
- ✦ un groupe chélatant du zinc (zinc-binding group – ZBG).

¹⁰¹ Okada, H; Lazoura, E.; Campbell, W.; Okada, N. **US2005/0130898**.

¹⁰² Reverter, D.; Vendrell, J.; Canals, F.; Horstmann, J.; Avilés, F. X.; Fritz, H.; Sommerhoff, C. P. *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 32927.

¹⁰³ Boffa, M. *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 2127.

¹⁰⁴ Hendriks, D.; Wang, W.; Scharpe, S.; Lommaert, M.-P.; van Sande, M. *BBA* **1990**, *1034*, 86.

Composé	Structure	IC ₅₀ (M)	K _i (M)
PCI	39 aminoacides	-	4.10 ⁻¹⁰
PCI-2KR	CKPAKNARC	10 ⁻⁸	10 ⁻⁸
LCI	66 aminoacides	-	1,4.10 ⁻⁹
ε-ACA, <u>23</u>		-	8.10 ⁻⁴
GEMSA, <u>24</u>		2,7.10 ⁻⁴	10 ⁻⁵
MERGETPA, <u>25</u>		2.10 ⁻⁶	10 ⁻⁷
SQ-24798, <u>26</u> ¹⁰⁵ (Squibb)		8.10 ⁻⁹	4.10 ⁻¹⁰
<u>27</u> ¹⁰⁶ (Astra)		5.10 ⁻⁷	-
Guanyl- <i>L</i> -Cys, <u>28</u> ¹⁰⁷ (Lilly)		-	8.10 ⁻⁵
<u>29</u> ¹⁰⁸ (Schering AG)		-	-

¹⁰⁵ Ondetti, M. A.; Condon, M. E.; Reid, J.; Sabo, E. F.; Cheung, H. S.; Cushman, D. W. *Biochemistry* **1979**, *18*, 1427.

¹⁰⁶ (a) Abrahamsson, T.; Viveca, N.; Polla, M. **WO00/66152**. (b) Polla, M. **WO03/027128**. (c) Polla, M. O.; Tottie, L. et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1151.

¹⁰⁷ Do, Y. H.; Gifford-Moore, D. S.; Beight, D. W.; Rathnachalam, R.; Klimkowski, V. J.; Warshawsky, A. M.; Lu, D. *Thromb. Res.* **2005**, *116*, 265.

¹⁰⁸ (a) Buckman, B. O.; Emayan, K. et al. **WO 03/080631-A2**. (b) McCarrick, M. A.; Morser, M. J. et al. **WO 2004/020587-A2**. (c) Gabazza, E. C.; Taguchi, O. et al. **WO 2006/041808**.

Composé	Structure	IC ₅₀ (M)	K _i (M)
Imidazole acide acétique, <u>30</u> ¹⁰⁹ (Merck)		8.10 ⁻⁸ 5.10 ⁻⁹	-
Imidazole acide propionique, <u>31</u> ¹¹⁰ (Pfizer)		-	10 ⁻⁷
EP6265, <u>32</u> ¹¹¹ (Meiji Seika Kaisha)		10 ⁻⁸	-
BX-528, <u>33</u> ^{58, 112} (Berlex Biosciences)		2.10 ⁻⁹	-

Tableau 7 : Différents inhibiteurs de TAFIa développés actuellement

¹⁰⁹ (a) Barrow, J. C.; Selnick, H. G.; Nantermet, P. G.; Rittle, K. E.; McMasters, D. R.; Stauffer, S. R.; Bolinger, S. **WO 03/013526**. (b) Barrow, J. C.; Nantermet, P. G. et al. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 5294. (c) Nantermet, P. G.; Barrow, J. C. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1141.

¹¹⁰ (a) Allerton, C. M. N.; Blagg, J.; Bunnage, M. E.; Steele, J. **WO02/14285**. (b) Allerton, C. M. N.; Bull, D. J.; Bunnage, M. E.; Maguire, R. J.; Steele, J. **WO03/061652**. (c) Allerton, C. M. N.; Bunnage, M. E.; Steele, J. **WO03/061653**.

¹¹¹ Suzuki, K.; Muto, Y.; et al. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2004**, *309*, 607.

¹¹² (a) Islam, I.; Bryant, J. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1349. (b) Wang, Y.-X.; Zhao, L. et al. *Thromb. Haemost.* **2007**, *97*, 45.

Ces caractéristiques se retrouvent sur tous les inhibiteurs développés par les différents laboratoires pharmaceutiques qui travaillent actuellement sur l'inhibition du TAFIa (Tableau 7). La fonction basique est généralement une amine, une guanidine ou une 2-aminopyridine. La nature du groupe chélatant du zinc est plus variée avec notamment le groupe neutre thiol ou les fonctions chargées imidazole, carboxylate ou phosphinate. Les informations disponibles montrent qu'ils sont de puissants inhibiteurs de TAFIa (IC_{50} et/ou K_i), sont spécifiques (par rapport à CPB, CPN, CPM et CPA), accélèrent la lyse du thrombus *in vitro* en milieu plasmatique et sont efficaces *in vivo* sur des modèles animaux de fibrinolyse.

3) Synthèses de nouveaux inhibiteurs

Compte tenu de l'intérêt majeur de l'inhibition du TAFIa pour le traitement de désordres thrombotiques avec une meilleure balance bénéfice/risque comparée aux différents traitements actuels, les Laboratoires Servier développent un programme de recherche sur la synthèse de nouveaux inhibiteurs sélectifs du TAFIa. Dans le cadre de cet axe de recherche, nous nous proposons de valoriser une expérience acquise au laboratoire : l'introduction d'un synthon *gem*-difluoré pour la synthèse de β -aminoacides ou de β -lactames. Le β -lactame peut servir de prodrogue, en masquant le groupe acide difluoroacétique. Dans le cas du β -aminoacide, le groupe $-CF_2CO_2H$ pourrait permettre la chélation de l'ion métallique ou servir de fonction acide pour la formation de ponts salins avec les deux résidus arginines Arg217 et Arg235. Cette méthodologie devra nous permettre l'introduction des fonctions nécessaires à la reconnaissance de l'enzyme mais aussi à sa spécificité : une fonction acide carboxylique, une fonction basique et une fonction chélatante du zinc. L'objectif de ce travail est alors l'obtention des composés :

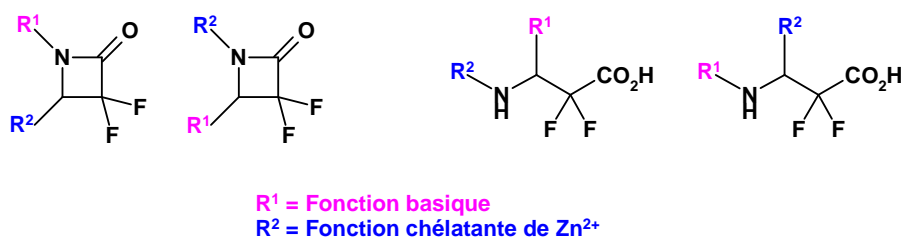


Figure 24 : Nouvelles cibles comme inhibiteurs de TAFIa

La synthèse se déroulera en deux étapes majeures : l'introduction du *gem*-difluorométhylène par réaction de Reformatsky entre le bromodifluoroacétate d'éthyle et une base de Schiff et la fonctionnalisation sur l'azote du β -lactame ou du β -aminoester difluorés.

Gem-difluoruration et réaction de Reformatsky :

Applications aux β -lactames et aux β -aminoesters

I) Le groupe gem-difluorométhylène

A-Utilisations en chimie thérapeutique : inhibiteur de protéase, mimant l'intermédiaire tétraédrique

1) Analogues de difluorocétones

Les pseudopeptides gem-difluorométhylés ont connu un développement particulièrement important comme inhibiteurs d'hydrolases peptidiques.¹¹³ Brodbeck fut le premier à décrire l'utilisation d'aldéhydes et de cétones fluorés comme inhibiteurs d'hydrolases, en particulier l'acétylcholinestérase.¹¹⁴ Un peu plus tard, Abeles montre que les fluorocétones sont capables d'inhiber des protéases, opérant selon différents mécanismes. Ainsi, ces fluorocétones peuvent agir sur les protéases à acide aspartique, à sérine ou encore sur les métalloprotéases à zinc.^{39a, 115} En effet, l'électronégativité du fluor assure au groupe gem-difluorométhylène CF₂ un caractère électroattracteur important, ce qui modifie les propriétés physico-chimiques des groupes voisins, en l'occurrence le groupement carbonyle. La présence du CF₂ permet l'augmentation significative de l'électrophilie du carbonyle. On peut ainsi obtenir des hydrates de cétones ou des hémiacétals stables par addition d'un nucléophile. Ces espèces permettent de mimer l'état de transition tétraédrique, au sein du site actif, lors de l'action hydrolytique des protéases ou estérases. L'inhibition enzymatique peut alors être amorcée par un groupement hydroxyl nucléophile présent dans le site actif (*i.e.* d'une sérine).¹¹⁶

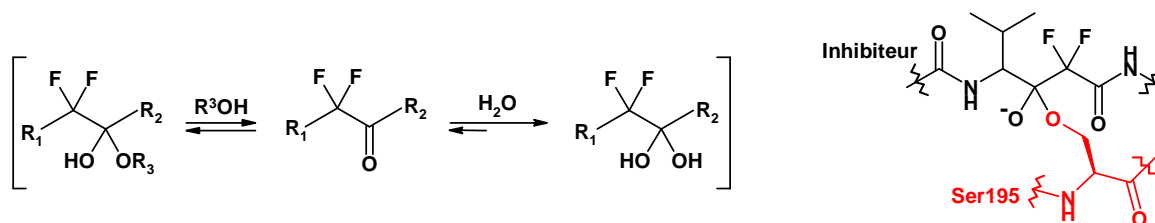


Schéma 1 : Formation d'hydrate de cétones α,α -difluorées et d'hémiacétals

¹¹³ (a) Rich, D. H.; in *Comprehensive Medicinal Chemistry*; Sammes, P. G. Ed. Pergamon Press: Oxford, U. K., **1990**, 391. (b) Sham, H. L. in *Biomedical Frontiers of Fluorine Chemistry*, Ojima, I.; MacCarthy, J. R.; Welch, J. T. Eds American Chemical Society, Washington, DC, **1996**, 184.

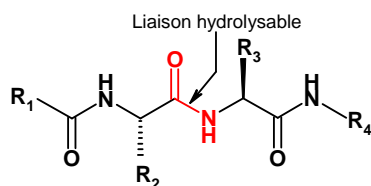
¹¹⁴ Brodbeck, U.; Schweickert, K.; Gentinetta, R.; Rottenberg, M. *Biochim. Biophys. Acta* **1979**, 567, 357.

¹¹⁵ Altenburger, J. M.; Schirlin, D. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7255.

¹¹⁶ Brady, K.; Wei, A.; Ringe, D.; Abeles, R. H. *Biochemistry* **1990**, 29, 7600.

Les cétones fluorométhylées, les inhibiteurs contenant un isostère dipeptidique *gem*-difluorométhylé et les difluorostatones et difluorostatines analogues sont des classes d'inhibiteurs parmi les plus étudiées de nos jours.

Substrat peptidique naturel :



Inhibiteurs fluorés de protéases :

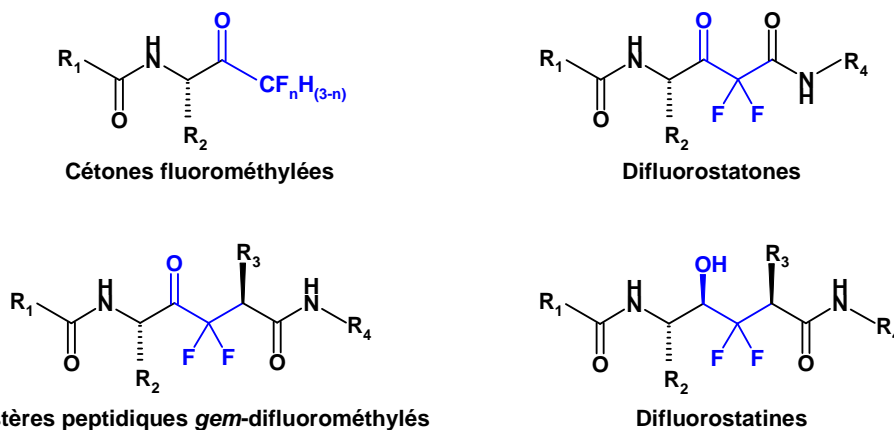


Figure 25 : Exemples de peptidomimétique fluorés inhibiteurs de protéases

De nombreuses équipes de chimie médicinale se sont intéressées à la synthèse d'inhibiteurs peptidiques ou pseudopeptidiques de protéases à sérine comme l' α -chymotrypsine **34**^{39a}, la thrombine **35** ou l'élastase HLE **36** (maladies inflammatoires)¹⁰. De même des inhibiteurs de protéases à acide aspartique, plus particulièrement de la rénine humaine **37**^{39c} et d'une protéase du VIH-1 **38**¹⁰ ont montré une réelle inhibition et une bonne sélectivité.

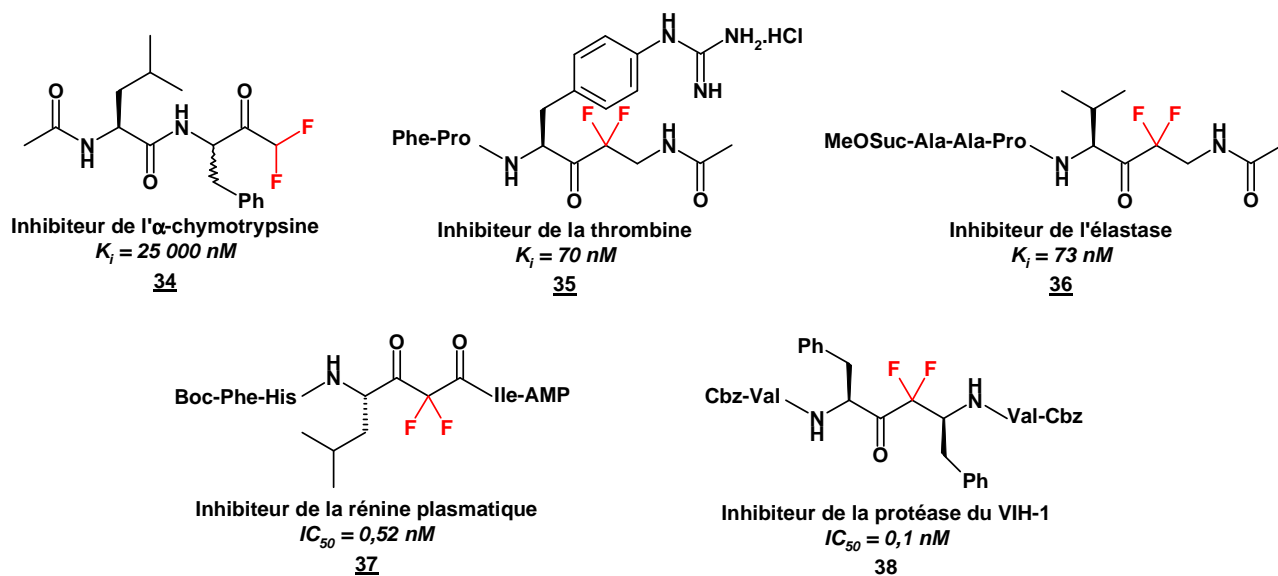


Figure 26 : Exemples de peptidomimétiques fluorés inhibiteurs de protéases

Concernant la protéase à acide aspartique, l'état de transition montre clairement une chélation entre l'hydrate de cétone et la fonction carboxylate de la protéase. Par ailleurs, des liaisons hydrogène intramoléculaires entre les atomes de fluor et la fonction acide du site actif ont été identifiées. L'apport du groupe *gem*-difluorométhylène pour ce type d'inhibiteurs est ici très clair.

2) α,α -difluoro- β -aminoacide et β -lactame *gem*-difluorés

Des α,α -difluoro- β -aminoacides ont été utilisés ou introduits dans des oligopeptides comme inhibiteurs de protéases avec des résultats satisfaisants. L'analogue difluoré de la phénylalanine **4** décrit par l'équipe de Takei s'est révélé être le plus puissant des inhibiteurs de l' α -chymotrypsine de la série développée.⁹ Les protéases à sérine et cystéine fonctionnent *via* un intermédiaire tétraédrique, stabilisé par les protons des amides en formant une poche oxy-anion à l'intérieur du site actif. Dans la structure des inhibiteurs *gem*-difluorés, le groupement CF₂ remplace la fonction carbonyle de la liaison amide hydrolysable du substrat. Ces composés inactivent l'action de l' α -chymotrypsine (Schéma 2), de manière réversible ou irréversible, par formation de liaisons hydrogène entre les atomes de fluor et les protons des amides présents dans l'enzyme. De plus, bien que les atomes de fluor ne soient pas les plus aptes à subir des substitutions nucléophiles en comparaison des autres halogènes, les liaisons hydrogène sembleraient assister le départ d'un fluorure par attaque nucléophile du résidu sérine (Ser195) du site actif.

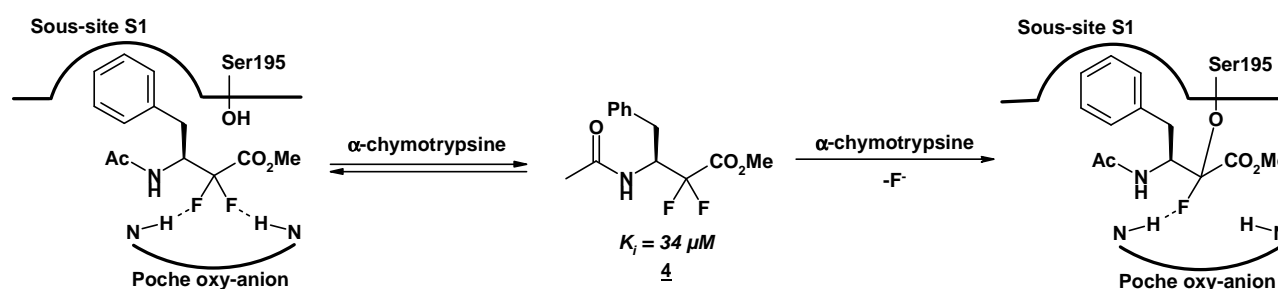


Schéma 2 : Mécanisme postulé d'inactivation de l' α -chymotrypsine pour la série d'inhibiteurs *gem*-difluorométhylés de la phénylalanine

D'autres peptides *gem*-difluorés ont été synthétisés pour l'inhibition de l'élastase HNE¹¹⁷ ou de la rénine¹¹⁸ mais sans résultats satisfaisants. Seebach et coll. ont considéré l'influence de l'introduction de groupes peu encombrants et polaires en position α d'un β -aminoacide (β -homoglycines et β -homoalanines avec un ou deux fluorures ou un hydroxyle) dans une chaîne β -peptidique.¹¹⁹ En effet, les fluorures, par leur électronégativité, augmentent la nucléophilie du carbonyle de la liaison amide, ce qui

¹¹⁷ Angelastro, M. R.; Bey, P.; Mehdi, S.; Peet, N. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, 2, 1235.

¹¹⁸ Thaisrivongs, S.; Schostarez, H.; Pals, D. T.; Turner, S. R. *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 1837.

¹¹⁹ Hook, D. F.; Gessier, F.; Noti, C.; Kast, P.; Seebach, D. *ChemBioChem* **2004**, 5, 691.

pourrait la rendre plus fragile vis-à-vis des peptidases. Les β -peptides constitués β -homoglycines et β -homoalanines difluorées en position interne ou N-terminale se sont montrés résistants à plusieurs peptidases (α -chymotrypsine, élastase, pepsine, trypsine,...) alors que l' α -peptide est métabolisé.

Le motif 3,3-difluoroazétidin-2-one est aussi intéressant puisqu'il peut servir d'intermédiaire synthétique ou être utilisé comme inhibiteur. Ainsi, Soga et coll. l'ont utilisé dans leurs synthèses d'analogues **40** du docetaxel (Taxotère®).¹²⁰ Ohta et coll. ont aussi employé cet intermédiaire pour construire des analogues **41** de la Rhodopeptine, un térapeptide composé de trois α -aminoacides et d'un β -aminoacide. Ainsi, ils ont pu conserver l'activité antifongique en améliorant les propriétés physiques telles que la solubilité ou l'activité toxique.¹²¹

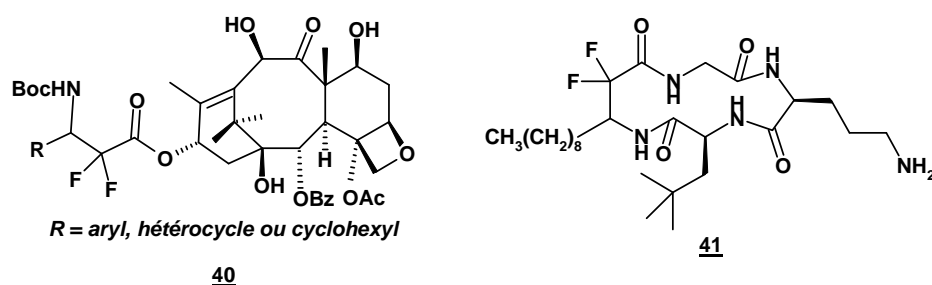


Figure 27 : Incorporation du motif 3,3-difluoroazétidin-2-one dans d'autres molécules bioactives

Wakselman a synthétisé divers β -lactames fluorés et *gem*-difluorés afin de les évaluer comme inhibiteurs de β -lactamases et d'élastase HLE. Ils agiraient par inactivation de type suicide par formation d'un acyl-enzyme (Schéma 3) qui évolue ensuite en intermédiaire quinoniminium méthide qui peut inactiver de manière irréversible l'enzyme.¹²²

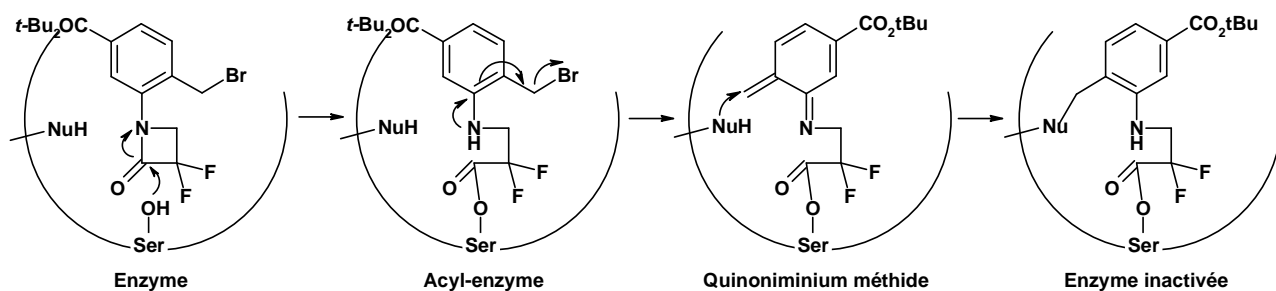


Schéma 3 : Mécanisme postulé d'inhibition par les 3,3-difluoroazétidin-2-ones

¹²⁰ (a) Uoto, K.; Ohsuki, S.; Takenoshita, H.; Ishiyama, T.; Iimura, S.; Hirota, Y.; Mitsui, I.; Terasawa, H.; Soga, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 1793. (b) Terasawa, H.; Soga, T.; Uoto, K. **JP07233159**.

¹²¹ (a) Nakayama, K.; Kawato, H. C.; Inagaki, H.; Nakajima, R.; Kitamura, A.; Someya, K.; Ohta, T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 977. (b) Agematsu, H.; Chiba, H.; Kaneto, R.; Ohta, T.; Nakayama, K. **WO9526978**.

¹²² (a) Joyeau, R.; Molines, H.; Labia, R.; Wakselman, M. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 370. (b) Wakselman, M.; Joyeau, R.; Kobaiter, R.; Boggetto, N.; Vergely, I.; Maillard, J.; Okochi, V.; Montagne, J. J.; Reboud-Ravaux, M. *FEBS* **1991**, *282*, 377. (c) Vergely, I.; Boggetto, N.; Okochi, V.; Golpayegani, S.; Reboud-Ravaux, M.; Kobaiter, R.; Joyeau, R.; Wakselman, M. *Eur. J. Med. Chem.* **1995**, *30*, 199.

L'incorporation d'un groupement *gem*-difluorométhylène a permis l'élaboration de nouveaux inhibiteurs, qu'ils soient peptidiques ou non, et ceci dans de nombreux domaines pharmaceutiques. Afin de satisfaire les biologistes, les recherches en chimie du fluor se sont portées sur le développement de nouvelles méthodes de fluoration.

B- Méthodes générales d'introduction du groupement CF₂

De nombreuses méthodes de difluoration sont rapportées dans la littérature.¹²³ Elles peuvent être regroupées en deux catégories : soit l'introduction par *gem*-difluoration directe de type nucléophile ou électrophile, soit l'utilisation d'un synthon difluoré.

1) Gem-difluoration directe

Les réactifs utilisés pour réaliser cette séquence de *gem*-difluoration peuvent être classés en deux catégories : les réactifs de fluoration nucléophile et électrophile.

a) Par Fluoration nucléophile

Lors de la fluoration nucléophile, deux anions fluorures viennent attaquer successivement un carbone électrophile selon le schéma suivant :

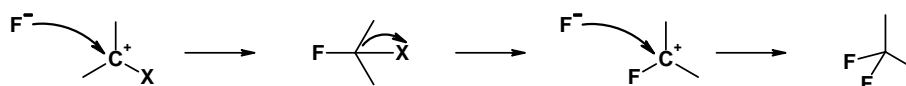


Schéma 4 : Principe de la fluoration nucléophile

Les premières méthodes pour introduire un groupement *gem*-difluorométhylé à partir des précurseurs oxygénés (cétones ou aldéhydes) utilisent un agent de perfluoration comme le tétrafluorure de sélénium (SeF₄)¹²⁴ ou l'hexafluorure de molybdène (MoF₆)¹²⁵. Ils ont été utilisés sur des systèmes simples, mais malgré leur réactivité modérée, leur préparation s'avère délicate. Le tétrafluorure de soufre (SF₄) a été largement employé.¹²⁶ Toutefois, il s'agit d'un gaz toxique qui nécessite un appareillage particulier. Il provoque aussi certaines réactions secondaires. Pour limiter ces inconvénients, des trifluorures de dialkylaminosulfure ont été développés. A l'heure actuelle, et même s'ils sont plus connus comme réactifs de monofluoration, ils sont les agents les plus utilisés pour convertir un groupement carbonyle en fonction CF₂.

¹²³ Tozer, M.; Herpin, T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8619.

¹²⁴ Olah, G.A.; Nojima, M.; Kerekes, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 925.

¹²⁵ Mathey, F.; Bensoam, J. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 391.

¹²⁶ Wang, C.-L. *J. Org. React.* **1985**, *34*, 319.

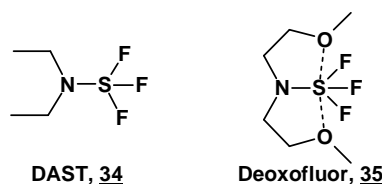

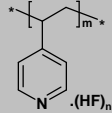


Figure 28 : Structure du DAST et du Deoxofluor®

Le DAST, **34** (Figure 28), introduit en 1975 par Middleton,¹²⁷ est certainement le plus connu de cette famille de composés. Sa réactivité modérée, sa compatibilité avec des nombreuses fonctions, sa sélectivité, l'utilisation de conditions douces en font un réactif adapté pour la synthèse de produits naturels complexes ou des molécules d'intérêt biologique. Pour répondre à des problèmes de stabilité thermique, le Deoxofluor® a été développé.¹²⁸ Sa stabilité accrue est attribuée à une complexation de l'atome de soufre par les doublets non liants des oxygènes. Sa réactivité est similaire à celle du DAST, voire supérieure dans certains cas.¹²⁹

Agent de fluoruration nucléophile	Fonctions transformées en <i>gem</i> -difluorométhylène
DAST ou Deoxofluor® ¹³⁰	aldéhydes/cétones/thioesters
SF ₄ + HF ¹³¹	aldéhydes/cétones
I ₂ + 10%F ₂ /N ₂ ¹³²	dithioacétals/dithiocétals
 ¹³³	dithioacétals ^a /dithiocétals ^a /hydrazones ^b /oximes ^b /azirines
BrF ₃ ¹³⁴	hydrazones/oximes/thioesters
AgBF ₄ ¹³⁵ ou AgF ¹³⁶	<i>gem</i> -dihalogènes
TBATF (Bu ₄ N(H ₂ F ₃)) + NBS ¹³⁷	dithioacétals/thioesters
e ⁻ + (Et ₃ N · 3HF) ¹³⁸	carbones saturés et insaturés
PVPHF ¹³⁹ 	alcènes/alcynes
KHF ₂ + SiF ₄ ¹⁴⁰	alcènes/alcynes

En présence de: ^aDBH, ^bNBS

Tableau 8 : Différents réactifs de fluoruration nucléophile

¹²⁷ Middleton, W. J. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 574.

¹²⁸ Lal, G. S.; Pez, G. P.; Pesaresi, R. J.; Prozonic, F. M.; Cheng, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7048.

¹²⁹ Singh, R. P.; Shreeve, J. M. *Synthesis* **2002**, 2561.

¹³⁰ (a) Bunnelle, W.; McKinnis, B.; Narayanan, B. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 768. (b) Singh, R. P.; Shreeve, J. M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6063. (c) Jolliffe, K. A. *Aus. J. Chem.* **2001**, *54*, 75.

¹³¹ Wielgat, J.; Domagala, Z.; Kolinski, R. *J. Fluorine Chem.* **1987**, *35*, 643.

¹³² Chambers, R.; Sandford, G.; Atherton, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 177.

¹³³ (a) Prakash, G.; Reddy, V.; Li, X.-Y.; Olah, G. *Synlett* **1990**, 594. (b) Frogier, P.; Tran, T.; Viani, C.; Condom, R.; Guedj, R. *Antiviral Chem. and Chemotherapy* **1994**, *5*, 372.

¹³⁴ Rozen, S.; Mishani, E.; Bar-Haim, A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2918.

¹³⁵ Bloodworth, A.; Bowyer, K.; Mitchell, J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5347.

¹³⁶ Praly, J.; Descotes, G. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1405.

¹³⁷ (a) Kuroboshi, M.; Hiyama, T. *Synlett* **1991**, 909. (b) Kuroboshi, M.; Hiyama, T. *Synlett* **1994**, 251.

¹³⁸ Brigaud, T.; Laurent, E. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2287.

¹³⁹ Olah, G.; Li, X.-Y.; Wang, Q.; Prakash, G. *Synthesis* **1993**, 693.

¹⁴⁰ Tamura, M.; Shibakami, M.; Kurosawa, S.; Arimura, T.; Sekiya, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1891.

D'autres réactifs ont été développés pour la fluoruration des dithioacétals et dithiocétals, comme le couple 1,2-dibromo-5,5-diméthylhydantoïne (DBH) ($\equiv \text{Br}^+$) / poly(fluorure d'hydrogène)pyridinium ($\equiv \text{F}^-$).¹⁴¹ Ce type de réactifs permet la génération *in situ* de BrF ou IF , qui permettent alors une fluorodésulfuration. Outre ces méthodes, d'autres techniques de *gem*-difluoruration nucléophile plus ou moins versatiles et sélectives ont été envisagées pour fonctionnaliser une plus large gamme de fonctions organiques (Tableau 8).

Le DAST permet la transformation d'aldéhydes, même fonctionnalisés, en aryldifluorométhyle **36**.¹⁴² Ceci permet une introduction tardive du fluor sur des molécules complexes. Une large variété de dérivés thiocarbonyles peuvent être convertis en composés *gem*-difluorés comme **37** par le Deoxofluor®.¹⁴³ Le polymère PVPHF permet l'hydrofluoruration d'alcynes.¹³⁹

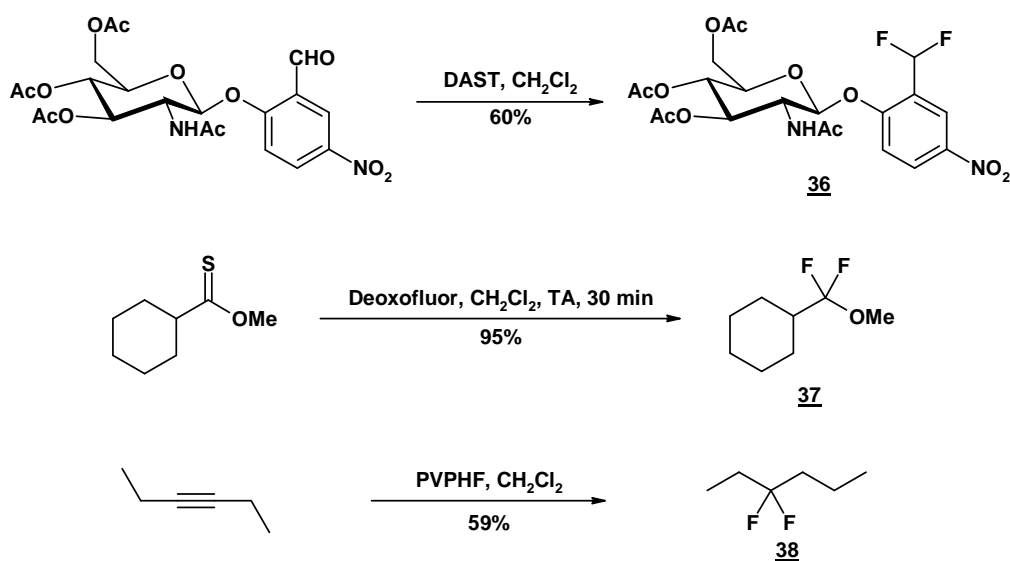


Schéma 5 : Exemples de fluoruration nucléophile

b) Par Fluoruration électrophile

Lors de la fluoruration électrophile, deux équivalents de cations fluor sont attaqués successivement par un carbone nucléophile selon le schéma suivant :

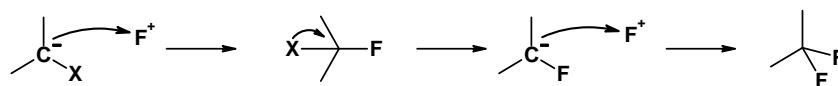


Schéma 6 : Principe de la fluoruration électrophile

La fluoruration électrophile de divers groupes fonctionnels est un moyen de fluoruration direct et spécifique.¹⁴⁴ Mais une application générale de la fluoruration électrophile était limitée par le manque de

¹⁴¹ Sondej, S.C.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3508.

¹⁴² Singh, R. P.; Chakraborty, D.; Shreeve, J. M. *J. Fluorine Chem.* **2002**, *111*, 153.

¹⁴³ Lal, G. S.; Lobach, E.; Evans, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4830.

¹⁴⁴ Taylor, S. D.; Kotoris, C. C.; Hum, G. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12431.

spécificité et de sélectivité des réactifs traditionnels (CF_3OF , FCIO_3 , NOF , XeF_2 , F_2).¹⁴⁵ La voie électrophile au moyen du fluor élémentaire a été très étudiée notamment par Rozen¹⁴⁶ et Purrington¹⁴⁷. Cette méthode est directe, mais le fluor élémentaire n'est que rarement très sélectif. Son utilisation nécessite aussi des précautions particulières : il est peu manipulable sans appareillage adapté.

Depuis deux décennies, des réactifs plus doux, plus sûrs, plus stables et hautement sélectifs ont été développés grâce à la découverte de plusieurs familles de composés *N*-fluorés (composés dits "N-F"), où l'atome de fluor est lié à un atome d'azote déficient en électrons pour augmenter son électrophilie. Si les premières utilisations visaient principalement la monofluoruration, parfois énantiosélective, leur potentiel pour la *gem*-difluoruration de groupements méthylènes activés est maintenant largement reconnu. Les principaux réactifs sont les *N*-fluoroimides¹⁴⁸ comme **39**, le *N*-fluorosultame **40**¹⁴⁹, les sels de *N*-fluoropyridinium **41**¹⁵⁰, le triflate de *N*-fluoroquinuclidinium **42** et le Selectfluor® (ou F-TEDA **43**)¹⁵¹ (**39**, **41**, **42** et **43** sont des composés commerciaux).

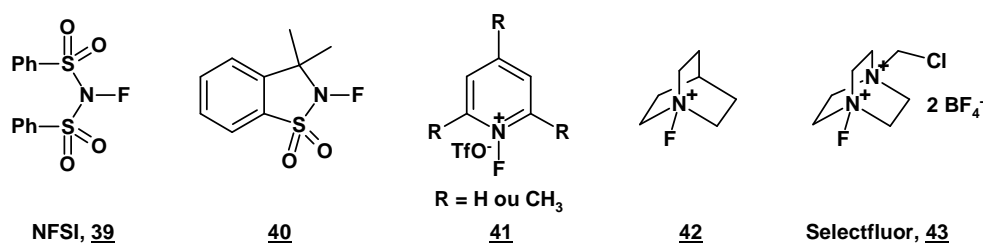


Figure 29 : Réactifs de fluoration électrophile de type N-F

Cette méthode est cependant beaucoup plus restreinte que la précédente. En effet, elle ne s'applique qu'à trois types de fonctions : aux énolates et éthers d'énols, aux alcènes et alcynes, et aux énamines.

Agent de fluoration électrophile	Fonctions transformées en <i>gem</i> -difluorométhylène
Selectfluor®	énolates/éthers d'énols/alcènes/alcynes
NFSI	énolates ^a /éthers d'énols ^a /cétophosphonates ^b /imines ^b
$\text{XeF}_2 + \text{KHMDS} + \text{TBDMSCl}^{152}$	éthers d'énols silylés

En présence de : ^a AcOH, ^b Base (Na_2CO_3)

Tableau 9 : Différents réactifs de fluoration électrophile

¹⁴⁵ Rozen, S. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1717.

¹⁴⁶ Rozen, S. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 243.

¹⁴⁷ Purrington, S. T.; Bradley, S. K.; Patrick, T. B. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 997.

¹⁴⁸ (a) Differding, E.; Ofner, H. *Synlett* **1991**, 187. (b) Resnati, G.; DesMarteau, D. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4281. (c) Ying, W.; DesMarteau, D.; Gotoh, Y. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 15. (d) Singh, S.; DesMarteau, D.; Zuberi, S. S.; Witz, M.; Huang, H. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7194.

¹⁴⁹ Differding, E.; Lang, R. W. *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 1248.

¹⁵⁰ Umamoto, T.; Fukami, S.; Tomizawa, G.; Harasawa, K.; Kawada, K.; Tomita, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8563.

¹⁵¹ (a) Nyffeler, P. T.; Duron, S. G.; Burkart, M. D.; Vincent, S. P.; Wong, C. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *44*, 192. (b) Singh, R. P.; Shreeve, J. M. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 31.

¹⁵² Garrett, G.; Emge, T.; Lee, S.; Fischer, E.; Dyehouse, K.; McIver, J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4823.

On peut citer quelques exemples (Schéma 7) comme la fluorodésilylation de vinylsilanes en éthers difluorométhylés **44**,¹⁵³ la synthèse d' α,α -difluoro- β -cétophosphonates **45**, en équilibre avec leur forme hydratée¹⁵⁴ ou la *gem*-difluoruration de la 2,4,6-trihydroxypyrimidine^{148b}.

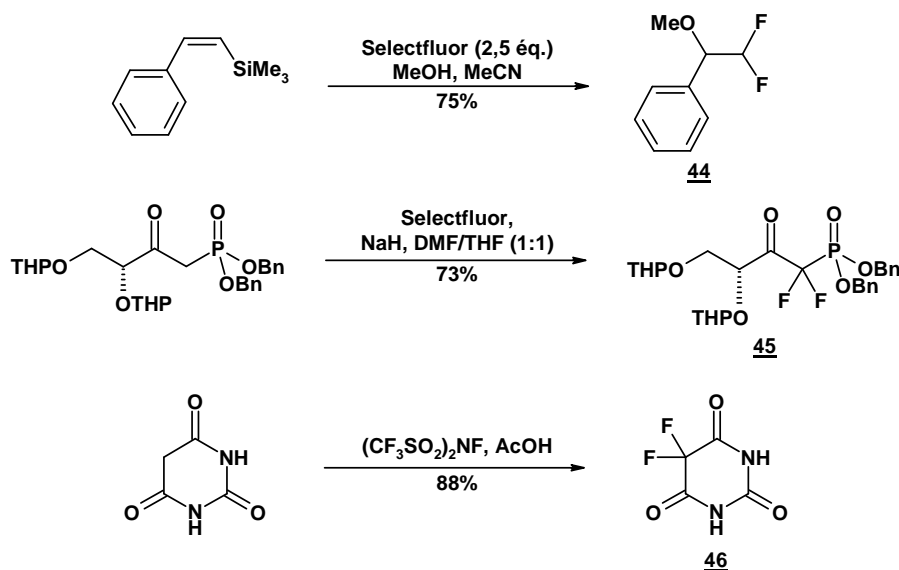


Schéma 7 : Exemples de fluoration électrophile

2) Utilisation de synthons difluorés

Pour introduire un groupement *gem*-difluorométhylène sur une molécule, l'emploi d'un synthon *gem*-difluoré commercial ou facilement accessible est aussi possible. De même que précédemment, il existe différents types de réactions : de type nucléophile, électrophile ou radicalaire.

a) Synthons difluorométhylènes nucléophiles

En général, les synthons difluorométhylènes nucléophiles impliquent un carbanion de type RCF_2^- et sont particulièrement réactifs puisque l'effet déstabilisant lié à répulsion des paires d'électrons est supérieur à la stabilisation par induction. Ils incluent les difluoroénolates, les anions difluoroallyles et les anions difluorophosponyles.

Les halodifluorocétones et les dérivés d'acide halodifluoroacétique sont les dérivés les plus couramment utilisés dans l'approche par synthon difluoré. La faible stabilité des difluoroénolates de lithium a conduit à l'utilisation des difluoroénolates de zinc, obtenus par réaction de Reformatsky. De nombreuses variations et améliorations ont été reportées pour optimiser le rendement, modifier les conditions, développer des versions diastéréo- et énantiosélectives. Les énolates de zinc obtenus

¹⁵³ Manandhar, S.; Singh, R. P.; Eggers, G. V.; Shreeve, J. M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6415.

¹⁵⁴ Sylvain, L.; Wilson, M.; Peric, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2640.

peuvent aussi être piégés et isolés sous forme d'éther d'énol silylé. Portella décrit aussi des difluoroénoxysilanes comme équivalents d'énolates difluorés et leur addition sur divers électrophiles.¹⁵⁵

La méthode la plus simple pour la préparation d'anions difluoroallyles dérive de la réaction de Reformatsky. La réaction du zinc sur le 3-bromo-3,3-difluoropropène ou le 1,1-difluoro-3-iodopropène conduit efficacement à un intermédiaire commun qui d'additionne avec de bons rendements sur les aldéhydes et les cétones, pour former des alcools homoallyliques.¹⁵⁶

Les difluorométhylène phosphonates sont intéressants en tant qu'analogues stables des esters de phosphates. Ils peuvent être obtenus par déprotonation au LDA d'un dialkyl difluorométhyl phosphonate¹⁵⁷ ou par réaction de Reformatsky sur un bromodifluorométhyl phosphonate¹⁵⁸.

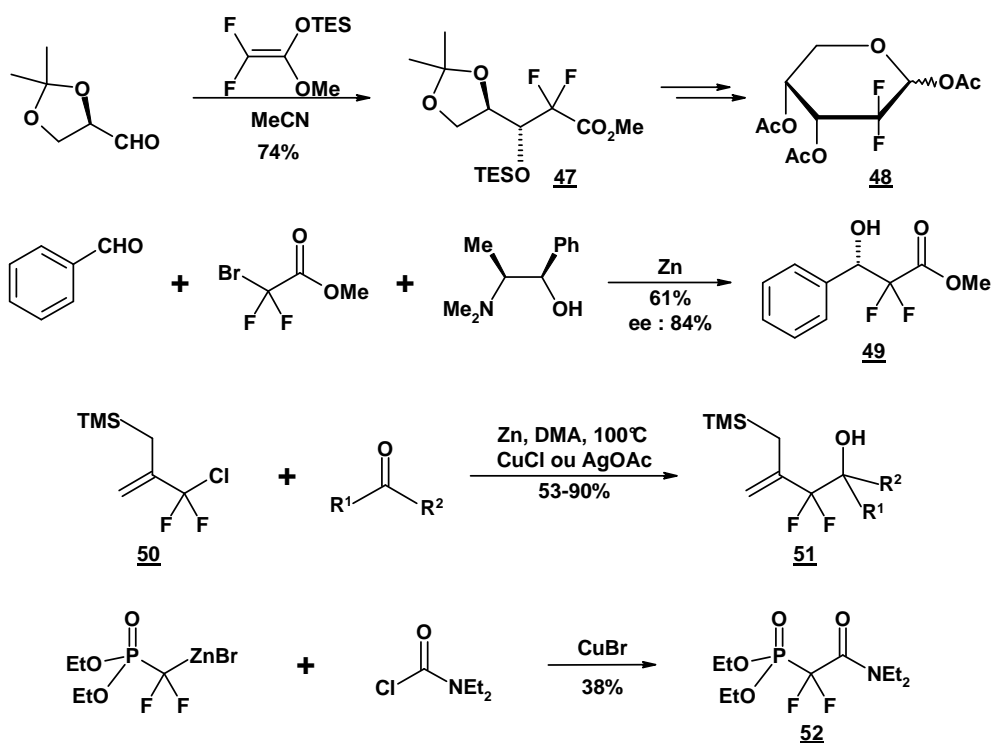


Schéma 8 : Réactions nucléophiles mettant en jeu des synthons difluorés

Citons la préparation du ribopyranose **48** par réduction et déprotection de **47** obtenu à partir de l'éther d'énol silylé¹⁵⁹ ou cette condensation énantiosélective d'un énoate de zinc en présence d'un β-aminoalcool chiral¹⁶⁰. Zn/CuCl promeut le couplage entre **50** et des carbonyles pour obtenir le synthon **51** pour d'autres fonctionnalisations.¹⁶¹ L'action du zinc sur le bromodifluorométhyl phosphonate permet la préparation du difluoro(diéthoxyphosphinyl)acétamide **52**.¹⁶²

¹⁵⁵ Brigaud, T.; Doussot, P.; Portella, C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2117.

¹⁵⁶ Yang, Z.-Y.; Burton, D. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1037

¹⁵⁷ Obayashi, M.; Ito, E.; Matsui, K.; Kondo, K. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2323.

¹⁵⁸ Burton, D. J.; Flynn, R. M. *J. Fluorine Chem.* **1977**, *10*, 329.

¹⁵⁹ Kitagawa, O.; Taguchi, T.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1803.

¹⁶⁰ Braun, M.; Vonderhagen, A.; Waldmüller, D. *Liebigs Ann.* **1995**, 1447.

¹⁶¹ Ishihara, T.; Miwatashi, S.; Kuroboshi, M.; Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1069.

¹⁶² (a) Blackburn, G. M.; Jakeman, D. L.; Ivory, A. J.; Williamson, M. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 2573. (b) Williams, D. M.; Jakeman, D. L.; Vyle, J. S.; Williamson, M. P.; Blackburn, G. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2603.

b) Synthons difluorométhylènes électrophiles

Il existe seulement deux types de réactions impliquant des synthons difluorométhylènes sur des nucléophiles : la réaction de composés halodifluorométhanés ou l'addition nucléophile sur des difluoroalcènes accepteurs de Michael.

Les halodifluorométhanés réagissent avec des nucléophiles tels que les phénates, thiophénates, les carbanions ou les énamines selon un mécanisme radicalaire ou carbénique.¹⁶³

Les réactions avec les difluoroalcènes impliquent généralement les tri- ou tétrafluoroéthylènes.

Kobayashi et coll. ont décrit la bromodifluorométhylation diastéréosélective d'énolate d'imides chiraux **53**.¹⁶⁴ Le glucopyranose protégé **54** réagit avec le chlorotrifluoroéthylène pour aboutir à l'inhibiteur d' α -glucosidase **9**.¹³

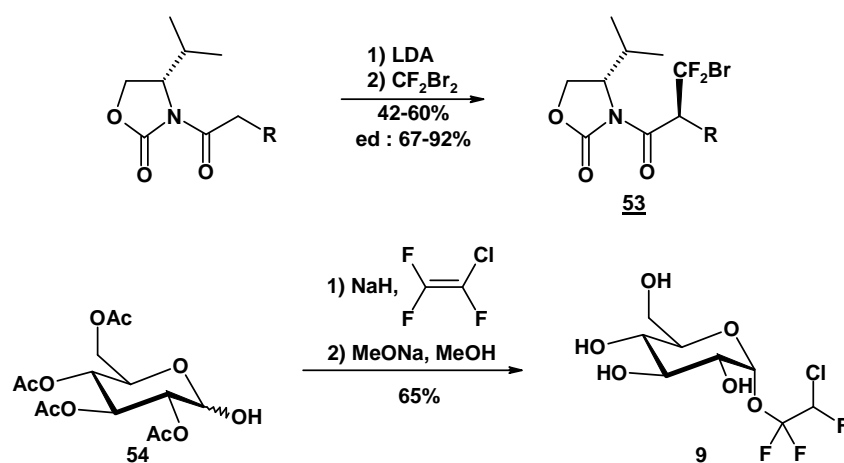


Schéma 9 : Réactions électrophiles mettant en jeu des synthons difluorés

c) Radicaux difluorométhylènes

Les radicaux difluoroalkyles et difluoroacétyles sont des intermédiaires pour la préparation de molécules fluorées complexes sous des conditions douces. De plus, ils sont bien souvent plus réactifs que les radicaux non fluorés correspondants.

L'addition d'halodifluoroalcanes sur les alcènes est initiée par UV, par initiation chimique (AIBN, BEt_3 , BzOObz) ou par électrochimie. Ainsi, le radical du carbohydrate difluorométhyle **55** a été généré et réagit sur l'allylstannane (Schéma 10), fournissant une voie de synthèse générale de CF_2 -glycosides.¹⁶⁵ Cette méthode est surtout utilisée pour des cyclisations radicalaires intramoléculaires, conduisant à des cycles à 3, 5 ou 6 chaînons contenant un groupe *gem*-difluorométhylène.

¹⁶³ Rico, I.; Cantacuzene, D.; Wakselman, C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1979.

¹⁶⁴ Iseki, K.; Asada, D.; Takahashi, M.; Nagai, T.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3711.

¹⁶⁵ Motherwell, W. B.; Ross, B. C.; Tozer, M. J. *Synlett* **1989**, 68.

Les additions radicalaires de difluoroiodoesters ou cétones sur des alcènes peuvent être une alternative douce et efficace à la réaction de Reformatsky. Elles peuvent être initiées par UV, divers métaux (Cu, Zn/NiCl₂, Pd), électrochimie ou des systèmes AIBN/organostannane. La réaction de l' α -bromoamide **57** avec l'allyltributylstannane, initiée par AIBN, conduit à l'intermédiaire **58** dans la préparation d'un analogue de l'acide tétrahydrodipicolinique.¹⁶⁶

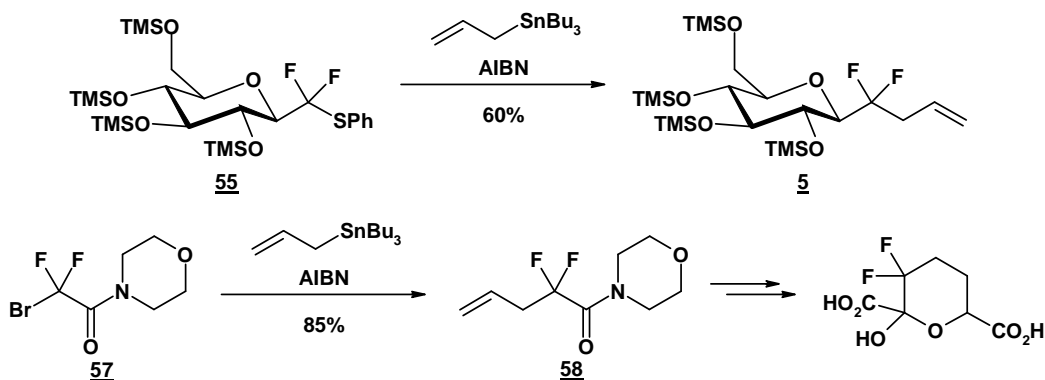


Schéma 10 : Réactions radicalaires mettant en jeu des synthons difluorés

3) Conclusion

Les méthodes de fluoration sont nombreuses et diverses mais peu d'entre elles sont généralisables. Selon le produit que l'on veut synthétiser, les groupements fonctionnels présents ou la disponibilité du substrat de départ, il faudra privilégier l'une ou l'autre des approches.

II) Synthèses stéréosélectives de β -aminoacides

Les aminoacides protéogéniques et non-protéogéniques connaissent un très grand intérêt puisqu'ils sont les éléments constitutifs des peptides et des protéines mais aussi les produits de départ pour la synthèse de peptides et de peptidomimétiques à visée biologique et pharmaceutique. La capacité naturelle des β -peptides à adopter des structures secondaires analogues aux α -peptides a encouragé l'étude de leur usage potentiel comme agents biologiques. Il a été démontré que ces α -peptides homologués possèdent des activités antimicrobienne, hémolytique et antiprolifératrice et sont métaboliquement stables *in vivo*.¹⁶⁷ De plus, ils montrent une stabilité protéolytique remarquable dans des conditions où les α -peptides sont complètement dégradés. Ce gain de stabilité n'est pas affecté par une moindre activité biologique.¹⁶⁸ Les chaînes β -peptidiques montrent des degrés de liberté

¹⁶⁶ J.L. Roberts, J. Borgese, C. Chan, D.D. Keith and C.-C. Wei. *Heterocycles* **1993**, 35, 115.

¹⁶⁷ Hook, D. F.; Gessier, F.; Noti, C.; Kast, P.; Seebach, D. *ChemBioChem* **2004**, 5, 691.

¹⁶⁸ Cardillo, G.; Gentilucci, L.; Qasem, A. R.; Sgarzi, F.; Spamp S. J. *Med. Chem.* **2002**, 45, 2571.

conformationnelle additionnels. Ainsi, comme l'a montré Gellman, il est possible de créer de nouveaux types de squelettes polymériques, avec des structures prédictibles et bien définies, permettant de nouvelles structures secondaires.¹⁶⁹ Un arrangement stérique modifié des groupes fonctionnels peut modifier les interactions à l'origine de la reconnaissance enzyme/substrat. L'homologation modifie aussi l'environnement électronique des liaisons amides.

Compte tenu de l'intérêt croissant porté aux β -aminoacides, le développement de méthodes stéréosélectives de synthèse est devenu un enjeu. De nombreuses méthodologies ont été rapportées.¹⁷⁰

A- Par homologation des α -aminoacides

La réaction d'Arndt-Eistert est considérée comme la meilleure réaction pour homologuer un acide carboxylique d'un carbone. Compte tenu du faible coût, de la disponibilité et de la haute pureté énantiomérique des α -aminoacides, leur homologation directe ouvre l'accès à de nombreuses petites molécules. Ainsi *N*-Boc-*L*-Val-OH est converti en anhydride mixte, suivi de l'addition de diazométhane. Le réarrangement de Wolff photo-induit aboutit à divers β -aminoacides α -substitués **59** avec de bons excès diastéréomériques.¹⁷¹ D'autres méthodes permettent l'accès aux β -aminoacides α,α -disubstitués.¹⁷²

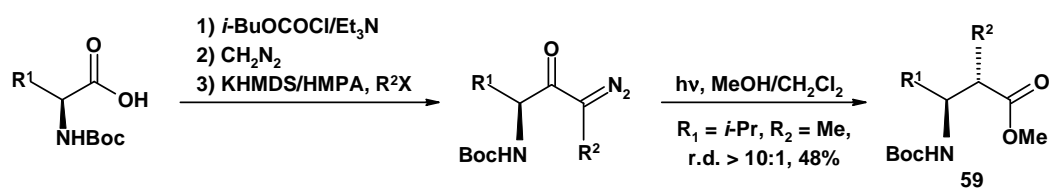


Schéma 11 : Exemple d'homologation des α -aminoacides

B- A partir de β -aminoacides

Une méthode traditionnelle est la résolution en transformant un racémique en sels diastéréomériques avec une base ou un acide chiral. La résolution enzymatique implique une synthèse ou une hydrolyse asymétrique effectuée généralement par une lipase ou une acylase.¹⁷³ Un exemple est la résolution cinétique du diol **60** par transestérification, qui est employé dans la synthèse du Taxol®.¹⁷⁴

¹⁶⁹ (a) Appella, D.H.; Christianson, L.A.; Klein, D.A.; Powell, D.R.; Huang, X.; Barchi, J. J. Jr.; Gellman, S. H. *Nature* **1997**, 387, 381. (b) Kritzer, J.A.; Tirado-Rives, J.; Hart, S. A.; Lear, J. D.; Jorgensen, W. L.; Schepartz, A. J. *Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 167.

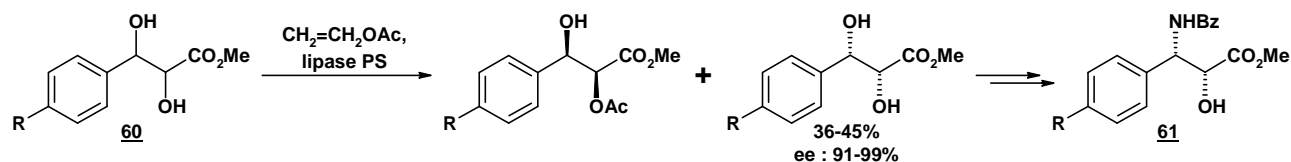
¹⁷⁰ (a) Abele, S.; Seebach, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1. (b) Cardillo, G.; Tomasini, C. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 117. (c) Cole, D.C. *Tetrahedron* **1994**, 50, 9517. (d) Liu, M.; Sibi, M. P. *Tetrahedron* **2002**, 58, 7991. (e) Ma, J.-A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4290. (f) Sewald, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5794.

¹⁷¹ Yang, H.; Foster, K.; Stephenson, C. R. X.; Brown, W.; Roberts, E. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2177.

¹⁷² Caavedra, C. J.; Hernández, R.; Boto, A.; Álvarez, E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8757.

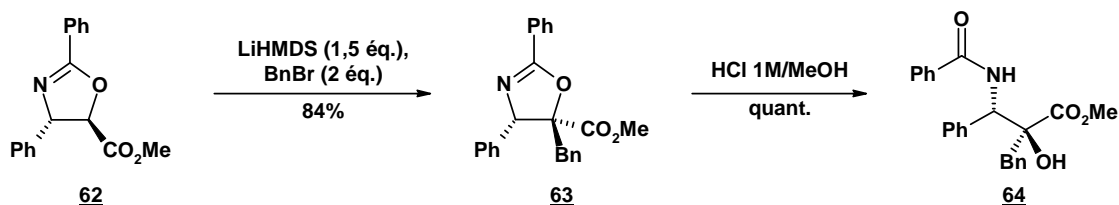
¹⁷³ Liljeblad, A.; Kanerva, L. T. *Tetrahedron* **2006**, 62, 5831.

¹⁷⁴ Lee, D. ; Kim, M.-J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2163.

Schéma 12 : Exemple de résolution enzymatique pour la synthèse de β -aminoacides

C- Par fonctionnalisation de β -aminoacides

Il s'agit de substituer en α de l'acide, généralement par alkylation ou hydroxylation. Ces réactions s'effectuent sur une forme cyclique protégée du β -aminoacide (oxazolidine, pyrimidone¹⁷⁵). Ainsi, l'énolisation de l'oxazole **62** par LiHMDS puis l'addition d'un halogénure d'alkyle conduisent aux produits alkylés **63** avec de bons rendements et une bonne diastéréosélectivité. Une hydrolyse acide douce permet d'obtenir le β -aminoacide **64**.¹⁷⁶

Schéma 13 : Exemple de fonctionnalisation de β -aminoacide

D- Par réarrangement de Curtius

Les succinates fonctionnalisés sont des précurseurs idéaux si l'on peut transformer sélectivement l'un des groupes carboxyles en groupe aminé par réarrangement de Curtius. Par exemple, l'alkylation de l'auxiliaire chiral de Sibi **65** fournit **66** avec de bons excès diastéréomériques. L'imide ou l'ester sont ensuite sélectivement hydrolysés en acide. Le réarrangement de Curtius s'effectue avec rétention de la stéréochimie. Après déprotection, on obtient l'acide substitué en β (**67**) ou en α (**68**).¹⁷⁷

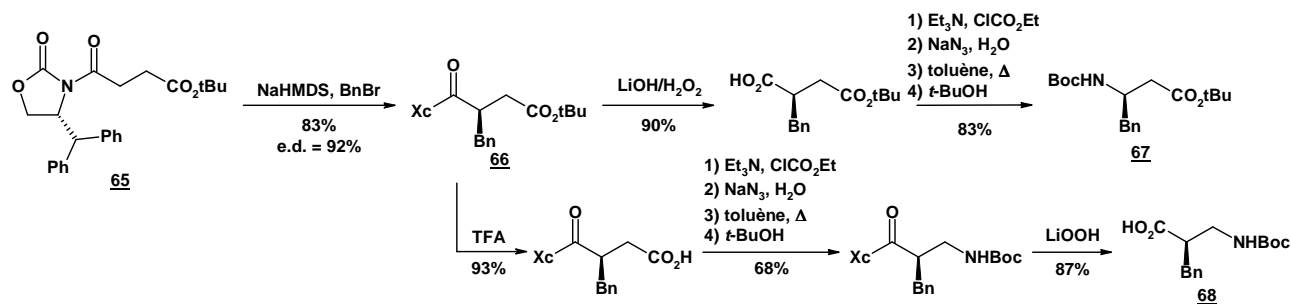


Schéma 14 : Exemple de synthèse par réarrangement de Curtius

¹⁷⁵ Juaristi, E. *Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids*, Wiley-VCH, 1997, 11, 13.

¹⁷⁶ Cardillo, G.; Tolomelli, A.; Tomasini, C. *Eur. J. Org. Chem.* 1999, 155.

¹⁷⁷ Sibi, M.P.; Deshpande, P.K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 2000, 1461.

E- Par addition sur C=N

Une première stratégie consiste en l'addition d'énolates (ou d'équivalents) sur des imines par réaction de type Mannich. Les versions diastéréosélectives impliquent que l'auxiliaire chiral est fixé soit sur l'imine¹⁷⁸, soit sur l'énolate¹⁷⁹, soit sur les deux. Une version énantiosélective consiste en la réaction, catalysée par la *L*-proline, entre des aldéhydes aliphatiques et l' α -iminoéthylglyoxylate *N*-protégé **69**. Les β -aminoesters **71** sont obtenus ensuite en deux étapes, avec de bons rendements et de bons excès.¹⁸⁰

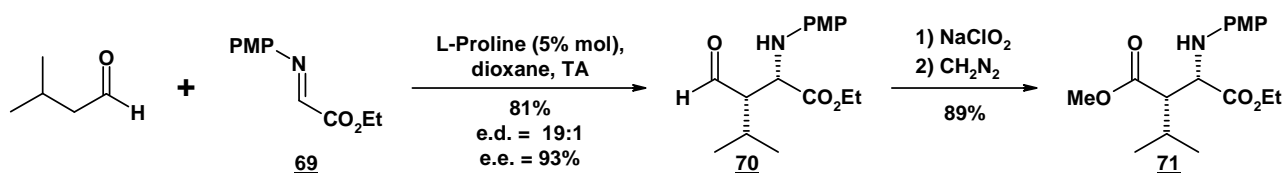


Schéma 15 : Exemple de synthèse par addition asymétrique d'énolate sur une imine

Une seconde méthode consiste en l'addition asymétrique d'un éther d'énol silylé sur une imine par activation d'un acide de Lewis. La diastéréosélectivité est induite par l'imine (sulfoxydes, carbohydrates, oxazolidines, ...).¹⁸¹ Kobayashi et coll. ont développé une version énantiosélective en utilisant un complexe dimérique obtenu par mélange de $Zr(Ot-Bu)_4$, de BINOL et de *N*-méthylimidazole.¹⁸²

Enfin, l'addition des réactifs de Reformatsky sur des bases de Schiff permet la synthèse de β -aminoesters ou de β -lactames énantio-purs. Comme nous le verrons dans un prochain chapitre, des versions diastéréo-¹⁸³ et énantiosélectives¹⁸⁴ ont été développées avec un certain succès.

¹⁷⁸ (a) Davis, F.A.; Zhou, P.; Chen, B.-C. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 13. (b) Tang, T.P.; Ellman, J.A. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 12. (c) Maison, W.; Kosten, M.; Charpy, A.; Kintscher-Langenhagen, J.; Schlemminger, I.; Lützen, A.; Westerhoff, O.; Martens, J. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2433. (d) Dondoni, A.; Massi, A.; Sabbatini, A. *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 7110.

¹⁷⁹ (a) Sivakumar, A. V.; Babu, G. S.; Bhat, S. V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 1095. (b) Saito, S.; Hatanaka, K.; Yamamoto, H. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1891. (c) Saito, S.; Hatanaka, K.; Yamamoto, H. *Tetrahedron* **2001**, 57, 875. (d) Hata, S.; Iwasawa, T.; Yamada, K.-i.; Tomioka, K. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1721.

¹⁸⁰ Córdova, A.; Watanabe, S.-I.; Tanaka, F.; Notz, W.; Barbas, III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1866.

¹⁸¹ (a) Kawecky, R. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8724. (b) Kunz, H.; Burgard, A.; Schanzenbach, D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, 3, 386. (c) Lebouvier, N.; Laroche, C.; Huguenot, F.; Brigaud, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2827.

¹⁸² Ishitani, H.; Ueno, M.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8180.

¹⁸³ Awasthi, A. K.; Boys, M. L.; Cain-Janicki, K. J.; Colson, P.-J.; Doubleday, W. W.; Duran, J. E.; Farid, P. N. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5387.

¹⁸⁴ (a) Ojida, A.; Yamano, T.; Taya, N.; Tasaka, A. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3051. (b) Bernardi, L.; Gothelf, A. S.; Hazell, R. G.; Jørgensen, A. K. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2583. (c) Fujiwara, Y.; Fatagiri, T.; Uneyama, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6161. (d) Akiyama, T.; Itoh, J.; Yokota, K.; Fuchibe, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1566. (e) Josephsohn, N. S.; Carswell, E. L.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2711. (f) Cozzi, P. G.; Rivalta, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3600. (g) Cozzi, P. G. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 2075.

F- Par addition conjuguée de type Aza-Michael

Une première approche consiste en l'addition conjuguée d'une amine chirale métallée sur un accepteur. Les plus couramment employées sont le TMS-SAMP d'Enders¹⁸⁵ ou dérivent de l' α -méthylbenzylamine¹⁸⁶. Le *N*-allylphényléthylamidure de lithium **72** s'additionne stéréosélectivement sur l'accepteur de Michael puis l'hydroxylation électrophile sur l'intermédiaire énolate aboutit à l' α -hydroxy- β -aminoester **73**.

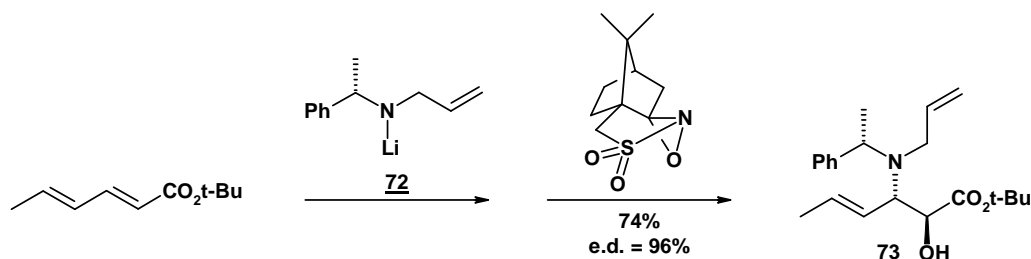


Schéma 16 : Exemple d'addition conjuguée asymétrique

Une seconde méthode est l'addition d'une amine achirale sur un accepteur chiral. Il existe une large variété de groupements directeurs, portés (esters ou amides chiraux) ou non (en α ou en β du carbonyle) par le groupe carboxyle.

Une dernière méthode est l'addition conjuguée énantiosélective. Différents catalyseurs¹⁸⁷ ont donné des excès intéressants : addition de la *O*-benzylhydroxylamine catalysée par un complexe BINOL-Ti, diverses bisoxazolines complexant Mg^{2+} , Cu^{2+} ou Zn^{2+} . Tomioka et coll. utilisent un diéther chiral pour induire l'addition d'un (triméthyl)silylamidure lithié sur un ester α,β -insaturé.¹⁸⁸

G- Conclusion

A ces différentes méthodes, il faut ajouter le clivage nucléophile de la liaison N1-C2 des β -lactames énantiopurs, dont nous verrons la synthèse dans le prochain paragraphe. Deux autres méthodes ont été développées : la réduction d'esters ou de nitriles α,β -insaturés¹⁸⁹ et

¹⁸⁵ (a) Enders, D.; Wahl, H.; Bettray, W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 455. (b) Enders, D.; Wiedemann, J.; Bettray, W. *Synlett* **1995**, 369.

¹⁸⁶ (a) Davies, S. G.; Ichihara, O.; Walters, I. A. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 1141. (b) Brackenridge, I.; Davies, S. G.; Fenwick, D. R.; Ichihara, O.; Polywka, M. E. C. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 533.

¹⁸⁷ (a) Falborg, L.; Jørgensen, K. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2823. (b) Sibi, M. P.; Shay, J. J.; Liu, M.; Jasperse, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6615. (c) Cardillo, G.; Gentilucci, L.; Gianotti, M.; Kim, H.; Perciaccante, R.; Tolomelli, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2395. (d) Sibi, M. P.; Liu, M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4181. (e) Xu, L.-W.; Xia, S.-G. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *4*, 633.

¹⁸⁸ Sakai, T.; Doi, H.; Tomioka, K. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8351.

¹⁸⁹ (a) Zhu, G.; Chen, Z.; Zhang, X. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6907. (b) Zhou, Y.-G.; Tang, W.; Wang, W.-B.; Li, W.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4952. (c) Saylik, D.; Campi, E. M.; Donohue, A. C.; Jackson, W. R.; Robinson, A. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 657. (d) Hoen, R.; Tiemersma-Wegman, T.; Procuranti, B.; Lefort, L.; de Vries, J. G.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 267.

l'aminohydroxylation asymétrique de Sharpless sur un ester α,β -insaturé¹⁹⁰. Ce bref résumé des différentes voies d'accès aux β -aminoacides montrent les progrès réalisés dans leurs synthèses stéréosélectives. Elles permettent l'introduction efficace de divers substituants. Toutefois, elles ont chacune leurs inconvénients et peu se prêtent à l'introduction d'un groupe *gem*-difluorométhylène.

III) Synthèses stéréosélectives de β -lactames

Depuis la découverte de la pénicilline en 1928 par Fleming, l'importance des β -lactames en tant qu'antibiotiques est reconnue. La pénicilline et ses dérivés demeurent encore les antibiotiques les plus largement administrés. Toutefois, une certaine résistance bactérienne apparaît et le besoin de nouveaux antibiotiques (β -lactames résistants aux β -lactamases bactériennes) est urgent. En plus de leurs activités antibactériennes, les β -lactames sont des synthons particulièrement utiles pour la préparation de molécules d'intérêt biologique ou médicinal (inhibiteurs de la thrombine, de la protéase du cytomégalo virus humain, de métalloprotéases, de l'élastase, de métastase cellulaire, inducteurs de l'apoptose entre autres).¹⁹¹ Les β -lactames sont aussi des intermédiaires synthétiques majeurs pour la synthèse d'oligopeptides, d'isostères dipeptidiques, de chaînes latérales de taxoïdes, de norstatines et bien d'autres composés biologiquement actifs, *via* la méthode du "synthon β -lactame".¹⁹² Ces nombreuses applications ont motivé le développement de nouveaux β -lactames et donc de nouvelles méthodologies stéréo- et énantiosélectives. Elles sont nombreuses et variées mais peuvent être regroupées en trois types.

A- Réaction de Staudinger et méthodes apparentées

La cyclisation cétène-imine est la méthode la plus communément employée pour la synthèse des azétidinones.¹⁹³ La réaction est effectuée thermiquement ou photochimiquement avec un chlorure d'acide, en présence de triéthylamine, ou une α -diazocétone comme précurseur de cétène. Bien qu'elle soit fréquemment décrite comme une cycloaddition [2+2], elle s'effectue en fait par étapes. La première étape consiste en l'attaque nucléophile de l'azote de l'imine sur le carbone hybridé sp du cétène pour former une espèce zwitterionique qui cyclise ensuite pour former l'azétidinone (Schéma 17). Dans le cas de cétène monosubstitué, le *cis*- β -lactame est prédominant, mais il est possible d'obtenir le

¹⁹⁰ Lee, J.-C.; Kim, G. T.; Shim, Y. K.; Kang, S. H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4519.

¹⁹¹ Bhalla, A.; Venugopalan, P.; Bari, S. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4943.

¹⁹² (a) Ojima, I.; Delalogue, F. *Chem. Soc. Rev.* **1997**, 26, 377. (b) Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C. *Chem. Rev.* **2007**, ASAP, DOI: 10.1021/cr0307300.

¹⁹³ (a) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Ganboa, I.; Oiarbide, M. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3223. (b) Singh, G. S. *Tetrahedron* **2003**, 59, 7631. (c) France, S.; Weatherwax, A.; Taggi, A. E.; Lectka, T. *Acc. Chem. Rev.* **2004**, 37, 592. (d) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Ganboa, I.; Oiarbide, M. *Curr. Med. Chem.* **2004**, 11, 1837.

diastéréomère *trans* par épimérisation basique. Le cas des cétènes disubstitués est plus rare et la réaction de Staudinger conduit préférentiellement au *cis*- β -lactame- α,α -disubstitué.¹⁹⁴ Cette méthode a l'avantage d'utiliser des bases de Schiff et des cétènes (ou précurseurs) facilement accessibles et peu coûteux.

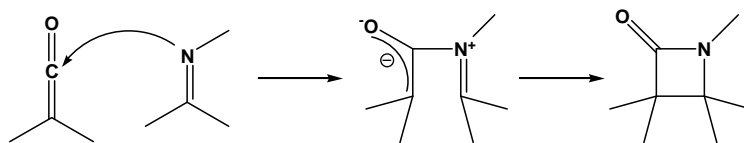


Schéma 17 : Mécanisme de la réaction de Staudinger

L'induction asymétrique peut provenir de l'imine, dérivant d'un couple aldéhyde chiral/amine achirale ou aldéhyde achiral/amine chirale. Dans ce dernier cas, le β -lactame est généralement obtenu avec une mauvaise diastéréosélectivité. L'utilisation d'amines dérivant de la thréonine ou d' α -méthylarylamine permet d'obtenir de bonnes stéréosélectivités.¹⁹⁵ Gunda et coll. rapportent que l'imine **74a** donne les β -lactames **75** et **76** avec une faible diastéréosélectivité. Par contre, un groupe protecteur plus volumineux (TBS) sur **74b** permet d'améliorer la sélectivité.¹⁹⁶

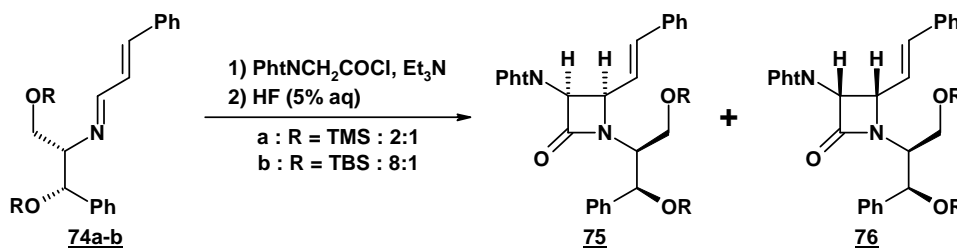


Schéma 18 : Réaction de Staudinger avec une amine portant la chiralité

De meilleures stéréosélectivités sont obtenues avec des imines dérivant d'aldéhydes chiraux, très souvent des α -oxyaldéhydes.¹⁹⁷ Une alternative est l'utilisation de *N*-Boc- α -aminoimines **77** qui permet d'obtenir, avec une haute diastéréosélectivité, des β -lactames précurseurs de monobactames.¹⁹⁸

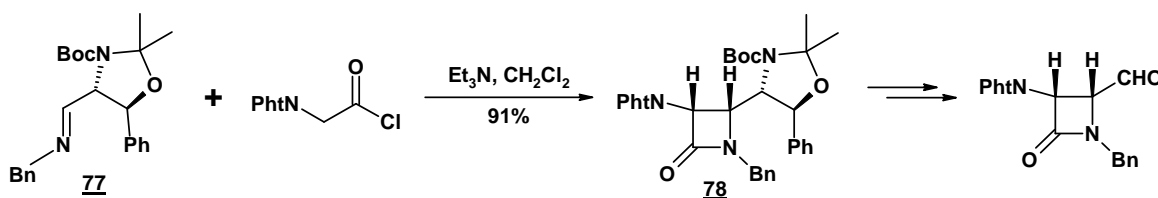


Schéma 19 : Réaction de Staudinger avec un aldéhyde portant la chiralité

¹⁹⁴ Lee, E. C.; Hodous, B. L.; Bergin, E.; Shih, C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11586.

¹⁹⁵ (a) Bose, A. K.; Manhas, M. S.; van der Veen, J. M.; Bari, S. S.; Wagle, D. R. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4831. (b) Georg, G. I.; Wu, Z. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *35*, 381.

¹⁹⁶ Gunda, T. E.; Sztaricskai, F. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7985.

¹⁹⁷ (a) Brown, A. D.; Colvin, E. W. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5187. (b) Saito, S.; Ishikawa, T.; Morikawa, T. *Synlett* **1993**, 139. (c) Wagle, D. R.; Garai, C.; Monteleone, M. G.; Bose, A. K. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1649. (d) Evans, D. A.; Williams, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5065.

¹⁹⁸ Jayaraman, M.; Deshmukh, A. R. A. S.; Bhawal, B. M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8989

L'induction chirale peut aussi provenir du cétène. Ainsi, la réaction des cétènes de type Evans-Sjögren, générés à partir des chlorures d'oxazolidinylacétyle **79** et de triéthylamine, sur des aldimines ou des cétimines permet la synthèse d' α -amino- β -lactames **80**, avec une excellente stéréosélectivité.¹⁹⁹

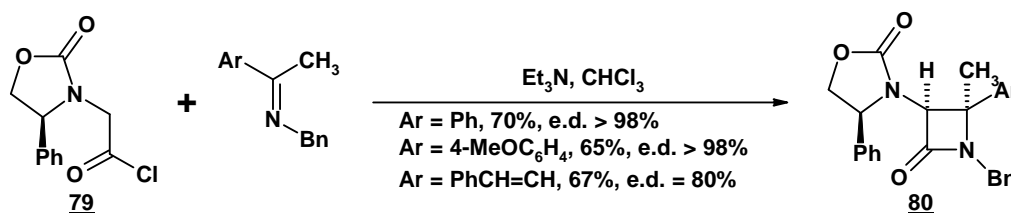


Schéma 20 : Réaction de Staudinger avec un cétène portant la chiralité

Enfin, des versions énantiosélectives ont été développées notamment par Fu¹⁹⁴ et Leckta^{193c}. Ce dernier décrit la synthèse diastéréo- et énantiosélective d'azétidin-2-ones en employant une amine chirale comme catalyseur. Leckta et coll. ont étudié le rôle de dérivés d'alcaloïdes du cinchona ainsi qu'un système catalytique bifonctionnel acide de Lewis/nucléophile.

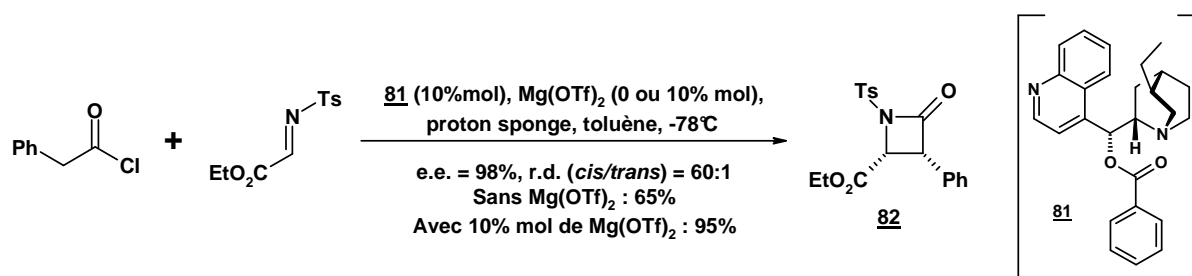


Schéma 21 : Réaction de Staudinger énantiosélective

B- Condensation énolate-imine

Décrite pour la première fois en 1943, la réaction de Gilman-Speeter consiste en la condensation d'un réactif de Reformatsky, dérivant d'un haloester, sur une imine pour former un β -lactame.²⁰⁰ De manière plus générale, le nucléophile est un énolate d'ester métallique ou un acétal de cétène silylé²⁰¹. Elle donne presque toujours un mélange *cis/trans*, avec l'isomère *cis* majoritaire. Toutefois, la diastéréosélectivité est fortement influencée par la géométrie de l'énolate et donc par la nature du métal et par les conditions expérimentales. Un inconvénient de cette méthode est que, outre les différents diastéréomères possibles, deux produits peuvent se former : le β -lactame et le β -aminoester.²⁰²

¹⁹⁹ Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Garcia, J. M.; Galarza, R.; Legido, M.; Urchegui, R.; Roman, P.; Luque, A.; Server-Carrio, J.; Linden, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2070.

²⁰⁰ Gilman, H.; Speeter, H. J. *Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 2250.

²⁰¹ Texier-Boulet, F.; Latouche, R.; Hamelin, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2123.

²⁰² (a) Hart, D. J.; Ha, D.-C. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1447. (b) Ocampo, R.; Dolbier, W. R. Jr. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9325. (c) Benaglia, M.; Cinquini, M.; Cozzi, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 563.

L'information chirale peut être portée par le précurseur halogéné, reliée sous forme d'ester ou d'amide. Il s'agit d'alcools, comme le menthol ou d'autres alcools du pool chiral,²⁰³ d'oxazolines, d'oxazolidines²⁰⁴ ou d'oxazinanés²⁰⁵. Ainsi, la réaction de Reformatsky entre le carboximide **83** et différentes imines en présence de zinc permet d'obtenir le β -lactame **84** en recyclant l'auxiliaire chiral **85**.²⁰⁶

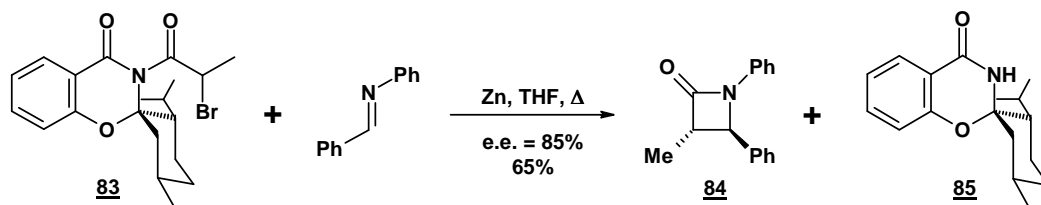


Schéma 22 : Exemple de synthèse avec un précurseur halogéné chiral

L'imine peut également induire la diastéréosélectivité soit *via* la partie aldéhyde, soit *via* l'amine.²⁰⁷ Dans le premier cas, l'aldéhyde chiral peut être de nature très variée. Toutefois, il est préférable que le carbone asymétrique soit le plus proche du carbonyle (généralement en α) et qu'il porte un substituant hétéroatomique (O, N ou S) en α afin de former un intermédiaire cyclique chélaté, ce qui augmente largement la stéréosélectivité. Il s'agit souvent de dérivés du lactaldéhyde, du glycéraldéhyde, de l'aldéhyde de Garner, de carbohydrates.

Dans le cas où l'imine dérive d'une amine chirale, il existe cinq principaux types d'auxiliaires. Les dérivés d'aryléthylamines, comme l' α -méthylbenzylamine, permettent l'attaque de l'énolate sur la face la moins encombrée, avec des excès assez satisfaisants.²⁰⁸ Avec l'introduction d'un hétéroatome qui peut chélater le métal, les β -aminoalcools (valinol, phénylglycinol ou *erythro*-2-amino-1,2-diphényléthanol), permettent la formation d'un état de transition cyclique chélaté qui augmente la sélectivité.²⁰⁹ Une variation est l'introduction d'une β -alcoxyamine, comme le (*R*)-méthoxyphénylglycinol.²¹⁰ Le β -lactame **87** est ainsi obtenu avec une bonne diastéréosélectivité (Schéma 23). Il est aussi possible d'utiliser des α -aminoesters, comme le valinate ou le phénylglycinate de méthyle.²¹¹ La stéréosélectivité

²⁰³ (a) Shimizu, M.; Teramoto, Y.; Fujisawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 729. (b) Shankar, B. B.; Kirkup, M. P.; McCombie, S. W.; Clader, J. W.; Ganguly, A. K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4095. (c) Ojima, I.; Kuduk, S. D.; Slater, J. C.; Gimi, R. H.; Sun, C. M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 209.

²⁰⁴ Fukuzawa, S.-I.; Matsuzawa, H.; Yoshimitsu, S.-I. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1702.

²⁰⁵ Pyun, D. K.; Jeong, W. J.; Jung, H. J.; Kim, J. H.; Lee, J. S.; Lee, C. H.; Kim, B. J. *Synlett* **2001**, *12*, 1950.

²⁰⁶ Yuan, Q.; Jian, S.-Z.; Wang, Y.-G. *Synlett* **2006**, *7*, 1113.

²⁰⁷ (a) Enders, D.; Reinhold, U. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1895. (b) Bloch, R. *Chem. Rev.*, **1998**, *98*, 1407. (c) Kobayashi, S.; Ishitani, H. *Chem. Rev.*, **1999**, *99*, 1069.

²⁰⁸ (a) Palomo, C.; Cossio, F. P.; Arrieta, A.; Odriozola, J. M.; Oiarbide, M.; Ontoria, J. M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5736. (b) Periasamy, M.; Suresh, S.; Ganesan, S. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1323.

²⁰⁹ (a) Annunziata, R.; Benaglia, M.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Raimondi, L. *Tetrahedron Lett.* **34**, *1993*, 6921. (b) Huguenot, F.; Brigaud, T. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2159.

²¹⁰ (a) Overman, L. E.; Osawa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1698. (b) Yamada, T.; Suzuki, H.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1987**, 293.

²¹¹ (a) Ojima, I.; Inaba, S.-i. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2081. (b) van Maanen, H. L.; Kleijn, H.; Jastrzebski, J. T. B. H.; Verweij, J.; Kieboom, A. P. G.; van Koten, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4331.

s'explique par la double chélation du métal par l'azote de l'azométhine et l'oxygène du carbonyle. Ainsi, l'énolate de zinc dérivé de **90** se condense sur l'iminoester **89** avec un excellent excès. Enfin, les *N*-sulfinamides (*N*-*tert*-butanesulfinamide ou *p*-tolylsulfinamide)²¹² ont été largement employés pour la synthèse d'amines ou de β -aminoesters. Ces auxiliaires sont aussi employés pour former en une seule étape des β -lactames.²¹³ L'avantage de l'utilisation d'imines dérivées d'amine chirale, outre de bons e.d., est que l'auxiliaire est généralement clivable ou fonctionnalisable. Bien que très utilisée pour la synthèse diastéréosélective d'amines (ou de β -aminoesters) par addition de divers nucléophiles métallés, elle a été peu employée pour la synthèse de β -lactames.

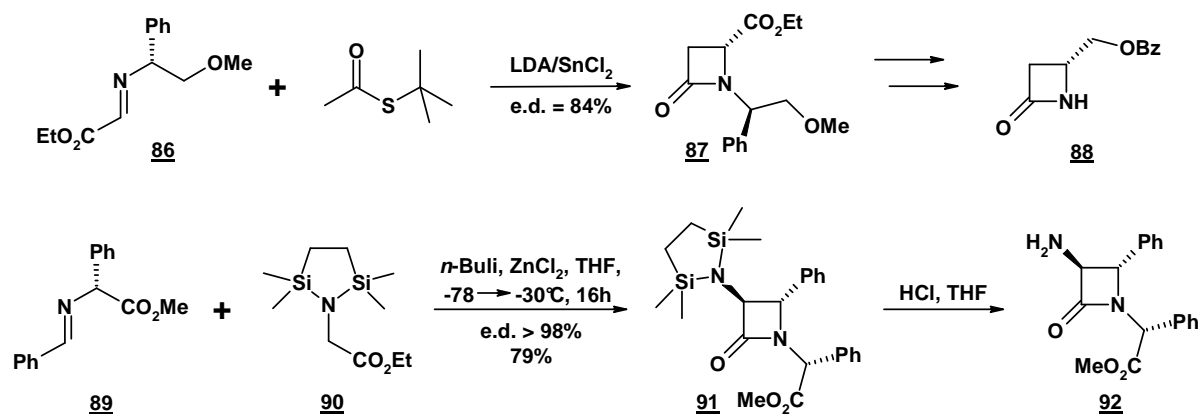


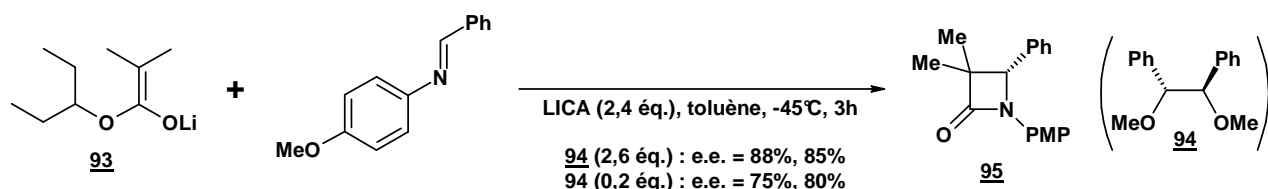
Schéma 23 : Exemples de synthèse avec une imine chirale

Largement utilisés pour l'addition de nucléophiles carbonés sur des aldéhydes, des additifs comme auxiliaires chiraux externes ont été nettement moins employés sur les imines mais avec un certain succès. Pour l'addition d'énolates sur des aldéhydes (par réaction de Mannich ou de Reformatsky), de nombreux agents peuvent exercer un bon stéréocontrôle : carbohydrates, aminoalcools (éphédriines, *N*-alkyléphédriines), alcaloïdes du cinchona et de la cinchonine, α -iminoesters, esters d' α -aminoacides).^{202b} Par contre, les exemples d'addition sur des imines conduisant aux β -lactames sont plus rares. Tomioka et coll. (Schéma 24) décrivent les réactions stœchiométriques et catalytiques d'énolates de lithium **93** avec des aldimines basées sur un réactif complexe ternaire (ligand diéther chiral **94**/amidure de lithium achiral/énolate de lithium **93**).²¹⁴ Le ligand peut être récupéré quantitativement. Cette méthodologie a été appliquée à la synthèse d'un intermédiaire de la chaîne latérale C13 des anticancéreux Paclitaxel et Docetaxel.

²¹² (a) Cogan, D. A.; Liu, G.; Kim, K.; Backes, B. J.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8011. (b) Kawecky, R. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8724.

²¹³ Jacobsen, M. F.; Skrydstrup, T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7112.

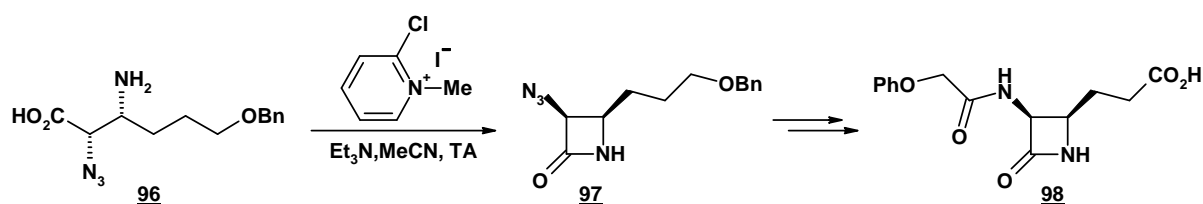
²¹⁴ (a) Fujieda, H.; Kanai, M.; Kambara, T.; Iida, A.; Tomioka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2060. (b) Kambara, T.; Hussein, M. A.; Fujieda, H.; Iisa, A.; Tomioka, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9055. (c) Fujieda, H.; Yamada, K.-i. Tomioka, K. *Heterocycles* **2005**, *66*, 603.



Sch\u00e9ma 24 : Exemple de synth\u00e8se \u00e9nantios\u00e9lective avec un ligand chiral

C- Autres m\u00e9thodes par cyclisation intramol\u00e9culaire

Comme nous l'avons \u00e9voqu\u00e9 dans les derniers paragraphes, les m\u00e9thodes de synth\u00e8ses diast\u00e9ro- et \u00e9nantios\u00e9lectives de β -aminoacides sont diverses, permettent l'introduction de nombreux substituants, en diverses positions. Elles peuvent se r\u00e9v\u00e9ler plus souples que la synth\u00e8se en une \u00e9tape des β -lactames par r\u00e9action de Staudinger ou par cycloaddition \u00e9nolate-imine. Plusieurs r\u00e9actifs ont \u00e9t\u00e9 d\u00e9crits pour activer la cyclisation N1-C2 : triph\u00e9nylphosphine/2,2'-dithiopyridine (r\u00e9actif de Mukaiyama), iodure de 2-chloro-*N*-m\u00e9thylpyridinium, couple PPh_3 /sulf\u00e9namide, chlorure d'acide diph\u00e9nylphosphinique²¹⁵, chlorure de phosphoryle²¹⁶, bases lithi\u00e9es (LiHMDS, LDA) ou Grignards (MeMgBr , *t*-BuMgCl).²¹⁷ Ainsi, le β -aminoacide **96**, obtenu par aminohydroxylation asym\u00e9trique, est cyclis\u00e9 efficacement puis fonctionnalis\u00e9 pour fournir le pr\u00e9curseur **98** de l'antibiotique Loracarbef.²¹⁸



Sch\u00e9ma 25 : Exemple de cyclisation N1-C2

Il est aussi possible de cycliser intramol\u00e9culairement par alkylation afin de former la liaison C3-C4. Elle implique souvent un α -haloamide et l'alkylation peut \u00eatre initi\u00e9e soit par une base²¹⁹ soit radicalairement²²⁰. L'insertion C-H intramol\u00e9culaire par un carb\u00e9no\u00efde au rhodium sur un α -diazoc\u00e9tamide est aussi une m\u00e9thodologie efficace pour la pr\u00e9paration des lactames α,β -disubstitu\u00e9s.²²¹

Une derni\u00e8re voie d'acc\u00e8s est la cyclisation N1-C4 qui implique un α -halohydroxamate ou un α -hydroxyhydroxamate qui cyclise intramol\u00e9culairement par action, respectivement, d'une base ou du couple DEAD/ PPh_3 .²²²

²¹⁵ Escalante, J.; Gonz\u00e1lez-Totozin, M. A.; Avi\u00f1a, J.; Mu\u00f1oz-Mu\u00f1iz, O.; Juaristi, E. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1883.

²¹⁶ Sharma, S. D.; Anand, R. D.; Kaur, G. *Synthetic Commun.* **2004**, *34*, 1855.

²¹⁷ Murayama, T.; Kobayashi, T.; Miura, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3703.

²¹⁸ Lee, J.-C.; Kim, G. T.; Shim, Y. K.; Kang, S. H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4519.

²¹⁹ (a) Gerona-Navarro, G.; Bonache, M. A.; Heranz, R.; Garcia-Lopez, M. T.; Gonzalez-Muniz, R. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3538. (b) Bonache, M. A.; Gerona-Navarro, G.; Garc\u00eda-Aparicio, C.; Al\u00edas, M.; Mart\u00edn-Mart\u00ednez, M.; Garc\u00eda-L\u00f3pez, M. T.; L\u00f3pez, P.; Cativiela, C.; Gonz\u00e1lez-Mu\u00f1iz, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2161.

²²⁰ Ishibashi, H.; Kameoka, C.; Kodama, K.; Ikeda, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 489.

²²¹ Gois, P. M. P.; Afonso, C. A. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3773.

²²² Miller, M. J. *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 49.

D- Conclusion

Il existe de nombreuses méthodes d'accès aux β -lactames, directes ou indirectes, qui permettent l'introduction de nombreux substituants pour une fonctionnalisation variée. Les méthodes diastéro- et énantiosélectives permettent d'avoir accès à toutes les configurations possibles. Mais si l'on s'intéresse à la synthèse de β -lactames *gem*-difluorés, la réaction de Staudinger n'est pas adaptée. Seule l'introduction d'un fluor est décrite.²²³ Par contre, l'addition d'un énolate sur une imine est plus adaptée et plus généralisable.

IV) Synthèses de β -aminoacides et β -lactames *gem*-difluorés

Nous avons pu voir dans les paragraphes précédents les différentes méthodes pour introduire un ou plusieurs atomes de fluor dans une molécule organique. Nous avons résumé les principales voies d'accès aux β -aminoacides et aux β -lactames. A partir de ces différentes méthodologies, nous présenterons les quelques méthodes existantes pour la synthèse des α,α -difluoro- β -aminoacides et des 3,3-difluoroazétidin-2-ones.

A- Synthèses des β -aminoacides *gem*-difluorés

Le groupement *gem*-difluorométhylène peut être introduit sur une molécule selon différentes stratégies, regroupées en deux catégories (Schéma 26) : introduction par *gem*-difluoruration directe ou utilisation d'un synthon difluoré.

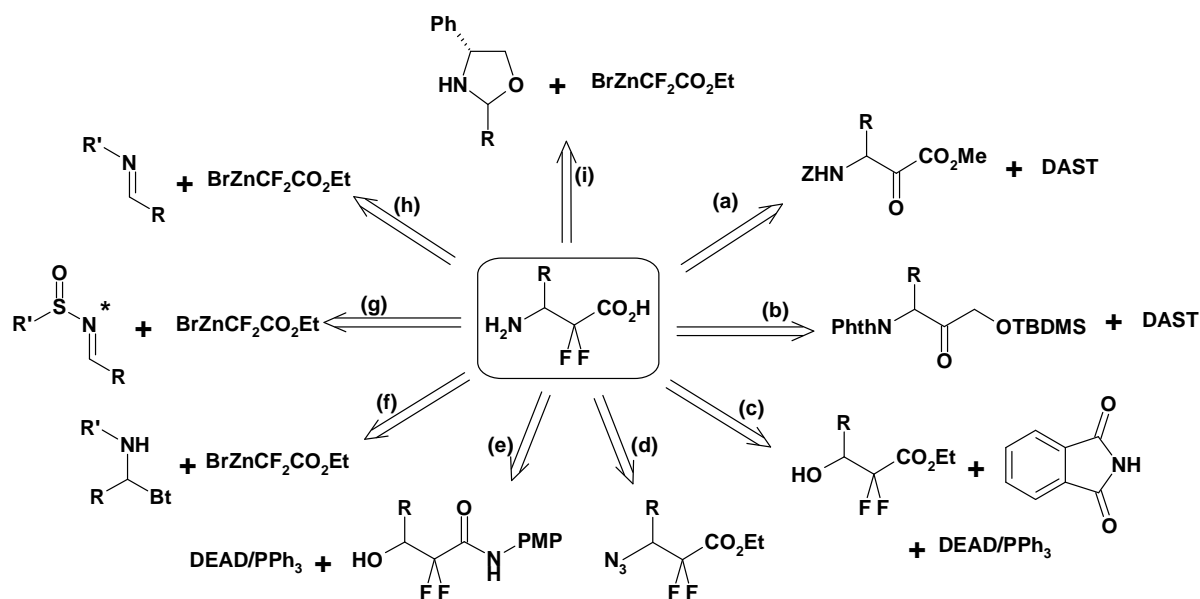


Schéma 26 : Différentes méthodes de synthèses de β -aminoacides- α,α -difluorés

²²³ (a) Araki, K.; Wichtowski, J. A.; Welch, J. T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5461. (b) Welch, J. T.; Araki, K.; Kaweck, R.; Wichtowski, J. A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2454.

L'introduction directe peut être effectuée avec des agents de fluoruration nucléophile spéciaux mais leur utilisation est restreinte à des composés spécifiques du fait de leur haute réactivité. Les méthodes (a) et (b), développées par Takei⁹ et par Fokina²²⁴ (schéma 27), consistent en l'attaque nucléophile du DAST respectivement sur le cétoester **100** ou la cétone **102**, suivie d'une oxydation. Les étapes de fluoruration ont de faibles rendements (31% et 20%) et les synthèses sont relativement longues. De plus, la plupart de ces réactifs sont chers, toxiques et dangereux. Par conséquent, l'approche par introduction d'un synthon CF₂ semble préférable.

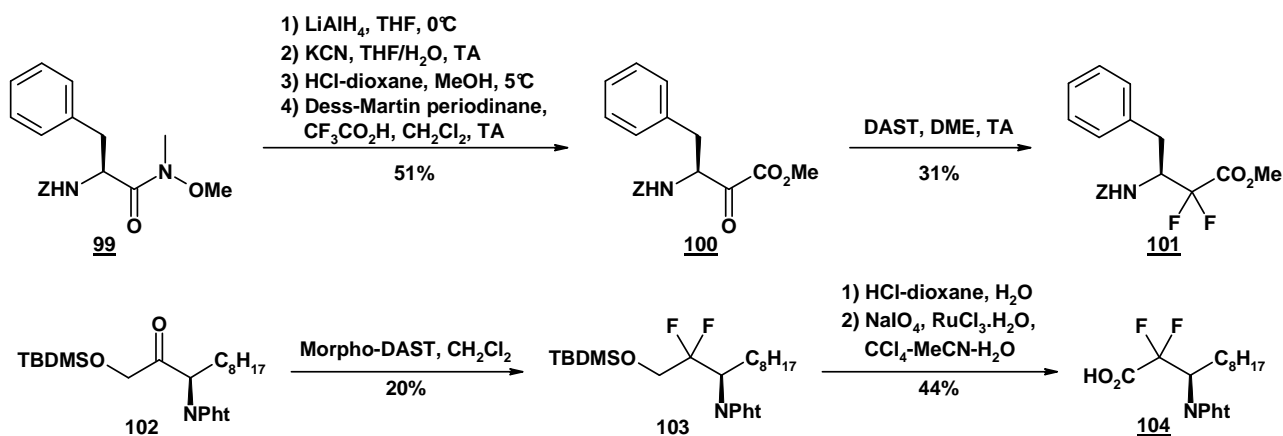


Schéma 27 : Exemples de synthèse par fluoruration nucléophile

Les voies (c), (d) et (e), développées respectivement par Fokina²²⁵, Soga¹²⁰ et Ohta¹²¹, ont pour intermédiaire commun un β -hydroxyester obtenu par réaction de Reformatsky entre du bromodifluoroacétate d'éthyle et un aldéhyde. Fokina effectue l'amination par une étape clé de Mitsunobu, avec des rendements variables (32-95%). Soga introduit la fonction azotée sous forme d'azoture par substitution nucléophile en deux étapes avec de faibles rendements (22-38%) suivie de la réduction et la protection de la fonction aminée. Enfin, Ohta obtient en cinq étapes l'aminoester **106**, par lactamisation et réouverture du cycle, avec un rendement modeste.

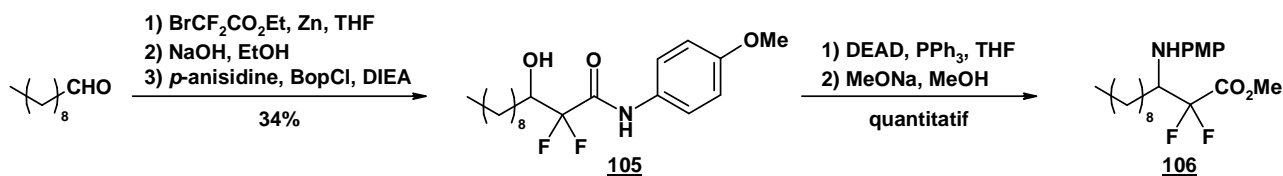
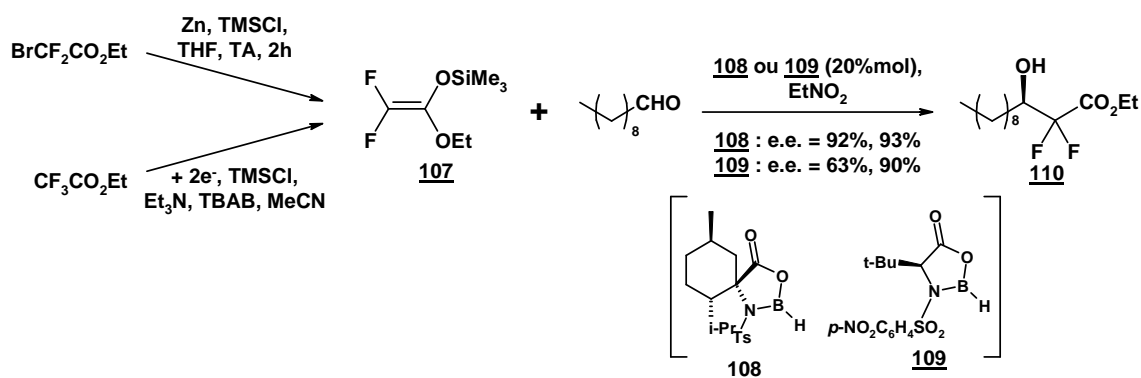


Schéma 28 : Synthèse de β -aminoesters par Ohta

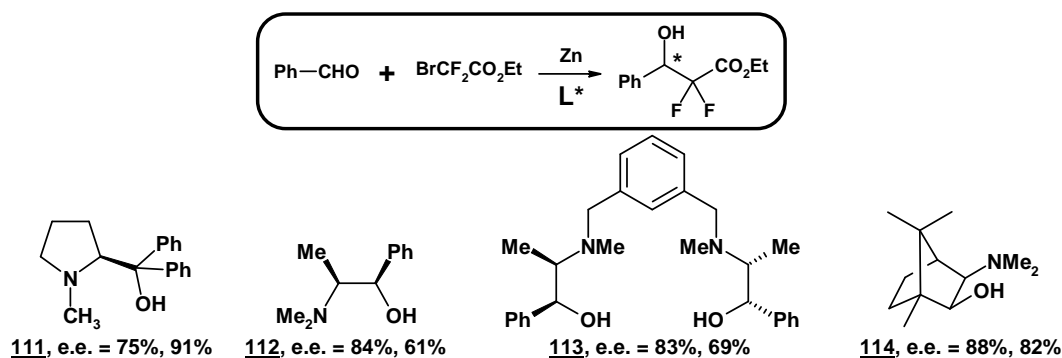
²²⁴ Fokina, N.; Kornilov, A.; Kulik, I.; Kukhar, V. *Synthesis* **2002**, 17, 2589.

²²⁵ Fokina, N.; Kornilov, A.; Kukhar, V. *J. Fluorine Chem.* **2001**, 111, 69.

Ces voies de synthèses sont assez longues et rarement diastéréosélectives. Mais contrairement à l'addition sur les aldimines, de nombreux travaux portent sur l'addition aldol d'acétal de difluorocétène silylé^{159, 226} ou sur la réaction de Reformatsky asymétriques sur un aldéhyde. Iseki décrit une réaction aldol-Mukaiyama asymétrique d'un acétal de difluorocétène silylé **107** catalysée par des complexes de bore chiraux (les catalyseurs de Masamune **108** et de Kiyooka **109**) avec de bons excès énantiomériques et d'excellents rendements.²²⁷ Il a appliqué cette méthode à la synthèse de l'ainoester **106** avec un excès énantiomérique final de 98%.



La synthèse de β -ainoesters à partir d' α,α -difluoro- β -hydroxyesters, bien que plus longue, est intéressante si l'on a accès aux esters optiquement enrichis. Pour cela de nombreux ligands chiraux ont été évalués en réactions de Reformatsky énantiométriques sur des aldéhydes. Il s'agit, dans le cas du bromodifluoroacétate d'éthyle, majoritairement d'ainoalcools chiraux (**111-114**), parfois de carbinols.^{160, 228}



²²⁶ (a) Uneyama, K.; Mizutani, G.; Maeda, K.; Kato, T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6717. (b) Amii, H.; Kobayashi, T.; Uneyama, K. *Synthesis* **2000**, *14*, 2001.

²²⁷ (a) Iseki, K.; Kuroki, Y.; Asada, D.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1447. (b) Iseki, K.; Kuroki, Y.; Asada, D.; Takahashi, M.; Kishimoto, S.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 10271.

²²⁸ (a) Soai, K.; Kawase, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 781. (b) Andrés, M. J.; Martínez, M. A.; Pedrosa, R.; Pérez-Encabo, A. *Synthesis* **1996**, 1070. (c) Klotzinger, R. J.; Thaler, T.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1125.

Des alternatives existent, notamment l'hydrogénation énantiosélective de 2,2-difluoro-3-oxocarboxylates²²⁹ ou la résolution enzymatique d' α,α -difluoro- β -hydroxyamides²³⁰.

L'addition de Mannich du 1,1-difluoro-2-trialkylsilyl-2-triméthylsilyloxyéthène **115**,²³¹ d' α -TMS-difluoroacétate²³² ou d'acétal de difluorocétène silylé,²³³ catalysée par des acides de Lewis, sur des imines permet l'accès aux β -aminoesters avec de bons rendements. Toutefois, ces méthodes nécessitent la synthèse et l'isolement du nucléophile.

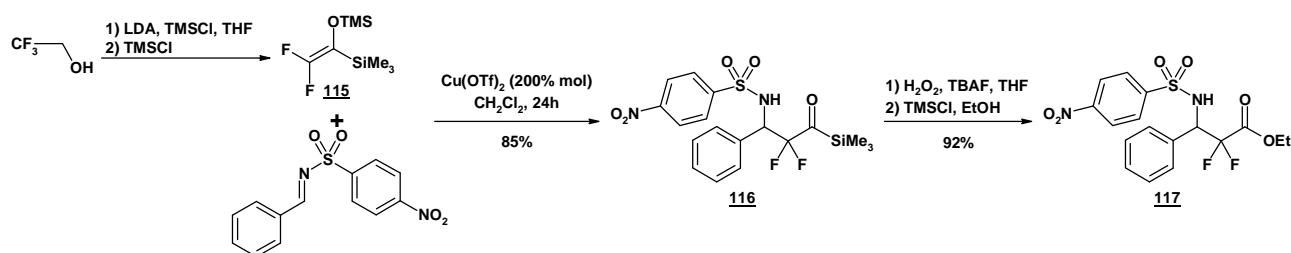


Schéma 31 : Réaction de Mannich du 1,1-difluoro-2-triméthylsilyl-2-triméthylsilyloxyéthène

Les voies (f) (Katritzky et Houghten)²³⁴, (g) (Staas et Soloshonok)²³⁵, (h) (Kobayashi)^{159, 226b, 227} et (i) (Quirion)²³⁶ utilisent aussi un réactif de Reformatsky sur une imine ou un dérivé d'imine (iminium, sulfinimine, oxazolidine). Ces méthodes permettent d'aboutir au β -aminoacide, avec de bons rendements et de bons excès diastéréomériques, lorsque l'imine est chirale. L'induction peut provenir de la partie aldéhyde de la base de Schiff, mais plus généralement de la partie amine. Ces méthodologies permettent de varier la nature du substituant (en modifiant l'aldéhyde), de pouvoir déprotéger ultérieurement l'azote pour une fonctionnalisation, d'être économique en nombre d'étapes. Remarquons que, jusqu'à présent, aucune réaction de Reformatsky énantiosélective avec le bromodifluoroacétate d'éthyle sur une imine n'a été décrite.

²²⁹ Kuroki, Y.; Asada, D.; Iseki, K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9853.

²³⁰ Kaneda, T.; Komura, S.; Kitazume, T. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 17.

²³¹ Chung, W. J.; Omote, M.; Welch, J. T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7784.

²³² (a) Uneyama, K.; Amii, H. *J. Fluor. Chem.* **2002**, *114*, 127. (b) Bordeau, M.; Frébault, F.; Gobet, M.; Picard, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4147.

²³³ Taguchi, T.; Kitagawa, O.; Suda, Y.; Ohkawa, S.; Hashimoto, A.; Iitaka, Y.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5291.

²³⁴ (a) Katritzky, A.; Nichols, D.; Qi, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7063. (b) Vidal, A.; Nefzi, A.; Houghten, R. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8268.

²³⁵ (a) Staas, D. D.; Savage, K. L.; Homnick, C. F.; Tsou, N. N.; Ball, R. G. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8276. (b) Soloshonok, V. A.; Ohkura, H.; Sorochinsky, A.; Voloshin, N.; Markovsky, A.; Belik, M.; Yamazaki, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5445. (c) Sorochinsky, A.; Voloshin, N.; Markovsky, A.; Belik, M.; Yasuda, N.; Uekusa, H.; Ono, T.; Berbasov, D. O.; Soloshonok, V. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7448.

²³⁶ (a) Marcotte, S.; Pannecoucke, X.; Feasson, C.; Quirion, J.-C. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8461. (b) Thèse de S. Marcotte, Synthèse de composés gem-difluorés d'intérêt biologique, soutenue le 09/07/2001, Université de Rouen.

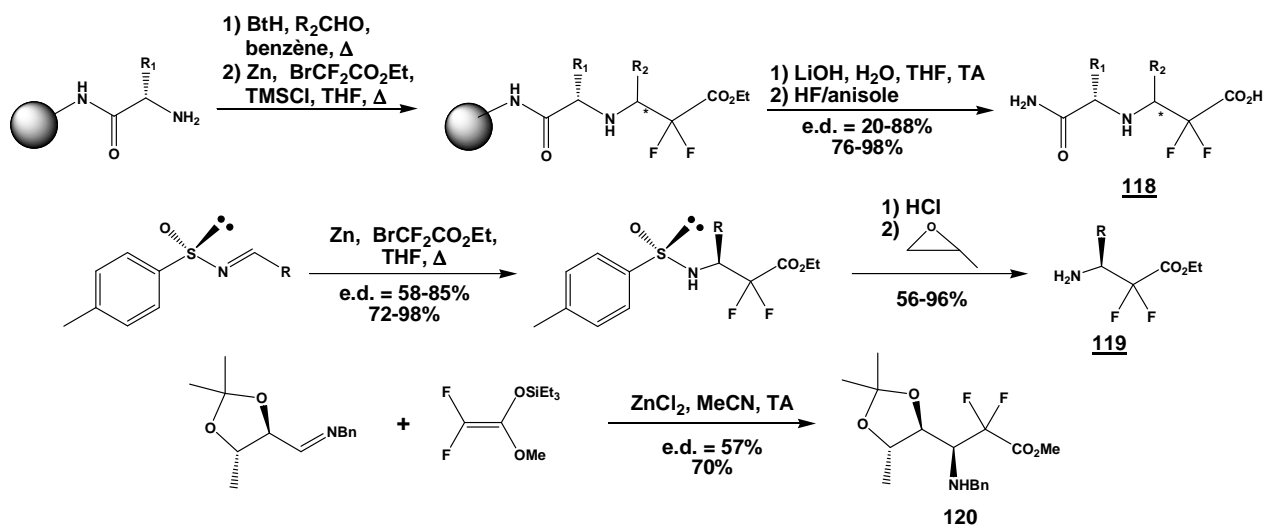


Schéma 32 : Exemples de synthèses diastéréosélectives avec des imines ou des analogues

Il existe de nombreuses méthodes de synthèse de β -aminoacides difluorés mais l'utilisation du synthon $-\text{CF}_2\text{CO}-$ reste la plus versatile et la plus efficace. Le développement d'additions énantiosélectives sur des aldéhydes est intéressant mais n'a pas pu être étendu aux bases de Schiff, si bien que des étapes de conversion de l'alcool en fonctions azotées sont nécessaires. Les versions diastéréosélectives (type sulfinimine ou oxazolidine) sont relativement efficaces, même s'il faut ensuite cliver l'inducteur chiral sur l'amine.

B- Synthèses des β -lactames gem-difluorés

Les 3,3-difluoroazétidin-2-ones ou β -lactames difluorés ont été utilisés comme inhibiteurs d'enzymes (élastase HLE, β -lactamase)¹²² ou comme intermédiaires pour la synthèse de peptides modifiés,^{118, 237} mais aussi comme ligand chiral pour des réactions d'hétéro-Diels-Alder énantiosélectives, d'addition de diazoacétates.²³⁸ Il existe peu d'exemples de composés et de synthèses.

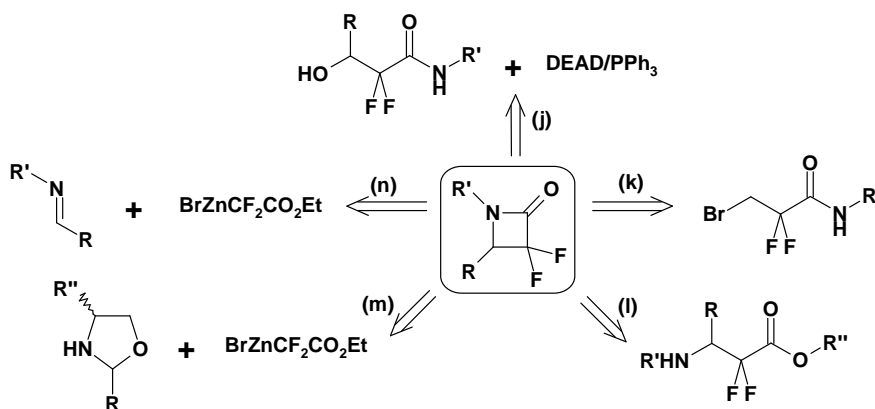


Schéma 33 : Différentes méthodes de synthèses de 3,3-difluoroazétidin-2-ones

²³⁷ (a) Baldwin, J. E.; Lynch, G. P.; Schofield, C. J. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9085. (b) Otaka, A.; Watanabe, J.; Yukimasa, A.; Sasaki, Y.; Watanabe, H.; Kinoshita, T.; Oishi, S.; Tamamura, H.; Fujii, N. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1634.

²³⁸ (a) Doyle, M. P.; Hu, W.; Phillips, I. **WO2002045853**. (b) Doyle, M. P.; Phillips, I. M.; Hu, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5366. (c) Doyle, M. P.; Hu, W. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8839.

Une première voie (j) (Turner¹¹⁸, Kobayashi^{226b}, Soga¹²⁰, Ohta¹²¹, Fujii^{237b}) consiste à former le β -hydroxyester, obtenu par réaction de Reformatsky avec le bromodifluoroacétate d'éthyle ou réaction aldol et l'aldéhyde correspondant, puis à transamidifier l'ester par la *p*-anisidine ou l'O-benzylhydroxylamine et à réaliser la cyclisation N1-C4 par réaction de Mitsunobu intramoléculaire. Picard utilise directement un chlorodifluoroamide **121** pour la réaction de Reformatsky, suivie d'une cyclisation de Mitsunobu.^{232b} Wakselman¹²² réalise la cyclisation N1-C4 (k) de *N*-aryl-3-bromo-2,2-difluoropropionamides mais dans des conditions basiques dures et sans possibilité de substituer en β . Marchand-Brynaert²³⁹, voie (l), forme préalablement le β -aminoester puis réalise la cyclisation intramoléculaire N1-C2 par *t*-BuMgCl, mais seuls des composés avec R=H ont été décrits. Picard réalise la cyclisation de **125** par LiHMDS.^{232b}

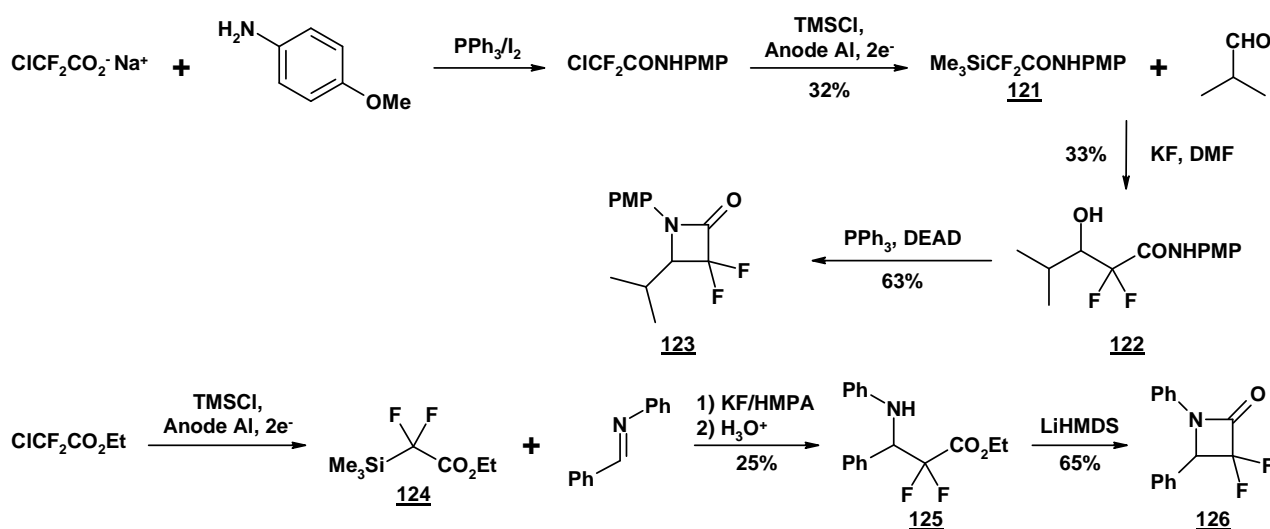


Schéma 34 : Exemples de synthèse avec des difluoro(triméthylsilyl)acétamides ou acétates

Les β -lactames difluorés peuvent être synthétisés en une seule étape, avec de bons rendements et de bons excès diastéréomériques (si la base de Schiff est chirale) par cycloaddition d'un difluoroénolate de zinc sur une oxazolidine²³⁶ (Schéma 33 : voie (m)) ou une base de Schiff^{117, 233, 236, 240, 241} (voie (n)). Toutefois, ces deux dernières méthodes, semblables aux voies (h) et (i) (Schéma 26), (attaque de l'organozincique sur l'aldimine ou un dérivé) peuvent aboutir au β -aminoester ou au β -lactame ou au mélange des deux composés, le plus souvent inséparables. Peu d'études ont porté sur les facteurs influençant la formation privilégiée du β -aminoester ou du β -lactame, lors de la réaction d'un organozincique sur une imine (influence de la température, d'additifs, de la structure de l'amine et de l'aldéhyde). Il n'existe donc qu'une seule méthode rapide, efficace et diastéréosélective pour synthétiser les β -lactames difluorés (Schéma 35) : condensation d'un aminoalcool chiral et d'un aldéhyde puis cycloaddition avec le bromodifluoroacétate d'éthyle par cycloaddition de Reformatsky.²³⁶

²³⁹ Lacroix, S.; Cheguillaume, A.; Gérard, S.; Marchand-Brynaert, J. *Synthesis* **2003**, 16, 2483.

²⁴⁰ Van Brabandt, W.; De Kimpe, N. *Synlett* **2006**, 13, 2039.

²⁴¹ Sato, K.; Tarui, A.; Matsuda, S.; Omote, M.; Ando, A.; Kumadaki, I. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7679.

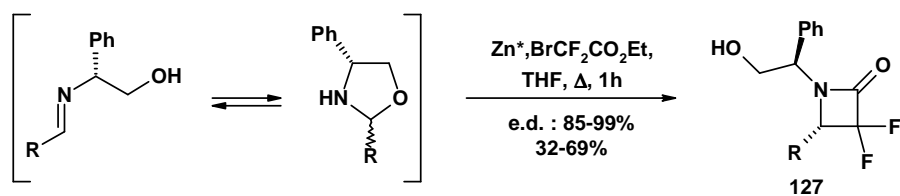


Schéma 35 : Synthèse développée au laboratoire

Il apparaît que la synthèse de β -lactames difluorés n'est pas accessible par réaction de Staudinger. Seule l'addition d'énolates ou d'équivalents permet l'accès aux précurseurs. Il s'agit généralement de β -hydroxyamides et de β -aminoesters, qu'il faut ensuite cycliser intramoléculairement. Seule l'addition d'un réactif de Reformatsky sur une base de Schiff, avec un aminoalcool comme inducteur chiral, suivie d'une cyclisation intramoléculaire *in situ* permet l'accès direct au β -lactame difluoré, avec une bonne diastéréosélectivité.

V) La réaction de Reformatsky

La réaction de Reformatsky, introduite en 1887, consiste à former un β -hydroxyalcanoate par action du zinc à partir d'un haloester et d'un carbonyle.²⁴² Plus généralement, elle recouvre toutes les insertions de métaux ou de sels de métaux de faible valence dans une liaison carbone-halogène (ou carbone-groupe partant) activée par un carbonyle ou un dérivé en position vicinale ou vinylogue suivies de l'addition sur un électrophile.^{202b, 243} Elle est particulièrement utilisée pour la formation de liaisons C-C sur des substrats variés avec une grande variété d'électrophiles dans des réactions inter- et intramoléculaires. Elle est une alternative aux réactions aldol baso-catalysées.

Un des avantages de la réaction de Reformatsky est que la réaction a lieu en conditions neutres, alors que les réactions aldol ont besoin d'une base pour générer l'énolate ou d'un acide pour activer l'électrophile. Aucun produit de *O*-alkylation n'est formé, seule la *C*-alkylation est possible. Enfin, le site de la réaction est strictement défini par le site portant l'halogène. Par contre, la réaction de Reformatsky conduit souvent à une diastéréosélectivité et à un rendement inférieurs à ceux obtenus avec les réactions aldol.

De nombreux paramètres comme la nature et l'activation du métal, le solvant, la température, la nature des réactifs ont un effet sur la chimio-, régio- et stéréosélectivité de la réaction. Les solvants éthers (Et₂O, THF, 1,4-dioxane, diméthoxyméthane) sont généralement préférés même si des hydrocarbures aromatiques (benzène, toluène) ou des solvants plus polaires (MeCN, DMF, DMSO, HMPT, NMP) peuvent être employés.

²⁴² Reformatsky, S. Ber. Dtsch. Chem. Ges. **1887**, 20, 1210.

²⁴³ Fürstner, A. *Synthesis* **1989**, 571.

A- Structure du réactif et mécanisme

La réaction de Reformatsky s'opère en deux étapes : la préparation de l'organozincique puis l'addition sur l'électrophile. L'organozincique est suffisamment stable pour être caractérisé en IR, RMN et diffraction RX²⁴⁴ et l'état de transition a été étudié par des études théoriques (MNDO-PM3)²⁴⁵. Sur plusieurs bromoacétates, il a été démontré que le réactif de Reformatsky s'arrange sous forme d'une unité dimérique cyclique non planaire de type (ZnCCO)₂ (Schéma 36).

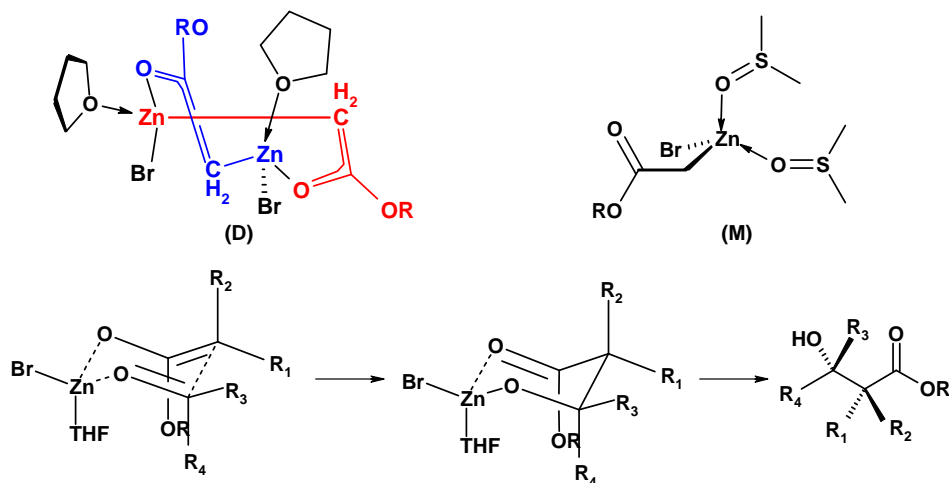
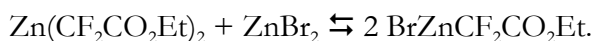


Schéma 36 : Espèce C-métallée sous forme dimérique (D) ou monomérique (M) et espèce O-métallée réagissant sur un carbonyle

Les deux atomes de zinc sont entourés de manière approximativement tétraédrique par une molécule de THF, un atome de brome, un atome de carbone et un atome d'oxygène. Cet arrangement est relativement stable dans les solvants de polarité faible et moyenne (THF, CH₂Cl₂, pyridine), peu sensible à la concentration ou à la taille du substituant alcoxy R. Par contre, la présence de substituants en α fragilise la liaison Zn-O. Dans les solvants polaires (DMF, DMSO) ou à haute température, le dimère se dissocie en monomère mais reste sous forme C-métallée. Dans le THF, la forme dimérique thermodynamiquement favorisée se dissocie sous l'action du carbonyle et se transforme en espèce O-métallée, par réarrangement [1,3] dans une étape cinétiquement déterminante. Un état de transition cyclique à 6 chaînons de type chaise avec le carbonyle se forme et subit un réarrangement métallogénique Claisen sigmatropique [3,3].

Burton a confirmé ces observations sur les α,α -difluoroacétates.²⁴⁶ Le réactif de Reformatsky est relativement stable à température ambiante : il est totalement décomposé après 20 heures dans le THF. Il existe sous forme C-métallée et est en équilibre de Schlenk :



²⁴⁴ (a) Orsini, F.; Pelizzoni, F.; Ricca, G. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2781. (b) Dekker, J.; Budzelaar, P. H. M.; Boersma, J.; van der Kerk, G. J. M.; Speek, A. L. *Organometallics* **1984**, *3*, 1403. (c) Hörner, W.; Bertagnolli, H. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *649*, 128.

²⁴⁵ Maiz, J.; Arrieta, A.; Lopez, X.; Ugalde, J. M.; Cossío, F. P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6111.

²⁴⁶ Burton, D. J.; Easdon, J. C. *J. Fluorine Chem.* **1988**, *38*, 125.

B- Métaux, dérivés et catalyseurs

L'activation du métal est importante pour l'efficacité de la réaction. C'est pourquoi de nombreuses méthodes ont été développées.²⁴⁷ Elles consistent en deux stratégies : l'élimination de la couche passivante d'oxyde de zinc, par des moyens chimiques (diiode, TMSCl, 1,2-dibromoéthane, halogénures cuivreux ou mercuriques) ou mécaniques (ultrasons), et la formation d'une fine distribution du métal. Les amalgames Zn-Cu ou Zn/Ag-graphite permettent d'améliorer la réactivité. De bons résultats sont obtenus avec les activations par réduction d'halogénures de zinc par un métal alcalin, comme le zinc de Rieke™ (ZnCl₂/K) ou ZnCl₂/Li/ultrasons.²⁴⁸ Ces conditions permettent de réduire les temps de réaction et les températures, d'employer des chloroacétates et des conditions plus douces. Toutefois, il est nécessaire que ces réactifs soient fraîchement préparés. A ces différentes méthodes d'activation, il est aussi possible d'utiliser le diéthylzinc ou des additifs avec le zinc tels que le titanocène,²⁴⁹ Et₂AlCl (+AgOAc),²⁵⁰ le triéthylborane,²⁵¹ des sels de cérium (III),²⁵² des sels de cobalt (II),²⁵³ qui permettent sur certains substrats de meilleurs rendements ou des conditions plus douces.

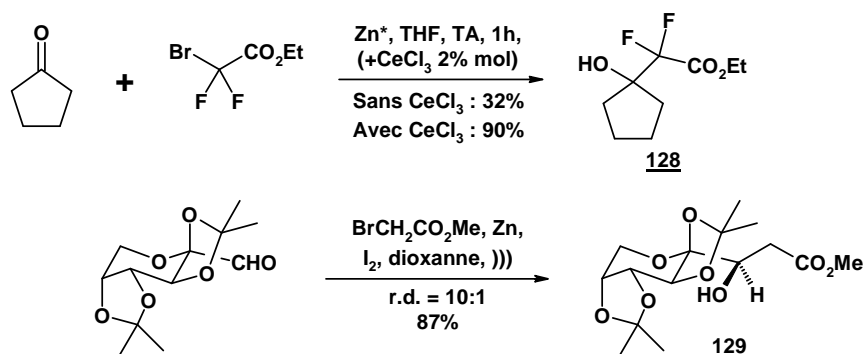


Schéma 37 : Réaction de Reformatsky avec Zn

La réaction de Reformatsky n'est pas seulement limitée à l'utilisation du zinc, mais inclut tous les énolates métalliques obtenus par insertion d'un métal ou d'un sel métallique ou d'un complexe. Des métaux comme l'indium,²⁵⁴ le nickel,²⁵⁵ le cérium,²⁵⁶ le cadmium,²⁵⁷ le magnésium,²⁵⁸ le manganèse ou l'étain peuvent être employés sur certains substrats spécifiques.

²⁴⁷ Erdik, E. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2203.

²⁴⁸ (a) Rieke, R. D.; Li, P. T. J.; Burns, T. P.; Uhm, S. T. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4323. (b) Boudjouk, P.; Thompson, D. P.; Ohrbom, W. H.; Han, B. H. *Organometallics* **1986**, *5*, 1257.

²⁴⁹ Zhao, Z.; Ding, Y.; Zhao, G. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2089.

²⁵⁰ Sánchez, M.; Bermejo, F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5057.

²⁵¹ Horiuchi, Y.; Taniguchi, M.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5353.

²⁵² (a) Shen, Y.; Qi, M. *J. Fluorine Chem.* **1994**, *67*, 229. (b) Ocampo, R.; Dolbier Jr., W. R.; Abboud, K. A.; Zuluaga, F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 72.

²⁵³ Lombardo, M.; Gualandi, A.; Pasi, F.; Trombini, C. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 465.

²⁵⁴ Podlech, J.; Maier, T. C. *Synthesis* **2003**, 633.

²⁵⁵ Mcharek, S.; Sibille, S.; Nédélec, J.-Y.; Périchon, J. *J. Organomet. Chem.* **1991**, *401*, 211.

L'utilisation de sels de chrome, généralement CrCl_2 , apporte de nombreux avantages liés aux propriétés du métal.²⁵⁹ La réaction est compatible avec une large gamme de substrats (α -halocétone, ester, nitrile...) et d'électrophiles, même peu réactifs (halogénures d'alkyle, d'alcényle ou d'aryle, amides, esters, imines...) dans des conditions douces, avec de nombreuses fonctionnalités et se montre hautement chimiosélective. La réaction donne de bonnes diastéréosélectivités et de bons rendements.

Le diiodure de samarium (réactif de Kagan) présente des propriétés intéressantes, ce qui explique sa versatilité pour de nombreuses transformations.^{204, 260} Grâce à son potentiel oxydant modéré et sa haute oxophilie, ce lanthanide divalent présente une bonne sélectivité des groupes fonctionnels et permet la formation de produits avec de hautes diastéréosélectivités. Il a été particulièrement utilisé pour des réactions intramoléculaires conduisant à des carbocycles.

Une réaction douce et efficace de type Reformatsky, utilisant le diéthylzinc avec des quantités catalytiques de $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$, permet des réactions inter- et intramoléculaires même avec des imines comme électrophiles.²⁶¹ L'utilisation d'imines chirales dérivées d'aminoalcool permet de bonnes diastéréosélectivités.^{261d}

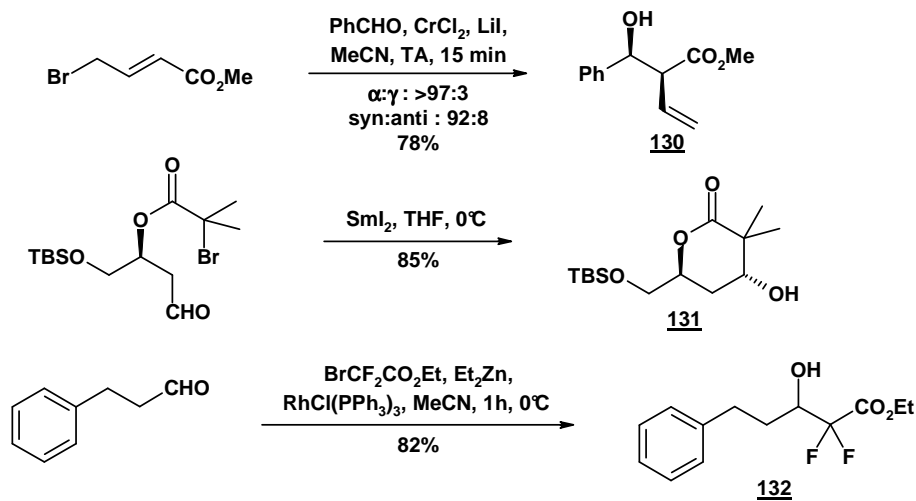


Schéma 38 : Réactions de Reformatsky avec des sels métalliques

²⁵⁶ Imamoto, T.; Kusumoto, T.; Tawarayama, Y.; Sugiura, Y.; Mita, T.; Hatanaka, Y.; Yokoyama, M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3904.

²⁵⁷ Burkhardt, E.; Rieke, R. D. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 416.

²⁵⁸ Moriwake, T. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 983.

²⁵⁹ (a) Fürstner, A. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 991. (b) Wessjohann, L. A.; Scheid, G. *Synthesis* **1999**, *1*, 1.

²⁶⁰ (a) Krief and, A.; Laval, A.-M. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 745. (b) Molander, G. A.; Harris, C. R. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3321.

²⁶¹ (a) Kanai, K.; Wakabayashi, H.; Honda, T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2549. (b) Kanai, K.; Wakabayashi, H.; Honda, T. *Heterocycles* **2002**, *58*, 47. (c) Sato, K.; Tarui, A.; Kita, T.; Ishida, Y.; Tamura, H.; Omote, M.; Ando, A.; Kumadaki, I. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5735. (d) Honda, T.; Wakabayashi, H.; Kanai, K. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 307.

L'utilisation de sels de titane (II), de manganèse (II) et stanneux est aussi rapportée. Certaines réactions de Reformatsky ont été menées selon des conditions non-conventionnelles, impliquant une activation par microondes ou par sonication. Il est alors possible d'effectuer la réaction sans solvant ou en milieu aqueux.²⁶² Les ultrasons de haute intensité sont particulièrement utiles pour des substrats stériquement encombrés et sont compatibles avec une induction chirale.²⁶³ La réaction de Reformatsky entre un α -bromoester et un carbonyle peut également être effectuée par un mécanisme radicalaire.

C- Précurseurs de réactifs de Reformatsky et électrophiles

La réaction de Reformatsky consiste en la génération *in situ* d'un intermédiaire organozincique à partir d' α -halocarbonyles (α -haloesters, α -halothioesters, α -haloamides, α -haloimides, α -halo anhydrides, α -halolactones), d' α -halonitriles, d' α -bromométhylacrylates, de 4-bromocrotonates ou d' α -halophosphonates. Un certain degré de diastéréosélectivité et de différenciation énantiofaciale est rendu possible par l'utilisation d'haloprécurseurs portant des auxiliaires chiraux ou stéréoinducteurs, attachés par une liaison amide ou ester. Il s'agit généralement d'alcools comme le menthol ou des dérivés, d'oxazolidines,^{204, 264} d'oxazinones²⁶⁵ qui peuvent être ultérieurement convertis en groupe fonctionnel ou clivés.

Le réactif de Reformatsky peut ensuite réagir sur de nombreux électrophiles comme les aldéhydes, les cétones, les nitriles, les amides, les imides ou les phosphonates pour conduire à des produits β -hydroxylés ou α,β -insaturés. Il peut aussi déplacer certains groupes partants comme les groupes alcoxy, sulfone, acétate ou acétal (en présence d'acides de Lewis). Il peut également s'additionner sur des électrophiles moins communs comme les chlorures d'acyle, les anhydrides, les esters, les lactones,²⁶⁶ les orthoformiates (comme précurseurs de cétones ou d'aldéhydes), mais aussi sur les oxyranes, les aziridines, les aminaux, les nitrones. Enfin, l'addition sur des imines, appelée réaction de Gilman-Speeter, permet de former efficacement des β -aminocarbonyles comme les β -lactames ou les β -aminoesters. Les réactifs de Reformatsky peuvent réagir sur les accepteurs de Michael mais la régiosélectivité de l'addition sur ces carbonyles α,β -insaturés n'est pas toujours prédictible.

²⁶² (a) Tanaka, K.; Toda, F. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1025. (b) Li, C. J. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2023.

²⁶³ (a) Ross, N. A.; Bartsch, R. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 360. (b) Coe, P. L.; Löhr, M.; Rochin, C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2803.

²⁶⁴ Cozzi, P. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2568.

²⁶⁵ Pyun, D. K.; Jeong, W. J.; Jung, H. J.; Kim, J. H.; Lee, J. S.; Lee, C.H.; Kim, B. J. *Synlett* **2001**, 1950.

²⁶⁶ Quirion, J.-C.; Castelot-Deliencourt-Godefroy, G. **WO2006059227**.

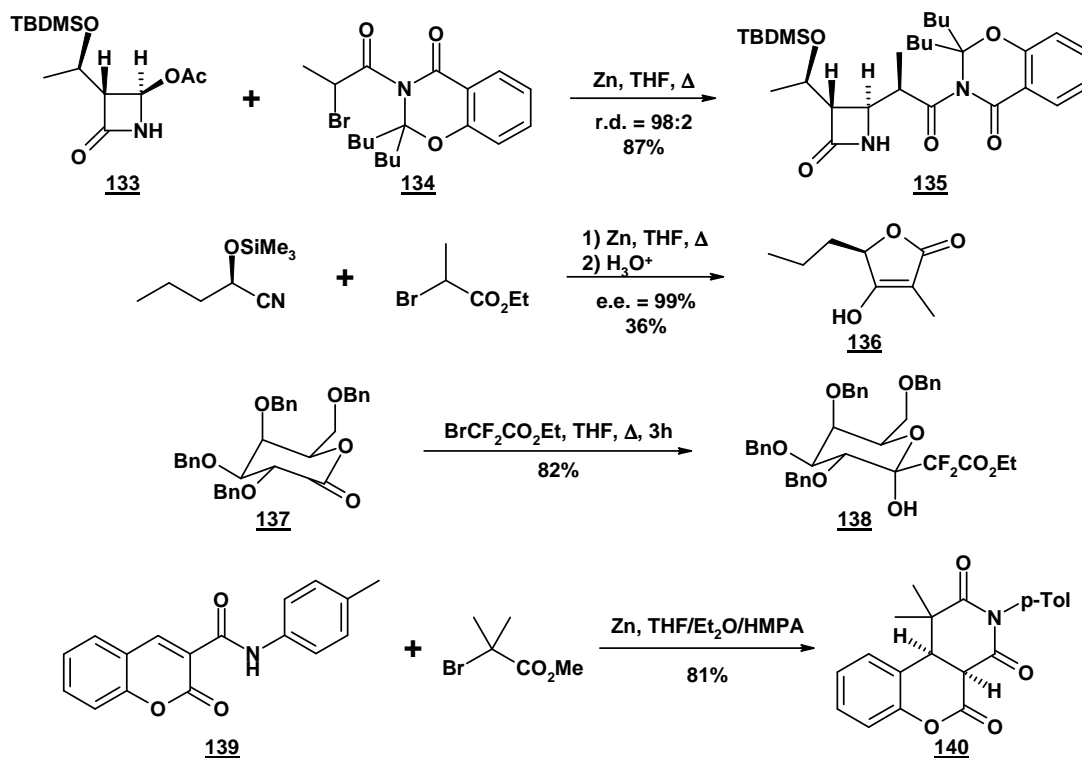


Schéma 39 : Addition d'organozinciques sur un acétate, un nitrile, une lactone et un accepteur de Michael

La diastéréosélectivité de la condensation peut être gérée par l'électrophile mais, compte tenu de la très grande variété d'électrophiles susceptibles de réagir avec les réactifs de Reformatsky, il existe de nombreuses solutions. Généralement le centre chiral est proche du site d'addition, souvent en α du carbonyle ou de son analogue.²⁶⁷ On peut aussi introduire l'inducteur chiral, attaché sous forme d'ester ou d'amide, qui sera éliminé lors de la substitution.

D- Aspects stéréochimiques

Comme nous l'avons présenté précédemment, la diastéréosélectivité de l'addition peut être induite par le substrat (carbonyle chiral) ou l'organozincique (α -haloester chiral). Le métal ou le sel métallique employé joue un rôle important dans la stéréosélectivité de la formation de la liaison C-C, notamment par ses capacités à former un état de transition chélaté. Une autre approche consiste à recourir à un ligand chiral qui coordine le réactif de Reformatsky préalablement à sa réaction avec le carbonyle. Il est possible d'améliorer l'énantiosélectivité de l'addition entre substrats chiraux et même de la générer pour des substrats achiraux. Ces ligands consistent en des diols ou des aminoalcools.²⁶⁸

Quelques exemples de diamines chirales comme ligands sont décrits, notamment la (-)-spartéine utilisée en quantité stœchiométrique ne donne que des rendements et des excès moyens, qui restent extrêmement substrat-dépendants. Les diols chiraux (tartrates,²⁶⁹ binaphtol, carbinols¹⁶⁰ ou dérivés de

²⁶⁷ Andrés, J. M.; Pedrosa, R.; Pérez, A.; Pérez-Encabo, A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8521.

²⁶⁸ Ribeiro, C. M. R.; de Farias, F. M. C. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, **2006**, *3*, 1.

²⁶⁹ Ukaji, Y.; Yoshida, Y.; Inomata, K. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 733.

carbohydrates mono- et dihydroxylés²⁷⁰) ne donnent pas de meilleurs résultats. De nombreux aminoalcools ont été développés par plusieurs équipes mais selon le même concept. Il s'agit parfois de dérivés du prolinol (**111**),²⁷¹ d'aminoalcools trifluorométhylés^{184c} et principalement d'éphédrine ou de noréphédrine (**112**)²⁷². La présence d'un hydroxyle libre s'avère cruciale pour l'énantiosélectivité alors que l'amine doit être plutôt encombrée par une ou deux chaînes alkyles (généralement un groupe éthyle) même si la cinétique diminue. Les énantiosélectivités sont moyennes (e.e. = 45-75%) parfois bonnes sur certains substrats simples, avec des rendements acceptables. L'énantiosélectivité est meilleure sur les aldéhydes que sur les cétones. Andrés²⁷³ puis Uneyama^{184c} ont utilisé des bis-aminoalcools (**113**) dérivés de l'éphédrine mais ce système plus organisé ne donne pas de véritable amélioration. Enfin, des alcaloïdes du cinchona induisent de bonnes énantiosélectivités même sur certaines cétones.^{184a}

La réaction de Reformatsky permet une grande variabilité des substrats et des électrophiles. Elle est relativement douce, grâce aux diverses techniques d'activation et d'insertion oxydante du métal, compatible avec de nombreuses fonctionnalités, chimio- et stéréosélectives. Il est possible d'atteindre de très bonnes diastéréosélectivités inter- et intramoléculaires. Les versions énantiosélectives doivent encore être améliorées pour permettre une bonne induction sur des substrats plus variés.

VI) Conclusion

Les différents inhibiteurs de TAFIa que nous nous proposons de synthétiser sont accessibles par réaction de Reformatsky entre le bromodifluoroacétate d'éthyle, comme source du groupe *gem*-difluorométhylène, et une imine (ou un équivalent synthétique) convenablement fonctionnalisée pour introduire les groupements nécessaires à l'inhibition. En effet, la réaction de Gilman-Speeter est tolérante avec un grand nombre de groupes fonctionnels, offre de bons rendements et permet l'accès aux β -lactames et/ou aux β -aminoesters. De plus, une synthèse racémique ou diastéréosélective est envisageable sur le type de substrats que nous souhaitons employer. Des étapes de déprotection et d'aménagement fonctionnel seront ensuite nécessaires pour élaborer les structures attendues. Après purification et caractérisation, elles seront évaluées biologiquement sur des tests *in vitro* d'inhibition de la métallocarboxypeptidase activée TAFIa effectués à l'Institut de Recherches Servier.

²⁷⁰ Ribeiro, C. M. R. ; de S. Santos, E.; H. de O. Jardim, A. H.; Maia, M. P.; da Silva, F. C.; Moreira, A. P. D.; Ferreira, V. T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1703.

²⁷¹ Soai, K.; Kawase, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 781.

²⁷² (a) Johar, P. S.; Araki, S.; Butsugan, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 711. (b) Soai, K.; Oshio, A.; Saito, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 811. (c) Mi, A.; Wang, Z.; Chen, Z.; Jiang, Y.; Chan, A. S. C.; Yang, T.-K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2641.

²⁷³ (a) Andrés, J. M.; Martín, Y.; Pedrosa, R.; Encabo, A. P. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3787. (b) Andrés, J. M.; Pedrosa, R.; Pérez-Encabo, A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1217.

**Synthèse asymétrique
de β -aminoacides α,α -difluorés
et de 3,3-difluoroazétidin-2-ones**

- Optimisation de la synthèse
- Application à la synthèse d'inhibiteurs de TAFIa

Synthèse asymétrique de β -aminoacides α,α -difluorés et de 3,3-difluoroazétidin-2-ones

Application à la synthèse d'inhibiteurs de TAFIa

Nous avons présenté, dans les chapitres précédents, l'importance de l'enchaînement $-\text{CO}-\text{CF}_2-\text{C}^*-\text{NH}-$ dans diverses structures ayant présenté des propriétés biologiques ou pharmacologiques intéressantes ainsi que les méthodes proposées dans la littérature pour accéder à ce type de composés sous forme racémique ou non.

Les Laboratoires Servier développent un programme de recherche sur la synthèse de nouveaux inhibiteurs sélectifs du TAFIa. Dans le cadre d'une collaboration, nous nous proposons de valoriser la méthodologie préalablement développée dans notre laboratoire : l'introduction d'un synthon *gem*-difluoré fonctionnalisable pour la synthèse de β -aminoacides ou de β -lactames. Le groupe $-\text{CF}_2\text{C}(=\text{O})-$ du β -lactame peut jouer le rôle de prodrogue. Dans le cas du β -aminoacide, le groupe $-\text{CF}_2\text{CO}_2\text{H}$ pourrait permettre la chélation de l'ion métallique ou servir de fonction acide pour la formation de ponts salins avec les résidus arginines.

Cette méthodologie devra nous permettre l'introduction des fonctions nécessaires à la reconnaissance spécifique du substrat par l'enzyme : une fonction acide, une fonction basique et une fonction chélatante du zinc. L'objectif de ce travail est alors la synthèse des composés suivants :

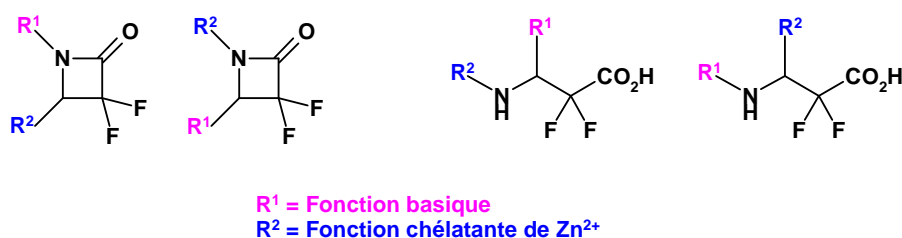


Schéma 40 : Nouvelles cibles comme inhibiteurs de TAFIa

Nous utiliserons une structure « plateforme » (scaffold) qui permettra de moduler le substituant sur l'azote et autorisera une synthèse qui divergera le plus tardivement possible pour fournir les β -aminoacides et les β -lactames déprotégés. Ce scaffold sera une 3,3-difluoroazétidin-2-one, obtenue sous forme racémique ou énanti enrichie. Nous présenterons alors nos travaux qui ont permis la synthèse de β -aminoacides- α,α -difluorés et de 3,3-difluoroazétidin-2-ones sous forme racémique ou optiquement pure^{236, 274}.

²⁷⁴ Boyer, N.; Gloanec, P.; de Nanteuil, G.; Jubault, P.; Quirion, J.-C. *Tetrahedron* **accepté**.

I) Synthèse asymétrique de β -aminoesters α,α -difluorés et de 3,3-difluoroazétidin-2-ones

Comme nous l'avons exposé dans l'introduction, les méthodes de synthèse de β -lactames sont variées et ont été largement développées en série racémique, diastéréosélective ou énantiosélective. Dans le cas des composés *gem*-difluorés, des méthodologies spécifiques ont été adoptées. Peu ont l'avantage d'être courtes, efficaces et stéréosélectives. La méthode développée par notre laboratoire semble la plus adéquate. Il serait aussi possible d'utiliser ces β -aminoesters α,α -difluorés et de les cycliser ultérieurement. Ils sont aussi accessibles par condensation du réactif de Reformatsky du bromodifluoroacétate d'éthyle sur une imine ou un analogue.

Nous envisagerons ces différentes possibilités, en cherchant à modifier le substituant en β du lactame. En effet, il est nécessaire d'introduire une fonction basique sur cette partie du scaffold. Nous présenterons les voies synthétiques les plus adéquates.

A- Utilisation du (*R*)-phénylglycinol comme source d'azote et de chiralité

Compte tenu des résultats obtenus par Kobayashi sur les imines²³³ et puisque les haloesters chiraux ne donnent que de faibles inductions, nous avons choisi de faire porter l'auxiliaire chiral sur l'atome d'azote. En effet, la synthèse asymétrique d'amines par addition d'organométalliques sur des doubles liaisons C=N a été largement étudiée (Schéma 41).²⁰⁷ En particulier, lorsque des aminoalcools ou des β -alcoxyamines sont utilisés comme copule chirale, l'induction asymétrique est souvent plus accentuée.

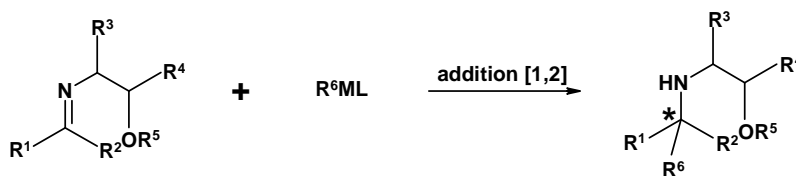


Schéma 41 : Synthèse asymétrique d'amines par addition nucléophile sur une imine

1) Choix de l'inducteur

L'addition nucléophile 1,2 sur des imines est un moyen efficace pour synthétiser soit des β -aminoacides par addition d'énolates, soit des α -aminoacides par addition d'équivalents d'ions acyles. Néanmoins certains paramètres peuvent perturber ou compromettre l'addition. Plus particulièrement, les propriétés stériques et électroniques du substituant de l'azote jouent un rôle critique. En effet, un

substituant sur l'azote de l'imine est nécessaire pour éviter l'oligomérisation de l'imine, bien que certaines imines *N*-substituées soient peu stables et difficiles à manipuler. Il est alors important de moduler les propriétés électroniques du substituant pour obtenir des composés plus stables et pour activer les imines vis-à-vis de l'addition nucléophile par rapport à l' α -déprotonation.

Les 1,3-oxazolidines chirales, obtenues par condensation d'un aldéhyde et d'un aminoalcool, sont efficaces dans de nombreux cas avec divers réactifs organométalliques durs ou mous.

Dans le cas où l' aminoalcool utilisé est une amine primaire (par exemple le (*R*)-phénylglycinol **141**), on obtient après condensation le mélange thermodynamique²⁷⁵ (rapport 83%:17%, mesure effectuée dans CDCl₃ par RMN du proton) en faveur de l'imine **142a** (uniquement sous forme d'isomère *anti*) par rapport aux deux diastéréomères de l'oxazolidine **143**. Cet équilibre est substrat-²⁷⁶ et solvo-dépendant¹⁸³. Les additions de différents organométalliques (Li, Mg, Sn, Ce) sur ces composés ont été réalisées en particulier par Takahashi²⁷⁷ et Pridgen²⁷⁸ avec de bonnes stéréosélectivités.

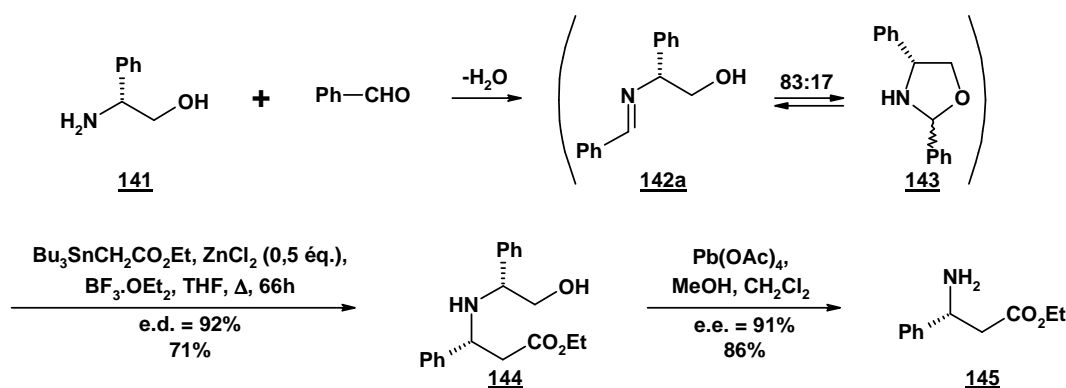


Schéma 42 : Utilisation du (*R*)-phénylglycinol

La synthèse de β -aminoesters, grâce à cette méthode, a aussi été envisagée par Pridgen²⁷⁸. L'addition du tributylstannylacétate d'éthyle sur les imines chirales **142a** conduit aux composés désirés **144**. Les excès diastéréomériques sont élevés et ceci malgré une température élevée (60°C). L'addition d'acides de Lewis comme ZnCl₂ et BF₃.OEt₂ est nécessaire à l'augmentation du rendement.

Pridgen et coll. proposent un modèle d'induction asymétrique (Figure 30) pour expliquer la création du nouveau centre chiral. Ils postulent que l'ion métallique est en interaction avec l'oxygène de l'alcoolate et le doublet électronique de l'azote. Cela bloque donc la structure dans un plan. La stéréochimie majoritaire de l'imine étant de forme *E*, la face du dessous *Si* est ici encombrée par le groupe phényle. L'attaque nucléophile s'effectue donc préférentiellement par la face du dessus.

²⁷⁵ Eleved, M. B.; Hogeven, H.; Schudde, E. P. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3635.

²⁷⁶ Miao, C. K.; Sorcek, R.; Jones, P.-J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2259.

²⁷⁷ (a) Takahashi, H.; Chida, Y.; Yoshii, T.; Suzuki, T.; Yanaura, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 12071. (b) Higashiyama, K.; Inoue, H.; Takahashi, H. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 235. (c) Higashiyama, K.; Fujikura, H.; Takahashi, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 722.

²⁷⁸ (a) Wu, M.-J.; Pridgen, L. N. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1340. (b) Mokhallati, M. K.; Wu, M. J.; Pridgen, L. N. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 47.

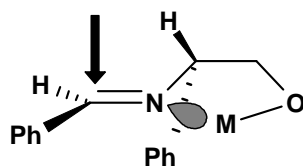
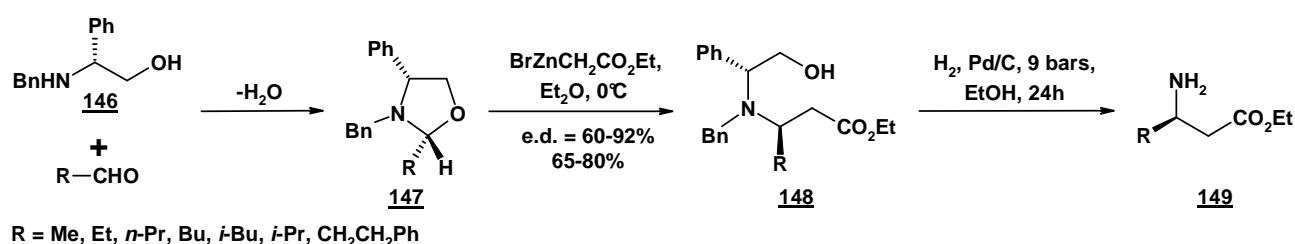


Figure 30 : Etat de transition possible

Par contre, si on utilise une amine secondaire **146**, on obtient exclusivement la formation de l'oxazolidine **147** avec création d'un nouveau centre asymétrique en α de l'azote. Cette réaction est aussi sous contrôle thermodynamique²⁷⁹ et la stéréosélectivité obtenue est très bonne, avec deux centres de configuration R et un e.d. supérieur à 95%.

Schéma 43 : Utilisation du (*R*)-*N*-benzylphénylgycol

Pédrosa et coll.²⁸⁰ ont utilisé cette stratégie pour la synthèse de β -aminoesters. En prenant comme copule chirale le (*R*)-*N*-benzylphénylgycol, ils synthétisent diverses 1,3-oxazolidines chirales **147**. Après une réaction de type Reformatsky avec le bromoacétate d'éthyle, les β -aminoesters **148** sont obtenus avec de bons rendements et une bonne stéréosélectivité. En fait, la stéréochimie observée s'explique très bien par un mécanisme de type S_N2. Une simple hydrogénation permet de déprotéger l'azote et d'effectuer la coupure de la copule chirale. Cette voie est particulièrement intéressante pour notre travail.

On voit donc nettement à travers ces exemples que les imines chirales sont d'excellents candidats pour l'addition stéréosélective sur une double liaison C=N. La déprotection peut être effectuée avec le tétraacétate de plomb²⁸¹ ou par hydrogénation dans le cas où la copule chirale est le (*R*)-phénylgycol. En comparant ces deux méthodes (Schémas 42 et 43), on s'aperçoit qu'elles sont, d'une certaine manière, complémentaires. En effet, en utilisant le (*R*)-phénylgycol, Pridgen obtient les aminoesters **145** avec de bons excès énantiomériques et Pédrosa, quant à lui, en utilisant le (*R*)-*N*-benzylphénylgycol, obtient la configuration opposée pour **149** avec des excès équivalents.

²⁷⁹ Agami, C.; Pizk, T. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 537.

²⁸⁰ Andrés, C.; Gonzalez, A.; Pédrosa, R.; Pérez-Encabo, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2895.

²⁸¹ (a) Yamauchi, T.; Higashiyama, K.; Kubo, H.; Ohmiya, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3003. (b) Vilaivan, T.; Winotapan, C.; Banphavichit, V.; Shinada, T.; Ohfuné, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3464.

Gosselin a évalué d'autres β -aminoalcools en remplaçant le phényle par des groupes plus ou moins stériquement encombrants.²⁸² Les meilleurs résultats sont obtenus avec les groupes phényle ou *iso*-propyle. De même, Brigaud a employé différents aminoalcools chiraux (phénylglycinol-*O*-silylé ou *O*-méthylé, éphédrine, noréphédrine) et amines (α -méthylbenzylamine) mais obtient les meilleurs résultats avec le phénylglycinol.²⁸³ L' α -méthylbenzylamine a aussi été employée avec un certain succès pour l'addition de cuivreux, de cuprates, de lithiens ou d'énolates.²⁸⁴ Kobayashi a utilisé cette amine chirale avec le réactif de Reformatsky de **153** pour former la 3,3-difluoroazétidin-2-one **154**, avec un excès faible.²³³

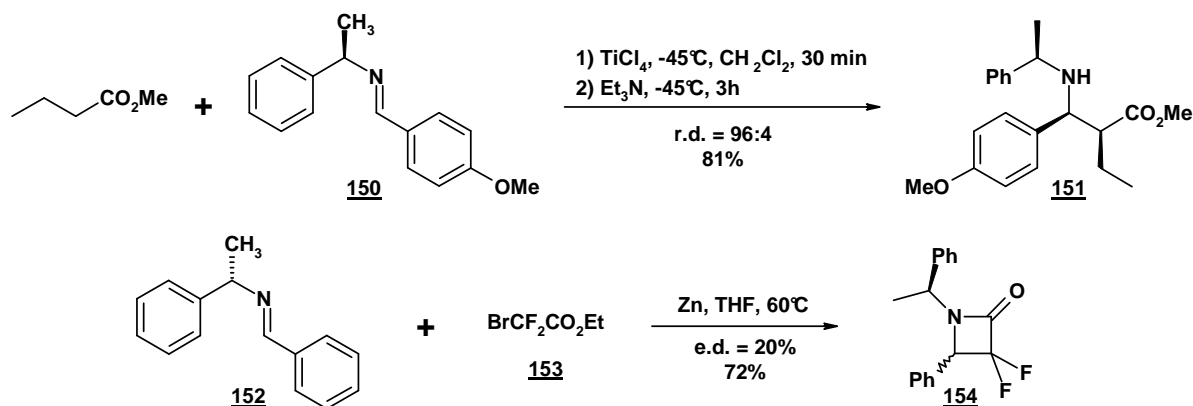


Schéma 44 : Utilisation de l' α -méthylbenzylamine comme inducteur chiral

Une dernière approche intéressante est l'emploi de sulfinimines énantiopures (Schéma 45) telles que la *p*-toluènesulfinyl imine de Davis²⁸⁵ ou la *N*-*tert*-butanesulfinyl imine d'Ellman²⁸⁶. Les imines énantiopures se préparent en quelques étapes, donnent des additions hautement distéréosélectives et leur déprotection est assez aisée. Toutefois, ces composés coûtent assez chers et ne peuvent être récupérés en fin de réaction.

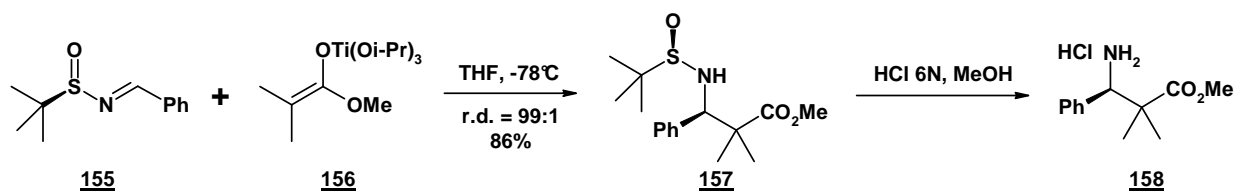


Schéma 45 : Utilisation des sulfinimines

Compte tenu de l'état de l'art, nous avons décidé d'utiliser le (*R*)-phénylglycinol et ses analogues comme source d'azote et de chiralité pour l'addition du réactif de Reformatsky du bromodifluoroacétate d'éthyle **153**. Ces composés aisément disponibles conduisent aux adduits avec de bons rendements et de bonnes diastéréosélectivités et peuvent être efficacement clivés.

²⁸² Gosselin, F.; Roy, A.; O'Shea, P. D.; Chen, C.; Volante, R. P. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 641.

²⁸³ Huguenot, F.; Brigaud, T. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7075.

²⁸⁴ (a) Alvaro, G.; Savoia, D.; Valentinetti, M. R. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12571. (b) Periasamy, M.; Suresh, S.; Ganesan, S. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1323.

²⁸⁵ Davis, F. A.; Szemczyk, J. M.; Reddy, R. E. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2222.

²⁸⁶ Ellman, J. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 984.

2) Travaux préliminaires

La thèse de Stéphane Marcotte a porté pour partie sur la synthèse de 3,3-difluoroazétidin-2-ones et de β -aminoesters *gem*-difluorés en utilisant du (*R*)-phénylglycinol et du (*R*)-2-amino-1-butanol.²³⁶ La méthodologie développée au laboratoire permet l'accès à divers β -lactames racémiques ou énantiopurs portant en C3 des substituants de type aromatique ou alkyle.

a) Addition du zincique du bromodifluoroacétate d'éthyle sur les imines chirales

Les imines ont été synthétisées par condensation d'une amine ou d'un aminoalcool sur un aldéhyde en présence de sulfate de magnésium anhydre.

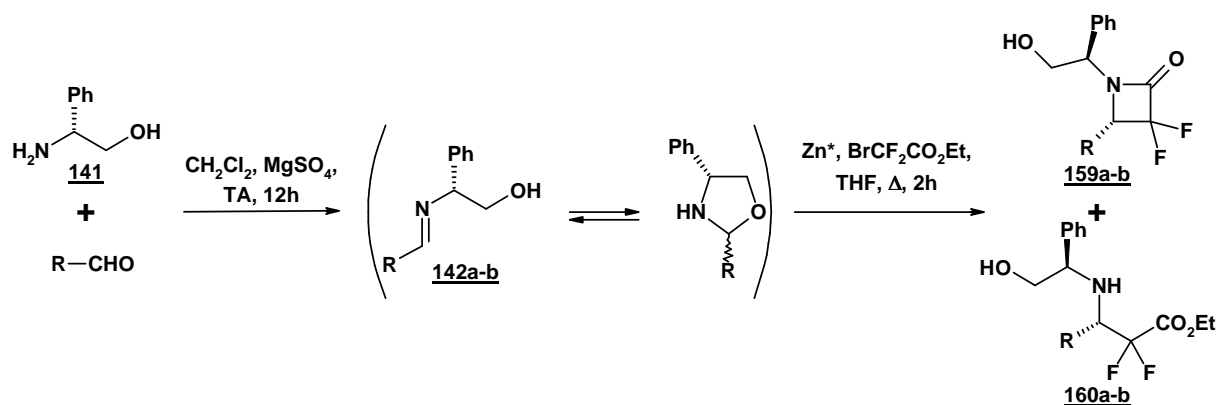


Schéma 46 : condensation entre amines et aldéhydes

Les rendements sont donnés dans le tableau suivant. Dans le cas du (*R*)-phénylglycinol, on observe la formation d'un mélange 1,3-oxazolidine/imine en faveur de cette dernière. L'oxazolidine existe sous la forme de deux diastéréomères en proportions sensiblement analogues.

N°	Imine	Oxazolidine / imine	Rdt (%)	N°	β -lactame	Rdt (%)	e.d. (%)
<u>142a</u>		25/75 ^a	94	<u>159a</u>		72	>99 ^b
<u>142b</u>		11/89 ^a	99	<u>159b</u>		71	>98 ^c

^a rapport déterminé par RMN ¹H dans CDCl₃, ^b déterminé par HPLC couplée masse, ^c déterminé par RMN ¹⁹F sur le brut réactionnel.

Tableau 10 : Synthèse des imines 142a-b et des β -lactames 159a-b

Le nombre d'équivalents de bromodifluoroacétate d'éthyle a été optimisé. En fait, l'utilisation de 3,5 éq. de $\text{BrCF}_2\text{CO}_2\text{Et}$ permet d'obtenir un rendement correct. Il apparaît clairement qu'un équivalent de bromodifluoroacétate d'éthyle est insuffisant puisqu'il faut un équivalent pour effectuer la déprotonation de l'alcool. Ensuite, une augmentation du nombre d'équivalent de bromodifluoroacétate d'éthyle n'améliore pas vraiment les résultats. Nous avons donc effectué les réactions dans les conditions suivantes : 3,5 éq. de $\text{BrCF}_2\text{CO}_2\text{Et}$, 5 éq. de zinc au reflux du THF anhydre pendant 2 heures. Quelques résultats obtenus sont rassemblés dans le Tableau 10.

Il est tout d'abord à noter que seul le β -lactame est obtenu, que l'attaque s'effectue bien sur diverses imines synthétisées et que les rendements sont meilleurs à partir des imines aromatiques (de l'ordre de 65%). Par contre, les rendements sont nettement plus faibles en partant des imines éthyléniques et aliphatiques. La diastéréosélectivité est excellente quelque soit la nature des imines (e.d. = 85 à 99%). Cette forte stéréosélectivité, même à une température assez élevée, est conforme aux résultats de la littérature précédemment décrits. Elle peut s'expliquer par un intermédiaire chélaté. Ainsi nous avons postulé l'état de transition de type Zimmerman-Traxler suivant lors de l'addition du zincique (conformément à la littérature^{278, 281b}).

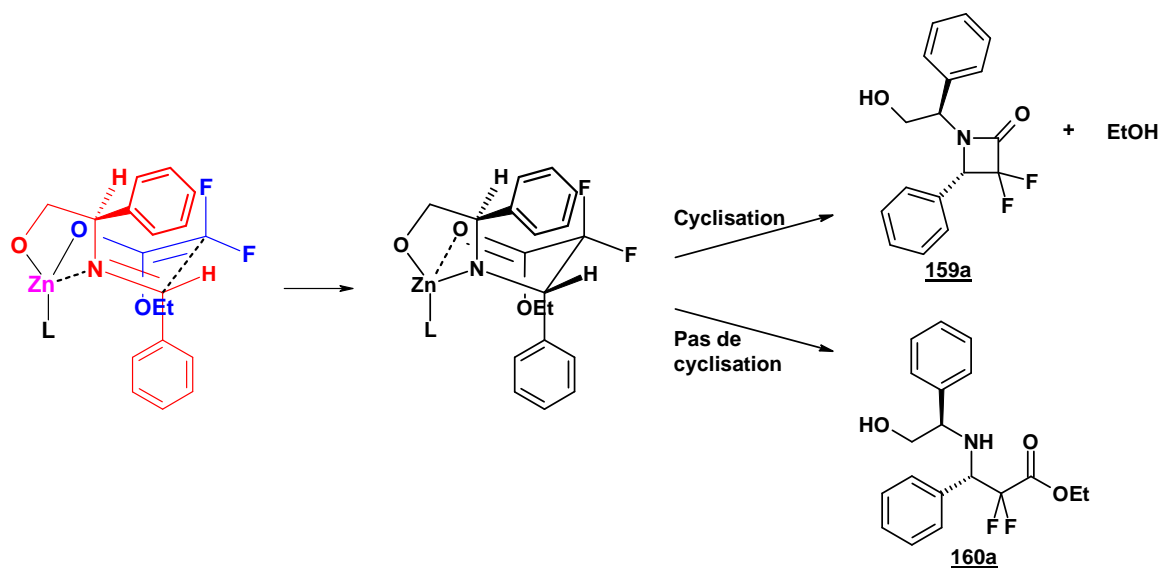


Schéma 47 : Modèle d'induction asymétrique postulé

Le mécanisme de l'addition a été largement étudié et débattu.^{202a} Evans propose un modèle d'état de transition (Schéma 47) pour la condensation imine-ester.²⁸⁷ Il décrit l'addition d'un (*E*)-énolate sur une (*E*)-imine *via* un état de transition de conformation chaise (modèle de Zimmerman-Traxler).

²⁸⁷ Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Taber, T. R. "Topics in Stereochemistry"; Allinger, N. L., Eliel, E. L., Wilen, S. H., Eds.; Academic Press: New York, 1982, 13, 1-115.

On suppose que le zinc de l'alcoolate est chélaté par le doublet non-liant de l'azote, ce qui bloque la structure dans un système cyclique rigide à 5 chaînons. La face *Si* (face avant) étant stériquement encombrée par le groupe phényle, l'attaque s'effectue par la face *Ré*. De ce fait, nous avons proposé cette configuration sur l'ensemble des β -lactames et β -aminoesters synthétisés. Cette hypothèse sera confirmée par la suite. Toutefois, ce modèle ne tient pas compte de l'état d'agrégation de l'énolate.

L'avantage de cette méthodologie est qu'elle permet l'accès à l'autre configuration à condition d'utiliser l'antipode optique du phénylglycinol. Il nous reste aussi à effectuer la coupure de l'auxiliaire chiral pour conduire aux β -lactames et β -aminoacides souhaités.

b) Coupure de la copule chirale

(i) Accès au β -aminoacide

Lorsque la copule chirale utilisée est le (*R*)-phénylglycinol, la coupure peut être facilement effectuée. Ainsi, le β -lactame **159a** est traité par de l'acide chlorhydrique 6N au reflux, conduisant alors à l'ouverture du cycle avec un rendement de 71%. Une ouverture est aussi possible par traitement avec une solution aqueuse de soude. L'auxiliaire chiral peut alors facilement être éliminé par hydrogénolyse en présence de Pd/C pour conduire au β -aminoacide α,α -difluoré **162** optiquement actif avec un rendement de 90%.²⁷⁷ Une alternative à l'hydrogénolyse est la *N*-désalkylation oxydante par le tétraacétate de plomb^{281b} (ou $\text{Pb}(\text{OAc})_2$ ou $\text{Pb}(\text{OH})_2$) dans un solvant organique inerte selon la méthode de Kunz²⁸⁸ ou par NaIO_4 (ou H_5IO_6)²⁸⁹.

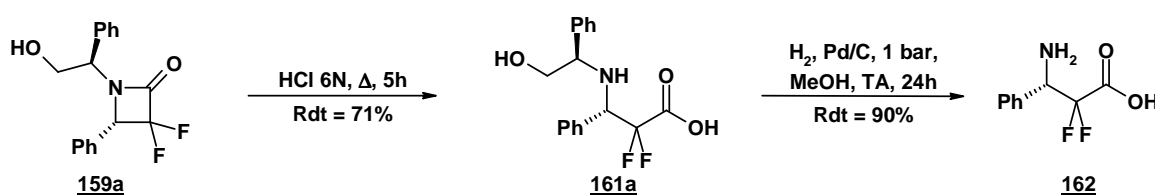


Schéma 48 : ouverture acide et hydrogénolyse du β -lactame **159a**

Une recristallisation de l'acide **161a** dans le méthanol a permis d'obtenir un spectre de diffraction RX pour confirmer la configuration (*S*) du centre asymétrique créé. Cela nous permet de justifier nos affirmations quant à la configuration des molécules obtenues. Nous n'avons pas réalisé une structure RX sur chaque produit mais nous pouvons postuler raisonnablement que la configuration (*S*) est obtenue de la même manière.

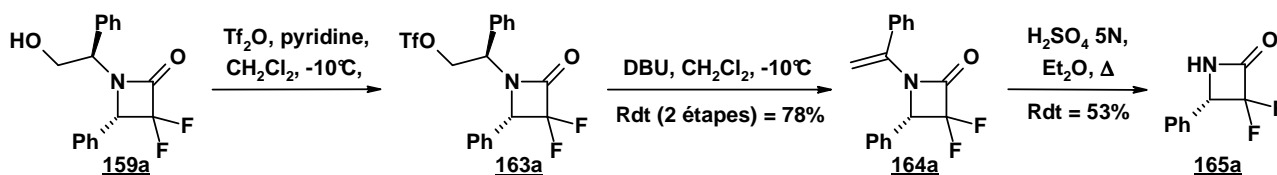
²⁸⁸ Wu, M.-J.; Pridgen, L. N. *Synlett* **1990**, 636.

²⁸⁹ Jakubec, P.; Berkes, D.; Siska, R.; Gardianova, M.; Povazanec, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1629.

(ii) Accès aux 3,3-difluoroazétidin-2-ones chirales

Notre objectif est de réaliser la coupure de la copule chirale directement sur le β -lactame. Les essais d'hydrogénation, même sous 10 bars, ne permettent pas la déprotection et provoquent une dégradation partielle. La réduction par des électrons solvatés, couramment employée pour la coupure du (*R*)-phénylglycinol sur des lactames²⁹⁰, conduit à la dégradation du produit (ouverture de cycle, défluoration).

Une autre méthode plus spécifique des aminoalcools a été étudiée par Villieras²⁹¹ et plus récemment par Couty²⁹². Nous avons choisi d'appliquer cette stratégie à nos substrats. La chloration du composé **159a** conduit à une dégradation. Nous avons alors préparé le triflate comme groupe partant. Pour cela, nous traitons l'alcool **159a** par l'anhydride triflique en présence de pyridine. La réaction avec le DBU conduit à l'énamide **164a** avec un rendement sur ces deux étapes de 78%. Comme l'ont montré Villieras puis Couty, ces énammides peuvent facilement être déprotégés par hydrolyse acide. Au reflux de l'éther en présence d'acide sulfurique 5N, **164a** conduit au β -lactame **165a** déprotégé.

Schéma 49 : Obtention de **165a** par hydrolyse acide

Cette voie permet donc la coupure de la copule chirale en trois étapes avec un rendement global de l'ordre de 40% pour obtenir la 3,3-difluoroazétidine-2-one **165a**. L'excès énantiomérique de **165a** (e.e. = 99%), déterminé par CPG chirale, est excellent ce qui montre que la procédure de clivage de la copule chirale n'est absolument pas racémisante. Nous confirmons ainsi indéniablement la pureté optique de nos composés.

(iii) Accès aux 3,3-difluoroazétidine-2-ones racémiques

En étudiant les protections utilisées sur les azétidine-2-ones, on s'aperçoit que les groupes PMP (*para*-méthoxyphényl) et PMB (*para*-méthoxybenzyl) sont fréquemment employés. Leur coupure s'effectue facilement par oxydation, généralement au CAN (parfois $K_2S_2O_8 + Na_2HPO_4$ ou $K_2Cr_2O_7$).²⁹³

Les résultats de Reformatsky et de déprotection avec le groupe PMP ont été décevants. Par contre, si on effectue la même réaction en utilisant le *p*-méthoxybenzyle comme groupe protecteur, seul

²⁹⁰ Julina, R.; Herzig, T.; Bernet, B.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 368.

²⁹¹ Nyzam, V.; Belaud, C.; Zammattio, F.; Villieras, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1835.

²⁹² Agami, C.; Couty, F.; Evano, G. *Tetrahedron Letters* **1999**, *40*, 3709.

²⁹³ (a) Santa, Z.; Nagy, J.; Nyitrai, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3111. (b) Takeda, Y.; Uoto, K.; Iwahana, M.; Jimbo, T.; Nagata, M.; Atsumi, R.; Ono, C.; Tanaka, N.; Terasawa, H.; Soga, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3209.

le produit cyclisé **167a** est isolé avec un bon rendement. La coupure oxydante, réalisée par ajout de CAN, conduit à la formation de la 3,3-difluoroazétidin-2-one racémique **168a**, avec un bon rendement de 83%.

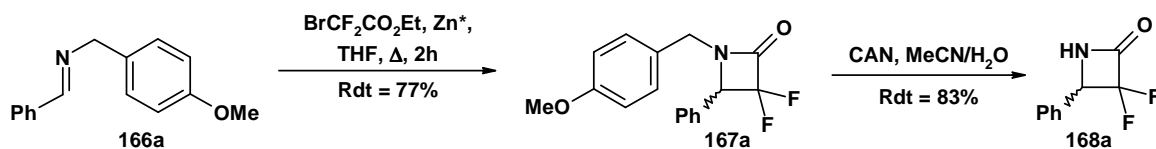


Schéma 50 : Réaction de Reformatsky sur des imines achirales

3) Diversification des aldéhydes

Après avoir développé des conditions de synthèse efficaces des β -lactames *gem*-difluorés avec divers substituants en β (phényl, hétérocycle, alkyl et alcényl) en version racémique et diastéréosélective, nous avons besoin d'introduire des substituants portant des fonctions basique ou chélatante, afin de développer les scaffolds bifonctionnalisés nécessaires pour l'accès aux produits désirés. Pour cela, il faut des aldéhydes portant la fonction basique ou chélatante protégée pour les condenser avec le (*R*)-phénylglycinol et les engager en réaction de Reformatsky.

a) Synthèse des aldéhydes

Le groupe 2-aminopyridine est une fonction basique particulièrement intéressante pour des interactions ioniques avec des résidus acides du site actif d'un enzyme (*i.e.* TAFIa). Il peut également être un chélatant bidentate de l'ion zinc Zn^{2+} .

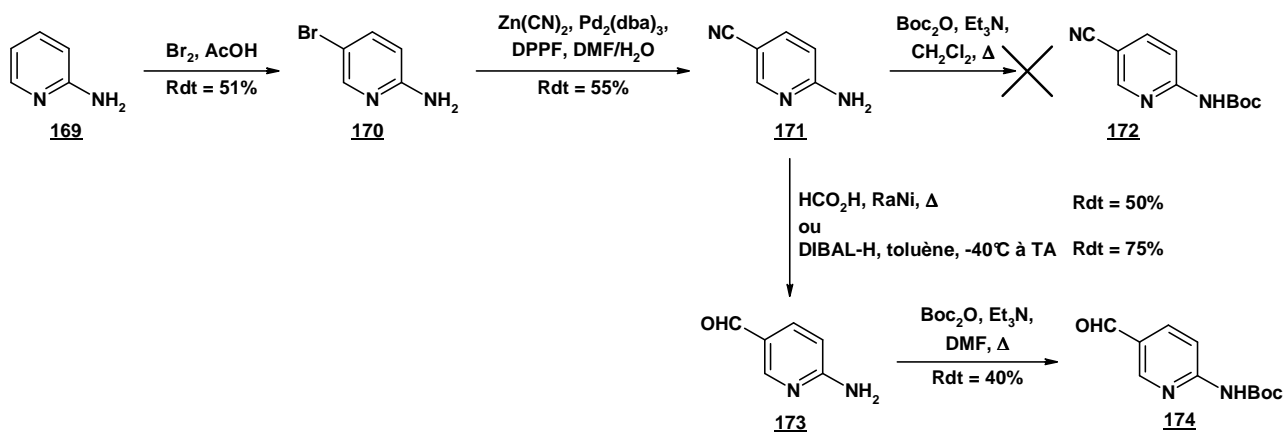


Schéma 51 : Synthèse du 6-aminopyridine-3-carbaldehyde **174**

La 2-aminopyridine est alors bromée en 5 par action du dibrome en milieu acide (Schéma 51).²⁹⁴ La cyanation du bromure d'aryle **170** est réalisée avec le cyanure de zinc par une catalyse au palladium.²⁹⁵ La protection de l'amine par un Boc est inefficace, certainement du fait de la faible nucléophilie de l'azote. Nous avons alors réduit le nitrile en aldéhyde soit par le Nickel de Raney® soit par le DIBAL-H, ce dernier donnant les meilleurs résultats.²⁹⁶ Aucune oligomérisation de l'aminoaldéhyde **173** n'a été observée, ce qui confirme la faible nucléophilie de l'amine. Elle peut toutefois être protégée sous forme Boc avec un rendement modeste de 40%.²⁹⁷

Les groupes 2-aminothiazole ou 2-aminothiophène peuvent avoir le rôle de groupe chélatant du zinc ou de fonctionnalité à caractère basique. Il est alors intéressant d'introduire ces groupes sur le β -lactame.

Le thiazole **179** est obtenu (Schéma 52) à partir du monobromomalonaldéhyde **176**²⁹⁸ qui réagit à chaud avec la thiourée pour former le thiazole fonctionnalisé **178** avec un rendement modeste de 53%. L'amine est protégée sous forme de Boc avec un rendement de 89%.²⁹⁹

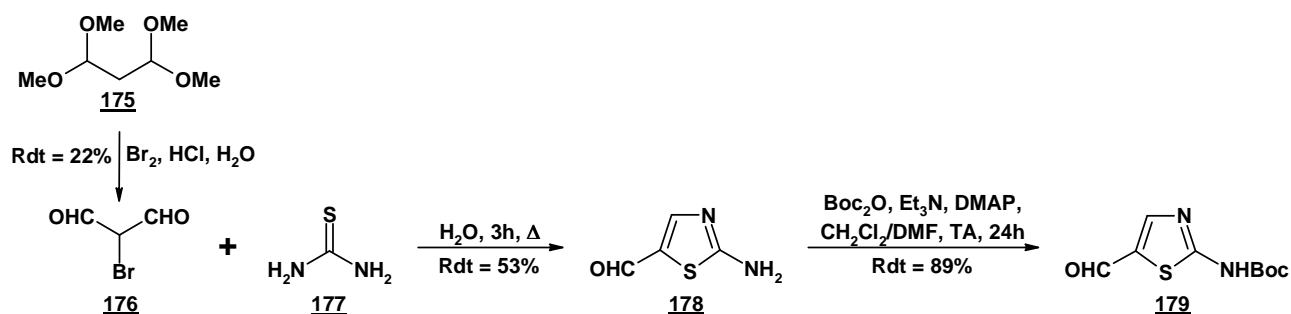


Schéma 52 : Synthèse du 2-aminothiazole-5-carbaldehyde **179**

Le 3-thiophène carboxaldéhyde **180**, protégé sous forme de thioacétal **181**, n'a pu être nitré (Schéma 53). L'utilisation d'un mélange HNO₃ fumant/TFA permet la nitration directe avec un rendement faible. La réduction du nitro **182** en amine par l'étain en milieu chlorhydrique conduit à la polymérisation du produit déprotégé. L'aldéhyde **182** pourra être engagé en réaction de Reformatsky puisqu'elle tolère a priori de nombreux groupes fonctionnels. La réduction du nitro pourra être envisagée dans des étapes ultérieures.

²⁹⁴ Fox, B. A.; Threlfall, T. L. *Organic Syntheses* **1973**, Coll. Vol. 5, 346.

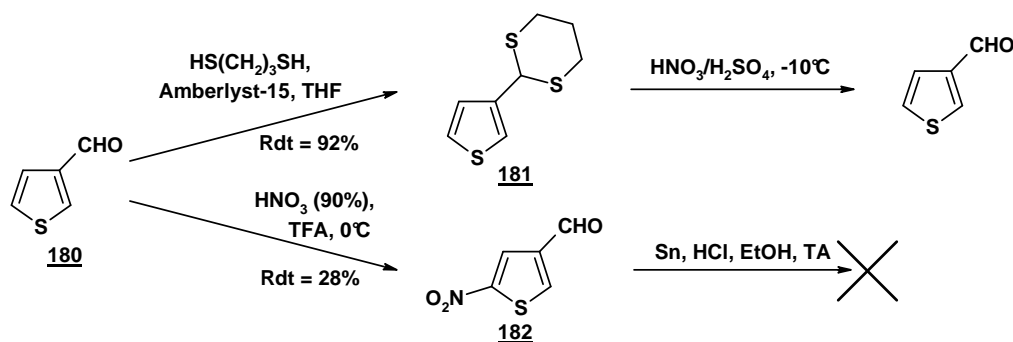
²⁹⁵ (a) Tschae, D. M.; Desmond, R.; King, A. O.; Fortin, M. C.; Pipik, B.; King, S.; Verhoeven, T. R. *Synth. Comm.* **1994**, *24*, 887. (b) Maligres, P. E.; Waters, M. S.; Fleitz, F.; Askin, D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8193.

²⁹⁶ (a) Piper, J. R.; McCaleb, G. S.; Montgomery, J. A.; Kisliuk, R. L.; Gaumont, Y.; Thorndike, J.; Sirotnak, F. M. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2164. (b) Kato, Y.; Niiyama, K.; Jona, H.; Okada, S.; Akao, A.; Hiraga, S.; Tsuchiya, Y.; Tomimoto, K.; Mase, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 1066.

²⁹⁷ Pitts, W. J.; Wityak, J.; Smallheer, J. M.; Tobin, A. E.; Jetter, J. W.; Buynitsky, J. S.; Harlow, P. P.; Solomon, K. A.; Corjay, M. H.; Mousa, S. A.; Wexler, R. R.; Jadhav, P. K. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 27.

²⁹⁸ Trofimenko, S. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3243.

²⁹⁹ Schiavi, B.; Ahond, A.; Al-Mourabit, A.; Poupat, D.; Chiaroni, D.; Gaspard, C.; Potier, P. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4201.

Schéma 53 : Nitration du thiophène **180**

Ces différents aldéhydes fonctionnalisés, ainsi que les pyridinecarboxaldéhydes (ou picolinaldéhydes), ont été condensés avec le (*R*)-phénylglycinol pour être ensuite engagés en réaction de Gilman-Speeter.

b) Réactions de Reformatsky

Les imines sont obtenues à partir d'un mélange équimolaire d'aldéhyde et d'aminoalcool, dans le toluène, par distillation par l'appareil de Dean-Stark. Les rendements de formation des aldimines sont donnés dans le tableau suivant. Dans le cas des aminoalcools, on observe la formation d'un mélange oxazolidine/imine en faveur de cette dernière, à l'exception de **183c**. La condensation de l'aldéhyde **174** ne conduit pas à l'imine **184a**.

N°	Imine	Oxazolidine / imine	Rdt (%)	N°	Imine	Oxazolidine / imine	Rdt (%)
183a		41/59 ^a	99	184a		n.d.	Dég.
183b		19/81 ^a	99	184b		0/100	99
183c		54/46 ^a	99	184c		28/72 ^a	99

^a rapport oxazolidine/imine déterminé par RMN ¹H dans CDCl₃. n.d. non déterminé. Dég. Dégradation

Tableau 11 : Synthèse des bases de Schiff **183a-c** et **184b-c**

Les mélanges thermodynamiques imine/oxazolidine sont engagés en réaction de Reformatsky selon le même protocole : activation du zinc, ajout du mélange BrCF₂CO₂Et/imine en solution dans le THF, reflux pendant 2 heures.

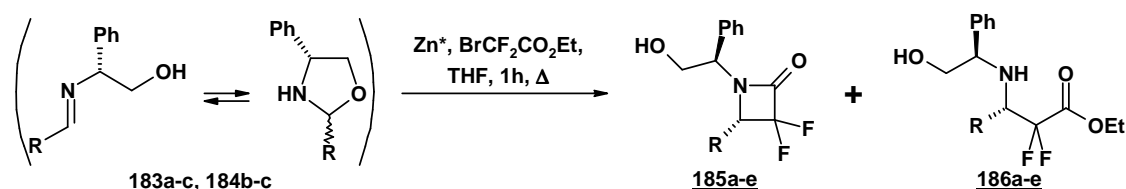


Schéma 54 : Réaction de Reformatsky sur des imines fonctionnalisées par un hétérocycle

Les résultats sont décevants puisque la réaction ne conduit qu'à des mélanges complexes de produits fluorés ou à la dégradation de l'imine. Ceci peut s'expliquer par le manque de stabilité ou de réactivité de certaines de ces imines ou par des conditions de réactions trop dures pour les substrats. Nous avons alors envisagé des conditions de génération du réactif de Reformatsky et de réaction plus douces, comme l'emploi de source de zinc alternative, l'utilisation de sels métalliques comme catalyseur.

c) Méthodes alternatives pour l'obtention de l'organozincique

(i) Bibliographie

Comme l'a décrit Honda^{261a}, il est possible de réaliser des réactions de type Reformatsky inter- et intramoléculaires en utilisant $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ et du diéthylzinc, dans des conditions plus douces.

En appliquant cette nouvelle méthode sur des imines, et en modulant les conditions expérimentales, il peut former sélectivement le β -aminoester **189** ou le β -lactame **188** avec de bons rendements.^{261b} Il a aussi voulu utiliser le phénylglycinol mais sans succès puisque l'hydroxyle semblait interférer avec l'addition nucléophile de l'énolate de rhodium. Il a alors utilisé le (*R*)-benzyloxyphénylglycinol pour obtenir un seul isomère du β -aminoester **191**.^{261d} Toutefois, il n'a pas pu former le β -lactame correspondant.

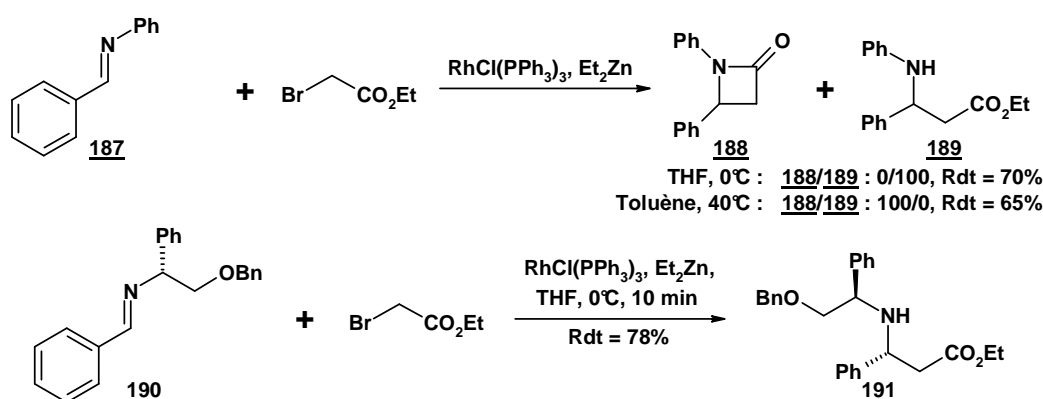


Schéma 55 : Méthodologie développée par Honda et coll.

Sur la base de l'étude mécanistique, réalisé par Heathcock, sur la formation d'énolate de zinc à partir de diéthylzinc, un mécanisme a été postulé (Figure 31).³⁰⁰ L'addition oxydante du Rh(I) sur le

³⁰⁰ (a) Conan, A.; Sibille, S. Périchon, J. J. *Org. Chem.* **1991**, *56*, 2018. (b) Hansen, M. M.; Barlett, P. A.; Heathcock, C. H. *Organometallics* **1987**, *6*, 2069.

bromoester initie la réaction. Après la formation d'un complexe de Rh(III), la transmétallation avec ZnEt_2 produit l'énolate de zinc, impliqué dans l'addition nucléophile sur l'imine, et un nouveau complexe de Rh(III). Ce complexe subit alors une élimination réductrice pour régénérer le catalyseur réactif Rh(I).

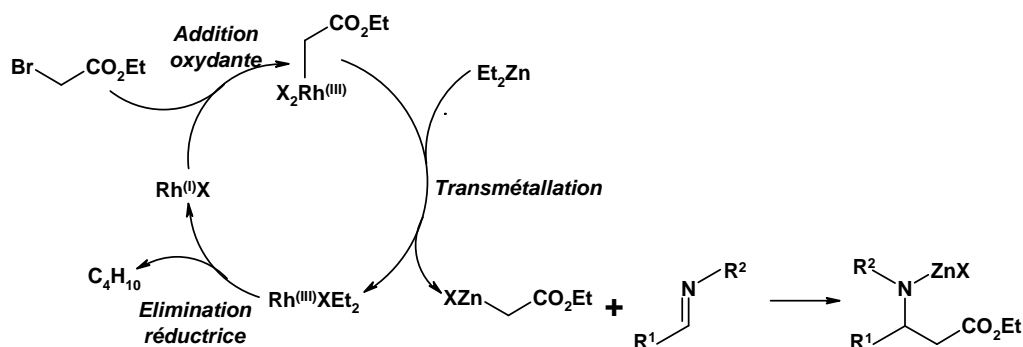


Figure 31 : Mécanisme proposé de la catalyse au Rhodium

Adrian obtient de meilleurs résultats (Schéma 56) en remplaçant le catalyseur de Wilkinson par $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$.³⁰¹ Il apparaît que la nature de la partie amine composant la base de Schiff peut avoir une influence sur la formation du β -lactame **194**, même s'il reste minoritaire.

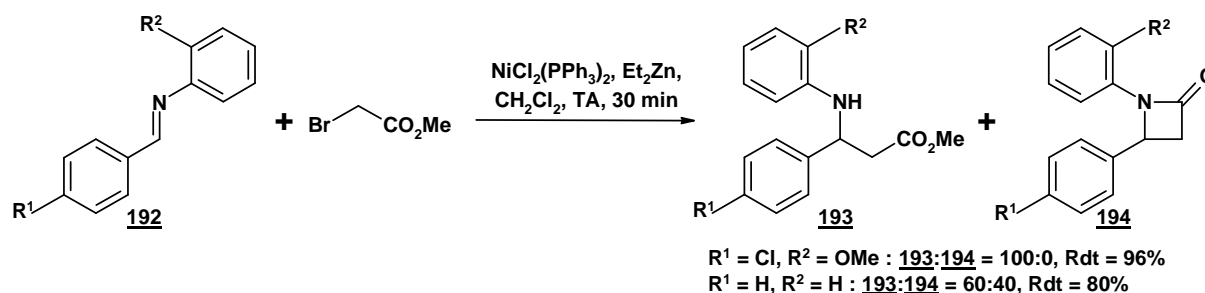
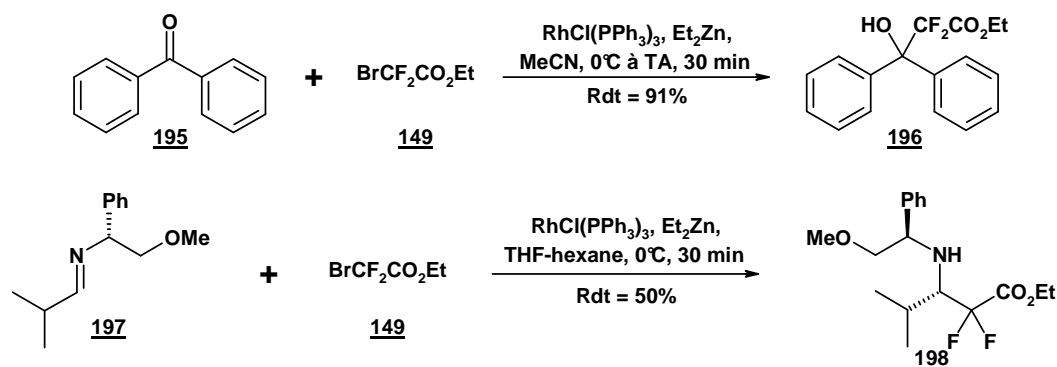


Schéma 56 : Utilisation de $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ comme catalyseur

Kumadaki^{261c} a aussi synthétisé des β -hydroxy- α,α -difluoroesters **196** par addition du $\text{BrCF}_2\text{CO}_2\text{Et}$ sur des aldéhydes et des cétones (Schéma 57), avec de très bons rendements, y compris pour les cétones. Fujii^{237b} a employé le catalyseur de Wilkinson pour l'addition du $\text{BrCF}_2\text{CO}_2\text{Et}$ **153** sur l'imine **197** du (*R*)-méthoxyphénylglycinol et de l'*isobutyraldéhyde*, pour obtenir avec un rendement modéré un seul diastéréomère du β -aminoester **198**. Nous pouvons remarquer que ces conditions ne sont pas favorables à la formation du β -lactame. L'utilisation du catalyseur de Wilkinson avec le diéthylzinc permet d'effectuer la réaction de Reformatsky dans des conditions beaucoup plus douces et apparaît comme une bonne alternative pour nos synthèses.

³⁰¹ Adrian Jr., J. C.; Snapper, M. L. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2143.

Schéma 57 : Utilisation du catalyseur de Wilkinson pour l'addition de $\text{BrCF}_2\text{CO}_2\text{Et}$

Une autre alternative intéressante est l'emploi de titanocène pour catalyser la réaction de Reformatsky avec du zinc métallique.^{249,302} Ding a montré que l'ajout d'une quantité catalytique permet de générer rapidement et facilement le réactif de Reformatsky à température ambiante. Lorsqu'il applique cette méthode sur des aldimines, il obtient majoritairement le β -lactame avec une assez bonne diastéréosélectivité.³⁰³

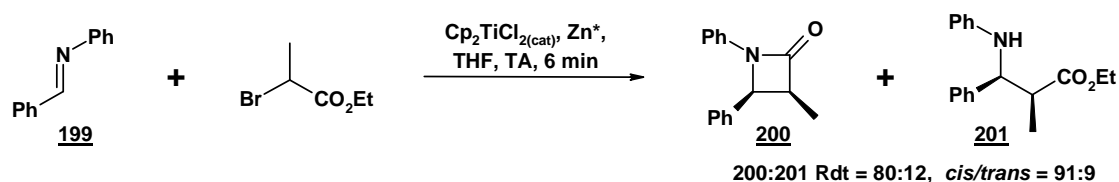
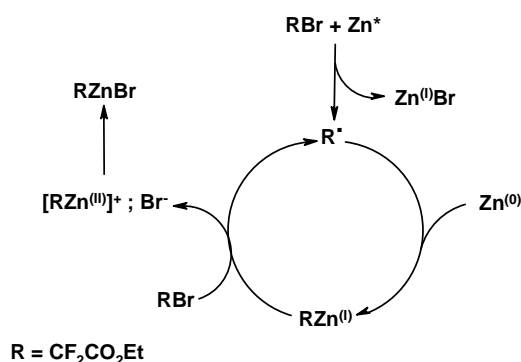
Schéma 58 : Synthèse de β -lactames par réaction de Reformatsky catalysée au titanocène

Figure 32 : Mécanisme radicalaire

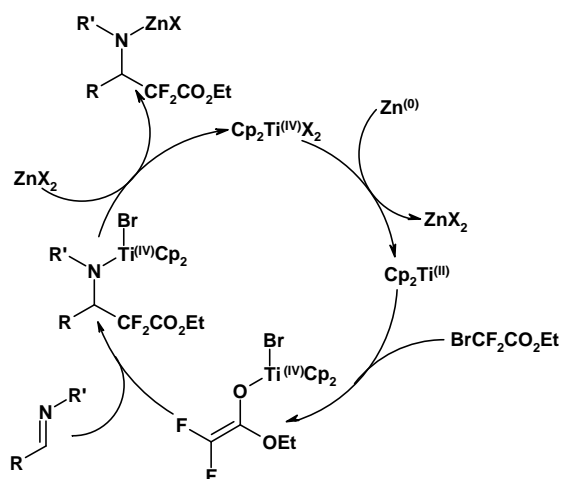


Figure 33 : Formation de l'énolate de titane

Ding et coll. suggèrent un mécanisme par transfert d'électrons (SET) pour la génération du réactif de Reformatsky (Figure 32), comparable à celui décrit par Chanon pour la formation de réactifs de Grignard.³⁰⁴ La propagation est initiée par la formation du radical R^\bullet . Il réagit avec le métal, selon un mécanisme réversible, pour former l'espèce RZn(I)^\bullet qui est une meilleure espèce réductrice vis-à-vis de

³⁰² (a) Ding, Y.; Zhao, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 941. (b) Ding, Y.; Zhao, Z.; Zhou, C. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2899.

³⁰³ Chen, L.; Zhao, G.; Ding, Y. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2611.

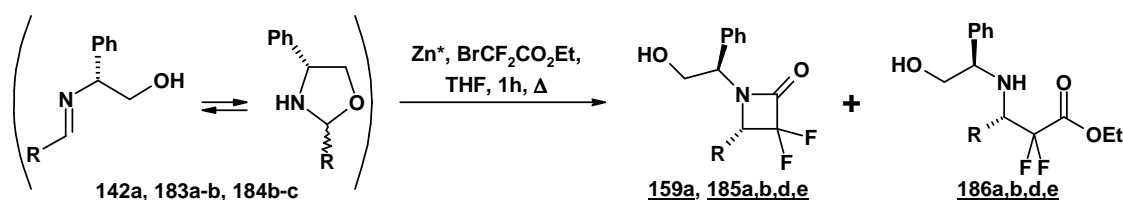
³⁰⁴ Pérez, E.; Négrel, J.-C.; Chanon, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12601.

RBr. On peut aussi supposer la formation d'un intermédiaire énolate de titane plus réactif (Figure 33). L'utilisation du titanocène permet de réaliser efficacement et proprement la réaction de Reformatsky sur des substrats peu réactifs dans des conditions douces.

Une dernière alternative serait la formation préalable du réactif de Réformatsky avant l'ajout de la base de Schiff.

(ii) Applications

Nous avons engagé les bases de Schiff avec les trois nouvelles méthodes exposées précédemment. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 12.



Entrée	Substrat	R	Méthode ^a	β -lactame (%) ^b	e.d. (%) ^b	β -amino ester (%) ^b	e.d. (%) ^b	Rdt (%) ^c
1	142a	Ph	A	100 ; 159a	> 98	0	-	56
2	142a	Ph	C	100 ; 159a	> 98	0	-	62
3	183a	4-pyridinyl	A	0	-	100 ; 186a	> 98	67
4	183a	4-pyridinyl	C	Dég. ^d	-	Dég. ^d	-	-
5	183a	4-pyridinyl	B	0	-	100 ; 186a	> 98	47
6	183b	3-pyridinyl	A	0	-	100 ; 186b	> 98	15
7	183b	3-pyridinyl	C	Dég. ^d	-	Dég. ^d	-	-
8	183b	3-pyridinyl	B	0	-	100 ; 186b	> 98	50
9	184b	Thiazoyl	B	Dég. ^d	-	Dég. ^d	-	-
10	184b	Thiazoyl	C	Dég. ^d	-	Dég. ^d	-	-
11	184c	NO ₂ -thiényl	A	Dég. ^d	-	Dég. ^d	-	-
12	184c	NO ₂ -thiényl	B	Dég. ^d	-	Dég. ^d	-	-
13	184c	NO ₂ -thiényl	C	Dég. ^d	-	Dég. ^d	-	-

^a A : Zn*. B : Titanocene Cp₂TiCl₂. C : Wilkinson [RhCl(PPh₃)₃]. ^b déterminé par RMN¹⁹F. ^c Rendements isolés. ^d Dég. : dégradation.

Tableau 12 : Résultats de la réaction de Reformatsky avec les conditions modifiées

Il est intéressant de noter que l'utilisation du catalyseur de Wilkinson sur l'imine **142a** (entrée 2) permet l'accès exclusivement au β -lactame **159a**, avec le même excès diastéréomérique, tout en améliorant le rendement.

Pour le cas des imines **183a** et **183b**, nous obtenons uniquement les β -aminoesters **186a** et **186b** avec une excellente diastéréosélectivité. La synthèse par catalyse au rhodium est inefficace sur ces substrats. La méthode par catalyse au titanocène donne par contre des résultats assez satisfaisants. La

formation préalable du zincique (procédure A) permet aussi la synthèse des β -aminoesters avec des rendements variables. Toutefois, nous n'observons pas la cyclisation intramoléculaire aboutissant aux β -lactames. Il apparaît que la nature du substituant R de l'aldimine joue un rôle sur la faisabilité de cette cyclisation.

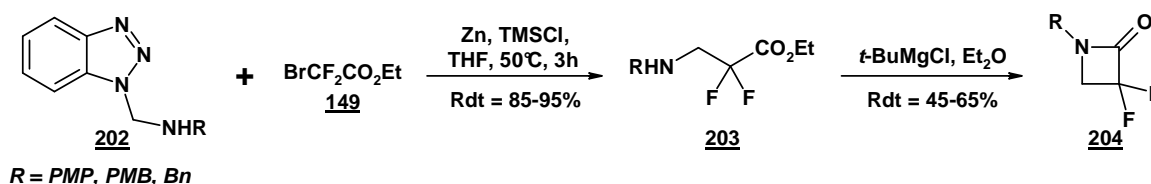
Dans le cas des aldimines **184b** et **184c**, aucune des procédures ne donne de résultats satisfaisants. Il est possible que les imines ne soient pas suffisamment stables ou réactives et que le groupement nitro de **184c** ne soit pas compatible avec les conditions de Reformatsky.

La synthèse des β -lactames de la pyridine **185a** et **185b** n'est pas possible directement. On peut également envisager la cyclisation intramoléculaire des β -aminoesters formés dans une étape ultérieure.

d) Essais de cyclisation des β -aminoesters

Il existe diverses méthodes de cyclisation N1-C2 de β -aminoesters : réactif de Mukaiyama (PPh_3 + 2,2'-bipyridine)³⁰⁵, iodure de 2-chloro-*N*-méthylpyridinium³⁰⁶, couple PPh_3 /sulfénamide²¹⁷, chlorure d'acide diphenylphosphinique, trifluoroacétate mercurique, base lithiée ou *N*-silylation suivie du traitement par un Grignard³⁰⁷.

Marchand-Brynaert a préparé des 3,3-difluoroazétidin-2-ones à partir d' α,α -difluoro- β -alanines *N*-substituées mais non substituées en β . Elles sont obtenues en deux étapes, sous forme racémique, selon la procédure développée par Katritzky.³⁰⁸ Les 1*H*-benzotriazolyl-1-méthylamines *N*-protégées **202** sont obtenues à partir de benzotriazole, de formaldéhyde et de l'amine correspondante. Ces composés, relativement stables, se comportent comme des sels d'iminiums masqués susceptibles d'être attaqués par des composés organométalliques.³⁰⁹ Seuls les β -aminoesters **203** sont obtenus avec d'excellents rendements. Leur conversion en β -lactames n'a pu être effectuée par les différents réactifs précédemment cités. Ils peuvent être cyclisés par traitement au chlorure de *tert*-butylmagnésium (2 éq.).



³⁰⁵ Kobayashi, S.; Iiomori, T.; Izawa, T.; Ohno, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2406.

³⁰⁶ Huang, H.; Iwasawa, N.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1984**, 1465.

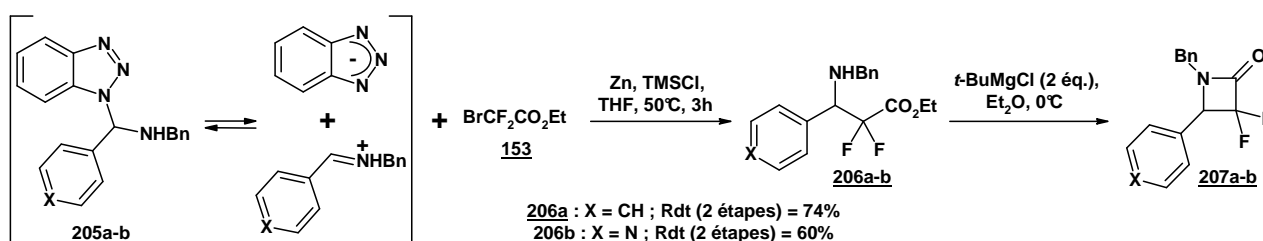
³⁰⁷ Ogilvie, W. W.; Yoakim, C.; Dô, F.; Haché, B.; Lagacé, L.; Naud, J.; O'Meara, J. A.; Déziel, R. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 1521.

³⁰⁸ (a) Katritzky, A. R.; Rachwal, S.; Rachwal, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 799. (b) Cheguillaume, A.; Lacroix, S.; Marchand-Brynaert, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2375.

³⁰⁹ Katritzky, A. R.; Nichols, D. A.; Qi, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7063.

Nous avons alors appliqué la même stratégie mais en utilisant le benzaldéhyde ou le 4-pyridinecarboxaldéhyde à la place du formaldéhyde, pour obtenir les β -aminoesters **206** avec de bons rendements. L'utilisation de 2 éq. de *tert*-BuMgCl sur **206a** conduit à la conversion totale en β -lactame **207a**. Par contre, dans le cas de la pyridine, nous n'observons qu'une faible conversion (10-20%) en **207b** et l'ajout de *tert*-BuMgCl provoque d'autant plus la dégradation.

Les essais de cyclisation de β -aminoesters modèles portant un motif pyridine ne sont pas concluants. Cet hétérocycle semble modifier la réactivité de l'amidure (de zinc ou de magnésium) d'où une difficulté à former le β -lactame. Il serait intéressant de mieux comprendre les paramètres qui peuvent influencer la réaction de Reformatsky (addition 1,2 nucléophile, diastéréosélectivité, rapport β -lactame/ β -aminoester).



Sch\u00e9ma 60 : Essais de cyclisation intramoléculaire en 2 \u00e9tapes

B- Optimisation de la formation de 3,3-difluoroaz\u00e9tidin-2-ones

1) Etat de l'art

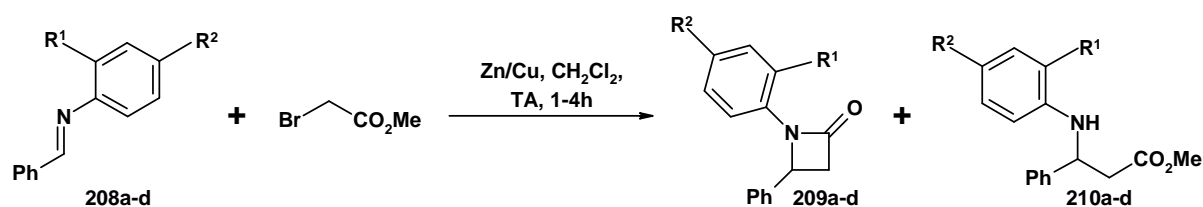
Quelques rares \u00e9tudes ont \u00e9t\u00e9 conduites sur les facteurs influen\u00e7ant la formation s\u00e9lective du β -lactame par r\u00e9action de Reformatsky. Dardoize a \u00e9tudi\u00e9 l'addition de bromoesters sur divers aryl- et alkylimines.³¹⁰ Une augmentation de la temp\u00e9rature ou du temps de r\u00e9action favorise la fermeture de cycle. Le fait d'ajouter des substituants \u00e9lectrodonneurs sur l' α -bromoester facilite la lactamisation. Par contre, la conjugaison avec l'imine ou l'azote de l'amidure d\u00e9favorise la lactamisation. Enfin, le groupe alcoxy de l'ester (encombrement st\u00e9rique) ne semble pas avoir de r\u00e9elle influence.

Adrian a \u00e9tudi\u00e9 l'influence des substituants des arylimines sur le ratio β -lactame/ β -aminoester.^{301, 311} Alors que les solvants \u00e9th\u00e9r\u00e9s sont les plus couramment employ\u00e9s pour la r\u00e9action de Gilman-Speeter, il effectue les r\u00e9actions de Reformatsky dans le dichlorom\u00e9thane. Les r\u00e9actions sont dans ce cas 4 \u00e0 10 fois plus rapides, ce qui est attribuable \u00e0 une moins bonne solvation de l'\u00e9nolate de zinc compar\u00e9e au THF (solvant base de Lewis).³¹² Il a d\u00e9montr\u00e9 l'influence directe de la nature du substituant du ph\u00e9nyle de la partie amine (Tableau 13).

³¹⁰ Dardoize, F.; Moreau, J.-L.; Gaudemar, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1972**, *10*, 3841.

³¹¹ Adrian Jr., J. C.; Barkin, J. L.; Hassib, L. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2457.

³¹² Dekker, J.; Boersma, J.; van der Kerk, G. J. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 553.

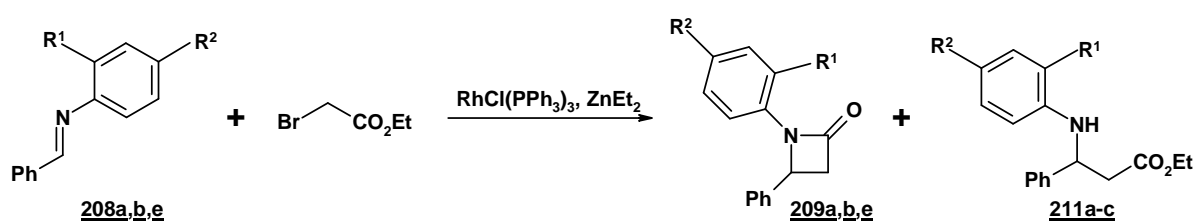


Entrée	Imine	R ¹	R ²	Temps (h)	Rdt <u>209</u> (%)	Rdt <u>210</u> (%)
1	<u>208a</u>	OCH ₃	H	1	-	89
2	<u>208b</u>	H	OCH ₃	3,5	55	45
3	<u>208c</u>	CH ₂ OCH ₃	H	4	22	78
4	<u>208d</u>	CH ₂ CH ₃	H	1,5	20	80

Tableau 13 : Etude d'Adrian et coll.

L'étude (Tableau 13) montre l'absence d'influence de la partie aldéhyde de l'imine. Par contre, lorsque le groupe méthoxy sur l'amine est en *ortho*, la formation du β -aminoester est exclusive alors que le β -lactame est majoritaire si le substituant est en *para*. Les entrées 3 et 4 montrent que ni la chélation, ni les effets stériques ne sont suffisants pour inhiber la formation du β -lactame. Les auteurs attribuent alors cette différence à des phénomènes électroniques. En effet, l'effet inducteur du méthoxy est prononcé s'il est en *ortho* de l'azote (proximité de l'oxygène électronégatif), ce qui a pour conséquence de réduire la nucléophilie de l'amidure de zinc, et donc de défavoriser la lactamisation. Par contre, si ce même substituant est en position *para*, les effets mésomères prédominent sur les effets inductifs, ce qui augmente la nucléophilie de l'amidure.³¹³

Honda a aussi modifié les conditions expérimentales (température, solvant) et la nature des substituants.^{261a}



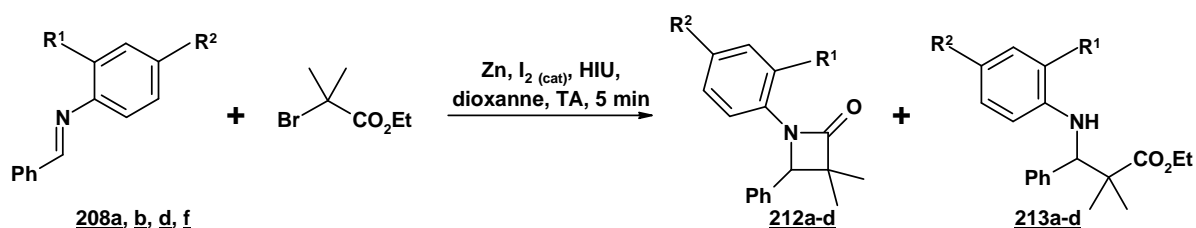
Entrée	Imine	R ¹	R ²	Conditions	Rdt <u>209</u> (%)	Rdt <u>211</u> (%)
1	<u>208a</u>	OCH ₃	H	THF, 0°C	-	69
2				Toluène, 40°C	-	56
3	<u>208b</u>	H	OCH ₃	THF, 0°C	5	46
4				Toluène, 40°C	55	-
5	<u>208c</u>	OCH ₃	OCH ₃	THF, 0°C	-	71
6				Toluène, 40°C	-	49

Tableau 14 : Etude de Honda et coll.

³¹³ (a) Ehrenson, S.; Brownlee, R. T. C.; Taft, R. W. *Prog. Phys. Org. Chem.* **1973**, *10*, 1. (b) Yoder, C. H.; Sheffy, F. H.; Howell, R.; Hess, R. E.; Pacala, L.; Schaeffer, Jr., C. D.; Zuckerman, J. J. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1511.

Il montre l'absence d'influence de la partie aldéhyde sur la formation du β -lactame. Le THF et/ou une faible température défavorise la cyclisation intramoléculaire alors qu'un moins bon solvant (toluène) ou le chauffage la favorise. Mais la nature des substituants se révèle primordiale. Ainsi, le groupement méthoxy en *ortho* inhibe, quelque soit les conditions, la formation du β -lactame. Le même groupement en *para* favorise nettement la lactamisation (entrées 3-4), même dans les conditions qui l'empêchent dans les autres cas, mais il n'est pas suffisant, même à plus haute température, pour s'opposer à l'effet électroattracteur de l'oxygène en *ortho* (entrée 6).

Enfin, Bartsch a évalué le potentiel électrophile de plusieurs aldimines aux caractéristiques électroniques différentes avec trois α -bromoesters dans une réaction de Reformatsky activée par ultrasons de haute intensité.³¹⁴ Il confirme, dans ces conditions, la formation température-dépendante de l'azétidin-2-one ainsi qu'une cinétique de cyclisation assez lente. L'influence électronique du composant aldéhyde de la base de Schiff est négligeable. A l'opposé, les substituants du cycle aniline ont un effet inductif direct sur l'azote et donc sur sa nucléophilie.



Entrée	Imine	R ¹	R ²	Rdt <u>212</u> (%)	Rdt <u>213</u> (%)
1	<u>208a</u>	OCH ₃	H	-	92
2	<u>208b</u>	H	OCH ₃	79	-
3	<u>208d</u>	CH ₂ CH ₃	H	82	-
4	<u>208f</u>	H	CF ₃	-	82

Tableau 15 : Etude de Bartsch et coll.

Ces études nous apportent quelques explications sur les facteurs influençant la formation de l'azétidin-2-one. Toutefois, aucune étude n'a été effectuée avec un halodifluoroester et l'influence des deux fluors n'est pas à négliger. De plus, la majorité des études a été réalisée sur des benzaldéhydes substitués comme composant de l'imine. On peut s'interroger sur la faible participation de cette partie sur le résultat de la réaction de Gilman-Speeter.

³¹⁴ Ross, N. A.; McGregor, R. R.; Bartsch, R. A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2035.

2) Etudes des paramètres

Nous nous proposons d'étudier un certain nombre des paramètres régissant le résultat de la réaction de Reformatsky entre diverses aldimines et le bromodifluoroacétate d'éthyle. Nous nous intéresserons plus particulièrement à l'influence des parties amine et aldéhyde de la base de Schiff, l'incidence du fluor sur la cyclisation et l'effet des conditions expérimentales.

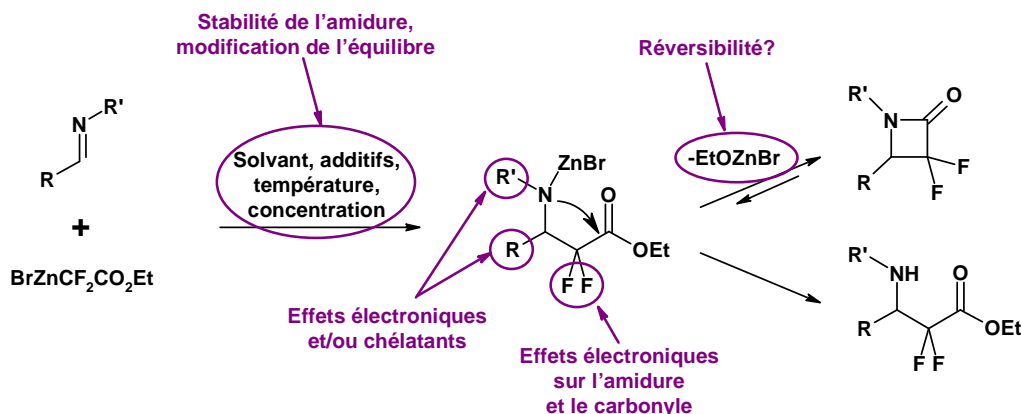


Schéma 61 : Facteurs pouvant influencer la réaction de Gilman-Speter

a) Influence de l'auxiliaire chiral

Les imines obtenues à partir du (*R*)-phénylgycolol et du benzaldéhyde **142a** ou du 3-thiophène carboxaldéhyde **142b** donnent uniquement le β -lactame, avec une excellente diastéréosélectivité. Cette sélectivité se retrouve avec les imines des pyridinecarboxaldéhydes mais la cyclisation intramoléculaire n'a pas lieu. Pour clarifier ce phénomène, nous avons examiné l'influence de l'inducteur chiral (source d'azote). Nous avons alors considéré deux autres auxiliaires structurellement proches, mais n'ayant pas la même capacité à chélater le métal : le (*R*)-méthoxyphénylgycolol et l' α -(*R*)-méthylbenzylamine, ainsi qu'une amine achirale : la *p*-méthoxybenzylamine (PMB).

L' α -(*R*)-méthylbenzylamine est aussi couramment utilisée pour l'addition d'organométalliques.²⁸⁴

Les dérivés du phénylgycolol ((*R*)-méthoxyphénylgycolol ou (*R*)-benzyloxyphénylgycolol³¹⁵) ont été parfois utilisés avec succès pour l'addition d'organométalliques^{261d, 277c} ou la réaction de Strecker²⁸³ asymétriques sur des imines. Le (*R*)-méthoxyphénylgycolol **214** est obtenu par *O*-méthylation sélective du (*R*)-phénylgycolol (Schéma 62).³¹⁶

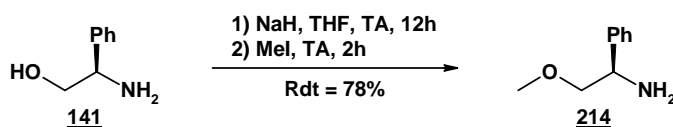
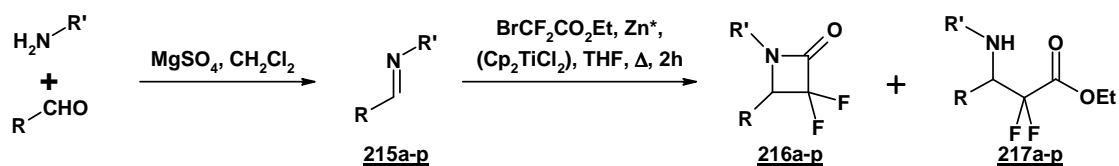


Schéma 62 : Synthèse du (*R*)-méthoxyphénylgycolol

³¹⁵ Hu, X. E.; Cassidy, J. M. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 907.

³¹⁶ Smith, III, A.B.; Yager, K. M.; Phillips, B. W.; Taylor, C. M. *Organic Syntheses* **2004**, *Coll. Vol. 10*, 282.

Les imines **215a-p** ont été synthétisées par condensation d'une amine ou d'un aminoalcool et d'un aldéhyde en présence de sulfate de magnésium anhydre, dans le dichlorométhane.



Entrée	Imine	R	R'	216 (%) ^b	e.d. (%) ^b	217 (%) ^b	e.d. (%) ^b	Rdt (%) ^c
1	215a	Ph	(R)-phénylglycinol	100	> 98	0	-	56
2	215b	Ph	(R)-méthoxy phénylglycinol	93	97	7	94	53
3	215c	Ph	α -(R)-méthyl benzylamine	83	23	17	30	61
4	215d	Ph	<i>p</i> -méthoxy benzylamine	100	-	0	-	74
5	215e	4-pyridyl	(R)-phénylglycinol	0	-	100	> 98	67
6	215f	4-pyridyl	(R)-méthoxy phénylglycinol	72	77	28	75	65
7	215g	4-pyridyl	α -(R)-méthyl benzylamine	94	30	6	32	93
8	215h	4-pyridyl	<i>p</i> -méthoxy benzylamine	89	-	11	-	85
9 ^a	215i	3-pyridyl	(R)-phénylglycinol	0	-	100	> 98	50
10	215j	3-pyridyl	(R)-méthoxy phénylglycinol	96	87	4	87	98
11	215k	3-pyridyl	α -(R)-méthyl benzylamine	91	46	9	55	67
12	215l	3-pyridyl	<i>p</i> -méthoxy benzylamine	90	-	10	-	86
13	215m	2-pyridyl	(R)-phénylglycinol	0	-	100	> 98	52
14	215n	2-pyridyl	(R)-méthoxy phénylglycinol	42	76	58	80	42
15	215o	2-pyridyl	α -(R)-méthyl benzylamine	39	40	61	40	44
16	215p	2-pyridyl	<i>p</i> -méthoxy benzylamine	88	-	12	-	50

^a Titanocène (Cp_2TiCl_2). ^b déterminé par RMN ^{19}F sur le brut réactionnel. ^c Rendements isolés.

Tableau 16 : Influence de l'inducteur chiral

Dans le cas du benzaldéhyde (entrées 1-4) comme précurseur d'imines, les meilleures sélectivités sont obtenues avec le (R)-phénylglycinol. Il apparaît qu'un auxiliaire chiral moins chélatant conduit à une diminution de la diastéréosélectivité et la formation concomitante de β -aminoester. Avec le PMB, seul le β -lactame racémique est obtenu.

Les imines dérivées de pyridine (entrées 5-16) donnent des résultats totalement différents. Moins le substituant R' est chélatant et plus la proportion β -lactame/ β -aminoester (**216/217**) est élevée. Toutefois, ce phénomène s'accompagne d'une réduction de la diastéréosélectivité. Comme observé

précédemment, les dérivés de la *p*-méthoxybenzylamine conduisent presque exclusivement aux β -lactames avec d'excellents rendements.

La diastéréosélectivité observée dans ces différentes expériences peut être rationalisée par les états de transition présentés Figure 34.

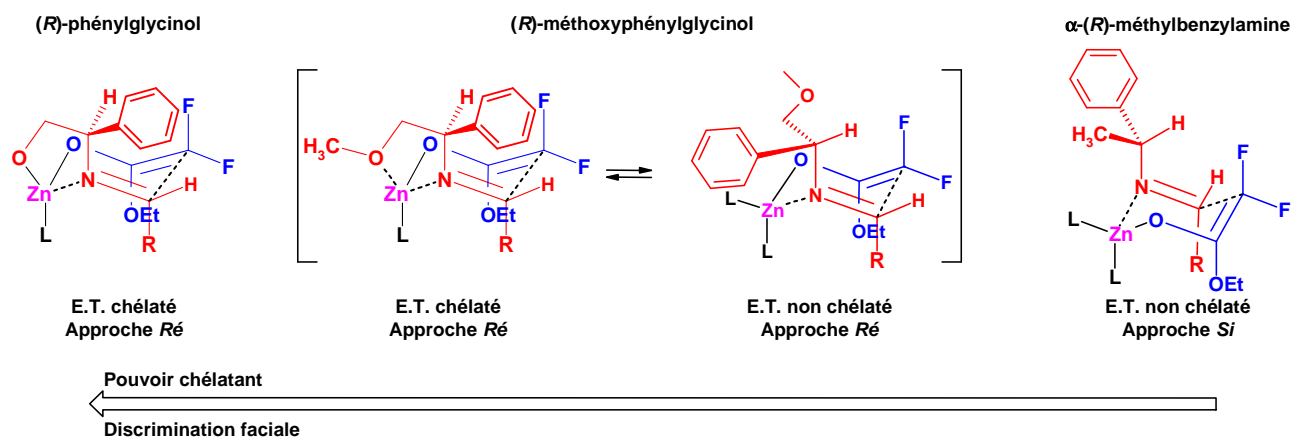


Figure 34 : Etats de transition proposés

Le (R)-phénylglycinol conduit à un intermédiaire rigide chélaté à 5 chaînons entre l'alcoolate de zinc et le doublet non-liant de l'azote. L'état de transition de type Zimmerman-Traxler conduit à une très bonne induction asymétrique.^{281b} Avec le (R)-méthoxyphénylglycinol, un intermédiaire chélaté analogue (chélation du zinc par les doublets de l'oxygène et de l'azote) est en équilibre avec un intermédiaire non chélaté qui conduit à une moins bonne discrimination diastéréofaciale. Enfin, l' α -(R)-méthylbenzylamine ne peut donner lieu qu'à un intermédiaire non chélaté. Comme l'a montré Periasamy par calculs DFT, l'imine est de configuration (*E*), la conformation la plus stable est éclipsée, les deux hydrogènes étant synpériplanaires.^{284b} L'état de transition de moindre énergie et le plus favorable correspond à l'approche par la face présentant le moins d'interactions stériques. Dans ce cas, la diastéréosélectivité est médiocre (23-55%).

Il est plus difficile de rationaliser les différences observées entre les séries pour le ratio β -lactame/ β -aminoester. Dans le cas des bases de Schiff de la pyridine, moins l'auxiliaire est chélatant, plus la lactamisation est favorisée. Le caractère π -déficient de ces hétérocycles et/ou leur capacité à chélater les acides de Lewis peuvent expliquer l'origine d'interactions spécifiques avec l'intermédiaire amidure de zinc, perturbant alors la cyclisation.

Nous avons aussi confirmé que le (R)-méthoxyphénylglycinol induisait la même configuration pour le centre stéréogène créé que le (R)-phénylglycinol. Pour cela, l'azétidin-2-one **216b** a été hydrolysée par de la lithine en β -aminoacide (Schéma 63). L'inducteur chiral est efficacement clivé par hydrogénéolyse. La mesure du pouvoir rotatoire de cet aminoacide est de même signe que celui obtenu pour **162** à partir du (R)-phénylglycinol.

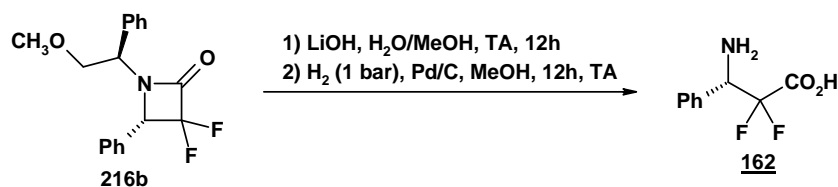


Schéma 63 : Vérification de la configuration du centre stéréogène créé

L'imine **215o** du picolinaldéhyde et de l' α -(*R*)-méthylbenzylamine donne majoritairement le β -aminoester (61%) avec un excès faible (e.d. = 40%), alors que les imines des 3- et 4-pyridine-carboxaldéhydes (**215g** et **215k**) aboutissent majoritairement aux β -lactames. Ceci est explicable par une possible chélation intramoléculaire de l'amidure ester intermédiaire par l'azote de la pyridine (Figure 35).

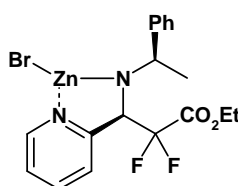
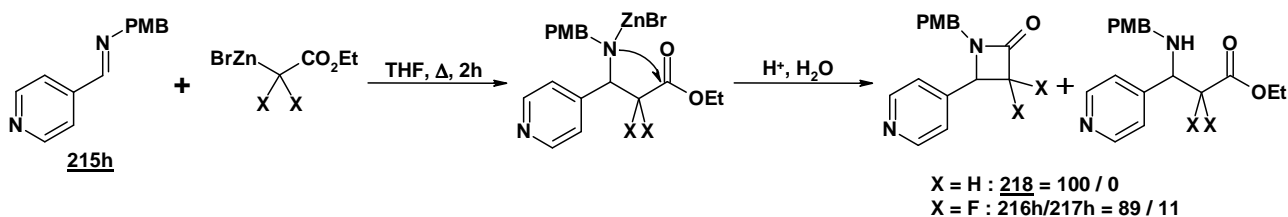


Figure 35 : Possible chélation de l'amidure ester

b) Influence du groupement *gem*-difluorométhylène

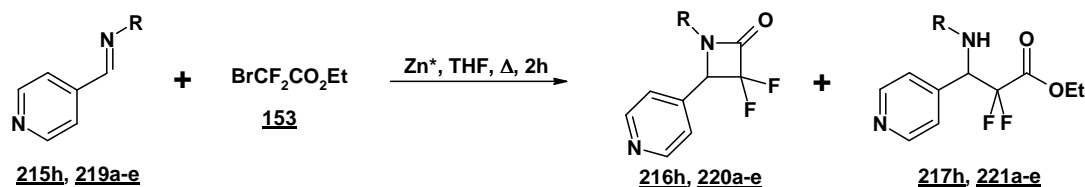
Les précédentes études n'utilisaient que des α -bromoesters (bromoacétate, bromopropionate, bromobutyrate) et sur des arylimines. Il convient d'évaluer l'influence du groupe *gem*-difluorométhylène sur la cyclisation. Afin de l'évaluer qualitativement, nous avons engagé l'aldimine **215h** avec le bromoacétate d'éthyle et le bromodifluoroacétate d'éthyle respectivement, dans les mêmes conditions.

Schéma 64 : Influence de la présence du groupe *gem*-difluorométhylène

Le groupe *gem*-difluorométhylène, en α de l'ester et en β de l'amidure, défavorise clairement la fermeture de cycle. Le groupe CF₂ a un effet dual : il augmente l'électrophilie du carbonyle, ce qui est favorable à la cyclisation mais il diminue aussi la nucléophilie de l'amidure. On peut aussi raisonner sur le β -lactame **216h**, où les fluors activent le carbonyle de l'azétidin-2-one, qui est alors plus susceptible de se rouvrir par attaque de l'éthanoate de zinc formé, dans l'hypothèse d'une réaction réversible ou équilibrée.

c) Influence de la partie amine

Comme nous l'avons présenté dans l'introduction, la partie amine de la base de Schiff a un effet direct sur le ratio β -lactame/ β -aminoester. Nous avons alors examiné les caractéristiques électroniques de plusieurs anilines ou benzylamines condensées avec le 4-pyridinecarboxaldéhyde.



Entrée	Imine	R	β -lactame ^a (%)	β -aminoester ^a (%)
1	<u>215h</u>	4-MeO-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	89 ; <u>216h</u>	11 ; <u>217h</u>
2	<u>219a</u>	C ₆ H ₄ -	89 ; <u>220a</u>	11 ; <u>221a</u>
3	<u>219b</u>	4-MeO-C ₆ H ₄ -	84 ; <u>220b</u>	16 ; <u>221b</u>
4	<u>219c</u>	2-MeO-C ₆ H ₄ -	0 ; <u>220c</u>	100 ; <u>221c</u>
5	<u>219d</u>	4-F-C ₆ H ₄ -	81 ; <u>220d</u>	19 ; <u>221d</u>
6	<u>219e</u>	4-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	45 ; <u>220e</u>	55 ; <u>221e</u>

^a déterminé par RMN ¹⁹F sur le brut réactionnel.

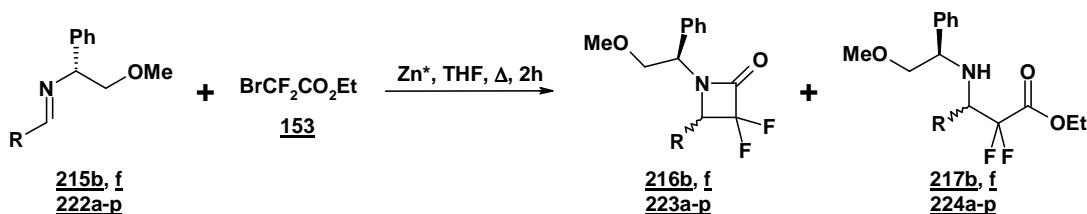
Tableau 17 : Influence de la partie amine

La *p*-méthoxybenzylamine (entrée 1) et la *p*-anisidine (entrée 3) donnent des résultats analogues, ce qui indique que la conjugaison avec le doublet de l'azote n'a qu'une influence modérée. L'utilisation du même substituant -OMe sur deux positions différentes (entrées 3 et 4) donne des résultats opposés. Il faut considérer l'effet dual du substituant à la fois mésomère donneur et électroattracteur. Yoder a démontré que l'effet inductif domine sur les effets de résonance pour les substituants *ortho* (par proximité de l'oxygène électronégatif), alors que les effets mésomères prédominent pour les substituants *para*.^{313b} Ainsi, le substituant méthoxy en *ortho*, à proximité de la liaison N-Zn, diminue son caractère nucléophile et donc la formation du β -lactame, alors qu'en *para*, il n'affecte pas ou peu la nucléophilie de l'amidure, si l'on compare avec l'aniline (entrée 2). Le même cas de figure se retrouve avec le fluor en *para* (entrée 5), où l'effet +M prédomine. Par contre, avec *p*-CF₃ (entrée 6), seul l'effet inductif intervient, si bien que la nucléophilie de l'azote est grandement affectée.

d) Influence de la partie aldéhyde

Nous avons examiné l'influence de la partie aldéhyde. En effet, en série méthylène, les études précédentes n'ont pas révélé de réelle incidence de la partie aldéhyde ou de ses substituants sur le rapport β -lactame/ β -aminoester. Afin d'évaluer une potentielle influence de la nature de la composante aldéhydrique en série *gem*-difluorométhylène, nous avons synthétisé une série de base de Schiff (215b,f et

222a-p) à partir du (R)-méthoxyphénylglucinol et d'aldéhydes variés (aryl et alkyl), pour évaluer l'influence sur la diastéréosélectivité de l'addition ainsi que sur la fermeture de cycle.



Entrée	Imine	R ²	β -lactame (%) ^a	e.d. (%) ^a	β -aminoester (%) ^a	e.d. (%) ^a	Rdt (%) ^c
1	215b	Ph	93	97	7	94	53
2	215f	4-pyridyl	72	77	28	75	55
3	222a	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	93	86	7	n.d. ^b	45
4	222b	2-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	76,5	84	23,5	n.d. ^b	58
5	222c	4-CN-C ₆ H ₄ -	91,5	90	8,5	n.d. ^b	63
6	222d	4-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	100	89	0	-	48
7	222e	4-F-C ₆ H ₄ -	100	94	0	-	63
8	222f	2-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	100	> 98	0	-	60
9	222g	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	95	96	5	n.d. ^b	42
10	222h	2,4,6-(CH ₃ O) ₃ -C ₆ H ₂ -	100	> 98	0	-	79
11	222i		46	> 98	54	> 98	77
12	222j		100	> 98	0	-	67
13	222k	CH ₃ -(CH ₂) ₄ -	100	94	0	-	52
14	222l	(CH ₃) ₃ -C-	78	> 98	22	> 98	33
15	222m		100	90	0	-	53
16	222n	C ₆ H ₅ -CH ₂ -CH ₂ -	100	> 98	0	-	n.d. ^b
17	222o	ZHN-(CH ₂) ₂ -	N.R. ^d	-	N.R. ^d	-	N.R. ^d
18	222p		100	> 98	0	-	3

^a déterminé par RMN ¹⁹F sur le brut réactionnel. ^bn.d. non déterminé. ^c Rendement isolé. ^d N.R. : Pas de réaction.

Tableau 18 : Influence de l'aldéhyde sur la diastéréosélectivité et sur le ratio β -lactame/ β -aminoester

Dans tous les cas (Tableau 18), le β -lactame est le produit exclusif ou majoritaire (excepté entrée 11). La diastéréosélectivité est bonne à excellente (e.d. : 75-98%). Les excès diastéréomériques obtenus pour le β -lactame ou le β -aminoester sont généralement proches.

Il apparaît toutefois que l'aldéhyde a une influence sur la diastéréosélectivité. En effet, lorsque la partie aldéhydique porte un groupement mésomère attracteur (-M) et électroattracteur (-I) – nitro (entrées 3 et 4), cyano (entrée 5) –, un groupement électroattracteur (-I) – trifluorométhyle (entrée 6) – ou un hétérocycle π -déficient (entrée 2), la diastéréosélectivité est moins bonne (e.d. : 77-90%) que

dans le cas du phényle (entrée 1). Par contre, si le substituant est mésomère donneur (+M), bien qu'électroattracteur (-I) (entrées 8, 9 et 10), il ne nuit pas voire améliore la diastéréosélectivité de l'addition nucléophile. L'effet mésomère semble primer sur les effets électroniques.

Les phénomènes qui augmentent la réactivité du groupe imino et qui appauvrissent le doublet non liant de l'azote de l'aldimine provoquent une diminution de la discrimination faciale. Ceci est en faveur d'un modèle d'induction moins performant. On peut rationaliser la stéréosélection par un modèle chélaté, où le zinc est doublement chélaté par le doublet de l'oxygène de l'éther et le doublet de l'azote. Mais si l'azote chélate moins bien le métal, on peut avoir un équilibre entre un système rigide et organisé et un système en chaîne ouverte avec une moindre discrimination diastéréofaciale (Figure 34).

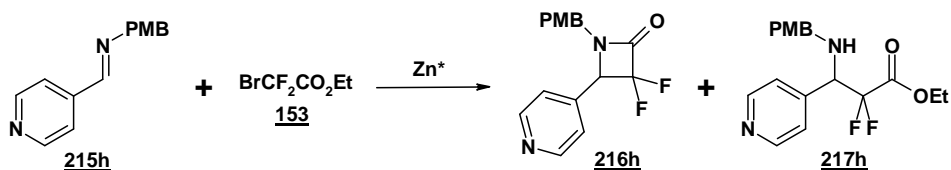
L'aldéhyde a aussi une influence, certes moins prononcée que dans le cas de la partie aminale, sur la cyclisation. Tous les substituants employés ont un effet électroattracteur (-I) plus ou moins prononcé, mais peuvent être mésomères donneurs ou attracteurs. De manière générale, si le substituant a un caractère électroattracteur et mésomère attracteur (entrées 2 et 4) la cyclisation est défavorisée. Si le substituant a un caractère électroattracteur et mésomère donneur (entrées 7, 8, 9 et 10) la cyclisation est favorisée. Mais certains cas n'obéissent pas à ces observations comme l'entrée 6 où le trifluorométhyle conduit uniquement au β -lactame. L'effet est généralement notable si le substituant est proche de l'amidure. Enfin, la présence de substituants chélatants ou encombrants en *ortho* semble sans impact.

L'entrée 11, produit qui nous intéresse pour la synthèse des inhibiteurs, est un cas particulier. Comme la structure est proche du dérivé benzaldéhyde, d'un strict point de vue électronique, le résultat devrait être analogue. Mais le ratio est nettement défavorable ($\underline{223i:224i} = 1:1$), même si la diastéréosélectivité est excellente (e.d. > 98%). Pour comprendre cette différence de comportement, le produit *N*-méthylé a été synthétisé, afin de conserver un environnement électronique et stérique analogue tout en supprimant ce site acide. Dans ce cas (entrée 12), les résultats sont homogènes avec le dérivé benzaldéhyde : formation exclusive du β -lactame. La présence d'un deuxième site amidure, sur l'intermédiaire amidure ester, au cours de la réaction de Reformatsky, défavorise la cyclisation intramoléculaire.

e) Etudes des conditions expérimentales

(i) Influence des conditions expérimentales

Même si la nature des deux réactifs 215h et 153 mis en jeu au cours de cette addition est déterminante, les conditions de la réaction sont essentielles sur le résultat final. Le solvant, la température, la concentration des réactifs, la présence d'additifs peuvent modifier le déroulement de la réaction. Nous avons alors fait varier un certain nombre de paramètres (Tableau 19) tels que la température, la concentration, la polarité du solvant, la présence d'additifs.



Entrée	Solvant	Température (°C)	Dilution (Facteur)	Additif	β -lactame ^a (%)	β -aminoester ^a (%)
1	THF	80	1	/	89	11
2	THF	80	15	/	86	14
3	CH ₂ Cl ₂	40	1	/	93	7
4	DMF	80	1	/	34	66
5	DMSO	80	1	/	11	89
6	THF	80	1	Pyridine (5 éq.)	84	16
7	THF	80	1	2,2'-bipyridine (3 éq.)	5	95
8	THF	80	1	ZnCl ₂ (5 éq.)	86	14
9	THF	80	1	LiBr (1 éq.)	79	21
10	THF	80	1	MgCl ₂ (1 éq.)	38	62
11	THF	80	1	EtONa (1 éq.)	0	100

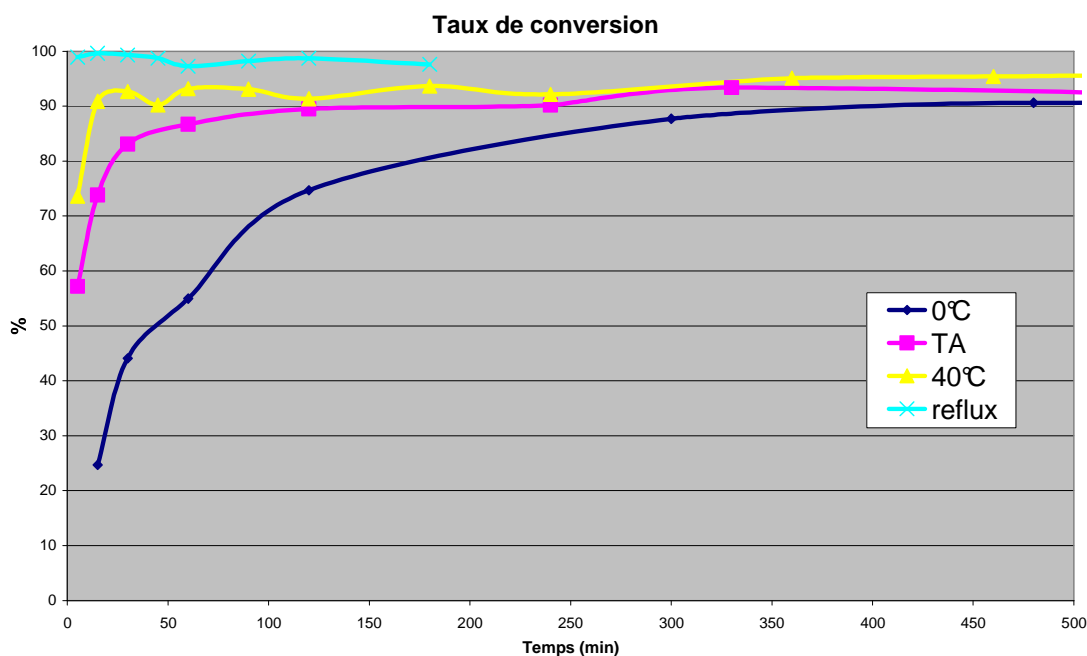
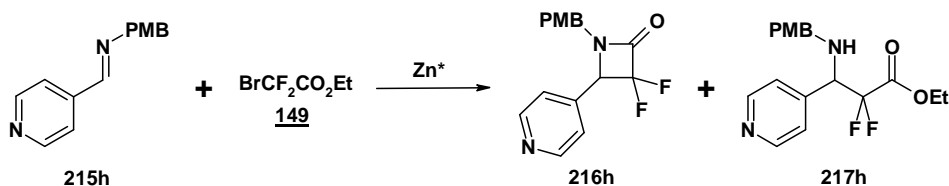
^a déterminé par RMN ¹⁹F sur le brut réactionnel.

Tableau 19 : Influence des conditions expérimentales

La concentration des réactifs ne semble pas être un paramètre important (entrée 2). Par contre, la nature du solvant est essentielle. Dans les solvants peu polaires (entrées 1 et 3), le β -lactame est majoritaire, alors que dans les solvants très polaires (entrées 4 et 5) le ratio est inversé. Les réactions de Reformatsky ont été effectuées dans une large variété de solvants, mais les solvants éthers sont les plus couramment employés. Des études ont montré l'influence du solvant sur l'état d'agrégation de l'organozincique $BrZnCF_2CO_2Et$ (dimère dans le THF et CH_2Cl_2 , monomère dans le DMSO).^{244, 245} L'état de solvation et la stabilité de l'amidure peuvent être responsables de ces ratios. Plus le solvant est polaire et solvatant, plus l'amidure est stabilisé et moins la cyclisation est favorisée. La présence de pyridine comme base de Lewis (entrée 6) ne modifie pas le ratio. Les mêmes études avaient montré que la pyridine, en tant que solvant, donnait des résultats analogues à ceux observés avec CH_2Cl_2 ou THF.^{244, 245} Par contre, la 2,2'-bipyridine (entrée 7) inhibe la cyclisation nucléophile, certainement en stabilisant l'intermédiaire amidure ester. L'ajout de certains acides de Lewis peut défavoriser faiblement (entrées 8 et 9) ou fortement (entrée 10) la cyclisation intramoléculaire. $MgCl_2$, l'acide le plus dur, chélaterait alors le mieux l'intermédiaire ce qui le stabilise ou activerait le carbonyle du lactame, qui est plus susceptible de se rouvrir. L'ajout d'éthanoate de sodium empêche la cyclisation, soit en déplaçant l'équilibre de la réaction (s'il s'agit d'une réaction équilibrée), soit en provoquant la réouverture du β -lactame formé.

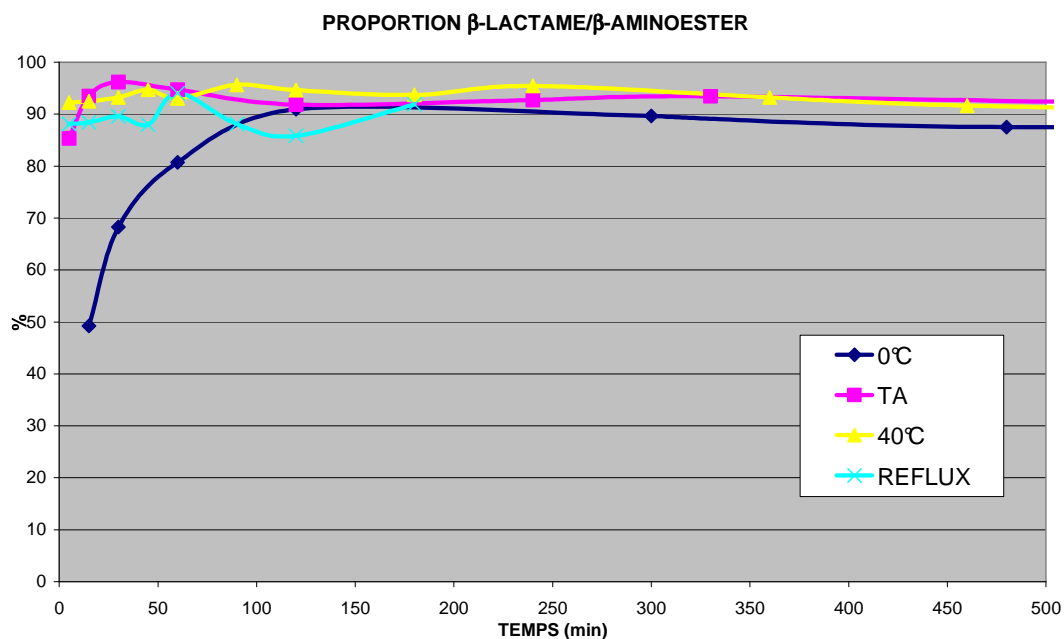
(ii) Etudes cinétiques

Des suivis cinétiques du milieu réactionnel par RMN ^{19}F , à différentes températures, dans les mêmes conditions réactionnelles, apportent des informations sur l'évolution de la cyclisation au cours du temps pour former **216h** ou **217h**.



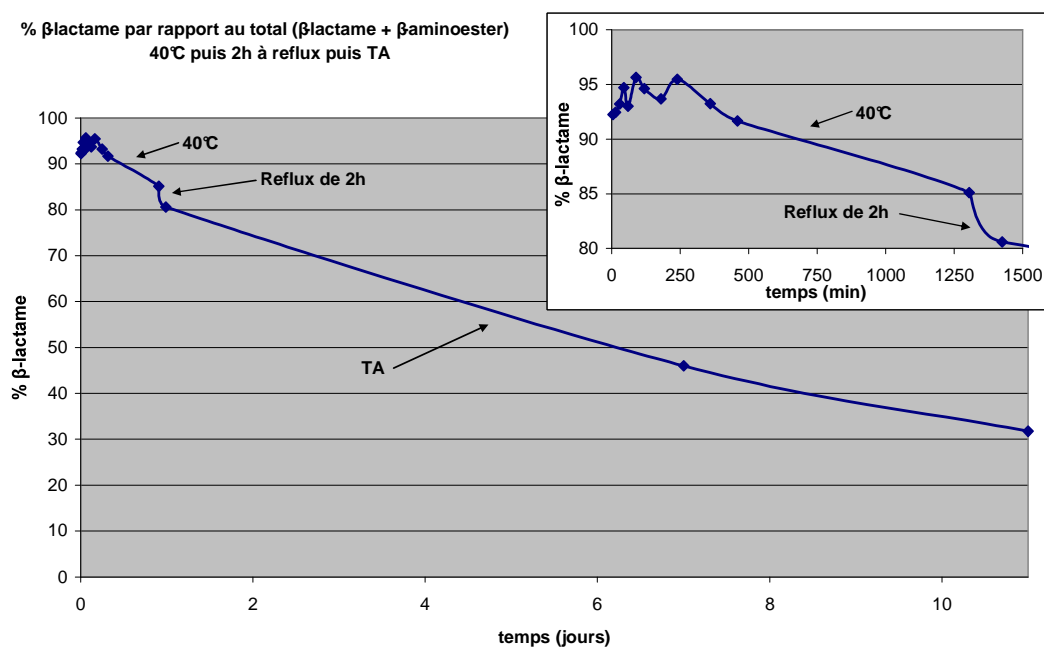
Graphique 1 : Proportion de $\text{BrCF}_2\text{CO}_2\text{Et}$ consommé par l'addition nucléophile

Il apparaît, comme Dardoize l'avait précédemment montré,³¹⁰ que l'addition nucléophile est d'autant plus rapide que la température est élevée (Graphique 1). Par contre, même si la cinétique est plus lente à basse température (0°C , TA), le taux de conversion est dans tous les cas le même (92% de conversion en 15 minutes à 40°C , 92% en 400 minutes à 0°C). Il a été montré que l'organozincique $\text{BrZnCF}_2\text{CO}_2\text{Et}$ n'est que très peu stable à haute température (reflux du solvant),²⁴⁶ mais il réagit quasi immédiatement avec l'imine. La cinétique est plus lente à basse température : l'organozincique, préalablement formé, ne se dégrade que lentement. La réaction peut alors continuer à avoir lieu sur plusieurs heures. Il faut donc environ 460 minutes à 0°C , 4h à température ambiante, 15 minutes à 40°C pour obtenir des conversions $\text{BrCF}_2\text{CO}_2\text{Et}$ comparables.



Graphique 2 : Evolution de la lactamisation en fonction du temps et de la température

De même, la cyclisation intramoléculaire est très rapide (Graphique 2), surtout à haute température (proportion β -lactame/ β -aminoester = 93%:7% dès 5 minutes au reflux, 49%:51% en 15 minutes à 0°C et 93%:7% en 2 heures). Le rapport n'est pas température-dépendant. En effet, le même ratio est obtenu une fois l'équilibre atteint. La cinétique de la réaction de lactamisation est simplement affectée par la température.



Graphique 3 : Evolution de la proportion de β -lactame en fonction de la température au cours du temps

Toutefois, une dégradation lente et continue du β -lactame est observée (Graphique 3), quelque soit la température, après plusieurs jours, et elle est d'autant plus rapide que la température du milieu est

élevée. En effet, lorsque le milieu est placé à 40°C pendant 1000 minutes, on voit très nettement une diminution de la proportion de β -lactame de 10%. Au reflux du THF, la cinétique de cette dégradation est 5 fois plus grande. Même à température ambiante, cette évolution a lieu puisque la proportion de β -lactame diminue de 80 à 30% en 10 jours. A 0°C, cette dégradation ne semble pas avoir lieu.

Il semble donc qu'une température et un temps de réaction modérés soient conseillés pour la formation optimale du β -lactame. Au reflux du THF, l'addition nucléophile et la cyclisation intramoléculaire sont quasiment instantanées.

f) Conclusions

Afin d'optimiser la formation de 3,3-difluoroazétidin-2-ones comme molécules scaffold pour la synthèse d'inhibiteurs du TAFIa et de comprendre le comportement anormal de l'hétérocycle pyridine, une étude des paramètres qui contrôlent la diastéréosélectivité de l'addition nucléophile de l'organozincique et la fermeture de cycle s'est avérée indispensable pour pouvoir prédire les produits formés.

Il apparaît que plus la copule est chélatante, meilleur est le diastérocontrôle mais moins la proportion β -lactame/ β -aminoester est favorable, dans le cas de la pyridine. La pyridine a un comportement atypique qui n'est pas seulement lié à sa nature électronique (hétérocycle π -déficientaire), mais plutôt à son caractère chélatant. Nous avons pu démontrer à plusieurs reprises que l'état d'agrégation des intermédiaires réactionnels avait un impact direct sur la formation de l'azétidin-2-one.

Cette étude a permis de montrer l'influence négative du groupe *gem*-difluorométhylène, apporté par le réactif de Reformatsky, sur la formation du β -lactame. Mais la nature même de la base de Schiff est un des éléments primordiaux sur la diastéréosélectivité et la cyclisation intramoléculaire. Nous avons pu confirmer la plus grande influence de la partie amine sur la fermeture de cycle, notamment par les effets électroattracteurs défavorables en *ortho* et mésomères donneurs favorables en *para*. Il a été montré pour la première fois que la partie aldéhyde de l'aldimine a un effet notable sur la diastéréosélectivité. Les effets de substituants électroattracteurs ou mésomères attracteurs diminuent l'excès diastéréomérique alors que des groupes mésomères donneurs améliorent la sélectivité. Cette observation peut être expliquée par un état de transition chélaté moins rigide. Par contre, les conséquences de l'effet de substituant sont moins marquées pour la cyclisation nucléophile et restent difficiles à prédire.

Les conditions opératoires ont aussi un impact sur le résultat de la cycloaddition. Un solvant peu polaire et moins solvatant est favorable à la conversion du β -aminoester en β -lactame. L'ajout de chélatants (acides ou bases de Lewis) peut aussi nuire à cette transformation, certainement en stabilisant

l'intermédiaire amidure ester. Les études cinétiques ont prouvé que la réaction n'est pas température-dépendante, que l'addition et la cyclisation N1-C2 sont possibles et rapides même à 0°C.

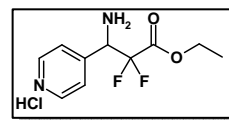
La réaction de Gilman-Speeter se montre assez souple et tolérante sur la nature des substrats, avec des fonctions variées qui serviront à la fonctionnalisation des inhibiteurs. Il est maintenant possible de choisir le type de substrat et les conditions optimales pour former le β -lactame clé.

C- Synthèses des β -lactames et β -aminoesters difluorés

Nous avons pu montrer dans les chapitres précédents que les dérivés de pyridine avaient un comportement atypique en comparaison des autres aromatiques. Pour accéder aux inhibiteurs de TAFIa, il est indispensable d'avoir accès à la fois aux β -lactames et aux β -aminoesters pour pouvoir introduire la fonction chélatante. La fonction basique nécessaire à l'inhibition sera introduite *via* l'aldéhyde impliqué dans la base de Schiff. Nous nous intéresserons plus particulièrement aux dérivés de la pyridine, de la pipéridine et de la benzylamine, ce qui nous permet de varier la nature de l'amine et la valeur de son pK_a .

1) Accès aux dérivés isonicotiniques

a) Synthèse du β -aminoester 228



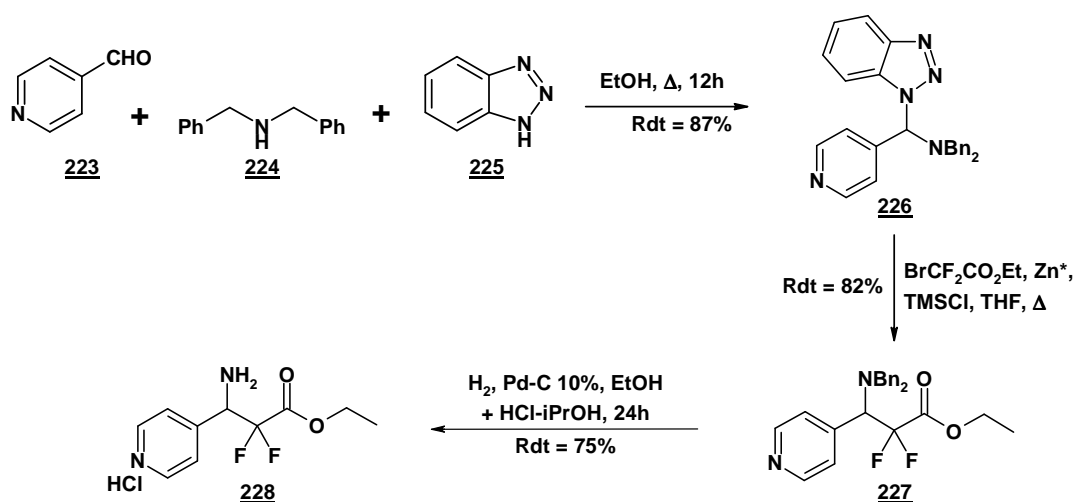
Les bases de Schiff 215e-h permettent l'accès, après réaction de Reformatsky, aux β -lactames (216e-h) et/ou aux β -aminoesters (217e-h). Le (*R*)-phénylglycinol permet d'obtenir sélectivement le β -aminoester optiquement pur. Il est envisageable de cliver ensuite l'inducteur chiral par hydrogénolyse. Toutefois la synthèse de 217e reste assez délicate puisque la réaction de Reformatsky n'est pas parfaitement reproductible et que sa purification est parfois difficile. De plus les rendements cumulés restent modestes.

Entrée	Imine	R	R'	<u>216</u> (%) ^a	e.d. (%) ^a	<u>217</u> (%) ^a	e.d. (%) ^a	Rdt (%) ^b
1	<u>215e</u>	4-pyridyl	(<i>R</i>)-phénylglycinol	0	-	100	> 98	67
2	<u>215f</u>	4-pyridyl	(<i>R</i>)-méthoxy phénylglycinol	72	77	28	75	65
3	<u>215g</u>	4-pyridyl	α -(<i>R</i>)-méthyl benzylamine	94	30	6	32	93
4	<u>215h</u>	4-pyridyl	<i>p</i> -méthoxy benzylamine	89	-	11	-	85

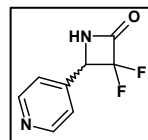
^a déterminé par RMN ¹⁹F sur le brut réactionnel. ^b Rendements isolés.

Tableau 20 : Influence de la nature de l'amine sur la formation du β -lactame et du β -aminoester

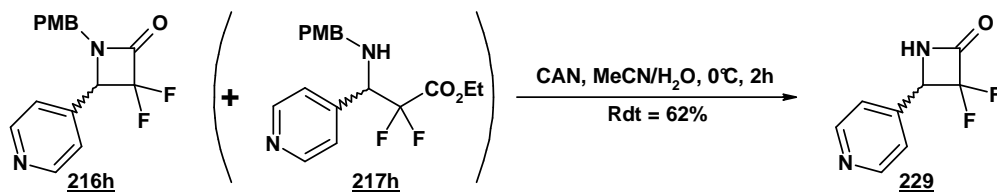
Une alternative intéressante est la synthèse en trois étapes, contre cinq précédemment, selon la méthode de Katritzky.^{308a} Il s'agit de former un équivalent de sel d'iminium **226** par condensation de l'isonicotinaldéhyde, de la dibenzylamine et du benzotriazole, avec un rendement de 87% après recristallisation. Ce dérivé est engagé en réaction de Reformatsky en présence de 1 éq. de TMSCl pour fournir, avec un rendement de 82%, le β -aminoester **227**. La déprotection de la dibenzylamine en amine primaire est obtenue par hydrogénolyse en présence d'acide chlorhydrique pour limiter la formation de sous-produits. L'aminoester racémique **228** est isolé sous forme de monochlorhydrate avec un bon rendement.

Schéma 65 : Synthèse du β -aminoester **228**

b) Synthèse du β -lactame **229**



La seule voie d'accès au β -lactame de l'isonicotinaldéhyde est l'utilisation de la *p*-méthoxybenzylamine comme source d'azote. Elle aboutit au β -lactame racémique **216h** avec de bons rendements, même si la forme non-cyclisée minoritaire **217h** ne peut être éliminée par chromatographie sur gel de silice. Le groupe PMB peut être clivé par coupure oxydante au CAN afin de former, avec un rendement de 62%, l'azétidin-2-one **229**.³¹⁷ L'aminoester est consommé et dégradé par le CAN, ce qui permet de n'isoler que le β -lactame.

Schéma 66 : Formation de **229** par déprotection au CAN

³¹⁷ Adams, H.; Anderson, J. C.; Peace, S.; Pennell, A. M. K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9932.

c) Utilisation du dérivé pyridine *N*-oxyde

Les aldimines de l'isonicotinaldéhyde ont une réactivité particulière dans la réaction de Gilman-Speeter que l'on peut attribuer au caractère π -déficient de l'hétérocycle et à ses propriétés chélatantes de base de Lewis. Pour contourner les problèmes de cyclisation intramoléculaire et pour accéder plus facilement aux β -lactames, nous avons voulu modifier chimiquement cet hétérocycle afin d'altérer ses propriétés électroniques. L'oxydation de la pyridine en *N*-oxyde est une méthode réversible pour moduler les propriétés de l'hétérocycle.

Peu de méthodes d'accès sont décrites. L'oxydation en position pseudo-benzylique de pyridines *N*-oxydes alkylées ne donne que des rendements modestes. Dyker décrit la *N*-oxydation chimiosélective en une étape à partir des picolinaldéhydes et de diméthoxyrane.³¹⁸ Nous avons cependant préféré la *N*-oxydation des acétals de picolinaldéhydes qui permet d'obtenir l'aldéhyde en trois étapes (Schéma 67).³¹⁹ L'aldéhyde est protégé sous forme de diéthylacétal **230**.³²⁰ L'azote est oxydé par le mCPBA et le *N*-oxyde **231** est isolé avec un faible rendement du fait de son hydrosolubilité et de la présence d'acide *mé*ta-chlorobenzoïque. L'acétal est hydrolysé en milieu acide et l'isonicotinaldéhyde *N*-oxyde **232** est récupéré avec un rendement de 35%. Une voie de synthèse plus efficace consiste à protéger l'aldéhyde sous forme de dioxolane.³²¹ Il est à noter que l'aldéhyde **232** est hygroscopique et forme facilement l'hydrate **233**.

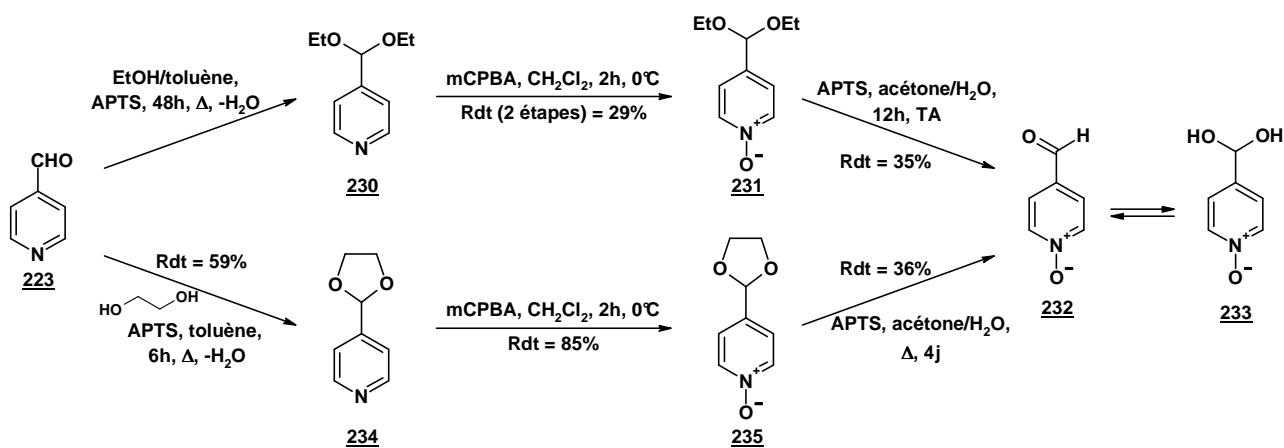


Schéma 67 : Synthèse du pyridine-4-carboxaldéhyde-*N*-oxyde

L'aldéhyde **232** est ensuite condensé sur le (*R*)-phénylglycinol (Schéma 68) pour former le mélange thermodynamique imine : 1,3-oxazolidine (82:18%). Ce dernier est engagé en réaction de Reformatsky mais seul un mélange complexe est obtenu. La RMN ¹⁹F réalisée sur le brut de réaction

³¹⁸ Dyker, G.; Hölzer, B. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12557.

³¹⁹ Watson, S. E.; Markavich, A. *Heterocycles* **1998**, *48*, 2149.

³²⁰ (a) Karimi, B.; Seradj, H.; Ebrahimian, G.-R. *Synlett* **1999**, *9*, 1456. (b) Hamada, N.; Kazahaya, K.; Shimizu, H.; Sato, T. *Synlett* **2004**, *6*, 1074.

³²¹ Zoppellaro, G.; Ivanova, A.; Enkelmann, V.; Geies, A.; Baumgarten, M. *Polyhedron* **2003**, *22*, 2099.

révèle la présence de β -lactame et de β -aminoester mais ils n'ont pu être isolés par chromatographie sur gel de silice.

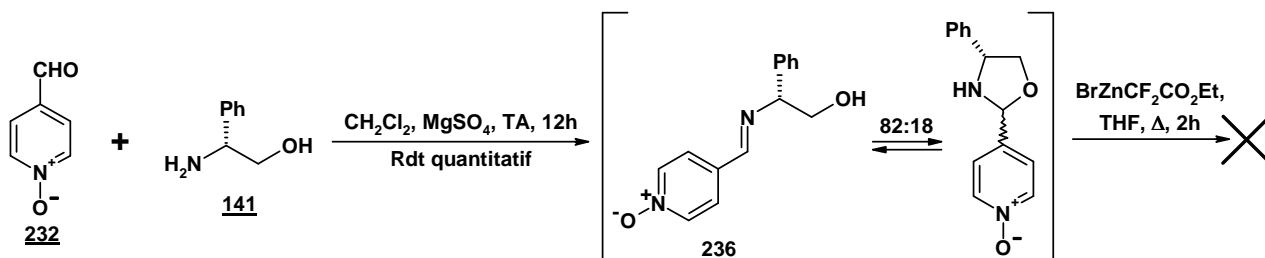


Schéma 68 : Essai de réaction de Reformatsky sur l'imine du pyridine-4-carboxaldéhyde-*N*-oxyde et du (*R*)-phénylglycinol

L'aldéhyde **232** a également été condensé avec la *p*-méthoxybenzylamine (Schéma 69). L'aldimine est engagée en réaction de Reformatsky pour fournir un mélange non séparable du β -lactame racémique **238** (67%) et de deux β -aminoesters **239a** et **239b** formés du fait d'une transestérification partielle lors de la purification sur gel de silice avec du méthanol comme coéluant. Alors que la pyridine non oxydée permet d'obtenir majoritairement le β -lactame **229**, la présence du *N*-oxyde nuit encore plus à la cyclisation intramoléculaire, certainement par des phénomènes de complexations intra- ou intermoléculaires. De plus, les essais de clivage du groupe PMB par le CAN ou DDQ sur le mélange de produits n'ont pas été concluants.

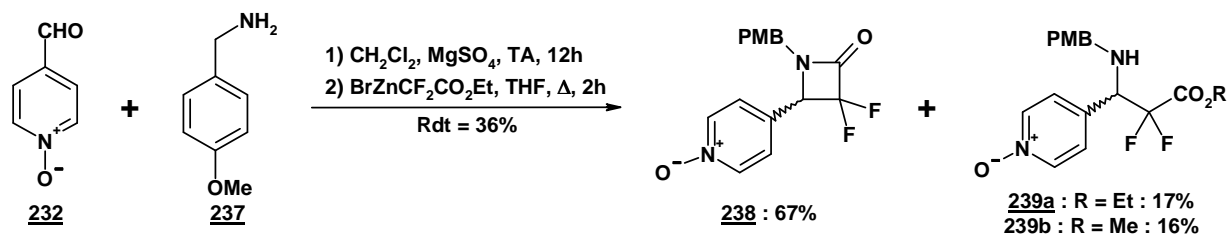
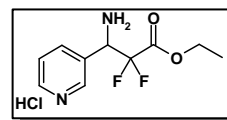


Schéma 69 : Essai de réaction de Reformatsky sur l'imine du pyridine-4-carboxaldéhyde-*N*-oxyde et de la *p*-méthoxybenzylamine

2) Accès aux dérivés nicotinniques

a) Synthèse du β -aminoester **243**



Comme pour les dérivés de l'isonicotinaldéhyde, l'emploi de l'inducteur (*R*)-phénylglycinol conduit uniquement au β -aminoester **217i**. Les autres amines utilisées pour générer l'aldimine permettent de synthétiser majoritairement le β -lactame mais toujours en mélange inséparable avec le β -aminoester (Tableau 21).

Entrée	Imine	R	R'	<u>216</u> (%) ^a	e.d. (%) ^a	<u>217</u> (%) ^a	e.d. (%) ^a	Rdt (%) ^b
1	<u>215i</u>	3-pyridyl	(R)-phénylgycolinol	0	-	100	> 98	50
2	<u>215j</u>	3-pyridyl	(R)-méthoxy phénylgycolinol	96	87	4	87	98
3	<u>215k</u>	3-pyridyl	α -(R)-méthyl benzylamine	91	46	9	55	67
4	<u>215l</u>	3-pyridyl	<i>p</i> -méthoxy benzylamine	90	-	10	-	86

^a déterminé par RMN ¹⁹F sur le brut réactionnel. ^b Rendements isolés

Tableau 21 : Influence de la nature de l'amine sur la formation du β -lactame et du β -aminoester

La méthode de Katritzky^{308a}, précédemment employée pour la synthèse du β -aminoester 228, a été appliquée au nicotinaldéhyde 240 et permet l'accès au β -aminoester racémique 243 isolé avec un bon rendement de 73% sur trois étapes.

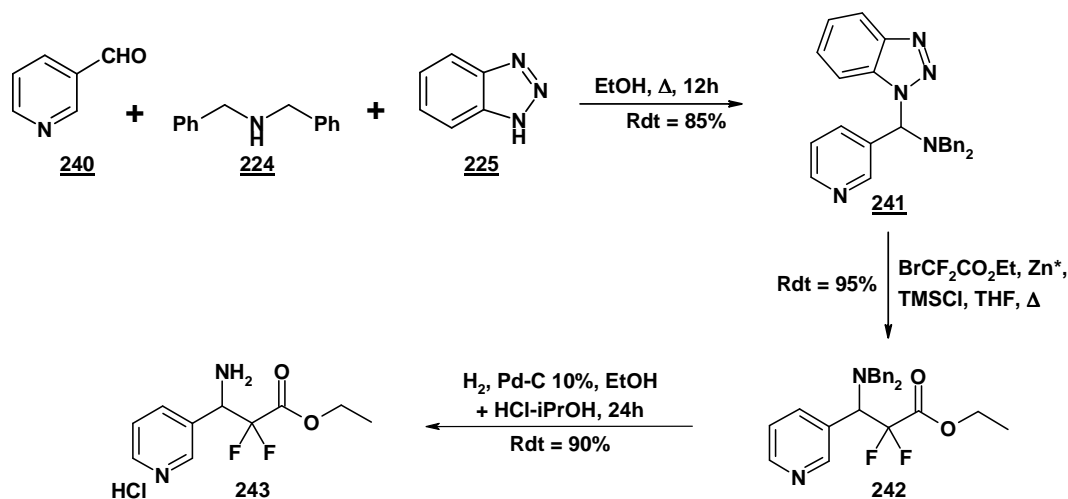


Schéma 70 : Synthèse du β -aminoester 243

b) Synthèse du β -lactame 244

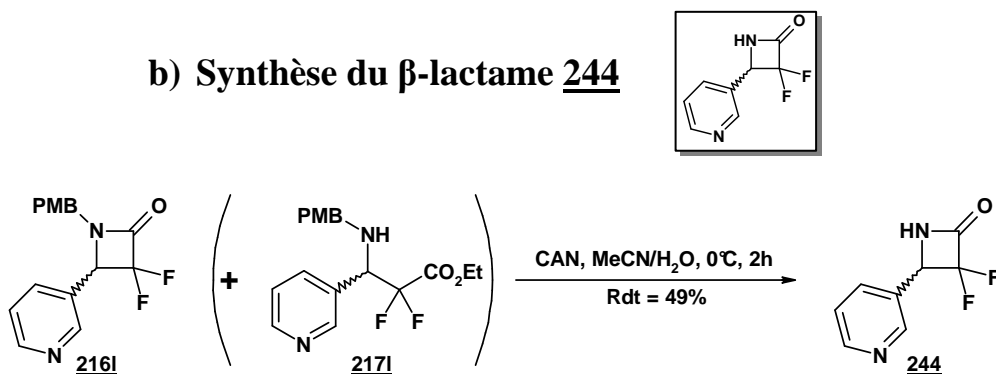
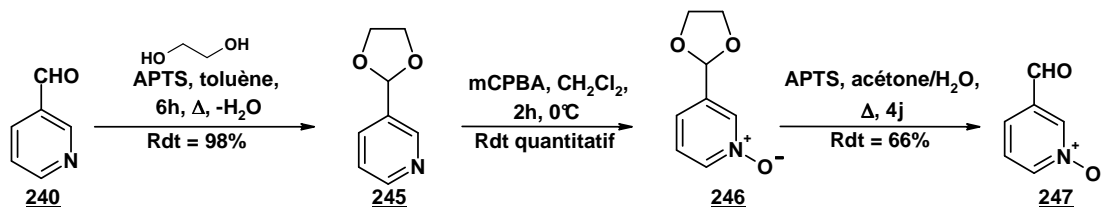


Schéma 71 : Formation de 244 par déprotection au CAN

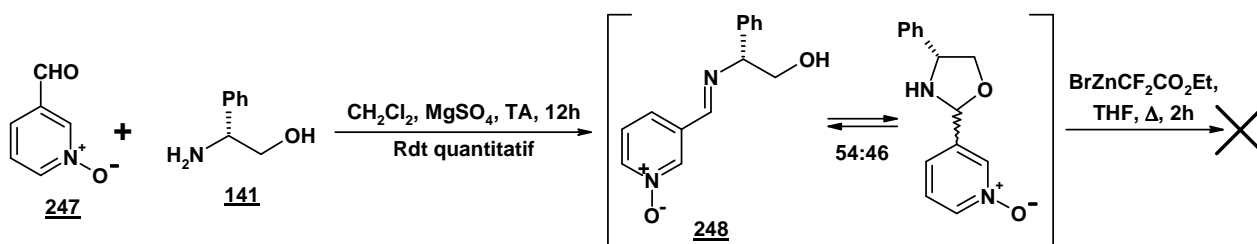
Parmi les voies d'accès au β -lactame du nicotinaldéhyde, l'emploi de la *p*-méthoxy-benzylamine comme source d'azote permet une déprotection rapide et efficace. Elle aboutit à l'azétidin-2-one 244. L'aminoester est consommé et dégradé par le CAN ce qui permet de n'isoler que le β -lactame.

c) Utilisation du dérivé pyridine *N*-oxyde

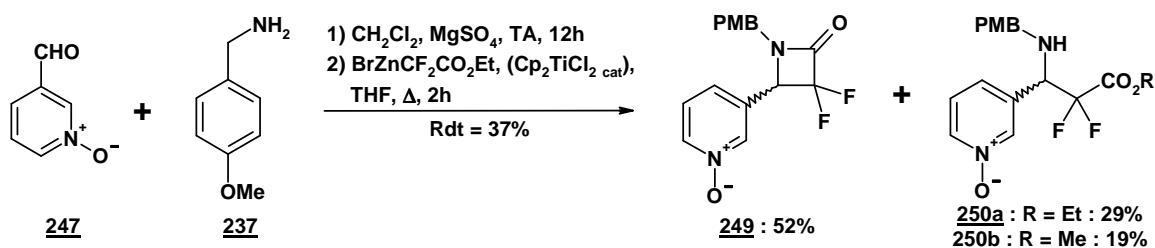
L'aldéhyde **240** est protégé sous forme de dioxolane **245**. L'azote est oxydé par le mCPBA et le *N*-oxyde **247** est isolé avec un rendement correct, bien qu'il forme facilement l'hydrate.

Schéma 72 : Synthèse du pyridine-3-carboxaldéhyde-*N*-oxyde

L'aldéhyde **247** est ensuite condensé sur le (*R*)-phénylglycinol pour former le mélange thermodynamique imine : 1,3-oxazolidine (54%:46%). Ce dernier est engagé en réaction de Reformatsky mais seul un mélange complexe est obtenu. La RMN ^{19}F réalisée sur le brut de réaction révèle la présence de β -lactame et de β -aminoester mais ils n'ont pu être isolés par chromatographie.

Schéma 73 : Essai de réaction de Reformatsky sur l'imine du pyridine-3-carboxaldéhyde-*N*-oxyde et du (*R*)-phénylglycinol

L'aldéhyde **247** est aussi condensé avec la *p*-méthoxybenzylamine. L'aldimine est engagée en réaction de Reformatsky (avec ou sans Titanocène comme catalyseur) pour fournir un mélange non séparable du β -lactame racémique **249** (52%) et de deux β -aminoesters **250a** (29%) et **250b** (19%) formés du fait d'une transestérification partielle lors de la purification sur gel de silice avec du méthanol comme coéluant. De plus, les essais de clivage du groupe PMB par le CAN ou DDQ³²² sur le mélange de produits n'ont pas été concluants.

Schéma 74 : Essai de réaction de Reformatsky sur l'imine du pyridine-3-carboxaldéhyde-*N*-oxyde et de la *p*-méthoxybenzylamine

³²² Wright, J. A.; Yu, J.; Spencer, J. B. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 4033.

3) Accès aux dérivés de la pipéridine

a) Synthèse de l'aldéhyde 254

L'isonipécotate de méthyle commercial 251 est réduit par l'hydrure d'aluminium et de lithium en alcool 252.³²³ L'amine secondaire est protégée par un groupe benzyloxycarbonyl (Z). L'oxydation de l'alcool primaire en aldéhyde a été effectuée selon les conditions de Swern qui permettent d'obtenir l'aldéhyde 254 avec un rendement de 54% sur trois étapes.³²⁴

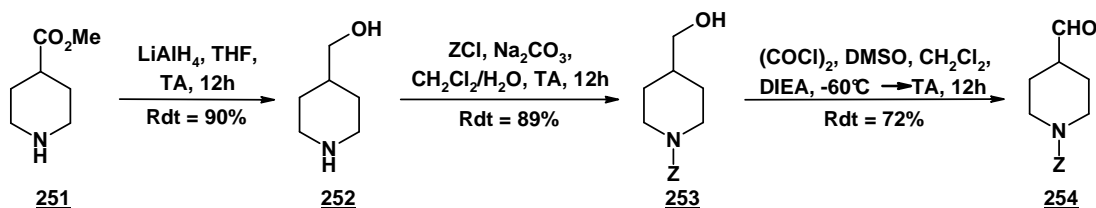
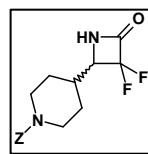


Schéma 75 : Synthèse de l'aldéhyde 254

b) Synthèse du β -lactame 257



L'aldéhyde 254 est condensé sur la *p*-méthoxybenzylamine pour former quantitativement la base de Schiff 255. La réaction de Reformatsky peut être réalisée selon deux protocoles (catalyse au Titanocène à TA ou sans catalyseur au reflux du THF) pour former exclusivement le β -lactame 256 avec le même rendement de 70%. La coupure oxydante du PMB au CAN fournit le β -lactame 257 déprotégé avec un rendement modeste.

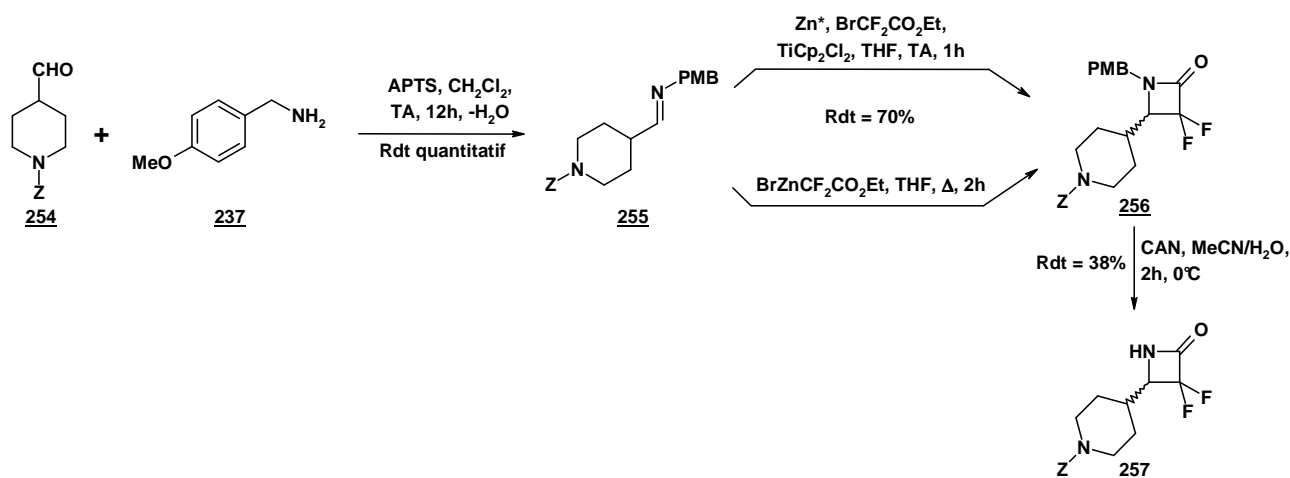


Schéma 76 : Synthèse du β -lactame 257

³²³ Sørensen, M. D.; Khalifa, N. M.; Pedersen, E. B. *Synthesis* **1999**, 11, 1937.

³²⁴ (a) Ting, P. C.; Lee, J. F.; Anthes, J. C.; Shih, N.-Y.; Piwinski, J. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 491. (b) Yoneda, Y.; Kawajiri, S.; Sugimura, M.; Osanai, K.; Kito, F.; Ota, E.; Mimura, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 2663.

L'aldéhyde **254** condensé au (*R*)-phénylglycinol forme l'imine **258** qui n'est pas en équilibre avec la 1,3-oxazolidine (détermination en RMN ^1H dans CDCl_3). Après réaction de Reformatsky, ni le β -lactame ni le β -aminoester ne sont détectés dans le brut réactionnel. L'imine obtenue à partir de **254** et du (*R*)-méthoxyphénylglycinol ne donne pas non plus de résultats satisfaisants.

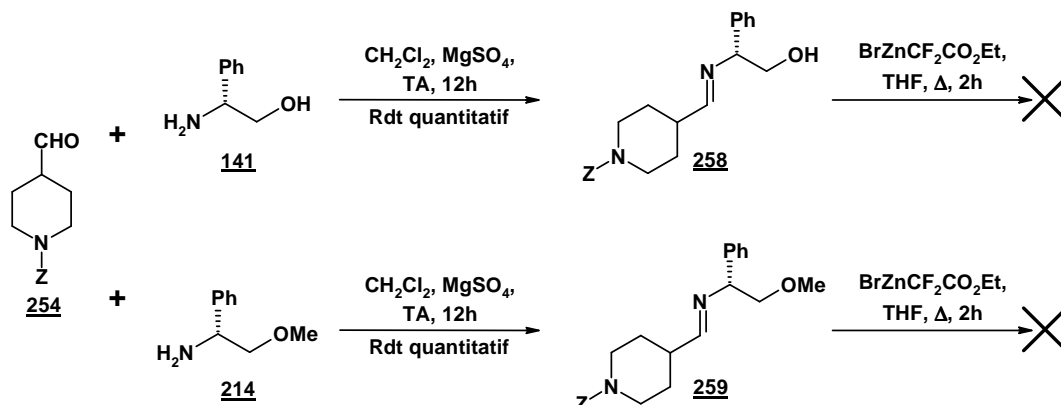
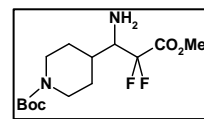


Schéma 77 : Essais de réaction de Reformatsky sur les imines du pipéridine-4-carbaldéhyde **254** et du (*R*)-phénylglycinol ou du (*R*)-méthoxyphénylglycinol

c) Synthèse du β -aminoester **263**



Afin d'accéder au β -aminoester, nous avons condensé l'aldéhyde **254** avec la dibenzylamine et le benzotriazole et engagé ce sel d'iminium **260** en réaction de Reformatsky pour obtenir le β -aminoester dibenzylé **261** avec un rendement global de 83%.

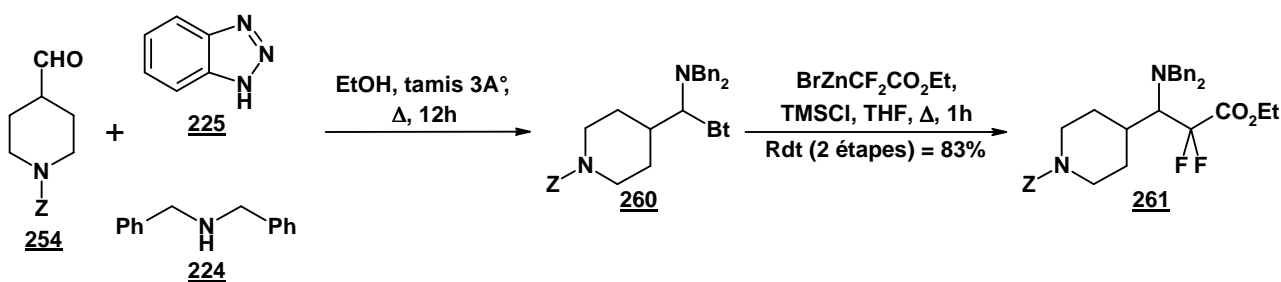
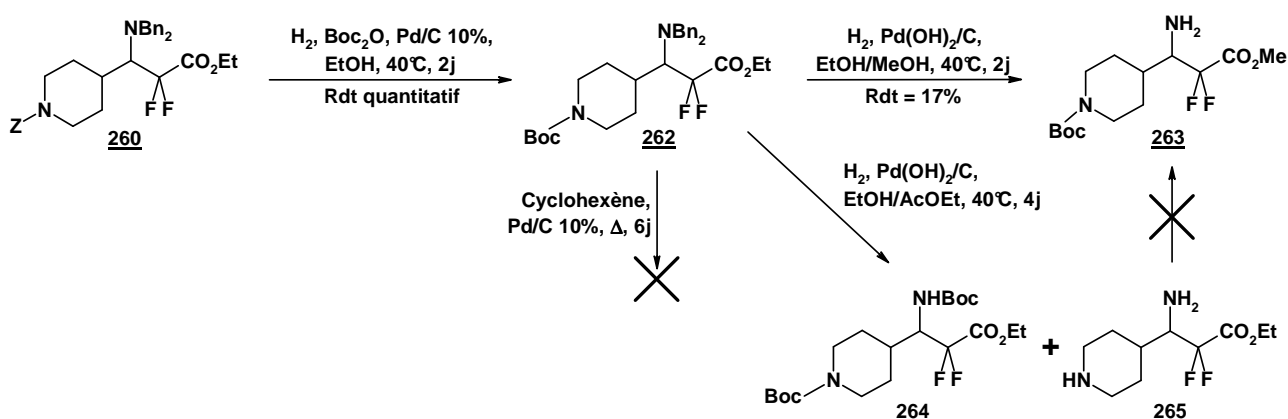


Schéma 78 : Synthèse du β -aminoester dibenzylé **261**

Le groupe protecteur dibenzyle est clivé en deux étapes (Schéma 79). Tout d'abord, le groupe Cbz est sélectivement clivé par hydrogénolyse catalysée par Pd/C et l'amine secondaire est reprotégée *in situ* sous forme de Boc.³²⁵ La déprotection des benzyles par le cyclohexène catalysée par Pd/C n'est pas effective. L'utilisation du catalyseur de Pearlman dans un mélange éthanol/méthanol, pour solubiliser le substrat, a permis d'obtenir l'aminoester déprotégé **263** avec un faible rendement et avec

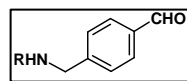
³²⁵ Lloyd, R. C.; Smith, M. E. B.; Brick, D.; Taylor, S. J. C.; Chaplin, D. A.; McCague, R. *Org. Proc. Res. Dev.* **2002**, *6*, 762.

transestérification en ester méthylique par le méthanol utilisé comme cosolvant. Si l'on remplace le méthanol par l'acétate d'éthyle, le clivage des benzyles est effectué mais l'amine primaire libérée, bien que peu nucléophile par effet électroattracteur des fluors en α , effectue une transcarbamylation. Dans ce cas, un mélange complexe constitué de produit de départ, de produits issus d'une hydrogénation partielle ainsi que des β -aminoesters **264** et **265** est obtenu mais peut être purifié. La protection sélective de l'amine secondaire de **265** par Boc_2O n'a pas été concluante.

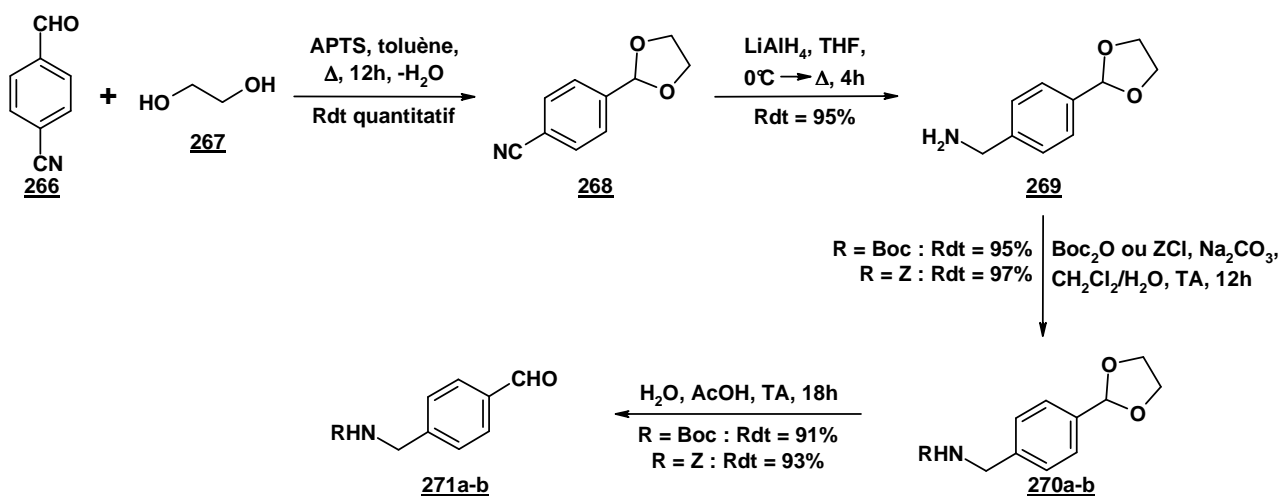
Schéma 79 : Synthèse du β -aminoester **263**

4) Accès aux dérivés de la benzylamine

a) Synthèse des aldéhydes **271**



Les aldéhydes **271a-b** sont obtenus en quatre étapes à partir du 4-cyanobenzaldéhyde **266** commercial avec des rendements globaux respectifs de 82 et 85%.³²⁶

Schéma 80 : Synthèse des aldéhydes **271a** et **271b**

³²⁶ Ouari, O.; Chalier, F.; Bonaly, R.; Pucci, B.; Tordo, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* 1998, 2299.

L'aldéhyde est quantitativement protégé sous forme de dioxolane **268**.³²⁷ L'amine **269**, obtenue par réduction du groupement cyano au LiAlH_4 ³²⁸, est protégée sous forme de carbamate de *tert*-butyle ou de benzyle. Les fonctions aldéhydes sont régénérées par hydrolyse de l'acétal par un mélange eau-acide acétique.³²⁹

L'analogue *N*-méthylé de **271b** est synthétisé à partir de la benzylamine **269**. La méthylation est effectuée en deux étapes par acylation au chloroformiate d'éthyle puis réduction au LAH du carbamate **272**. L'amine secondaire est alors efficacement protégée par un groupement Cbz. L'acétal **274** est hydrolysé par un mélange eau-acide acétique et l'aldéhyde **271c** est obtenu avec un rendement global de 48%. Celui-ci a été utilisé dans la partie I-B-2-d (pages 114-115) pour confirmer l'influence négative d'un second site déprotonable sur la lactamisation.

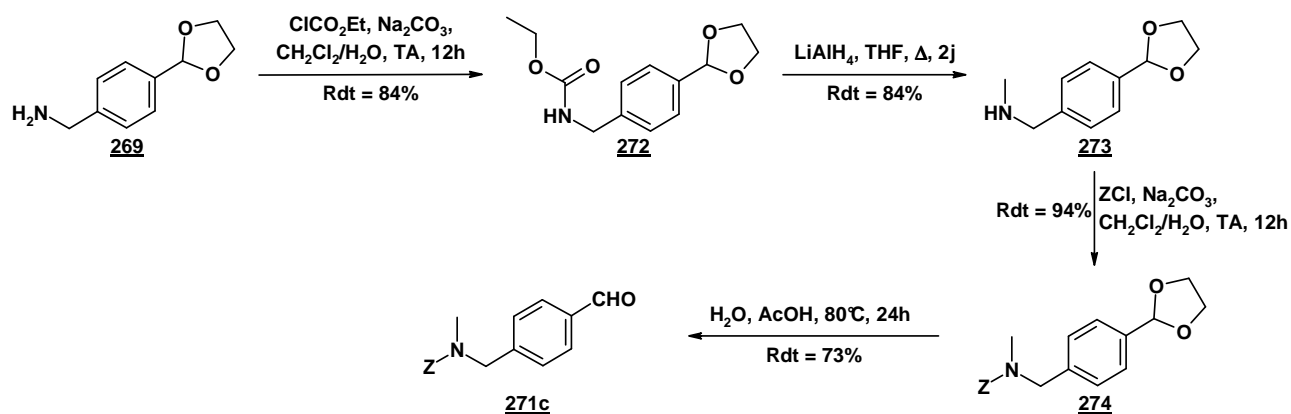
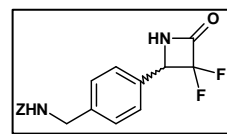


Schéma 81 : Synthèse de l'aldéhyde **271c**

b) Synthèse du β -lactame **279**



L'aldéhyde **271b** est condensé avec le (*R*)-phénylglycinol **137** et le (*R*)-méthoxyphénylglycinol **214** pour obtenir quantitativement les imines **275** et **222i**. L'imine **275** est en équilibre thermodynamique avec le mélange des deux diastéréomères de l'oxazolidine dans un rapport 75:25% (déterminé par RMN ^1H dans CDCl_3). Cette imine, engagée en réaction de Reformatsky, ne donne pas les produits attendus. L'imine **222i**, après réaction avec l'organozincique, aboutit au mélange de β -lactame **223i** et de β -aminoester **224i**, non séparable par chromatographie sur gel de silice.

³²⁷ Sterzycki, R. *Synthesis* **1979**, 724.

³²⁸ (a) Gavin, J. A.; Garcia, M. E.; Benesi, A. J.; Mallouk, T. E. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7663. (b) Lee, J.; Lee, J.; Kang, M.; Shin, M.; Kim, J.-M.; Kang, S.-U. et al. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3116.

³²⁹ Durand, G.; Polidori, A.; Ouari, O.; Tordo, P.; Geromel, V.; Rustin, P.; Pucci, B. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 5230.

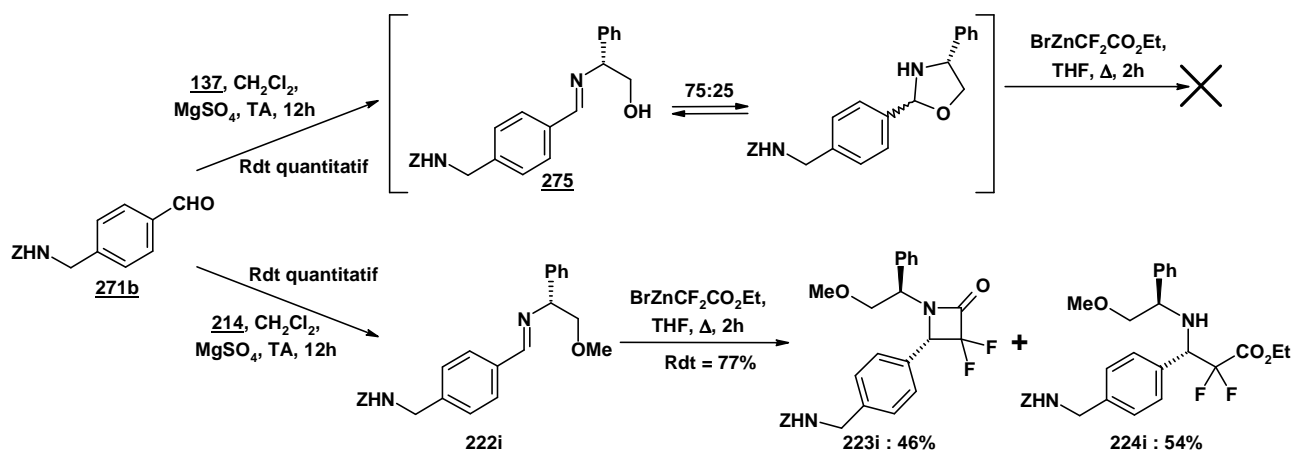


Schéma 82 : Essai de réaction de Reformatsky sur les imines du 4-aminométhylbenzaldéhyde **271b** et du (*R*)-phénylglycinol ou du (*R*)-méthoxyphénylglycinol

L'aldéhyde **271b** réagit avec la *p*-méthoxybenzylamine pour former quantitativement la base de Schiff **276**. La réaction de Reformatsky est réalisée dans l'acétonitrile ou dans le THF pour former un mélange 52:48% de β -lactame racémique **277** et de β -aminoester **278**. Ces deux composés peuvent être séparés par chromatographie sur gel de silice. Le rendement global est meilleur en utilisant l'acétonitrile (72% contre 49%) au reflux pendant 3 heures. Il est intéressant de remarquer que l'on obtient un mélange de β -lactame et de β -aminoester alors que l'utilisation de la *p*-méthoxybenzylamine permet, dans tous les autres cas, la formation majoritaire ou unique du β -lactame. Cette particularité est certainement explicable par la formation d'un second amidure de zinc, au niveau du carbamate, au cours de la réaction de Reformatsky, qui diminuerait la réactivité de l'amidure ester.

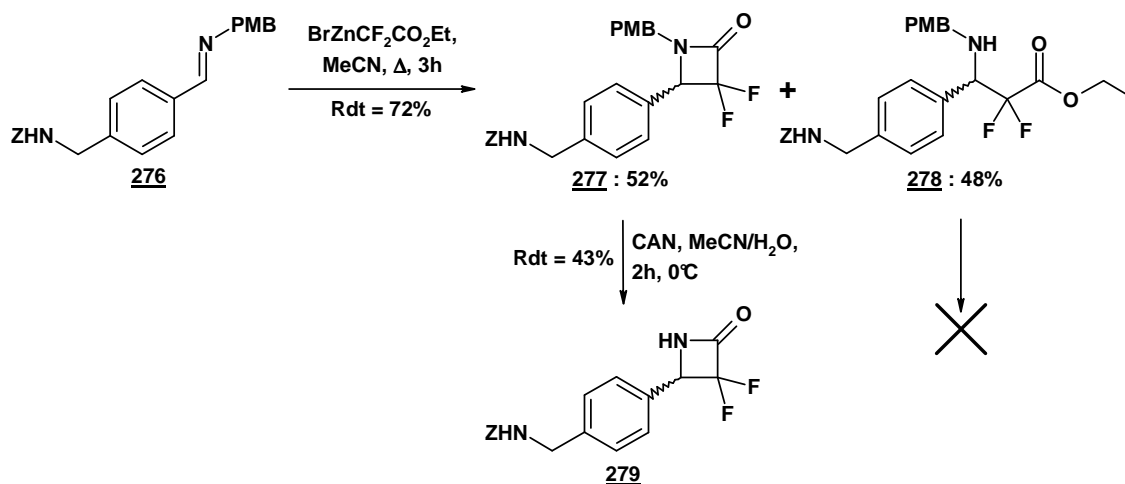
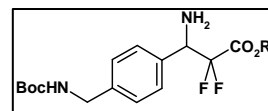
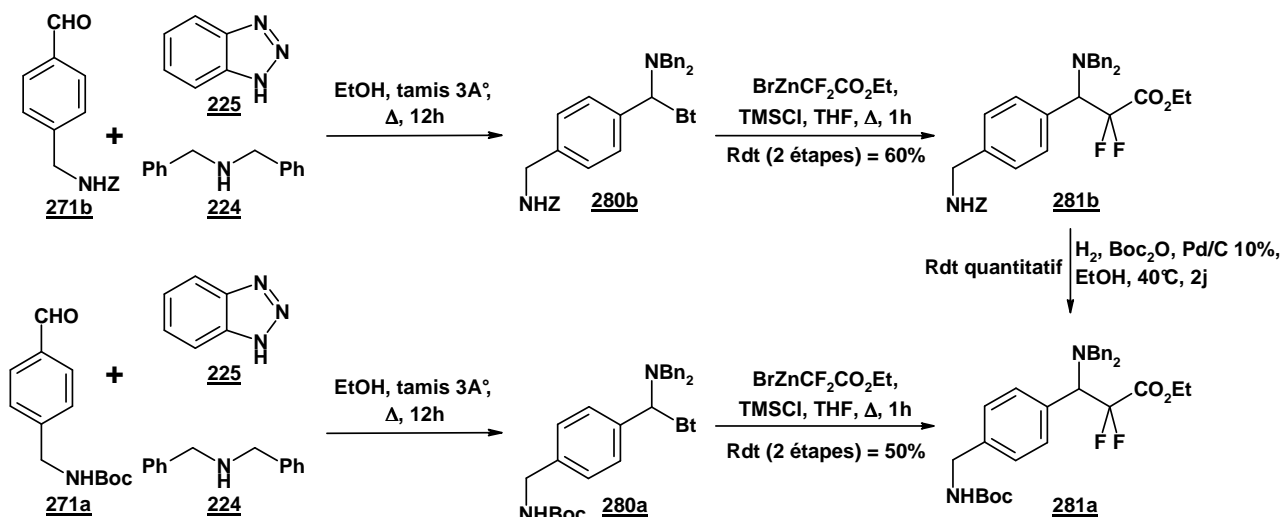


Schéma 83 : Synthèse du β -lactame **279**

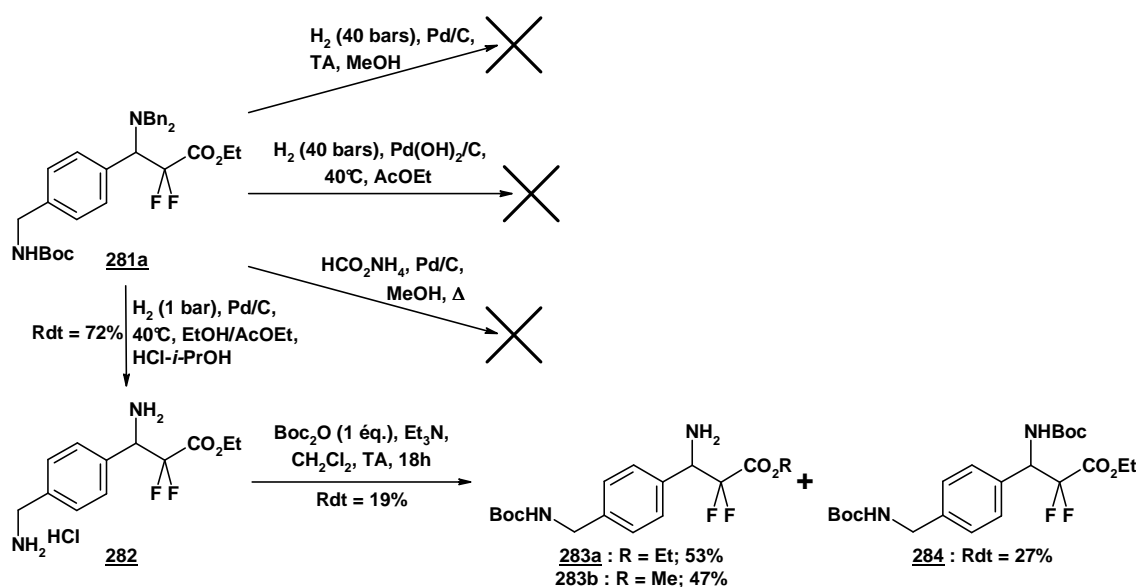
La déprotection du β -aminoester **278** par le CAN (Schéma 83) conduit à une dégradation complète du fait de son manque de chimiosélectivité. En effet, on observe la formation de benzaldéhyde et de l'aldéhyde **271b** liée au clivage des différentes positions benzyliques. Le β -lactame **279** est synthétisé avec un faible rendement de 43% après déprotection du PMB.

c) Synthèse du β -aminoester **283**

Afin d'accéder au β -aminoester, nous avons condensé les aldéhydes **271a-b** avec la dibenzylamine et le benzotriazole et engagé ces sels d'iminium **280a-b** en réaction de Reformatsky pour obtenir les β -aminoesters dibenzylés **281a-b** avec des rendements globaux respectifs de 50% et 60%. Le β -aminoester **281b** peut être efficacement converti en **281a** par hydrogénolyse du groupe Cbz et reprotection *one pot*.

Schéma 84 : Synthèse des β -aminoesters dibenzylés **281a-b**

Afin de déprotéger l'amine dibenzylée sur **281a**, divers essais d'hydrogénolyse ont été menés sans succès (Schéma 85) malgré les variations de pression de dihydrogène, de température, de solvant, de catalyseur et de source d'hydrogène³³⁰.

Schéma 85 : Synthèse du β -aminoester **283**

³³⁰ Rougnon-Glasson, S.; Tratratt, C.; Canet, J.-L.; Chalard, P.; Troin, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1561.

Seul l'ajout d'acide chlorhydrique dans l'*iso*-propanol permet l'hydrogénation à pression atmosphérique mais provoque l'acidolyse du groupement protecteur Boc. Le chlorhydrate **282** est alors isolé avec un rendement de 72%. La reprotection de la partie méthylène amine avec 1 éq. de Boc₂O n'est pas sélective et conduit à un mélange de produits mono- et diprotégés. De plus, lors de la purification sur gel de silice avec du méthanol comme coéluant, une transestérification partielle est observée uniquement sur le produit attendu, si bien que les β -aminoesters **283a-b** sont isolés avec un rendement de 19%.

L'accès au β -lactame et au β -aminoester de la benzylamine est particulièrement délicat et les rendements globaux en sont affectés (4 et 3% respectivement).

5) Conclusion

Après avoir examiné les paramètres régissant la synthèse chimio- et stéréosélective de β -lactames et de β -aminoesters *gem*-difluorés par réaction de Gilman-Speeter, nous avons appliqué ce travail à la synthèse de molécules plateforme ou "scafflod" de type azétidin-2-one et β -aminoester portant une fonctionnalité à caractère basique. Nous avons alors pu présenter les différentes voies d'accès à ces motifs ainsi que les problèmes de synthèse rencontrés. Pour les quatre fonctionnalités basiques retenues, il n'a pas été possible de synthétiser efficacement le β -lactame énantiopur. Le β -aminoester optiquement pur n'est accessible que pour les séries provenant des picolinaldéhydes. Des essais nous ont montré l'impossibilité de cycliser ces β -aminoesters afin d'accéder aux β -lactames par un procédé en deux étapes. Seules les synthèses recourant à la *p*-méthoxybenzylamine comme source d'azote donnent accès aux β -lactames racémiques avec des rendements faibles à moyens. Les β -aminoesters sous forme racémique peuvent être synthétisés par la méthodologie décrite par Katritzky même si la déprotection des amines dibenzylées est parfois problématique. Nous avons ainsi pu préparer l'ensemble des "scafflods" nécessaires à la synthèse des inhibiteurs de TAFIa.

Après une éventuelle déprotection de l'azote des β -lactames et des β -aminoesters, il nous reste à envisager une fonctionnalisation par un groupe complexant le zinc. Cette fonction chélatante et le "scafflod" devront être séparés par un bras espaceur. La prochaine partie expose les principales méthodes de fonctionnalisation étudiées ainsi que leurs applications à la synthèse d'inhibiteurs.

II) Utilisation des β -aminoacides α,α -difluorés et des 3,3-difluoroazétidin-2-ones : Synthèse d'inhibiteurs de TAFIa

Nous avons exploité pour la fonctionnalisation les β -lactames et les β -aminoesters obtenus à partir de l'isonicotinaldéhyde (229, 228), du nicotinaldéhyde (244, 243), du piperidine-4-carbaldehyde 254 (257, 263), du 4-aminométhylbenzaldéhyde 271b (279, 283) mais aussi du benzaldéhyde (159a, 165a, 168a) et du 3-thiophène carboxaldéhyde (159b).

A- Synthèses d'inhibiteurs dérivés du benzyle et du thiophène

Afin de mettre au point certaines stratégies de synthèse, nous avons travaillé sur les β -lactames et les β -aminoesters provenant des aldimines du benzaldéhyde et du 3-thiophène carboxaldéhyde puisqu'ils sont plus facile d'accès. De plus, ils peuvent aussi présenter une certaine activité inhibitrice sur l'enzyme, ce qui peut nous fournir certaines informations sur la nature de la partie basique introduite par l'aldéhyde.

1) Valorisation du β -lactame 159a

a) Accès au composé 159a

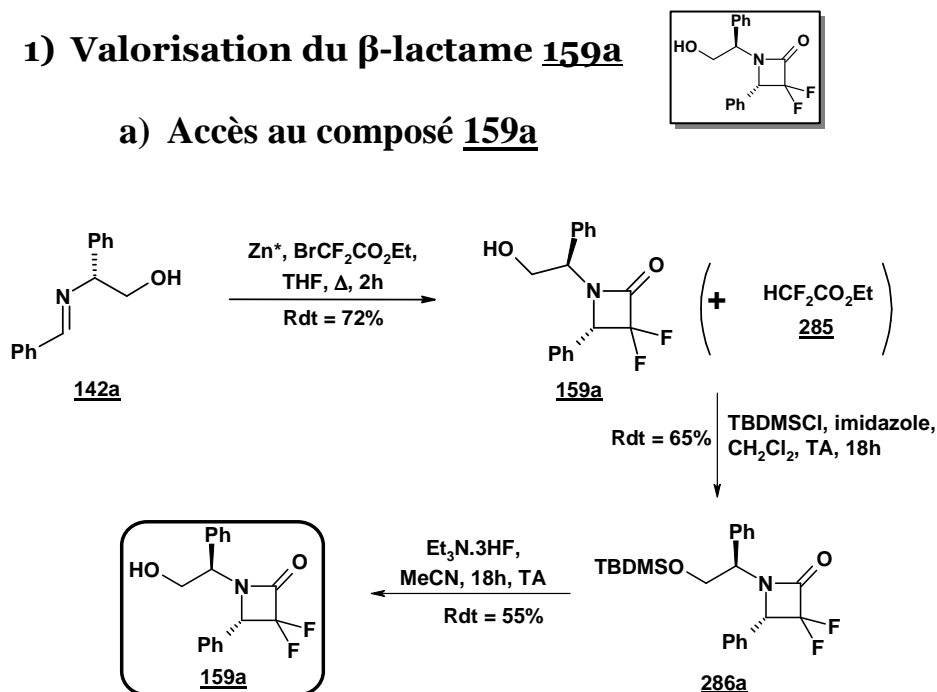


Schéma 86 : Synthèse du produit 159a

Le β -lactame 159a est obtenu par cycloaddition du réactif de Reformatsky sur l'aldimine 142a. Toutefois, à l'issue de la chromatographie en phase normale, du difluoroacétate d'éthyle 285, produit de réduction de l'organozincique, contamine 159a. L'ester 285 n'a pu être éliminé par distillation et

puisqu'il n'est détectable ni en CCM ni en CPG, la purification par chromatographie devient difficile. Nous avons alors modifié la polarité du β -lactame **159a** en protégeant l'alcool primaire sous forme d'éther silylé **286a**. Après purification sur gel de silice et désilylation par le complexe $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$, le β -lactame **159a** est isolé avec une pureté chimique satisfaisante (>98% par HPLC).

b) Accès au composé **161a**

Le β -lactame **159a** peut aussi être transformé en β -aminoacide **161a** par hydrolyse acide au reflux d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 6N.

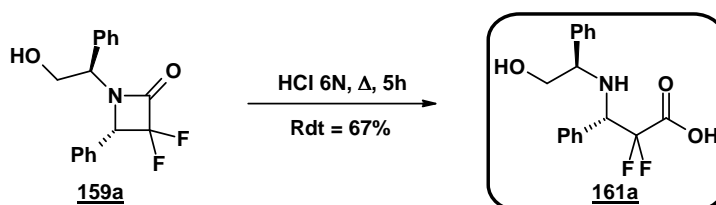


Schéma 87 : Synthèse du produit **161a**

c) Accès aux composés **287a** et **289**

Afin de vérifier la nécessité d'une fonction complexant le zinc, la conversion de l'alcool, porté par **159a**, en thiol est particulièrement intéressante. Le composé **287a** est alors obtenu à partir de l'alcool par déplacement avec l'acide thiolacétique, selon les conditions de Mitsunobu³³¹, et isolé avec un rendement de 69%. Le thioester peut alors servir de *prodrogue*, par protection du thiol d'une oxydation en disulfure, qui serait désacétylé au cours du test d'inhibition.

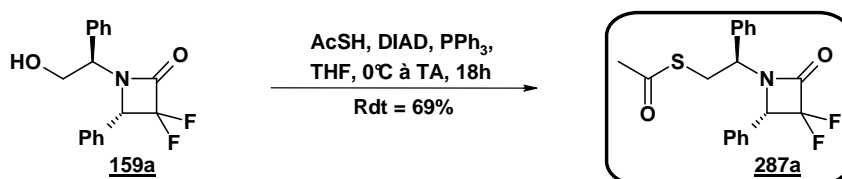


Schéma 88 : Synthèse du produit **287a**

La déprotection (Schéma 89) du thioacétate peut être envisagée par hydrolyse basique ou par attaque nucléophile. Toutefois, les azétidin-2-ones, et plus particulièrement si elles sont substituées en C3 par un groupe électroattracteur, sont sensibles aux conditions alcalines. Alors, une déprotection par une solution aqueuse de soude diluée, même 1 éq., n'est pas orthogonale du thioester, ce qui conduit à un mélange de produits d'ouverture, de désacétylation et d'oxydation. Roy et coll. décrivent la

³³¹ Mitsunobu, O. *Synthesis* 1981, 1.

dé-*S*-acétylation chimiosélective par de l'acétate d'hydrazinium dans des conditions tamponnées.³³² Dans ces conditions, un mélange complexe de produits d'ouverture de cycle est obtenu par attaque nucléophile de l'hydrazinium sur le carbonyle.

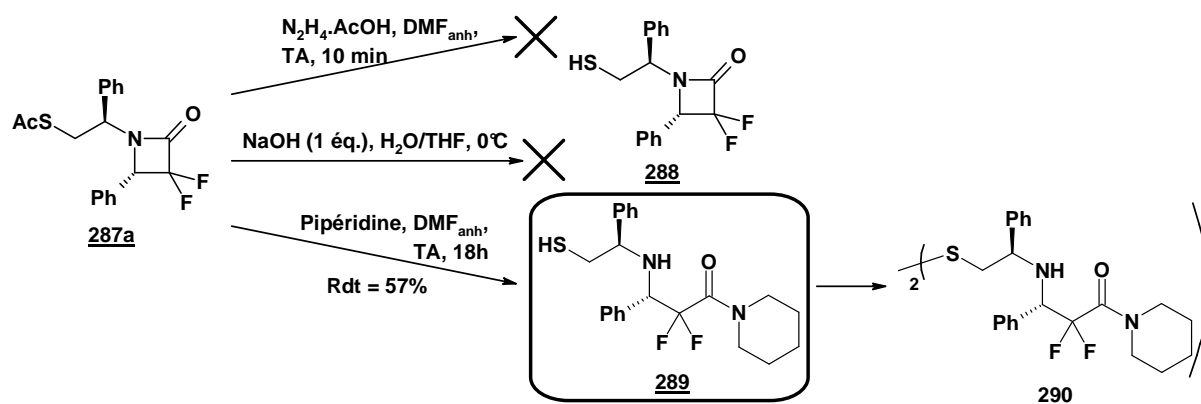
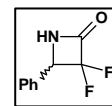


Schéma 89 : Synthèse du composé **289**

Nous avons alors utilisé la pipéridine dans le DMF anhydre³³³ qui permet une déprotection efficace du thioester mais aussi l'ouverture nucléophile du β-lactame pour former l'amide **289** avec un bon rendement et une pureté analytique satisfaisante. Toutefois, le produit s'est autooxydé en disulfure **290** avant l'évaluation biologique. Le dimère a été testé biologiquement. Les différents essais de désacétylation orthogonale n'ont pas permis l'accès au β-lactame **288**.

2) Valorisation du β-lactame **168a** : *N*-Alkylation



a) Objectifs

Un des objectifs de ce travail est d'introduire la fonction chélatante sur le β-lactame ou le β-aminoester aménagés après réaction de Reformatsky. Les deux parties sont séparées par un bras espaceur. Les fonctions chélatantes à introduire sont le thiol et l'acide carboxylique.

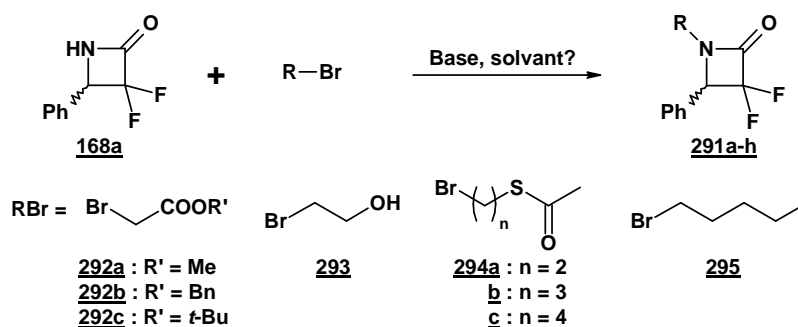


Schéma 90 : Produits ciblés pour la *N*-alkylation

³³² Zanini, D.; Park, W. K. C.; Roy, R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7383.

³³³ Hwu, J. R.; Hakimelahi, S.; Lu, K.-L.; Tsay, S.-C. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8039.

Une stratégie intéressante est l'alkylation du β -lactame par un bromoacétate **292a-c**, le 2-bromoéthanol **293** et un ω -bromoalcanethiol **294a-c**, dont la préparation est exposée dans le prochain paragraphe. Il reste à mettre au point des conditions d'alkylation douces et efficaces pour accéder aux dérivés **291a-h**. Dans le cas des composés soufrés, nous optimiserons les conditions en employant le bromure de pentyle **295**.

b) Synthèse des composés soufrés **294a-c**

Un excès de dibromoalcane **296a-c** est engagé avec l'acide thiolacétique en présence de soude dans le THF, pour permettre la monosubstitution nucléophile.³³⁴ Le produit monobromé est isolé, après distillation fractionnée sous pression réduite, avec une pureté supérieure à 95% (détermination par CPG) et des rendements modestes.

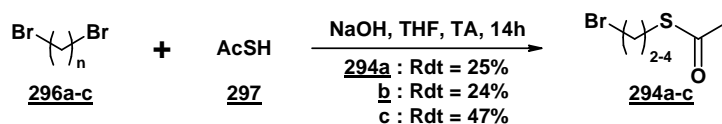


Schéma 91 : Préparation des ω -bromoalcanethiols **294a-c**

c) N-substitution des β -lactames

(i) Alkylation : état de l'art

De nombreuses méthodes ont été décrites pour N-alkyler les lactames. Toutefois, aucune alkylation de β -lactames α,α -dihalogénés n'était décrite au commencement de nos travaux. La littérature démontre que la N-alkylation de β -lactames n'est généralement ni aisée ni efficace.³³⁵

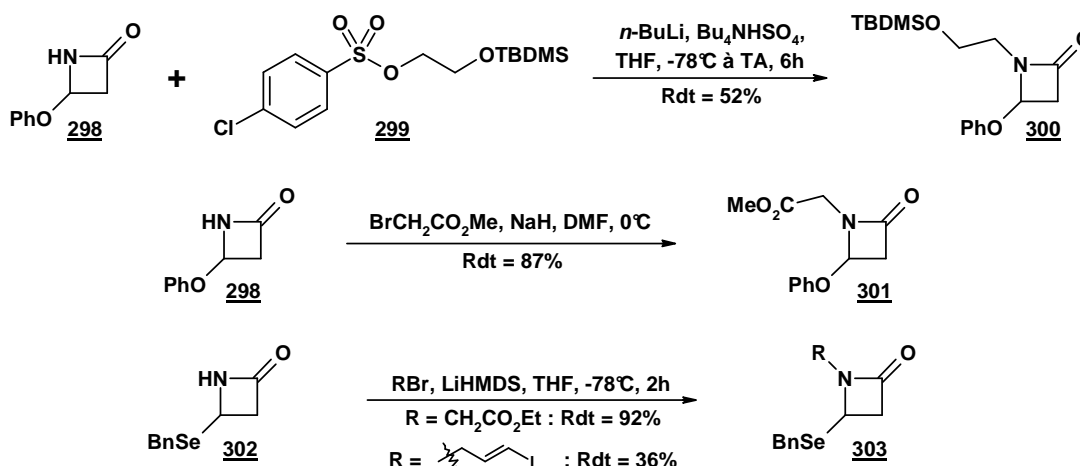


Schéma 92 : Exemples de N-alkylation par utilisation de bases fortes

³³⁴ (a) Bauer, L.; Suresh, K. S.; Ghosh, B. K. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 949. (b) Savarin, C.; Srogl, J.; Liebeskind, L. S. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3229.

³³⁵ Mattingly, P. G.; Miller, M. J. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1557.

L'utilisation de bases fortes (Schéma 92) comme NaNH_2 , $t\text{-BuOK}$ ³³⁶, $n\text{-BuLi}$ ³³⁷, NaH ³³⁸ ou LiHMDS ³³⁹ est plutôt limitée à des systèmes simples d'autant plus qu'elle peut aboutir à la racémisation du centre en α du carbonyle ou à la polymérisation de l'azétidin-2-one. Dans la plupart des exemples, le carbone C3 n'est pas substitué pour éviter une racémisation ou une épimérisation partielle. De plus, les résultats sont satisfaisants à condition que l'agent d'alkylation soit suffisamment réactif comme les dérivés de bromoacétates.

Des bases moins fortes, non-nucléophiles organiques (triéthylamine, DIEA) ou minérales (K_2CO_3 dans l'acétone³⁴⁰, Cs_2CO_3 dans l'acétonitrile³⁴¹, CsF dans le DMF³⁴², Ag_2O dans l'acétonitrile³⁴³) peuvent être employées avec succès. Elles évitent la racémisation du centre chiral en α du carbonyle et sont compatibles avec de nombreuses fonctionnalités. Toutefois, l'agent alkylant doit être suffisamment réactif pour être efficacement attaqué par l'azote faiblement nucléophile du lactame.

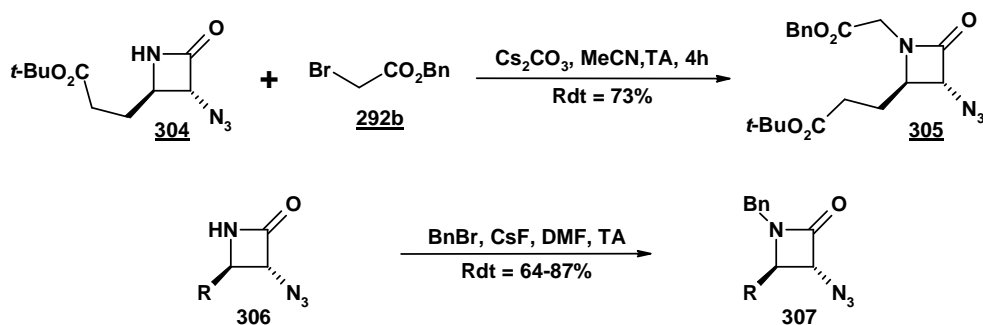


Schéma 93 : Exemples de N-alkylation par utilisation de bases minérales

L'usage d'hydroxydes (Schéma 94) est aussi possible par transfert de phase solide-liquide ($\text{KOH}/n\text{-Bu}_4\text{NHSO}_4/\text{THF}$ ³⁴⁴ ou $\text{KOH}/18\text{-crown-6}$ ³⁴⁵). Dans ce cas, un agent de transfert de phase (un éther couronne (protocole de Yamasaki) ou plus généralement un ammonium quaternaire) est nécessaire pour solubiliser une partie des anions hydroxydes et accroître leur réactivité. L'introduction de divers bromoalcanes même peu activés a été réalisée avec des rendements moyens à bons. La méthode de Reuschling ($\text{KOH}/n\text{-Bu}_4\text{NHSO}_4/\text{THF}$) est la plus employée et donne de bons résultats.³⁴⁶ L'emploi d'un solvant aprotique polaire, tel que le DMSO ou le DMF, permet aussi d'obtenir de

³³⁶ Du, Y.; Wiemer, D. F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5709.

³³⁷ Kaluza, Z.; Park, S.-H. *Synlett* **1996**, 895.

³³⁸ Brown, G. A.; Martel, S. R.; Wisedale, R.; Charmant, J. P. H.; Hales, N. J.; Fishwick, C. W. G.; Gallagher, T. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 1281.

³³⁹ (a) Carland, M. W.; Martin, R. L.; Schiesser, C. H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4737. (b) Carland, M. W.; Martin, R. L.; Schiesser, C. H. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2612.

³⁴⁰ Cainelli, G.; Galletti, P.; Garbisa, S.; Giacomini, D.; Sartor, L.; Quintavalla, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 5391.

³⁴¹ Guzzo, P. R.; Miller, M. J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4862.

³⁴² Durham, T. B.; Miller, M. J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 27.

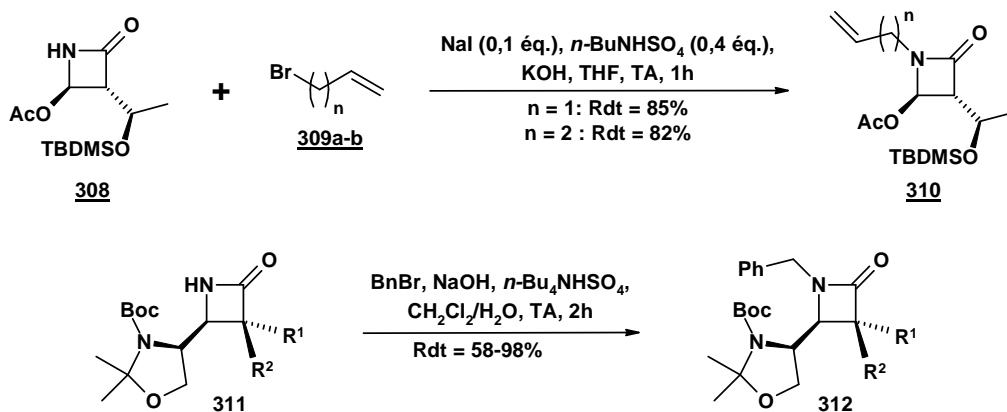
³⁴³ Takahashi, Y.; Yamashita, H.; Kobayashi, S.; Ohno, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 2732.

³⁴⁴ Begley, M. J.; Crombie, L.; Haigh, D.; Jones, R. C. F.; Osborne, S.; Webster, R. A. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 2027.

³⁴⁵ (a) Kahn, M.; Wilke, S.; Chen, B.; Fujita, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1639. (b) Tarling, C. A.; Holmes, A. B.; Markwell, R. E.; Pearson, N. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1695.

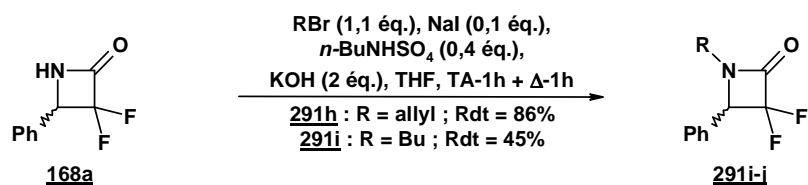
³⁴⁶ Reuschling, D.; Pietsch, H.; Linkies, A. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 615.

bonnes conversions. Néanmoins, ces catalyses par transfert de phase présentent deux principaux inconvénients qui expliquent certains mauvais rendements. D'une part, le β -lactame ainsi que l'halogénure d'alkyle peuvent subir des réactions secondaires baso-catalysées pour former des produits de dimérisation ou d'oligomérisation. D'autre part, l'ouverture nucléophile du β -lactame par l'ion hydroxyde est d'autant plus aisée que le groupement en C3 porté par l'azétidin-2-one est électroattracteur.



Un système diphasique avec transfert de phase est aussi envisageable avec de la soude en présence d'un agent de transfert de phase ou directement avec de l'hydroxyde de tétra *n*-butyl-ammonium.^{335, 347}

Récemment, mais après notre travail de mise au point des conditions, Van Brabandt et De Kimpe ont décrit pour la première fois des conditions d'alkylation de 3,3-difluoroazétidin-2-ones.³⁴⁸ Ils utilisent la méthode de Reusching par transfert de phase solide-liquide avec des bons rendements sur les bromures d'allyle et de *n*-butyle. Toutefois, ils ne précisent pas si la méthode est généralisable à d'autres substrats que **168a**.



(ii) Optimisation des conditions

A partir des différentes méthodologies décrites dans la littérature, nous avons essayé différentes méthodes et évalué la conversion du β -lactame **168a** et la formation du produit N-alkylé **291a-h**.

³⁴⁷ Shindo, M.; Ohtsuki, K.; Shishido, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2821.

³⁴⁸ Van Brabandt, W.; De Kimpe, N. *Synlett* **2006**, *13*, 2039.

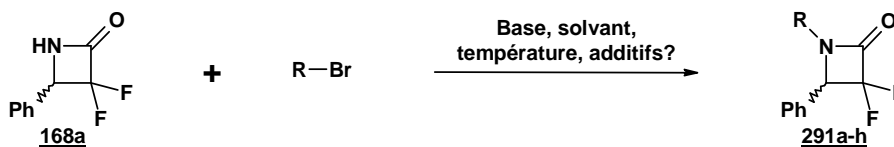


Schéma 96 : Etude de la N-alkylation

L'utilisation de bases fortes (Tableau 22) ne posera pas de problème de racémisation du carbone en C4. Le *tert*-butylate de potassium ne donne pas de résultats satisfaisants même si l'agent alkylant est particulièrement activé (entrée 3). On observe alors la dégradation partielle ou totale du β-lactame **168a**. L'utilisation d'hydrure de sodium (entrée 4) ou d'une base lithiée non-nucléophile (entrée 5) ne permet pas l'alkylation. Nous n'avons pas utilisé le *n*-BuLi trop nucléophile qui réagira préférentiellement sur le carbonyle activé par le groupe *gem*-difluorométhylène.

	Base	RBr	Solvant	Température	Temps	Additif	Résultat
1	<i>t</i> -BuOK	295	THF	TA	20h	/	Dég.
2	<i>t</i> -BuOK	294c	THF	0°C à TA	20h	/	Conversion faible
3	<i>t</i> -BuOK	292a	THF	0°C à TA	20h	/	291a , Rdt = 37%
4	NaH	295	THF	TA	20h	/	N.R.
5	LDA	295	THF	-78°C à TA	2h	/	N.R.

Dég. : dégradation. N.R. : pas de réaction. Rdt : rendement.

Tableau 22 : Essais d'alkylation avec une base forte

L'emploi de potasse aqueuse (Tableau 23, entrée 1) ne permet qu'une conversion modérée et lente du β-lactame **168a**. Les conditions de Reusching (entrées 2 et 3), en contradiction avec les travaux publiés par Van Brabandt et De Kimp³⁴⁸, conduit à la dégradation de l'azétidin-2-one. La potasse dans le DMSO (entrée 4) ou l'hydroxyde de tétra *n*-butylammonium dans l'acétonitrile (entrée 5) ne donnent aucun résultat significatif. Les ions fluorures, peu nucléophiles, ne dégradent pas le β-lactame mais ils ne sont pas suffisamment basiques pour permettre une réaction d'alkylation rapide.

	Base	RBr	Solvant	Température	Temps	Additif	Résultat
1	KOH	292a	THF/eau	TA	20h	TBAI	Conversion = 50%
2	KOH	295	THF	TA	14h	TBAHS	Dég.
3	KOH	295	THF	TA	14h	TBAHS + NaI	Dég.
4	KOH	295	DMSO	TA	14h	/	Dég.
5	Bu ₄ NOH	295	MeCN	TA	12h	/	Dég.
6	CsF	292a	DMF	TA	3j	/	Conversion lente

Dég. : dégradation.

Tableau 23 : Essais d'alkylation avec une base minérale

Nous nous sommes ensuite intéressés aux bases organiques non-nucléophiles. La triéthylamine (Tableau 24, entrées 1-3) ne permet pas l'alkylation. Toutefois, le β -lactame est stable dans ces conditions, même après plusieurs jours, si le solvant est le THF. En employant le dichlorométhane ou le chloroforme, le β -lactame se dégrade lentement sans permettre l'accès au produit d'alkylation. En employant le DBU (entrées 4 et 5), sensiblement plus basique, **168a** se dégrade nettement plus rapidement (10-15 min en RMN ^{19}F), mais permet l'alkylation par le bromopentane avec un rendement de 52%. La tétraméthylguanidine (TMG), en présence de TBAI, permet l'alkylation rapide et quantitative par les bromoacétates (entrée 8).

	Base	RBr	Solvant	Température	Temps	Additif	Résultat
1	Et ₃ N	292a	THF	TA	14h	/	Conversion faible
2	Et ₃ N	295	THF	TA	14h	/	N.R.
3	Et ₃ N	295	CH ₂ Cl ₂	TA	16h	/	Dég.
4	DBU	295	THF	TA	14h	/	291h , Rdt = 52%
5	DBU	294c	THF	TA	14h	/	Dég.
6	TMG	295	CH ₂ Cl ₂	40°C	16h	/	Dég.
7	TMG	295	THF	TA	16h	TBAI	Rdt = 20%
8	TMG	292a	THF	TA	6h	TBAI	291a , Rdt quantitatif
9	TMG	294b	THF	TA	18h	TBAI	Dég.

Dég. : dégradation. N.R. : pas de réaction. Rdt : rendement.

Tableau 24 : Essais d'alkylation avec une base organique

t-BuOK, DBU et TMG permettent l'alkylation du β -lactame **168a** par le bromure de pentyle et le bromoacétate de méthyle avec des rendements acceptables. Cette étude nous montre une instabilité marquée du *scaffold* β -lactame dans la plupart des conditions basiques. De plus, il a été impossible d'introduire les ω -bromoalcanethiols **294a-c**, même dans les conditions optimisées, sans explication apparente.

(iii) Alternatives

✦ Réaction de Mitsunobu

L'influence des deux atomes de fluor sur la réactivité et la stabilité du β -lactame est importante. Par l'effet électroattracteur des fluors, on peut supposer que le pK_a de l'amide est suffisamment abaissé pour envisager une réaction de Mitsunobu avec un alcool ($\text{pK}_a < 11$), afin d'introduire le bras espaceur sur le *scaffold*.³⁴² Les essais effectués avec le 2-bromoéthanol **293** et le *n*-butanol **313** ne donnent aucun résultat et le β -lactame **168a** est récupéré intact.

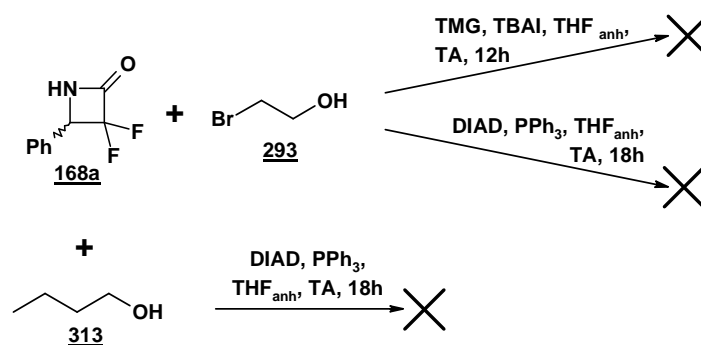
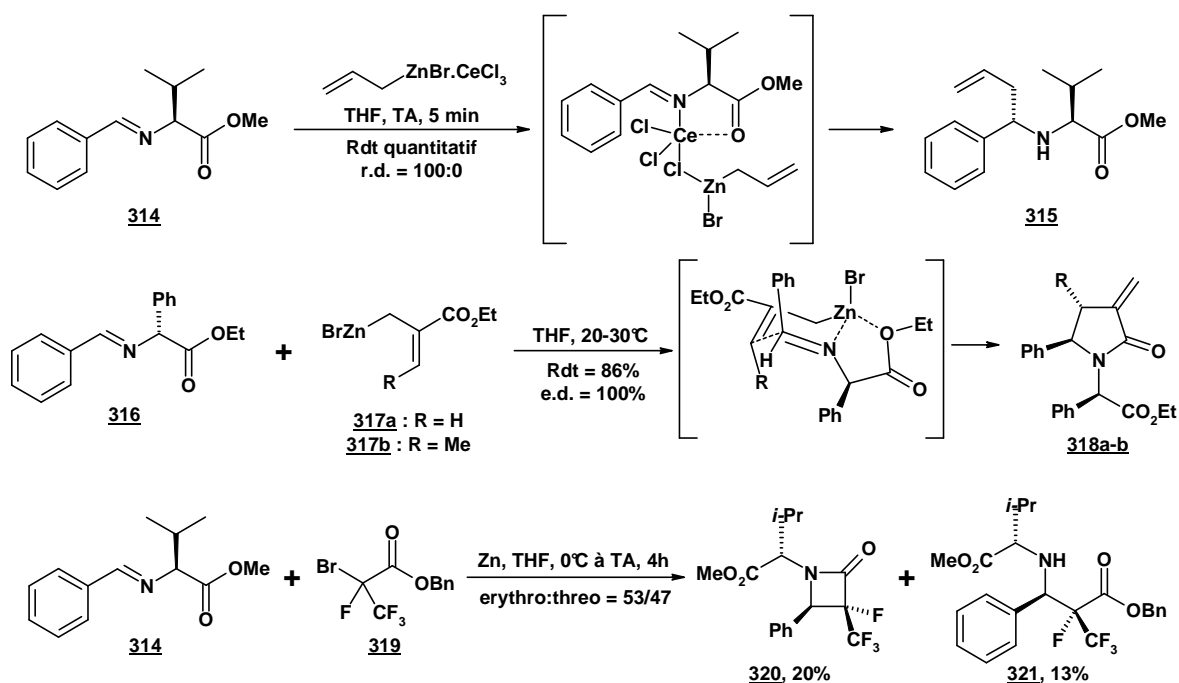


Schéma 97 : Essais de réaction de Mitsunobu

✦ Utilisation d'un α -aminoester comme source d'azote pour la réaction de Reformatsky

Les α -aminoesters peuvent être utilisés comme source d'azote et comme inducteur chiral.

Schéma 98 : Utilisation d'imines dérivant d' α -aminoesters

Ces imines ont été largement employées pour l'addition nucléophile d'allylmétaux par réaction de Barbier. Des homoallylamine **315** peuvent alors être obtenues quantitativement avec une excellente diastéréosélectivité. L'ajout de sels de cérium améliore la diastéréosélectivité en formant un intermédiaire cyclique chélaté, si bien que l'addition s'effectue sur la face la moins encombrée *Si*.³⁴⁹ Villieras décrit la synthèse diastéréosélective de γ -lactames **318** par réaction d'un allylzinc, dérivant d'un 2-(bromométhyl)acrylate **317a** ou d'un 2-(bromométhyl)crotyl **317b**, sur une imine chirale.³⁵⁰ Sekiguchi et coll. rapportent la réaction du 2-bromo-2,3,3,3-tétrafluoropropanoate de benzyle **319** avec diverses imines chirales en présence de zinc pour former les isomères *threo* et *erythro* d' α -fluoro- α -

³⁴⁹ Basile, T.; Bocoum, A.; Savoia, D.; Umani-Ronchi, A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7766.

³⁵⁰ (a) Dembele, Y. A.; Belaud, C.; Hitchcock, P.; Villieras, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 351. (b) Nyzam, V.; Belaud, C.; Zammattio, F.; Villieras, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1835.

(trifluorométhyl)- β -aminoesters **321** ainsi que les β -lactames correspondants **320**.³⁵¹ Hamelin les utilise aussi pour la préparation des azabicyclopentanes.³⁵²

L'utilisation d'aminoesters, comme source d'azote et éventuellement comme inducteur chiral, est compatible avec la réaction de Reformatsky. Elle permettrait alors d'introduire le β -lactame, la fonction basique et la fonction chélatante ou un précurseur en une seule étape. Nous avons alors condensé le benzaldéhyde avec le glycinate de benzyle³⁵³ **325a** pour obtenir quantitativement l'iminoester **326a**. Engagé en réaction de Reformatsky, avec l'organozincique préformé ou avec du Titanocène comme catalyseur, il conduit à un mélange complexe contenant le β -lactame et le β -aminoester (par RMN ¹⁹F du brut de réaction). Toutefois, ils n'ont pu être isolés par chromatographie sur gel de silice. Si l'on utilise le glycinate d'éthyle **325b** pour former l'iminoester **326b**, nous obtenons un mélange complexe après réaction de Reformatsky. L'aminoester **327** est alors isolé avec un rendement de 5%.

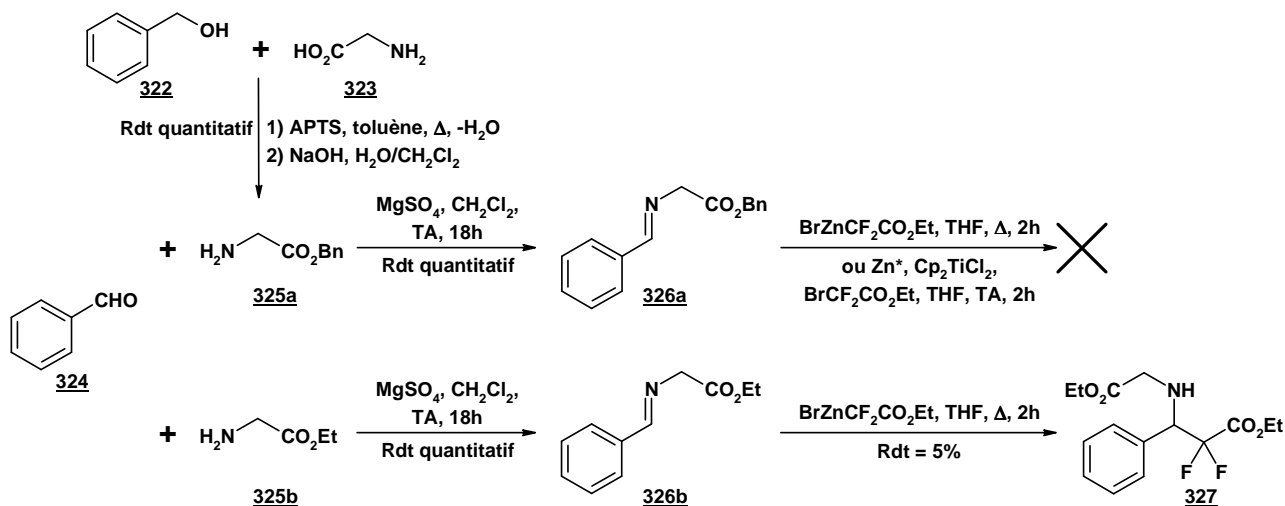


Schéma 99 : Utilisation d'iminoesters pour la réaction de Reformatsky

Nous avons aussi engagé le glycinate **325a** avec les aldéhydes des pyridines *N*-oxydes **232** et **247** et de la benzylamine **271b**. Les imines formées ont été engagées en réaction de Reformatsky mais nous observons la formation de nombreux produits difluorés de type β -lactame ou β -aminoester. Il semble que l'on transestérifie partiellement l'ester benzylique par l'éthanoate de zinc libéré par la lactamisation. Ceci est confirmé par la formation et l'isolement du mélange de β -aminoesters **329a** et **329b** dans le cas du dérivé de la benzylamine (Schéma 100). Seule la forme non-cyclisée est obtenue, ce qui reste homogène avec les autres résultats de réaction de Reformatsky obtenus avec les imines de l'aldéhyde **271b**. Dans le cas de l'aldéhyde **254**, le β -lactame **331** est synthétisé avec un rendement moyen et la transestérification de l'ester benzylique.

³⁵¹ Sekiguchi, T.; Sato, K.; Ishihara, T.; Konno, T.; Yamanaka, H. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 666.

³⁵² (a) Fouchet, B.; Joucla, M.; Hamelin, J. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3397. (b) Joucla, M.; Fouchet, B.; Hamelin, J. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 2707.

³⁵³ Salowe, S. P.; Krol, W. J.; Iwata-Reuyl, D.; Townsend, C. A. *Biochemistry* **1991**, *30*, 2281.

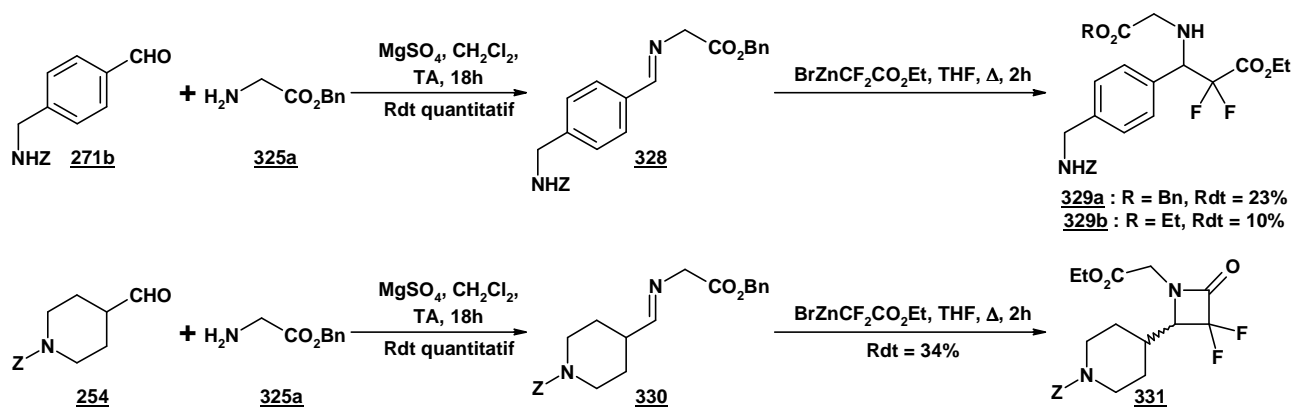
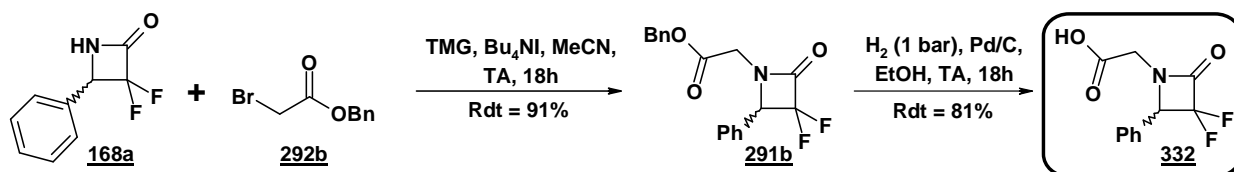


Schéma 100 : Utilisation d'iminoesthers pour la réaction de Reformatsky

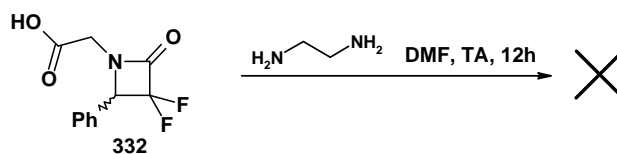
Ces deux méthodes pour la fonctionnalisation du β -lactame sont moins performantes que la *N*-alkylation directe avec un agent alkylant suffisamment activé. Nous utiliserons alors cette méthode pour introduire un acide carboxylique séparé de l'azétidin-2-one par un bras méthylène. Une conversion de l'acide ou de l'ester en alcool puis en thiol est envisageable afin d'introduire une autre fonctionnalité chélatante du zinc.

d) Accès au composés 332 et 333

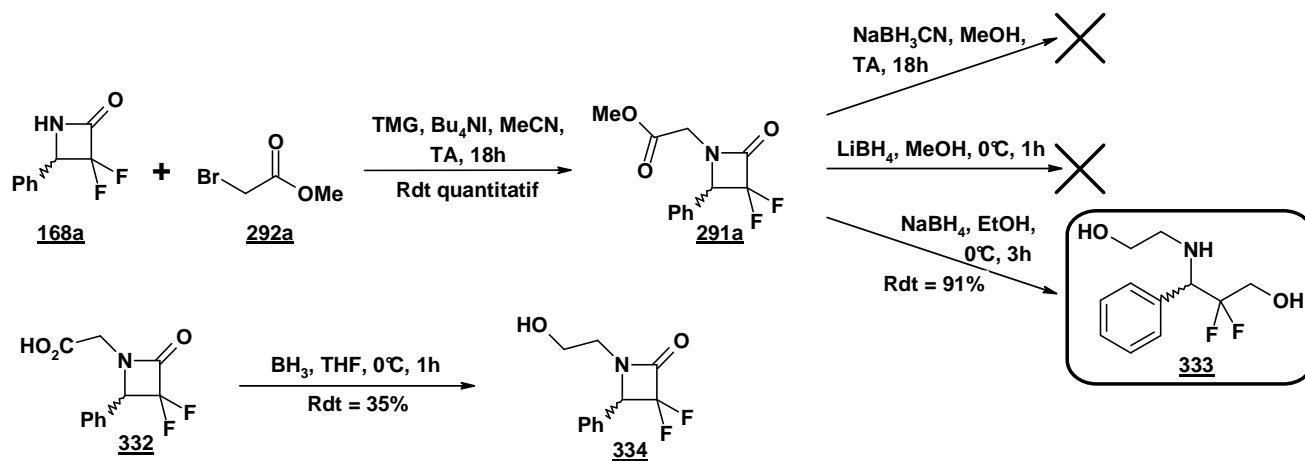
Par la méthodologie mise au point précédemment, nous avons réalisé l'alkylation du β -lactame racémique 168a avec le bromoacétate de benzyle, en présence de TMG, avec un rendement de 91%. L'ester de benzyle est efficacement clivé par hydrogénolyse sous une pression de 1 bar avec un bon rendement après purification.

Schéma 101 : Synthèse du produit 332

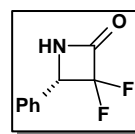
L'ouverture du lactame 332 par l'éthylène diamine permettrait l'accès à un aminoacide intéressant. Toutefois, l'ouverture nucléophile du lactame par un excès d'amine dans le DMF n'a pas permis l'obtention du produit attendu.

Schéma 102 : Essai d'ouverture nucléophile de 332

Nous avons aussi voulu convertir la fonction ester en alcool par réduction puisqu'il n'a pas été possible de faire la *N*-alkylation directe ou la substitution par réaction de Mitsunobu avec le 2-bromoéthanol **293**. L'alkylation par le bromoacétate de méthyle permet la synthèse quantitative de **291a**. Les essais de réduction sélective de l'ester méthylique ont montré que les borohydrures de sodium ou de lithium conduisaient à la réduction prioritaire et privilégiée du lactame. Même avec un défaut de borohydrures, un mélange de produits de réduction des deux fonctions est obtenu et sa purification n'a pas été possible. Par contre, le cycle β -lactame n'est pas sensible au cyanoborohydrure de sodium. La réduction de l'acide **332** par le borane a permis l'obtention de l'alcool **334** à une seule reprise mais cette réduction n'a pu être reproduite. S'il n'est pas possible de réduire sélectivement l'ester, il n'est pas non plus possible de réduire proprement et sélectivement le lactame en alcool. Nous avons pu isoler et purifier avec un bon rendement le diol **333** issu de la double réduction de **291a**.

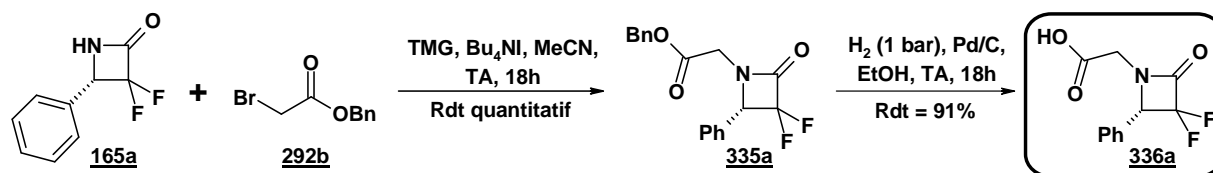
Schéma 103 : Synthèse du composé **333**

3) Valorisation du β -lactame **165a**



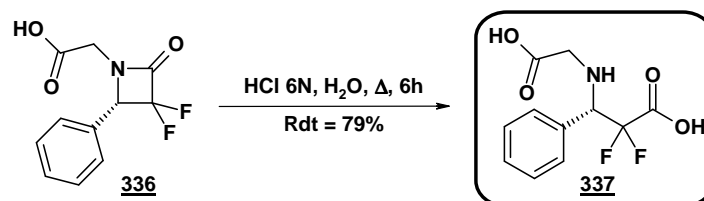
a) Accès au composé **336a**

Le β -lactame énantiopur **165a** peut être alkylé par le bromoacétate de benzyle (Schéma 104), selon le protocole décrit pour son racémique **168a**. L'ester de benzyle de **335a** est efficacement clivé par hydrogénolyse sous une pression de 1 bar avec un bon rendement après purification. Le composé **336a** comporte deux des trois caractéristiques souhaitées pour la structure des inhibiteurs. L'absence d'une des trois fonctions peut nous apporter des informations sur leur importance pour la reconnaissance et la spécificité de l'interaction avec l'enzyme. En comparant les résultats d' IC_{50} avec le composé racémique **332**, il sera aussi possible de déterminer la configuration absolue du centre stéréogène nécessaire pour une activité biologique.

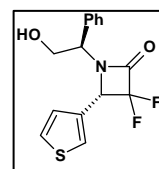
Schéma 104 : Synthèse du produit 336a

b) Accès au composé 337

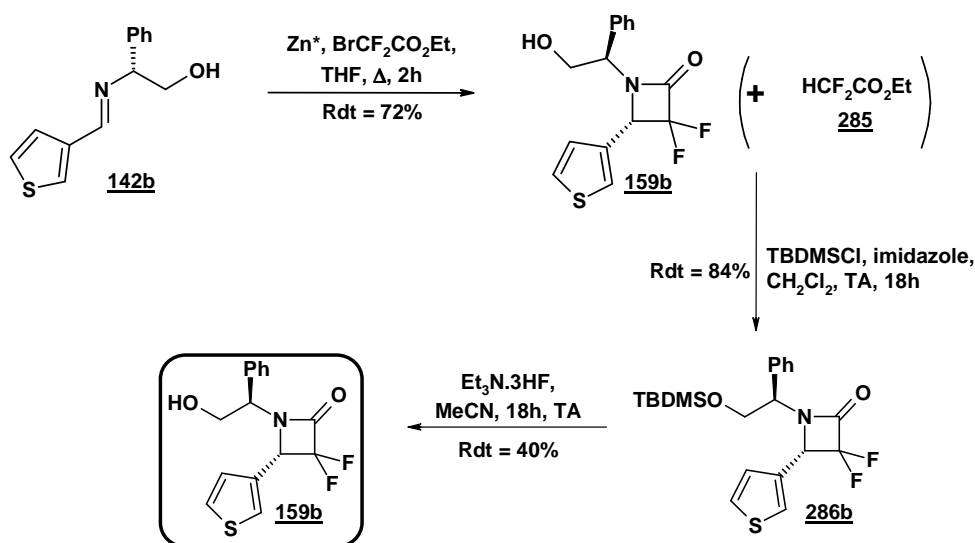
Nous avons pu montrer que le β -lactame est fragile dans des conditions basiques ou nucléophiles. Lors des essais *in vitro* et *in vivo* des inhibiteurs, le lactame peut réagir avec des éléments biologiques pour s'ouvrir en aminoacide. Dans ce cas, le lactame agirait comme une prodrogue permettant de masquer temporairement la fonction $-\text{CF}_2\text{CO}_2\text{H}$. Il pourrait aussi réagir avec des nucléophiles présents dans le plasma pour ouvrir le carbonyle et créer une nouvelle espèce active. Afin de vérifier l'intérêt de la forme β -lactamique par rapport au β -aminoacide, nous avons ouvert le lactame 336 par hydrolyse acide avec de l'acide chlorhydrique concentré à chaud. Le diacide 337 est isolé et purifié avec un bon rendement de 79%.

Schéma 105 : Synthèse du produit 337

4) Valorisation du β -lactame 159b



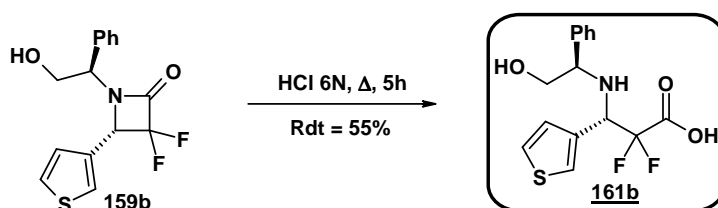
Le thiophène, contrairement au phényle précédemment introduit, est un hétérocycle qui peut avoir des interactions avec l'ion zinc du site actif de l'enzyme TAF1a *via* l'atome de soufre riche en électron. Cet hétérocycle peut également interagir par π -stacking avec les histidines complexant l'ion zinc du site actif. Une comparaison de certains composés portant l'aromatique phényle ou thiényl pourra nous apporter des informations sur le mode de chélation avec l'enzyme.

a) Accès au composé **159b**Schéma 106 : Synthèse du produit **159b**

Le β -lactame **159b** (section I-A-2-a ; page 94) est obtenu par cycloaddition du réactif de Reformatsky sur l'aldimine **142b**. Toutefois, à l'issue de la chromatographie en phase normale, du difluoroacétate d'éthyle **285**, produit de réduction de l'organozincique, contamine **159b**. L'ester **285** n'a pu être éliminé par distillation et puisqu'il n'est détectable ni en CCM ni en CPG, la purification par chromatographie devient difficile. Nous avons alors modifié la polarité du β -lactame **159b** en protégeant l'alcool primaire sous forme d'éther silylé.³⁵⁴ La protection par TMSCl en présence d'imidazole permet la protection de l'alcool **159b** mais l'éther silylé obtenu se dégrade sur silice. L'alcool est alors efficacement protégé sous forme de TBDMS et le β -lactame **286b** peut être purifié. Après désilylation par le complexe $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$, le β -lactame **159b** est isolé avec une bonne pureté chimique.

b) Accès au composé **161b**

Le β -lactame **159b** peut aussi être transformé en β -aminoacide **161b** par hydrolyse acide au reflux d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 6N avec un rendement moyen après purification.

Schéma 107 : Synthèse du produit **161b**

³⁵⁴ Cabedo, N.; Andreu, I.; Ramírez de Arellano, M. C.; Chagraoui, A.; Serrano, A.; Bermejo, A.; Protais, P.; Cortes, D. J. *Med. Chem.* **2001**, *44*, 1794.

c) Accès au composé **339**

Afin de répondre à la nécessité d'une fonction complexant le zinc, la conversion de l'alcool, porté par **159b**, en thiol est particulièrement intéressante. Le composé **287b** est alors obtenu à partir de l'alcool par déplacement avec l'acide thiolacétique, selon les conditions de Mitsunobu, avec un bon rendement. Après purification, il sera évalué comme inhibiteur. Une hydrolyse basique par la lithine permet la déprotection de l'amide et du thioester. Toutefois, la purification du sulfure **338** s'est avérée délicate pour obtenir une pureté analytique satisfaisante du fait d'une autoxydation du thiol particulièrement rapide si bien que le rendement est faible. Au cours de ces différentes opérations, seul le disulfure **339** a pu être obtenu avec une pureté convenable. Cette espèce est alors évaluée biologiquement puisque le disulfure peut être métabolisé au cours des tests biologiques dans le plasma ou il peut aussi être une espèce inhibitrice.

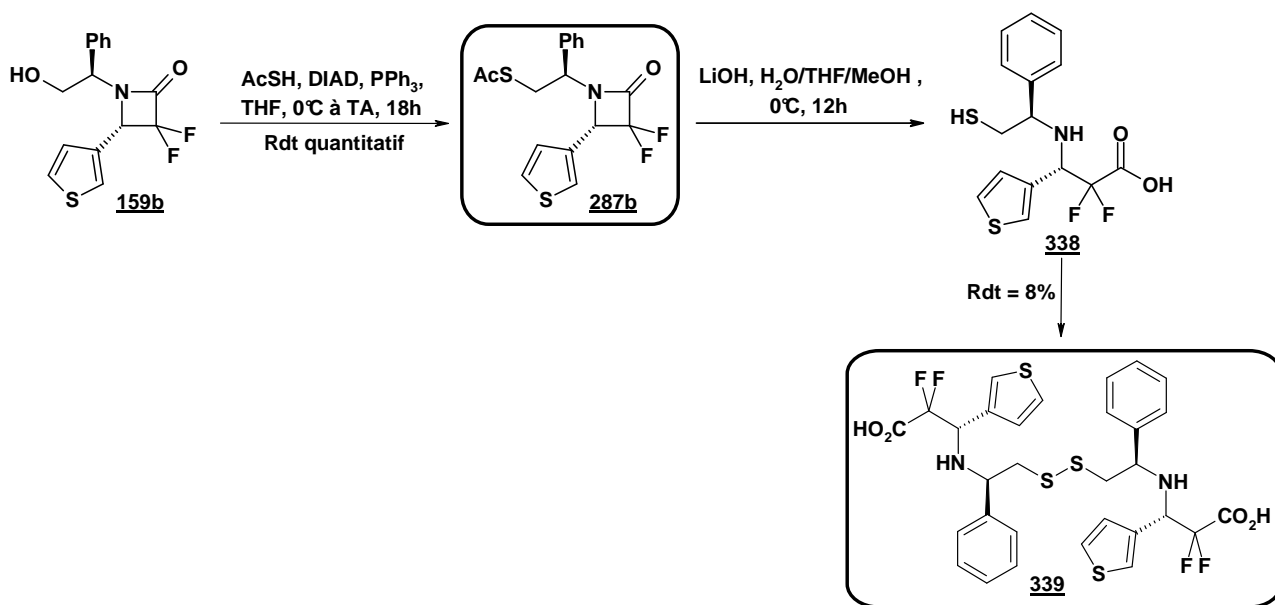
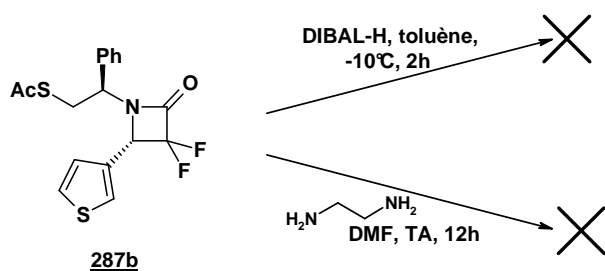


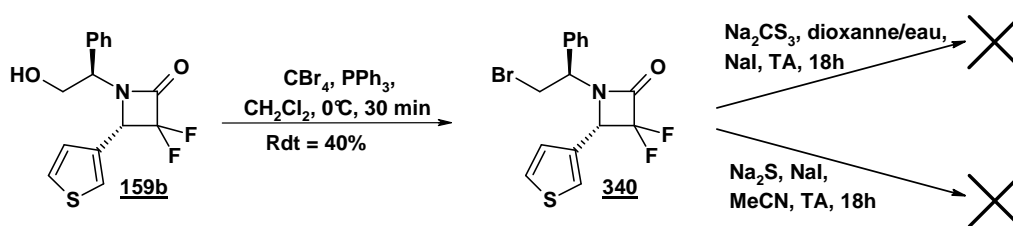
Schéma 108 : Synthèse du produit **339**

La déprotection du thioester permettrait l'obtention d'un β -lactame portant une fonction chélatante. Kang et coll. décrivent la déprotection du thioester par le DIBAL-H³⁵⁵. Dans ces conditions (Schéma 109), un mélange de produits de réduction et de déprotection est obtenu. L'utilisation d'éthylène diamine conduit à un mélange complexe et à une défluoruration partielle.

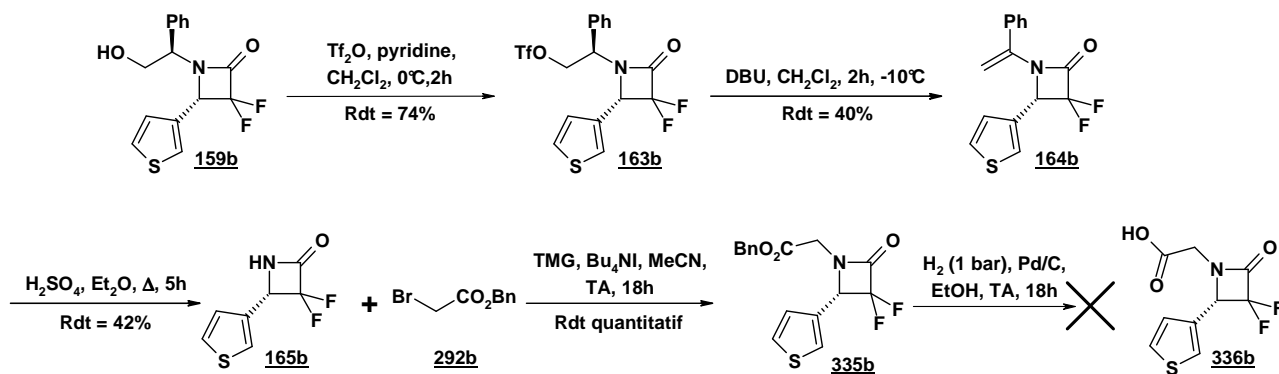
³⁵⁵ Kang, J.; Kim, D. S.; Kim, J. I. *Synlett* **1994**, 842.

Schéma 109 : Essai de déprotection du thioester de **287b**

Puisque la déprotection orthogonale du thioester n'est pas possible du fait de la fragilité intrinsèque du β -lactame vis-à-vis des nucléophiles, nous avons alors essayé de transformer directement l'hydroxy en thiol. Pour cela, l'alcool est converti en bromure **340** (Schéma 110) par bromation par le système tétrabromure de carbone/triphénylphosphine avec un rendement moyen. Le trithiocarbonate de sodium en solution aqueuse ne permet pas la substitution nucléophile du bromure **340**. Le sulfure de sodium anhydre dans l'acétonitrile provoque l'ouverture nucléophile du cycle et conduit à un mélange complexe.

Schéma 110 : Essais de S_N2 sur le bromé **340**

L'alcool du β -lactame **159b** est transformé en triflate **163b** avec un bon rendement. Des essais de substitution de ce bon nucléofuge par des sulfures (Na_2S , NaHS) n'ont pas permis l'obtention du thiol.³⁵⁶ Nous avons alors poursuivi la méthode de déprotection *via* l'énamide **164b** avec des rendements modestes. La *N*-alkylation du β -lactame **165b** par le bromoacétate de benzyle selon les conditions optimisées permet l'accès quantitatif à l'ester de benzyle **335b**. Malheureusement, la déprotection par hydrogénolyse conduit à une dégradation du substrat.

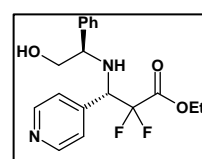
Schéma 111 : Synthèse et alkylation du β -lactame **165b**

³⁵⁶ Zhang, X.; Xia, H.; Dong, X.; Jin, J.; Meng, W.-D.; Qing, F.-L. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9026.

Nous avons développé différentes méthodes de fonctionnalisation des β -lactames racémiques et optiquement actifs issus du benzaldéhyde et 3-thiophène carboxaldéhyde. Toutefois, aucun ne porte de fonction à caractère basique pourtant nécessaire a priori pour l'efficacité et/ou la sélectivité de l'inhibiteur du TAFIa par rapport à d'autres carboxypeptidases. Les synthèses que nous présenterons dans la suite utiliseront des motifs β -lactames et β -aminoesters substitués par une fonction basique de type pyridine, pipéridine et benzylamine.

B- Synthèse d'inhibiteurs dérivés du 4-pyridyle

1) Valorisation du β -aminoester **186a**



L'alpha-aminoester **186a** (section I-A-3-c-ii ; page 104), obtenu par réaction de Reformatsky catalysée au Titanocène avec un rendement de 67%, est engagé avec l'acide thiolacétique dans les conditions de Mitsunobu pour synthétiser quantitativement le thioester **337**. L'hydrolyse de l'ester éthylique et du thioester est réalisée par une solution aqueuse de lithine. Après purification, deux produits sont isolés : le thiol acide **338a** et le disulfure **338b** résultant de l'autooxydation du thiol. Ces deux composés ont été évalués sur les tests d'inhibition puisqu'ils portent les trois fonctions indispensables à l'inhibition selon les principes que nous avons établis.

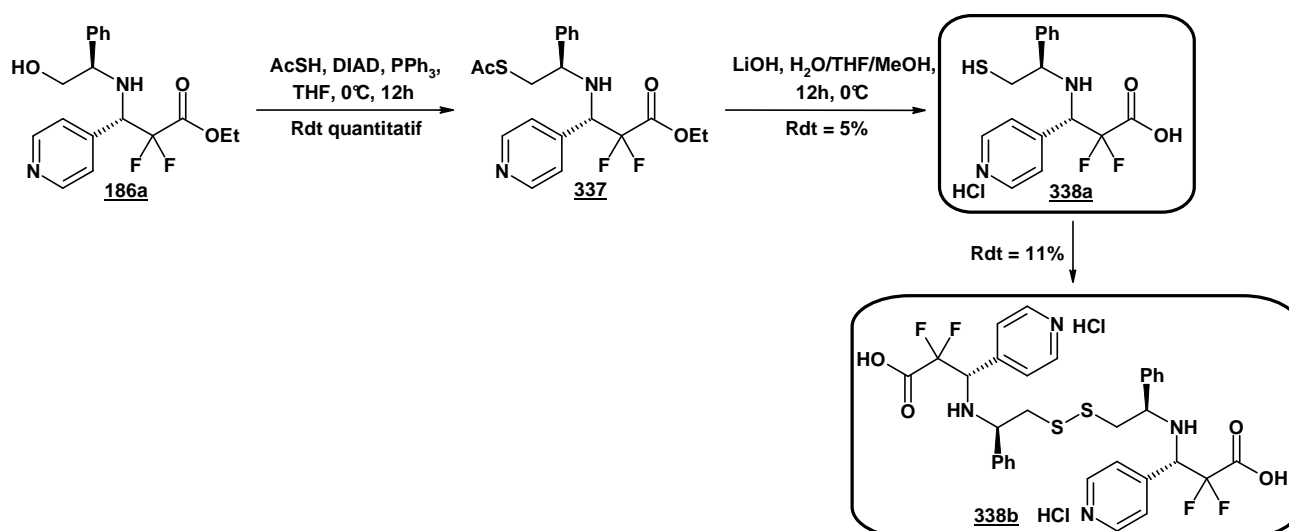
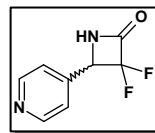
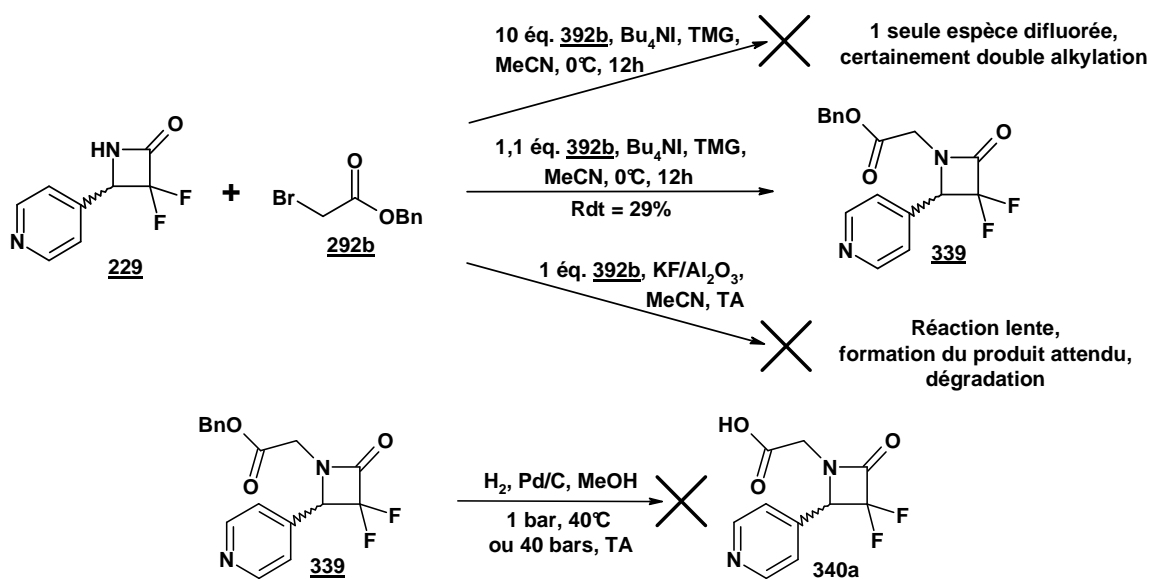


Schéma 112 : Synthèses des produits **338a** et **338b**

2) Valorisation du β -lactame **229**

Après introduction de la fonction chélatante thiol *via* le groupe phénylglycinol, nous avons cherché à introduire la fonction acide carboxylique portée par l'azote du β -lactame. La seule voie d'accès à la 3,3-difluoroazétidin-2-one, dans le cas des imines des picolinaldéhydes, est l'utilisation de la *p*-méthoxybenzylamine comme source d'azote. Après clivage oxydant au CAN, le β -lactame **229** est isolé avec un rendement de 48% sur trois étapes (section I-C-1-b ; page 121).

L'alkylation de l'azote lactamique avec un excès d'agent alkylant conduit à une espèce dialkylée (Schéma 113). Afin de réduire l'alkylation de la pyridine, un mélange stœchiométrique de bromoacétate et de **229** est engagé suivant les conditions optimisées, ce qui permet l'obtention de l'ester **339** avec un rendement assez faible.³⁵⁷ KF/Al₂O₃ n'est pas suffisant pour avoir une réaction d'alkylation rapide et provoque une dégradation lente du lactame **229**.³⁵⁸ L'ester **339** est engagé dans les conditions d'hydrogénolyse préalablement employées pour les composés substitués par un benzyle ou un thiényle. Nous observons une déprotection lente ainsi que la dégradation des produits. Une augmentation de la pression ou de la température pour l'hydrogénation ne permet pas de véritable amélioration.

Schéma 113 : Essai de synthèse du produit **340a**

Une autre méthode de déprotection de l'ester benzylique n'a pas pu être envisagée. Nous avons alors modifié la nature de l'ester. L'ester de *tert*-butyle peut être clivé en condition acide, ce qui est compatible avec les conditions de stabilité du β -lactame. La mono-*N*-alkylation du lactame **229** par le bromoacétate de *tert*-butyle permet l'obtention du β -lactame **341** avec un rendement correct. Le clivage de l'ester *tert*-butylique est effectué avec du TFA dans le dichlorométhane humide. Le brut est ensuite

³⁵⁷ Isomura, S.; Wirsching, P.; Janda, K. D. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4115.

³⁵⁸ Moghaddam, F. M.; Taimoory, S. M. D.; Bardajee, G. R. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 22.

purifié sur gel bioorganique (chromatographie d'exclusion stérique). Deux composés (**340a** et **340b**) sont isolés après séparation, dont le produit minoritaire **340b** (11%) correspond à l'ouverture du cycle. Ce produit, bien qu'intéressant pour sa potentielle activité biologique, est surprenant puisque le β -lactame difluoré est généralement stable en milieu acide aqueux. Ces deux produits possèdent les fonctionnalités prérequis pour les inhibiteurs du TAFIa et les résultats d'inhibition pourront éventuellement montrer une différence notable.

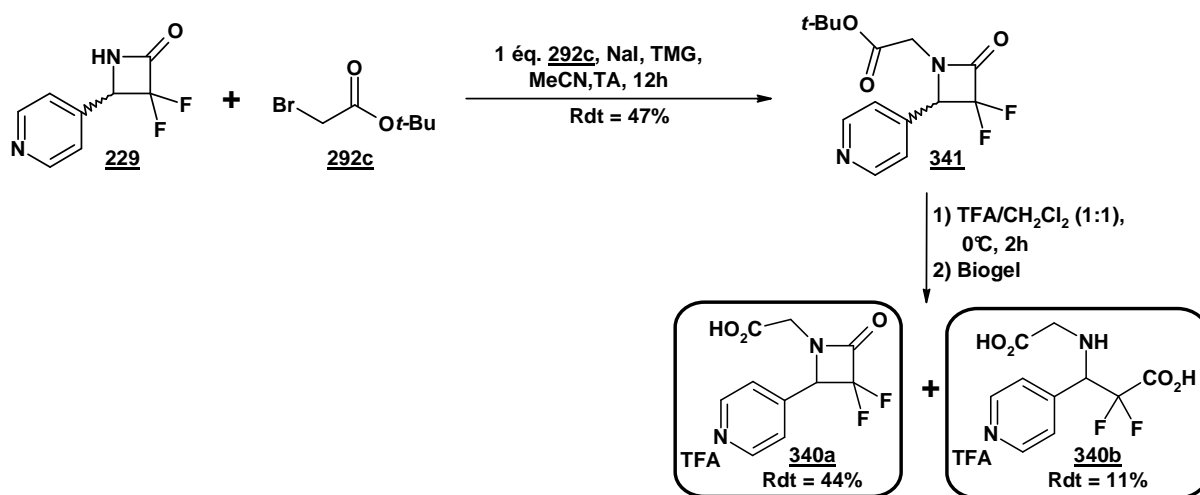
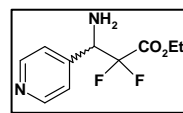


Schéma 114 : Synthèse des produits **340a** et **340b**

3) Valorisation du β -aminoester **228**



Afin d'introduire les fonctions chélatantes (thiol et acide carboxylique) avec un bras espaceur plus long, l'alkylation avec d'autres substrats que les haloacétates est peu effective, comme nous l'avons montré dans la partie II-A-2-c-ii (page 139). Puisque l'utilisation des ω -bromoalcanethioesters **294a-c** ou de bromopropionates n'est pas possible, nous envisageons la *N*-acylation de l'aminoester **228**. Même si la nucléophilie de cette amine est faible, elle semble suffisante pour l'attaque d'un chlorure d'acyle.

a) Accès aux chlorures d'acyle

L'acide *S*-acétylmercaptoacétique **343** est obtenu par *S*-acétylation de l'acide mercaptoacétique par l'anhydride acétique (Schéma 115), avec un rendement de 65% après distillation fractionnée sous pression réduite.³⁵⁹ Le chlorure d'acide est préparé par action du chlorure d'oxalyle catalysée par le DMF. Le chlorure d'(acétylthio)acétyle **344** est obtenu avec un rendement correct de 43% sur deux étapes.

³⁵⁹ Appleton, D.; Duguid, A. B.; Lee, S.-K.; Ha, Y.-J.; Hab, H.-J.; Leeper, F. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 89.

Le chlorure de méthylmalonyle **345** est commercialement disponible avec une pureté satisfaisante pour être employé directement.

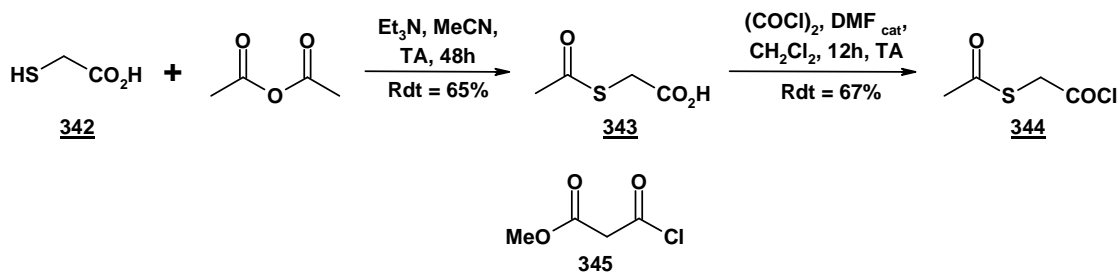


Schéma 115 : Accès aux chlorures d'acyle **344** et **345**

b) Acylation de l'aminoester **228**

L'aminoester **228** (section I-C-1-a ; pages 120-121) sous forme de chlorhydrate de pyridinium, est engagé avec le chlorure d'acyle **345** en présence de triéthylamine dans le dichlorométhane, sans que la pyridine ne perturbe l'acylation.³⁶⁰ Le diester **346a** est isolé avec un rendement correct et est alors saponifié par une solution aqueuse de lithine. Le diacide **347a** est particulièrement difficile à purifier puisque la liaison amide se clive dans les conditions de purification (HCl 0,02 M dans un mélange eau/acétonitrile). De même, il n'a pas été possible de le caractériser par RMN ¹³C puisque la coupure s'effectue au cours de l'analyse. Néanmoins, une analyse par spectrométrie de masse (ESI+) atteste de la formation de **347a** et une analyse qualitative par HPLC en phase inverse nous confirme une pureté acceptable de 94%. Cette instabilité est difficile à justifier puisque les analogues avec d'autres substituants que le 4-pyridyle sont stables dans ces conditions.

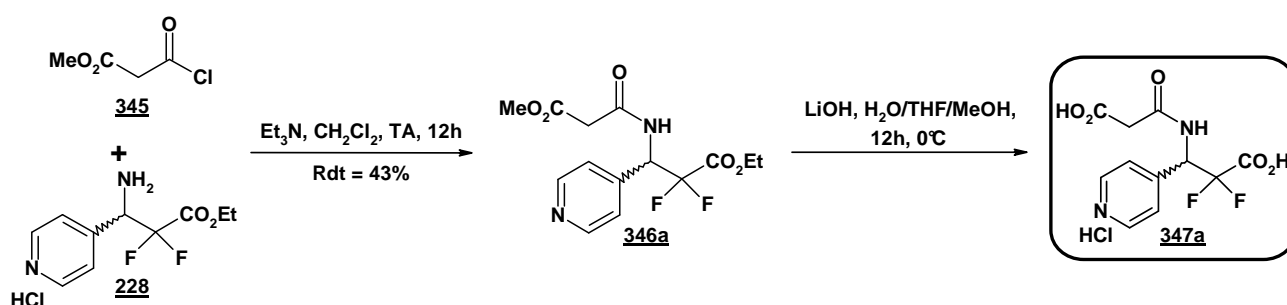
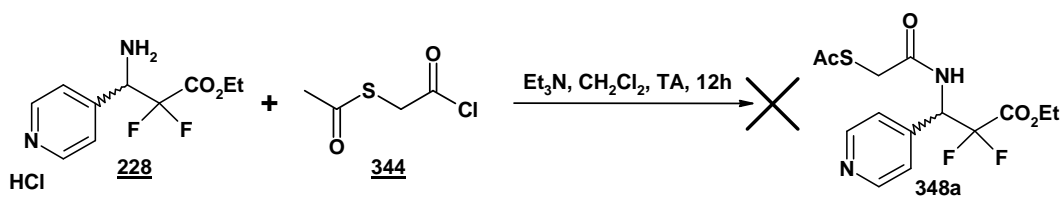


Schéma 116 : Synthèse du produit **347a**

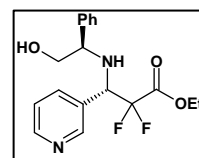
Selon le même schéma de synthèse, nous avons tenté d'introduire la fonction thiol par le chlorure de δ -acétylmercaptoacétyle **344** mais l'amide **348a** n'a pas pu être isolé. Ceci peut s'expliquer par la faible nucléophilie de l'amine et une réactivité moins prononcée du chlorure d'acyle ou par une instabilité intrinsèque de la liaison amide sur ce substrat.

³⁶⁰ Brunner, H.; Schmidt, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *11*, 2119.

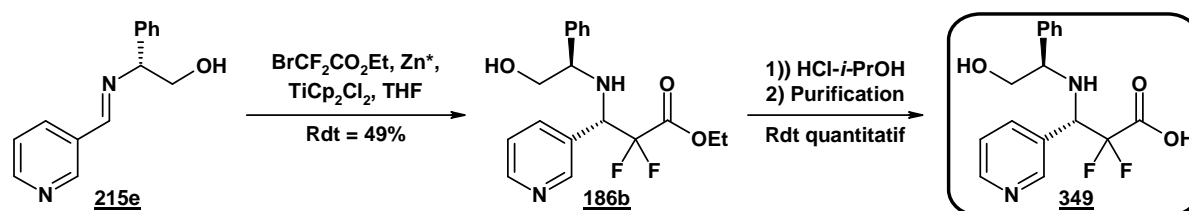
Schéma 117 : Essais d'acylation du β -aminoester **228** par **344**

C- Synthèse d'inhibiteurs dérivés du 3-pyridyle

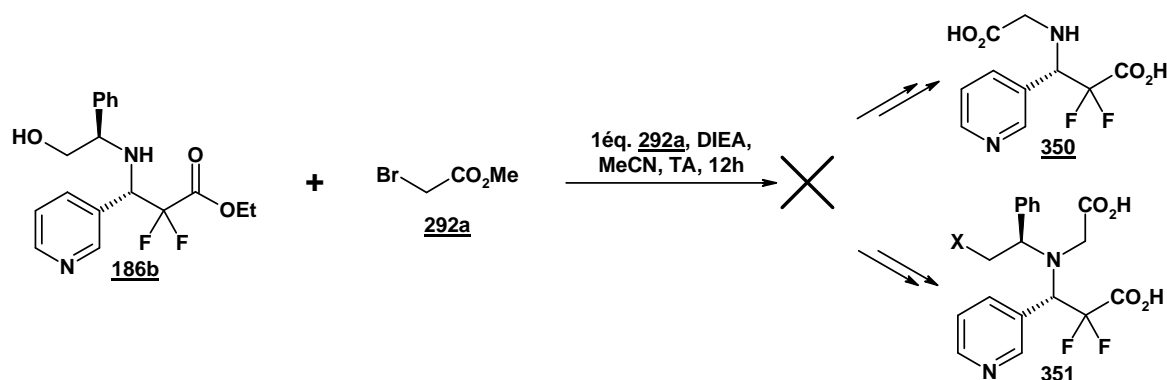
1) Valorisation du β -aminoester **186b**



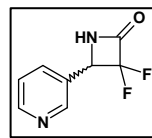
L'aminoester **186b** (section I-A-3-c-ii ; page 104), obtenu par réaction de Reformatsky catalysée au Titanocène, est acidolysé par l'acide chlorhydrique dans *i*-PrOH. Après purification, l'acide **349** est obtenu avec un rendement quantitatif. Ce composé porte les fonctions acide et basique nécessaires à l'activité de l'inhibiteur. Il manque néanmoins la fonction complexant l'ion zinc. Les prochaines synthèses consisteront en l'introduction de cette partie chélatante.

Schéma 118 : Synthèse du produit **349**

Des composés intéressants comme inhibiteurs de carboxypeptidases sont les diacides **350** et **351**, accessibles par *N*-alkylation de l'amine secondaire de **186b**. Les essais d'alkylation avec le bromoacétate de méthyle ont été infructueux du fait de la faible nucléophilie de l'amine, de son encombrement stérique et de possibles réactions secondaires.

Schéma 119 : Essais d'alkylation du β -aminoester **186b**

2) Valorisation du β -lactame **244**



La seule voie d'accès à la 3,3-difluoroazétidin-2-one **244**, dans le cas des imines des picolinaldéhydes, est l'utilisation de la *p*-méthoxybenzylamine comme source d'azote. Après clivage oxydant au CAN, le β -lactame **244** est isolé avec un rendement de 49% sur trois étapes.

Afin de réduire l'alkylation de la pyridine, un mélange stœchiométrique de bromoacétate et de **244** (section I-C-2-b ; page 124) est engagé suivant les conditions optimisées, ce qui permet l'obtention de l'ester **352a** avec un rendement moyen. L'ester **352a** est engagé dans les conditions d'hydrogénolyse préalablement employées pour les composés substitués par un benzyle ou un thiényl. Nous observons une déprotection lente ainsi que la dégradation des produits. Une augmentation de la pression et/ou de la température pour l'hydrogénation ne permet pas de véritable amélioration.

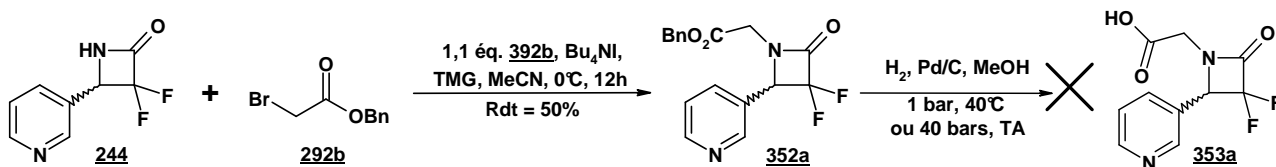


Schéma 120 : Essai de synthèse du produit **353a**

Selon les conditions d'alkylation établies pour le dérivé 4-pyridyle **229** pour limiter l'alkylation de l'hétérocycle, un mélange stœchiométrique de bromoacétate de *tert*-butyle et de **244** est engagé et permet l'obtention de l'ester **352b** avec un rendement moyen (Schéma 121).

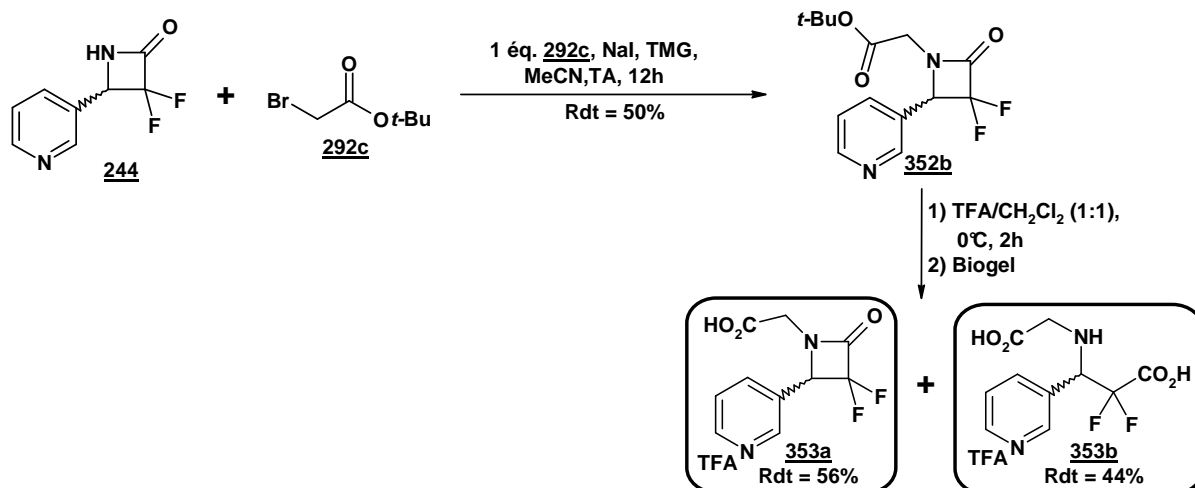
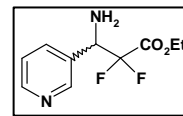


Schéma 121 : Synthèse des produits **353a** et **353b**

Le clivage de l'ester *tert*-butylique est effectué avec du TFA dans le dichlorométhane humide. Le brut est ensuite purifié sur gel bioorganique. Comme pour l'analogue 4-pyridyle, deux composés (**353a** et **353b**) sont isolés après séparation, dont le produit minoritaire (44%) correspond à l'ouverture du

cycle. Ce produit est également intéressant pour sa potentielle activité biologique. Ces deux produits possèdent les fonctionnalités prérequis pour l'inhibition du TAF1a.

3) Valorisation du β -aminoester **243**



Afin d'introduire les fonctions chélatantes (thiol et acide carboxylique) avec un bras espaceur plus long, nous envisageons la *N*-acylation de l'aminoester **243** par le chlorure d'(acétylthio)acétyle **344** et le chlorure de méthylmalonyl **345**.

L'aminoester **243** (section I-C-2-a ; page 124) sous forme de chlorhydrate de pyridinium, est engagé avec le chlorure d'acyle **345** en présence de triéthylamine dans le dichlorométhane. Le diester **346b** est isolé avec un rendement correct et est alors saponifié par une solution aqueuse de lithine. Le diacide **347b** présente la même instabilité que son isomère **347a**, même s'il est possible de caractériser le composé par RMN.

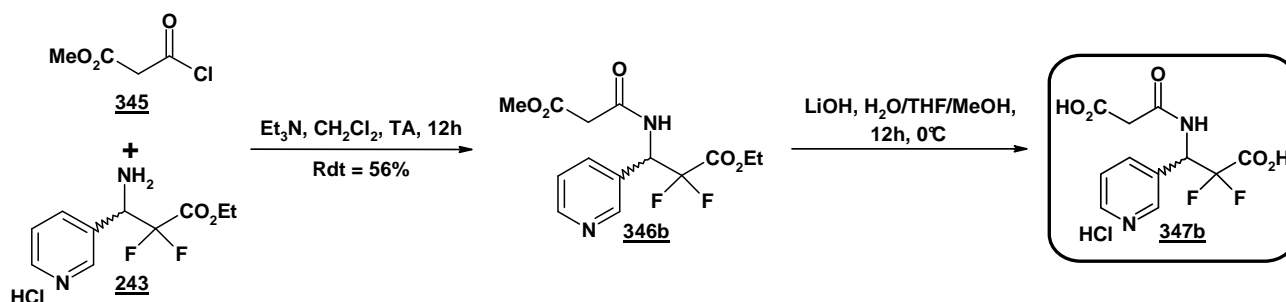


Schéma 122 : Synthèse du produit **347b**

Selon le même schéma de synthèse, nous avons introduit la fonction thiol par le chlorure de *S*-acéylmercaptoacétyle **346**. L'amide **348b** est obtenu avec un rendement de 69%. Le thioester et l'ester éthylique sont alors saponifiés par une solution aqueuse de lithine pour isoler, avec un rendement de 20% après purification, le thiol **349b**.

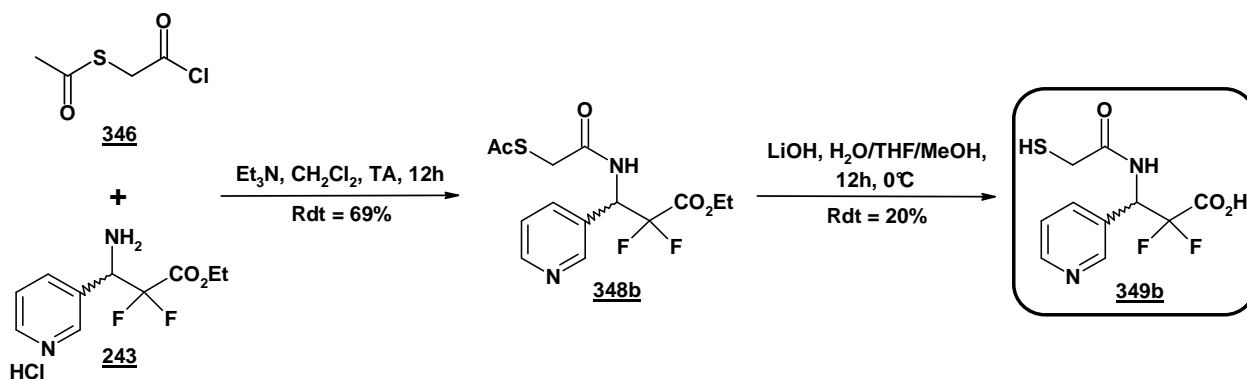


Schéma 123 : Synthèse du produit **349b**

La voie par acylation permet d'introduire les fonctions chélatantes sur un substrat portant les fonctions acides et basiques. Les produits **347b** et **349b** possèdent alors les trois fonctionnalités nécessaires à l'activité inhibitrice.

Nous avons aussi tenté d'alkyler le β -aminoester **243** avec le bromoacétate de méthyle (Schéma 124) mais aucune réaction n'a lieu et si l'on augmente la température, le substrat se dégrade. L'introduction par amination réductrice ne donne pas de résultats positifs puisque l'amine ne semble pas suffisamment réactive pour former l'imine intermédiaire.

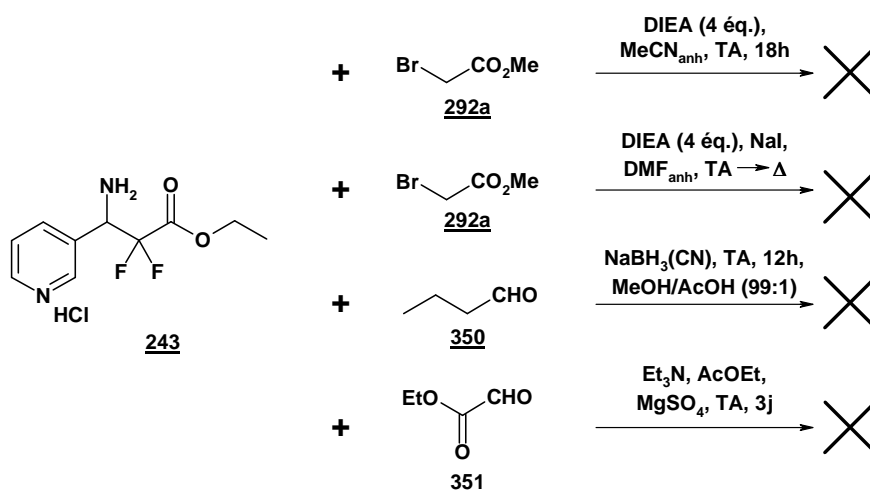
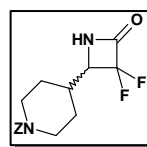


Schéma 124 : Essais d'alkylation du β -aminoester **243**

D- Synthèse d'inhibiteurs dérivés de la pipéridine

1) Valorisation du β -lactame **257**



A partir de l'aldéhyde **254**, le β -lactame racémique **257** (section I-C-3-b ; page 126) est obtenu par réaction de Reformatsky avec un rendement global de 26%.

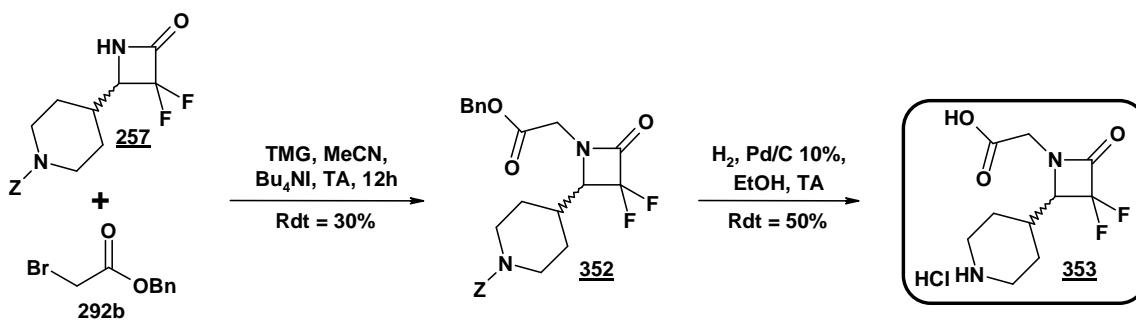
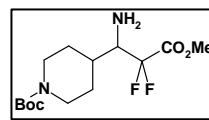


Schéma 125 : Synthèse du produit **353**

L'ester **352** est synthétisé avec un rendement de 30% par alkylation au bromoacétate de benzyle. L'ester benzylique est déprotégé par hydrogénation catalytique et l'acide **353** est purifié sur gel bioorganique avec un rendement de 50%. Ce composé est particulièrement intéressant puisqu'il possède les trois fonctionnalités recherchées sur le *scaffold* β -lactame.

2) Valorisation du β -aminoester **263**



Le β -aminoester **263** (section I-C-3-c ; page 127) est obtenu après débenzylation de l'amine dibenzylée **262** par hydrogénolyse avec un rendement faible de 17% et la transestérification de l'ester éthylique. Cet aminoester peut alors être acylé avec le chlorure de *S*-acétylmercaptoacétyle **344** pour fournir l'amide **354** avec un bon rendement de 74%. Une déprotection de l'amine *N*-Boc par le TFA dans le dichlorométhane humide puis une saponification de l'ester méthylique et du thioester permet la synthèse du β -aminoacide **355** avec un bon rendement de 59% après purification. La liaison amide est dans ce cas parfaitement stable. Par contre, le thiol est sensible à l'autooxydation et risque de dimériser.

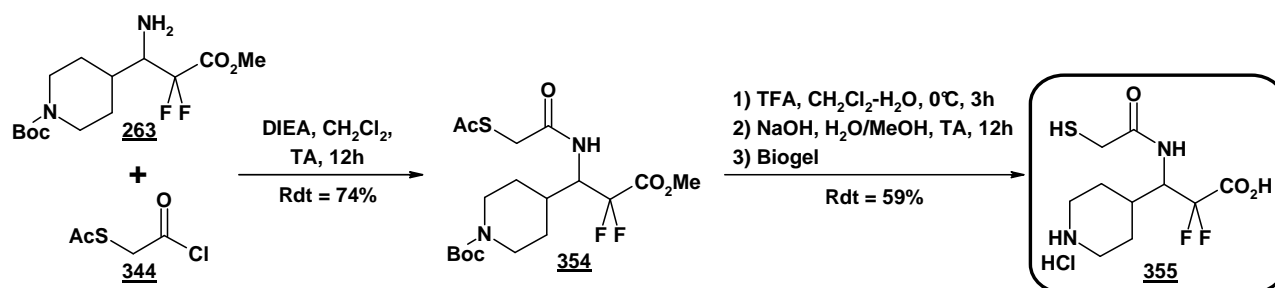
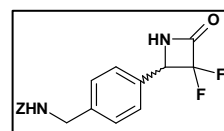


Schéma 126 : Synthèse du produit **355**

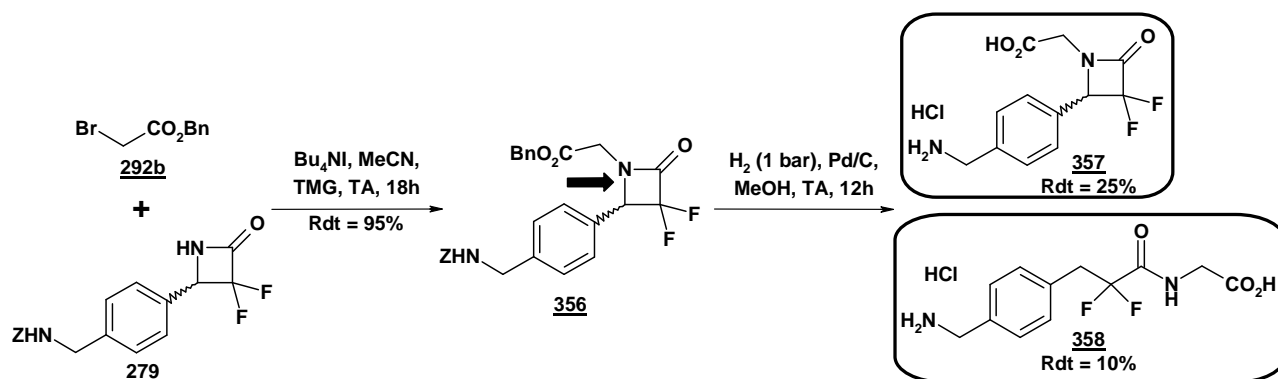
E- Synthèse d'inhibiteurs dérivés de la benzylamine

1) Valorisation du β -lactame **279**

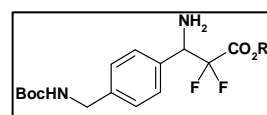


A partir de l'aldéhyde **271b**, le β -lactame racémique **279** (section I-C-4-b ; page 129) est obtenu par réaction de Reformatsky et déprotection au CAN avec un rendement global de 26%. L'ester **356** est synthétisé avec un excellent rendement de 95% par alkylation au bromoacétate de benzyle. L'ester benzylique et l'amine *N*-Cbz sont ensuite déprotégés par hydrogénolyse catalysée par Pd/C sous 1 bar de dihydrogène. Bien que les groupes protecteurs soient efficacement clivés, on observe une dégradation partielle de l'acide **357**. En effet, plusieurs sous-produits se sont formés dont le majoritaire

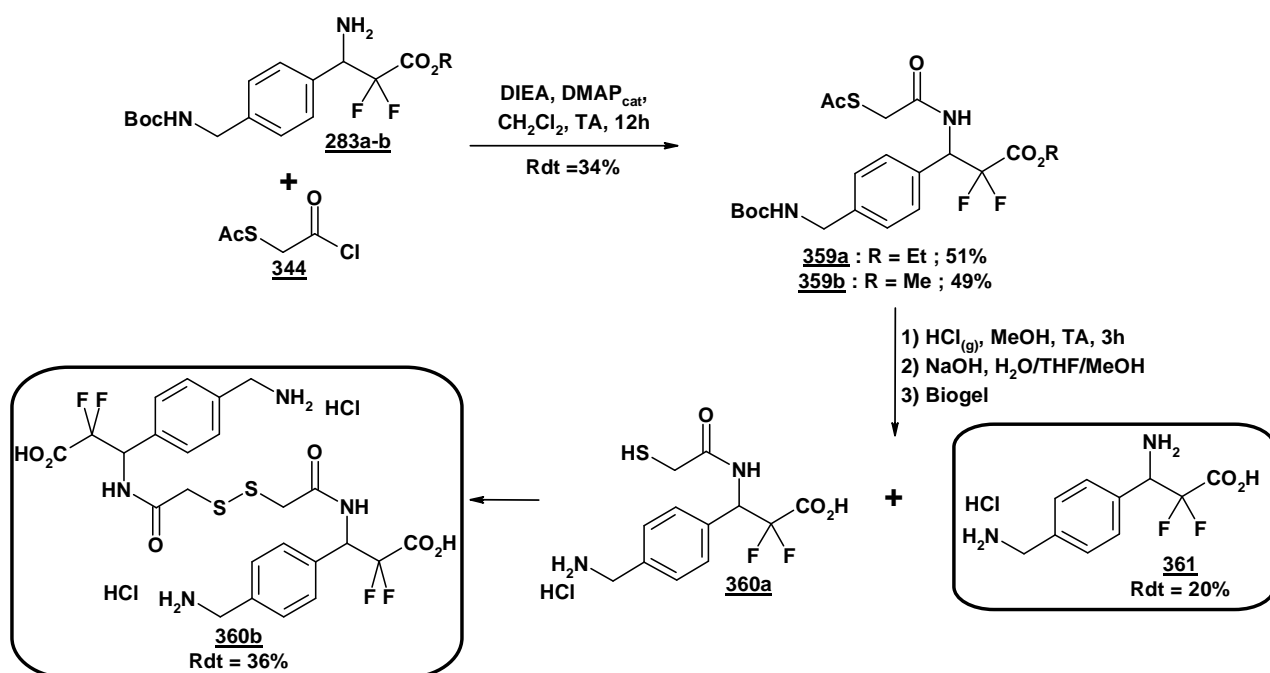
a pu être isolé et caractérisé. L'acide **358** correspond à la coupure de la liaison benzyle N1-C4. Ceci est surprenant puisque, dans ces conditions douces, nous n'avons pas observé ce phénomène sur les autres β -lactames *N*-alkylés. Toutefois, cet acide sera aussi évalué dans les tests d'inhibition (section III-B ; page 161). Le β -lactame **357**, portant les fonctionnalités désirées, est isolé avec un rendement de 25%.



2) Valorisation du β -aminoester **283**



Les β -aminoesters racémiques **283a-b** (section I-C-3-c ; page 131) sont isolés, sous forme d'un mélange équimolaire d'ester éthylique et méthylique, après monoprotection de la diamine **282**, avec un faible rendement.



L'acylation par le chlorure de *S*-acétylmercaptoacétyle **344** permet la synthèse des *S*-acétylmercaptoacétamides **359a-b** dans des proportions équimolaires. Le groupe *N*-Boc est déprotégé par le chlorure d'hydrogène dans le méthanol. Ces conditions permettent également la déprotection du thioester. Le chlorhydrate d'ammonium est engagé avec une solution aqueuse de soude pour permettre la saponification des esters. Après purification sur gel bioorganique, le β -aminoacide **361**, correspondant au clivage de la liaison amide soit lors de l'acidolyse, soit au cours de la saponification, est isolé avec un rendement de 20%. Même s'il ne correspond pas au cahier des charges, il sera évalué biologiquement. Le thioaminoacide **360a** n'a pu être isolé, seul le disulfure **360b** est obtenu avec un rendement de 36%.

F- Conclusions

Après avoir préparé les différentes molécules *gem*-difluorées portant une fonction acide libre ou masquée, sous forme de β -lactame, et une fonctionnalité à caractère basique ou aromatique, nous avons élaboré plusieurs stratégies pour fonctionnaliser l'azote engagé sous forme amine ou lactame. La fonction chélatante a pu être introduite par *N*-acylation de l'amine ou *N*-alkylation de l'amide. Cette dernière a nécessité une mise au point des conditions expérimentales et plus particulièrement de la nature de la base. Toutefois, cette méthode n'est performante qu'avec des agents alkylants particulièrement réactifs comme les dérivés de bromoacétates. En effet, les β -lactames difluorés se dégradent rapidement dans ces conditions. La littérature montre que les azétidin-2-ones, même plus stables, ne sont pas facilement substituées si l'électrophile n'est pas assez activé. L'acylation des β -aminoesters par les chlorures d'acyle portant un groupe chélatant donne des rendements moyens à bons. Dans certains cas, elle n'a pas été effective ou la liaison amide s'est montrée particulièrement fragile. Au cours de ces différentes synthèses, le β -lactame s'est montré particulièrement instable dans les conditions basiques, nucléophiles, réductrices. De plus, il s'est parfois dégradé en β -aminoester ou β -aminoacide au cours des purifications. Le (*R*)-phénylglycinol a également été fonctionnalisé sous forme de thiol, qui s'autooxyde facilement dans la majorité des produits. Ces différentes méthodes nous ont donné accès à de nombreux produits portant les fonctionnalités acide, basique et chélatante du zinc. Plusieurs intermédiaires de synthèse ont aussi été purifiés et testés biologiquement. Les dérivés portant un groupe benzyle ou thiophène à la place de la fonction chélatante ou basique ont également été synthétisés pour déterminer les caractéristiques importantes pour la reconnaissance et l'inhibition de l'enzyme. Les différents composés ont été évalués dans un test d'inhibition du TAFIa effectué par le service pharmacologique d'angiologie de l'Institut de Recherches SERVIER.

III) Evaluation biologique

A- Principe du test

Le protocole d'inhibition du TAFIa en milieu purifié se déroule en trois étapes :

➤ Activation du TAFI :

Dans une plaque 96 puits, le TAFI (25 ng) est activé par ajout du complexe thrombine-thrombomoduline en présence de CaCl_2 et du térapeptide Pro-Gly-Arg-Pro (Actichrome® TAFI Activity Kit de American Diagnostica Inc. – référence : 874). La réaction est arrêtée après 20 minutes d'incubation à 20°C par ajout de PPACK (*D*-Phe-*L*-Pro-*L*-Arg-chlorométhylcétone) (inhibiteur irréversible de la thrombine).

➤ Inhibition du TAFIa synthétisé :

L'inhibiteur à tester est ajouté et laissé en contact avec le TAFIa pendant 5 minutes à 20°C.

➤ Activité enzymatique du TAFIa résiduel :

Le TAFIa non inhibé est révélé par ajout d'un substrat chromogénique (Actichrome® TAFI Activity Kit de American Diagnostica Inc. – référence : 874). La réaction est arrêtée après 30 minutes par ajout d'acide sulfurique 2M. L'absorbance est lue au spectrophotomètre à 490 nm (Spectramax plus – Molecular Devices).

➤ Traitement des résultats :

Les valeurs d'absorbance obtenues sont diminuées des valeurs d'absorbance des puits blancs (tampon + substrat + H_2SO_4). L'augmentation de la densité optique étant proportionnelle à la concentration de TAFIa. Une courbe [concentration de l'inhibiteur] en fonction du pourcentage d'inhibition est tracée pour calculer une IC_{50} .

B- Résultats des tests effectués avec nos composés sur l'inhibition du TAFIa

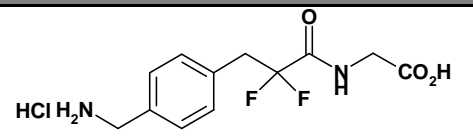
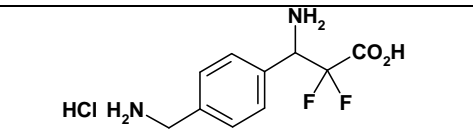
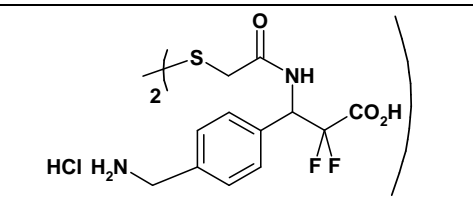
Tous les composés synthétisés ont été testés par les Laboratoires SERVIER (IdRS).

Inhibiteur	Structure	IC ₅₀ (μM)
<u>159a</u>		>33
<u>161a</u>		>33
<u>287a</u>		>33
<u>289</u>		n.d.
<u>332</u>		>33
<u>333</u>		>33
<u>336a</u>		>33

Inhibiteur	Structure	IC ₅₀ (μM)
<u>337</u>		>33
<u>159b</u>		>33
<u>161b</u>		>33
<u>287b</u>		>33
<u>339</u>		>33
<u>338a</u>		30% d'inhibition à 33 μM

Inhibiteur	Structure	IC ₅₀ (μM)
<u>338b</u>		25% d'inhibition à 33 μM
<u>340a</u>		>33
<u>340b</u>		>33
<u>347a</u>		n.d.
<u>349</u>		>33
<u>353a</u>		n.d.

Inhibiteur	Structure	IC ₅₀ (μM)
<u>353b</u>		>33
<u>347b</u>		>33
<u>349b</u>		35% d'inhibition à 33 μM
<u>353</u>		>33
<u>355</u>		32% d'inhibition à 33 μM
<u>357</u>		>33

Inhibiteur	Structure	IC ₅₀ (μM)
<u>358</u>		>33
<u>361</u>		>33
<u>360b</u>		>33

C- Discussion des résultats

Ces résultats montrent l'absence d'activité inhibitrice de nos composés de type β -lactames *gem*-difluorés et α,α -difluoro- β -aminoacides.

L'effet d'un groupe *gem*-difluorométhylène sur la fonction acide carboxylique ou lactame nous laissait supposer des interactions avec les résidus arginines (Arg217 et Arg235) par pont salin, des liaisons hydrogène avec les résidus asparagine (Asn234) ou tyrosine (Tyr341) ou une coordination avec l'ion Zn^{2+} du site hydrolytique. Aucune de ces interactions ne semble avoir lieu ou n'est suffisamment forte pour induire une affinité de la carboxypeptidase pour nos composés.

L'évaluation de certains intermédiaires réactionnels ou des composés portant un phényle ou un thiophényle n'a pas donné de résultats d'IC₅₀ encourageants. Le choix du groupement difluoroacétyle comme pharmacophore n'est pas satisfaisant. Il ne permet pas, quelque soit le groupe chélatant du zinc et la nature du groupe à caractère basique, d'interactions avec l'enzyme qui nous intéresse. La forme β -lactame, comme forme de prodrogue, ne donne pas de résultats satisfaisants. La présence des trois fonctions importantes pour la reconnaissance du substrat (acide, basique, complexante) ou du groupe *gem*-difluorométhylène ne permet pas une activité inhibitrice des composés. Enfin, certains composés ont présenté une instabilité importante soit par coupure de la liaison amide, soit par autooxydation des thiols en disulfures.

Le manque de données sur la structure tertiaire de TAFIa et le site de protéolyse, malgré des modèles par analogie, reste un inconvénient majeur et rend le « design » de structures inhibitrices spécifiques peu aisé.

Conclusion générale
&
Perspectives

Conclusion générale

Le but de cette thèse était la synthèse de nouveaux inhibiteurs du TAFIa.

En effet, cette métallocarboxypeptidase a un rôle clé dans la fibrinolyse du caillot formé après la cascade de coagulation. Des études biologiques, pharmacologiques, génétiques et épidémiologiques tendent à montrer l'importance et l'utilité de la modulation de cette protéase. Son inhibition pourrait être une stratégie innovante et prometteuse pour le traitement de troubles thrombotiques. Comparativement aux thérapies actuellement disponibles, elle limiterait les effets secondaires comme les hémorragies avec une meilleure efficacité et une balance bénéfice/risque plus favorable. Plusieurs laboratoires pharmaceutiques, dont les laboratoires Servier, développent des inhibiteurs sélectifs du TAFIa.

Une étude de la structure tertiaire modélisée du TAFIa et des inhibiteurs décrits dans la littérature nous indique la nécessité des trois groupements pour une reconnaissance du substrat par l'enzyme : une fonction acide carboxylique, une fonction à caractère basique et un groupe chélatant du zinc. Des structures originales portant ces trois fonctionnalités peuvent provenir de molécules plateformes 3,3-difluoroazétidin-2-one ou α,α -difluoro- β -aminoacide.

Pour ceci, différents β -lactames et β -aminoesters ont été synthétisés par la réaction de Reformatsky entre le bromodifluoroacétate d'éthyle et diverses imines ou analogues. Différentes méthodes de synthèse chimio- et diastéréosélectives ont été mises en œuvre pour obtenir les β -lactames et β -aminoesters *gem*-difluorés recherchés. Une étude des paramètres régissant la diastéréosélectivité de l'addition de l'organozincique et la cyclisation intramoléculaire a révélé l'influence de nombreux paramètres, notamment la nature électronique des composants aldéhyde et amine de l'imine, la présence du groupe *gem*-difluorométhylène, la nature du solvant, la température. Il a été possible de synthétiser sélectivement les β -lactames avec de bonnes diastéréosélectivités et de bons rendements. Nous avons alors pu montrer la polyvalence de notre méthode de synthèse, avec des amines et des aldéhydes variés (aliphatiques, aromatiques, hétéroaromatiques).

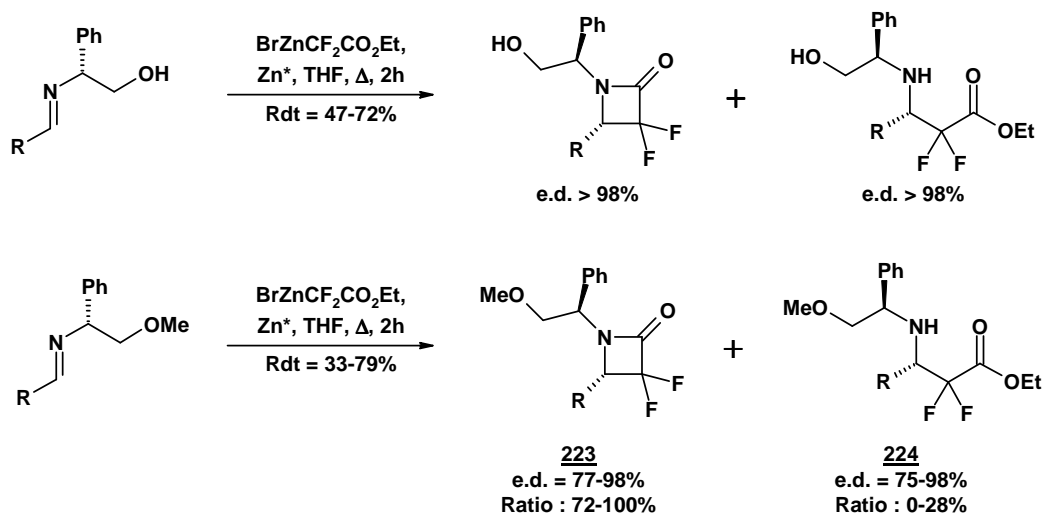


Schéma 129 : β-lactames et β-aminoesters synthétisés

L'application de ces méthodologies de synthèse aux aldéhydes nécessaires à l'introduction d'un groupement chélatant du zinc ou à caractère basique a mis en évidence certaines limitations. Les dérivés du thiazole, du 2-nitrothiophène ou de la 2-aminopyridine n'ont pas donné de résultats satisfaisants pour une application. Les dérivés des picolinaldéhydes, de la pipéridine protégée et de la benzylamine protégée n'ont pas pu être convertis en β-lactames *gem*-difluorés optiquement actifs. L'utilisation de la *p*-méthoxybenzylamine a toutefois permis l'accès, après déprotection, aux composés azétidin-2-ones mais sous forme racémique.

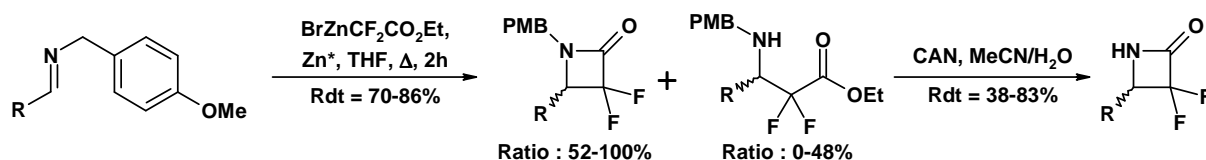


Schéma 130 : Accès aux β-lactames racémiques

La synthèse des β-aminoesters *gem*-difluorés diastéréopurs n'a été possible que sur les dérivés de picolinaldéhydes. La méthodologie décrite par Katritzky permet de synthétiser les composés racémiques avec de bons rendements.

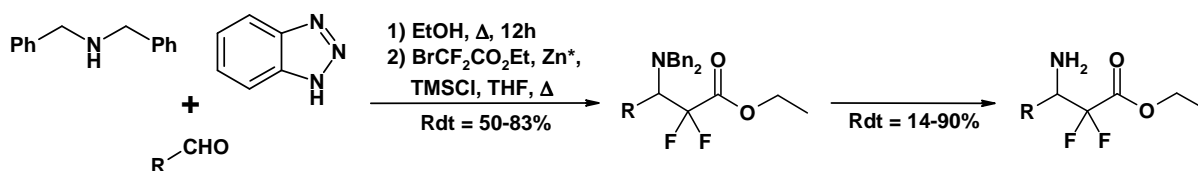


Schéma 131 : Accès aux β-aminoesters par la méthode de Katritzky

A partir des différentes molécules *scaffold* préparées, l'aménagement fonctionnel pour l'introduction d'une fonction chélatante a été envisagé selon plusieurs stratégies.

Les produits de réaction de Reformatsky, portant le (*R*)-phénylglycinol ont été déprotégés en β -aminoacide. Le groupement hydroxyle a aussi pu être convertit en thiol.

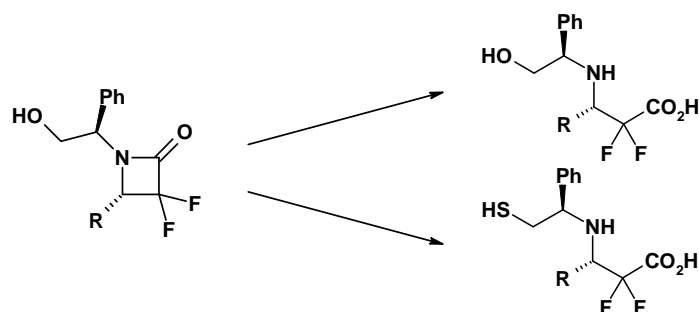


Schéma 132 : Conversion des produits issus du (*R*)-phénylglycinol

Les différents essais de fonctionnalisation et d'aménagement fonctionnel démontrent l'effet électronique majeur des fluors par le manque de réactivité de l'azote de l'azétidin-2-one ou de l'aminoester vis-à-vis des électrophiles et la grande réactivité du carbonyle vis-à-vis des nucléophiles. Il a été possible d'alkyler les β -lactames par un bromoacétate afin d'obtenir, après déprotection, des mono- et des diacides. Les acides lactame-*N*-acétiques sont intéressants puisqu'ils sont substitués par une fonction à caractère basique et un groupe carboxylique qui peut jouer le rôle d'acide ou de chélatant. L'azétidin-2-one difluorée peut servir de prodrogue ou de chélatant ou d'accepteur de liaison hydrogène. Pour les diacides, chacune des acidités peut jouer le rôle du complexant de l'ion Zn^{2+} ou d'acide interagissant avec les résidus basiques de la poche de spécificité. L'emploi d'autres agents d'alkylation moins activés n'a pas été concluant du fait de la dégradation rapide du β -lactame dans des conditions basiques.

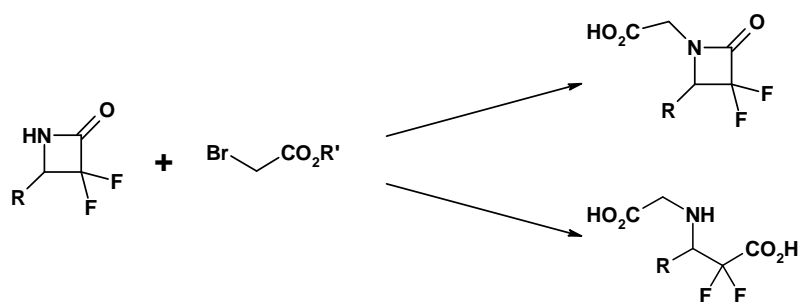


Schéma 133 : *N*-alkylation des β -lactames

Les β -aminoesters ont pu être acylés par les chlorures d'acyle portant une fonction chélatante protégée. Après déprotection, des composés portant un thiol ou un carboxyle sont obtenus mais la liaison amide est relativement fragile et se clive dans des conditions pourtant douces, certainement par effet des fluors qui appauvrissent le carbonyle.

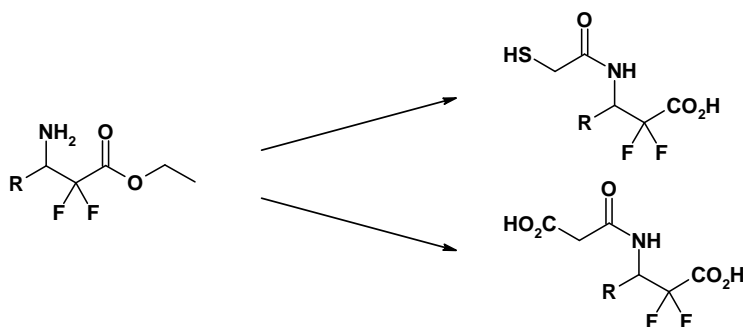


Schéma 134 : N-acylation des β-aminoesters

Ces différents composés nous ont montré l'effet électronique remarquable du groupe *gem*-difluorométhylène sur l'azote et le carbonyle des β-lactames et des β-aminoesters. Ceci limite les conditions réactionnelles et les réactifs employables. De plus, les composés présentent une instabilité dans les milieux aqueux ou faiblement nucléophiles.

Les 28 composés synthétisés et évalués biologiquement pour l'inhibition du TAFIa ne montrent pas l'activité inhibitrice recherchée. Les modifications du groupe chélatant ou de la fonction à caractère basique n'ont pas permis d'améliorer les résultats. Il semble que le concept visant à incorporer un groupe acide *gem*-difluoroacétique ne soit pas valable dans le cadre de l'inhibition du TAFIa. Ces structures ne sont pas reconnues par le site actif de l'enzyme malgré la présence, sur une petite molécule hydrophile, des trois fonctionnalités prérequisées. Nous avons conservé cette idée en la développant sur d'autres types de motifs structuraux. Nous avons alors obtenu des résultats pharmacologiques intéressants qui ne feront pas l'objet de ce manuscrit et resteront confidentiels.

Perspectives

Alors que les méthodes de synthèses de β -lactames sont variées, l'accès aux 3,3-difluoroazétidin-2-ones reste limité. La méthode développée au laboratoire permet la synthèse racémique ou diastéréosélectives des β -lactames et/ou des β -aminoesters *gem*-difluorés, par réaction de Gilman-Speeter, avec de bons rendements et une grande diversité de substrats. Elle a été utilisée pour la synthèse d'inhibiteurs de la métallocarboxypeptidase TAFIa après aménagement fonctionnel.

Ces molécules peuvent aussi être particulièrement intéressante comme « scafflod » pour construire d'autres structures ou comme « building-block » pour introduire un synthon de type β -aminoacide *gem*-difluoré, méthodologie parfois appelée « méthode du synthon β -lactame ». ¹⁹²

Les β -lactames peuvent être introduits dans des analogues d'alcoïdes macrocycliques de type spermine ou spermidine. Ces composés naturels de type polyamine ont des activités biologiques intéressantes : interactions avec l'ADN et l'ARN, effet sur la différenciation et la prolifération cellulaire. Par fonctionnalisation de l'azote, une transamidification séquentielle analogue à la réaction « zip » de Hesse est envisageable pour un agrandissement de cycle. ³⁶¹

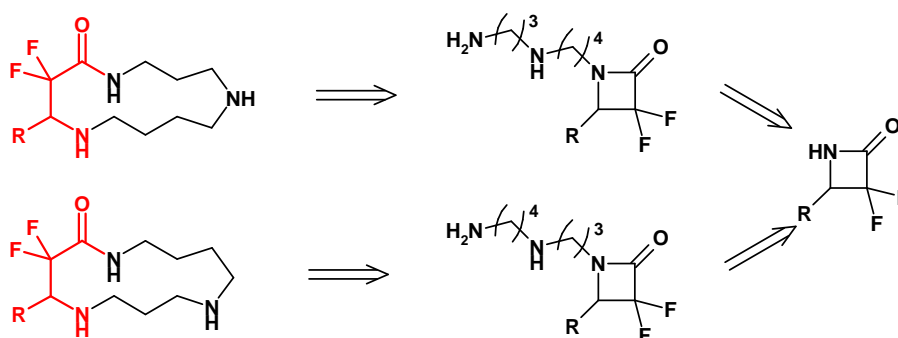


Schéma 135 : Synthèse d'analogues de type spermidine

³⁶¹ Wasserman, H. H.; Matsuyama, H.; Robinson, R. P. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7177.

La transamidification intramoléculaire peut aussi être appliquée pour la synthèse de cycle à 7, 8 ou 9 chaînons, constituant des analogues originaux de 1,4-diazépin-5-ones.

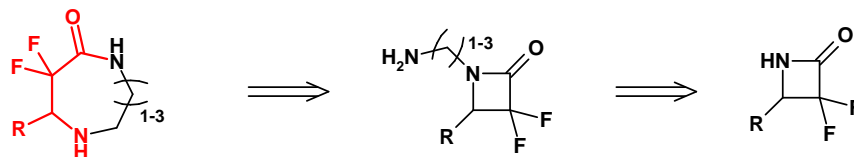


Schéma 136 : Accès à des cycles à 7, 8 ou 9 chaînons

Les lactames homo-Freidinger sont des motifs qui sont utilisés pour la synthèse de peptides modulant le récepteur dopamine D2. Ils peuvent être obtenus par transamidification à partir d'ainoesters et d'alanine.³⁶²

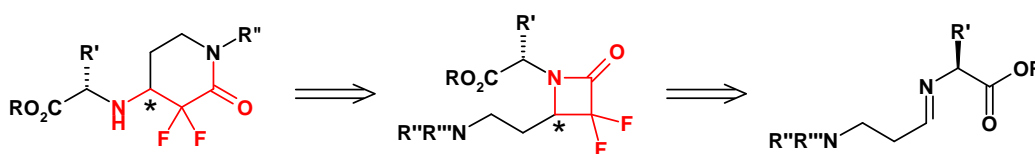


Schéma 137 : Synthèse de lactames homo-Freidinger

L'introduction de β -ainoacides non-naturels dans un peptide ou un macrocycle peut modifier leur stabilité métabolique, leur structure tertiaire et leur activité biologique. La synthèse utilise le β -lactame comme agent d'acylation d'amine, provenant d'un aminoacide. Cette méthode pourrait être appliquée à la synthèse de divers inhibiteurs de type peptidique.

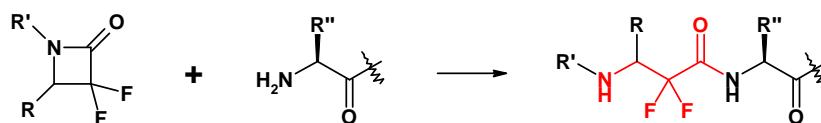


Schéma 138 : Utilisation du β -lactame pour l'acylation d'amines ou d'ainoesters

L'utilisation du glyoxylate d'éthyle comme aldéhyde pour la formation d'une imine permettrait l'accès, par réaction de Reformatsky, à divers β -lactames portant une fonction carboxyle sur le carbone C4. Ces composants polyvalents sont des analogues difluorés d'acide aspartique, d'asparagine, d'aspartimides et de dipeptides β -aspartiques.³⁶³

³⁶² Weber, K.; Gmeiner, P. *Synlett* **1998**, 885.

³⁶³ Gerona-Navarro, G.; García-López, M. T.; González-Muñiz, R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6145.

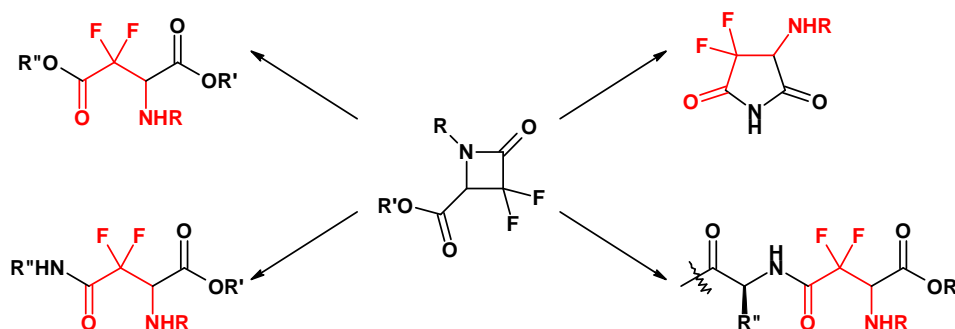


Schéma 139 : Accès aux analogues d'acide aspartique

Les β -lactames issus de la réaction de Reformatsky entre le bromodifluoroacétate d'éthyle et une imine formée par condensation d'une amine et d'un aminoaldéhyde (dérivé d'un α -aminoacide) donnent accès à des 3-aminodéoxystatines. Ces motifs entrent dans les structures de composés possédant diverses activités biologiques.

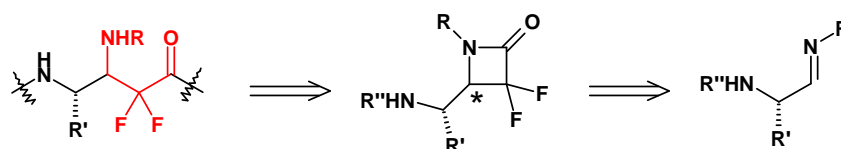


Schéma 140 : Accès aux dérivés de 3-aminodéoxystatines

Buchwald a décrit la synthèse d'hétérocycles azotés à 7, 8, 9 et 10 chaînons par une réaction tandem de formation d'une liaison C-N et d'expansion de cycle.³⁶⁴ L'étape clé est la réaction de couplage catalysé au cuivre entre un bromure d'aryle et l'azote du lactame.

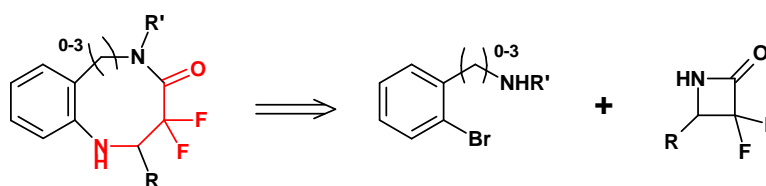


Schéma 141 : Synthèse d'hétérocycles azotés

Les β -lactames *gem*-difluorés sont des composés polyvalents qui peuvent être fonctionnalisés ou servir à la construction de nombreux composés bioactifs. L'introduction des atomes de fluor permet aussi de modifier les propriétés physico-chimiques des peptides synthétisés. Ils peuvent trouver des applications dans de nombreuses synthèses de molécules d'intérêt biologique ou pharmacologique.

³⁶⁴ Klapars, A.; Parris, S.; Anderson, K. W.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3529.

Partie expérimentale

- Synthèse des imines
- Synthèse des β -lactames et des β -aminoacides
- Synthèse des inhibiteurs de TAFIa

Indications Générales

✦ Réactifs :

Sauf mention contraire, tous les réactifs sont achetés à des fournisseurs extérieurs (Alfa Aesar, Sigma-Aldrich, Acros, Fluka) et sont utilisés tels quels.

✦ Solvants :

Tous les solvants commerciaux sont distillés avant utilisation. Le THF et le diéthyléther sont distillés sur sodium-benzophénone. Le toluène est distillé sur sodium. Le DMF est distillé sur oxyde de baryum sous pression réduite. Le DMSO est distillé sur hydruure de calcium sous pression réduite. Le dichlorométhane est distillé sur pentoxyde de phosphore.

✦ Matériel :

Toute la verrerie est préalablement séchée à l'étuve à 100°C. Les expériences impliquant des réactifs organométalliques sont réalisées sous atmosphère inerte d'argon. Tous les réactifs sensibles à l'humidité sont manipulés sous atmosphère inerte d'argon. Les expériences à basse température sont effectuées par refroidissement avec des bains acétone-carboglace. Les montages sont équipés de septums.

✦ Chromatographie sur silice :

Les chromatographies sur gel de silice sont réalisées avec de la silice MERCK Kieselgel 60A (40-63 mesh). Le suivi est assuré par chromatographie sur couches minces avec des plaques MERCK Kieselgel 60F-250, révélées sous lumière UV, puis par une solution à 10% d'acide phosphomolybdique dans l'éthanol ou par une solution alcaline de permanganate de potassium.

✦ Spectrométrie infra-rouge (IR) :

Les spectres IR sont réalisés sur un appareil PERKIN-ELMER PARAGON 500FT-IR en film liquide sur cristal de NaCl ou en pastille de KBr (pour les solides). Les bandes d'absorption principales sont exprimées en cm^{-1} .

✦ Spectroscopie de masse :

Les spectres de masse ont été obtenus sur un appareil quadripolaire MCD HF 5970, l'impact électronique correspond à une énergie de 70eV. Les spectres de masse en électrospray ont été obtenus sur un appareil Thermofinnigan Navigator 2.1. Les spectres HRMS sont réalisés sur un spectromètre JEOL AX 500, sous impact électronique à 70eV ou par ionisation chimique (Isobutane, 200 eV).

✦ Résonance magnétique nucléaire :

Les spectres ont été réalisés sur des spectromètres BRUKER DPX 300. En RMN ¹H (300,13 MHz), le tétraméthylsilane est utilisé comme référence interne. En RMN ¹³C (75,47 MHz), la référence interne est CDCl₃. En RMN ¹⁹F (282,40 MHz), la référence externe est CFC₃. Les déplacements chimiques sont exprimés en partie par million (ppm), les constantes de couplage sont exprimées en Hertz. Les abréviations suivantes sont utilisées : s (singulet), sl (pic large), d (doublet), dd (doublet de doublets), dt (doublet de triplets), ddd (doublet de doublets de doublets), m (multiplet), q (quadruplet), quint (quintuplet), t (triplet).

✦ Point de fusion :

Les points de fusion sont déterminés au banc Kopfler et ne sont pas corrigés.

✦ Polarimétrie :

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur un polarimètre PERKIN-ELMER 341 sous la longueur d'onde de la lampe à sodium ($\lambda = 589$ nm). Les cellules utilisées ont une longueur de 10 cm. Les échantillons sont préparés comme indiqué : (concentration en cg/mL, solvant). L'unité de la mesure est °.mL.cg⁻¹.dm⁻¹.

✦ Analyse élémentaire :

Les microanalyses ont été réalisées sur un analyseur CARLO ERBA Modèle 1106.

✦ Nomenclature :

Pour chaque molécule, l'attribution d'un nom est réalisée avec le logiciel AUTONOM d'ISIS DRAW.

Partie expérimentale

*** Partie I ***

- **Synthèse des aldéhydes**
- **Synthèse des bases de Schiff**
- **Synthèse des β -lactames
et des β -aminoacides**

Partie I : Synthèses des aldéhydes, des bases de Schiff, des β -lactames et des β -aminoesters

✦ Activation du zinc :

Le zinc est agité dans une solution d'acide chlorhydrique 1N pendant 5 minutes. Puis il est filtré sur Büchner et lavé successivement avec de l'eau, de l'acétone et de l'éther. Il est séché sous vide.

I) Utilisation du (R)-phénylglycinol

A- Premiers résultats

159a	(S)-3,3-Difluoro-1-((R)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-4-phenyl-azetid-2-one
$C_{17}H_{15}F_2NO_2$ $M = 303,31 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Huile jaune 72%	

Formation de l'imine 142a :

Dans un ballon, le (R)-phénylglycinol **141** (27,4 g ; 200 mmol) et le benzaldéhyde (21,2 g ; 200 mmol) sont dissous dans 200 mL de dichlorométhane. Le milieu réactionnel est agité une nuit à température ambiante en présence de trois spatules de $MgSO_4$ anhydre. La solution est filtrée et concentrée. L'imine **142a** formée est utilisée telle quelle dans la suite de la réaction.

Formation du lactame :

Dans un ballon contenant du zinc activé (11,5 g ; 129 mmol ; 4,75 éq.), l'imine **142a** (8,3 g ; 36,8 mmol ; 1 éq.) est dissoute dans 50 mL de THF. Ce mélange est porté au reflux. Une solution composée de bromodifluoroacétate d'éthyle (26,2 g ; 176 mmol ; 3,5 éq.) dissous dans 7 mL de THF est ajoutée lentement en maintenant un reflux important. Le milieu réactionnel est encore agité au reflux pendant 2 heures. Après être revenu à température ambiante, 80 mL d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl sont ajoutés et la solution est filtrée. La phase aqueuse est extraite avec 2 fois 80 mL de

dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée. Le produit est purifié sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1) pour donner le produit **159a** sous forme d'une huile jaune.

RMN ^1H (CDCl_3) : 2,60 (sl ; 1H ; H_i) ; 3,82 (dd ; 1H ; $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 5 \text{ Hz}$, $^2\text{J}_{\text{H-H}} = 11,5 \text{ Hz}$; H_i) ; 4,14 (dd ; 1H ; $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 9 \text{ Hz}$, $^2\text{J}_{\text{H-H}} = 11,5 \text{ Hz}$; H_i) ; 4,73 (dd ; 1H ; $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 5 \text{ Hz}$, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 9 \text{ Hz}$; H_h) ; 4,85 (dd ; 1H ; $^3\text{J}_{\text{H-F}} = 2,5 \text{ Hz}$, $^3\text{J}_{\text{H-F}} = 8 \text{ Hz}$; H_c) ; 7,1-7,2 (m ; 4H ; H_{e+i}) ; 7,3-7,4 (m ; 6H ; $\text{H}_{f+g+m+n}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 60,5 (C_h) ; 63,2 (C_i) ; 70,4 (dd ; $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 23,5 \text{ Hz}$, $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 26,5 \text{ Hz}$; C_c) ; 120,0 (dd ; $^1\text{J}_{\text{C-F}} = 287,5 \text{ Hz}$, $^1\text{J}_{\text{C-F}} = 292,5 \text{ Hz}$; C_b) ; 128,1 (C_e) ; 128,5 (C_i) ; 128,7 (C_g) ; 128,8 (C_n) ; 129,0 (C_d) ; 130,1 (C_m) ; 131,0 (C_k) ; 134,9 (C_d) ; 162,2 (t ; $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 30,5 \text{ Hz}$; C_a).

RMN ^{19}F (CDCl_3) : -115,2 (dd ; $^3\text{J}_{\text{F-H}} = 8,5 \text{ Hz}$, $^2\text{J}_{\text{F-F}} = 225 \text{ Hz}$) ; -122,0 (d ; $^2\text{J}_{\text{F-F}} = 225 \text{ Hz}$).

Masse (ESI+) : 325,8 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

HRMS (IC+) : calc $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{NO}_2$: 304,1149. Trouvé : 304,1179.

Rf : 0,25 dans cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2.

Microanalyse : théorique : C = 67,32%, H = 4,98%, N = 4,62%

obtenue : C = 66,95%, H = 5,02%, N = 4,54%.

IR : 3436 (OH) ; 1778 (C=O).

$[\alpha]_D^{25} = -15,4^\circ \cdot \text{mL} \cdot \text{cg}^{-1} \cdot \text{dm}^{-1}$ ($c = 1$; CHCl_3).

159b	(S)-3,3-Difluoro-1-((R)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-4-thiophen-3-yl-azetidin-2-one
$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{NO}_2\text{S}$ $M = 309,34 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ Huile jaune 71%	

Formation de l'imine **142b** :

Dans un ballon, le (R)-phénylglycinol **141** (8,04 g ; 58,6 mmol) et le 3-thiophène carboxaldéhyde (6,60 g ; 58,9 mmol) sont dissous dans 100 mL de dichlorométhane. Le milieu réactionnel est agité une nuit à température ambiante en présence de trois spatules de MgSO_4 anhydre. La solution est filtrée et concentrée. L'imine **142b** formée est utilisée telle quelle dans la suite de la réaction.

Formation du lactame :

Dans un ballon contenant du zinc activé (1,34 g ; 20,5 mmol ; 4,75 éq.), l'imine **142b** (1 g ; 4,3 mmol ; 1 éq.) est dissoute dans 5 mL de THF. Ce mélange est porté au reflux. Une solution composée

de bromodifluoroacétate d'éthyle (3,05 g ; 15 mmol ; 3,5 éq.) dissous dans 3 mL de THF est ajoutée lentement en maintenant un reflux important. Le milieu réactionnel est encore agité au reflux pendant 2 heures. Après être revenu à température ambiante, 20 mL d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl sont ajoutés et la solution est filtrée. La phase aqueuse est extraite avec 2 fois 20 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée. Le produit est purifié sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : gradient de 10/0 à 7/3) pour donner le produit **159b** sous forme d'une huile jaune.

RMN ^1H (CDCl_3) : 2,66 (sl ; 1H ; H_j) ; 3,75 (dd ; $^3J_{\text{H-H}} = 5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{H-H}} = 12 \text{ Hz}$; 1H ; H_i) ; 4,04 (dd ; $^3J_{\text{H-H}} = 9 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{H-H}} = 12 \text{ Hz}$; 1H ; H_i) ; 4,63 (dd ; $^3J_{\text{H-H}} = 5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 9 \text{ Hz}$; 1H ; H_k) ; 4,89 (dd ; $^3J_{\text{H-F}} = 2,5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-F}} = 7,5 \text{ Hz}$; 1H ; H_d) ; 6,84 (dd ; $^4J_{\text{H-H}} = 1 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 5 \text{ Hz}$; 1H ; H_e) ; 7,05-7,30 (m ; 7H ; $\text{H}_{f+g+l+m+n}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 61,8 (C_h) ; 63,3 (C_i) ; 65,8 (t ; $^2J_{\text{C-F}} = 25 \text{ Hz}$; C_d) ; 119,6 (t ; $^1J_{\text{C-F}} = 290 \text{ Hz}$; C_b) ; 126,6 (C_{e+f}) ; 126,9 (C_n) ; 127,8 (C_m) ; 128,7 (C_g) ; 128,9 (C_l) ; 132,2 (C_d) ; 134,7 (C_k) ; 161,8 (t ; $^2J_{\text{C-F}} = 31 \text{ Hz}$; C_a).

RMN ^{19}F (CDCl_3) : -115,5 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 8 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{F-F}} = 226 \text{ Hz}$) ; -121,5 (d ; $^2J_{\text{F-F}} = 226 \text{ Hz}$).

HRMS (IC+) : calc $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{NO}_2\text{S}$: 310,0714. Trouvé : 310,0736.

Rf : 0,26 dans cyclohexane/dichlorométhane : 1/1.

Microanalyse : théorique : C = 58,24%, H = 4,24%, N = 4,53%, S = 10,37.

obtenue : C = 58,31%, H = 4,31%, N = 4,58%, S = 10,52.

IR : 3434 (OH) ; 1778 (C=O) ; 1301 (CF_2) ; 1065 (él. C-O alcool) ; 700 (C-F).

$[\alpha]_D^{25} = +21,1^\circ \cdot \text{mL} \cdot \text{cg}^{-1} \cdot \text{dm}^{-1}$ ($c = 0,70$; MeOH).

Pureté HPLC (220 nm) : 99%.

161a	(S)-2,2-Difluoro-3-((R)-2-hydroxy-1-phenyl-ethylamino)-3-phenyl-propionic acid
$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{NO}_3$ $M = 321,32 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ Solide blanc 71%	

Dans un ballon, le β -lactame **159a** (2,05 g ; 6,8 mmol) est dissous dans 300 mL d'acide chlorhydrique 6N. La solution est portée au reflux pendant 5 heures. Après être revenue à température ambiante, la solution est évaporée et le résidu est placé au dessiccateur pendant une nuit. Puis de l'éther est versé et la suspension est filtrée pour obtenir le produit **161a** sous forme de cristaux blancs.

RMN ^1H (MeOD- d^4) : 3,87 (dd ; 1H ; $^3J_{\text{H-H}} = 5$ Hz, $^2J_{\text{H-H}} = 12$ Hz ; H_i) ; 3,93 (dd ; 1H ; $^3J_{\text{H-H}} = 8$ Hz, $^2J_{\text{H-H}} = 12$ Hz ; H_i) ; 4,44 (dd ; 1H ; $^3J_{\text{H-H}} = 5$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 8$ Hz ; H_h) ; 4,83 (dd ; 1H ; $^3J_{\text{H-F}} = 8$ Hz, $^3J_{\text{H-F}} = 14,5$ Hz ; H_d) ; 7,3-7,4 (m ; 10H ; H_{c+f+g+l+m+n}).

RMN ^{13}C (MeOD- d^4) : 63,8 (C_i) ; 64,2 (dd ; $^2J_{\text{C-F}} = 23,5$ Hz, $^2J_{\text{C-F}} = 29$ Hz ; C_c) ; 66,1 (C_h) ; 113,6 (t ; $^1J_{\text{C-F}} = 257$ Hz ; C_b) ; 129,5 (C_i) ; 130,1 (C_e) ; 130,3 (C_g) ; 130,5 (C_l) ; 130,6 (C_f) ; 130,8 (C_m) ; 131,2 (C_k) ; 134,0 (C_d) ; 167,8 (t ; $^2J_{\text{C-F}} = 27$ Hz ; C_a).

RMN ^{19}F (MeOD- d^4) : -108,4 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 9$ Hz, $^2J_{\text{F-F}} = 272$ Hz) ; -111,1 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 13,5$ Hz, $^2J_{\text{F-F}} = 272$ Hz).

Masse (ESI+) : 344,3 ([M+Na]⁺).

Masse (FAB+) : 322 ([M+H]⁺) ; 315 ; 277 ; 223 ; 185 ; 131 ; 115.

Microanalyse : théorique : C = 63,55%, H = 5,33%, N = 4,36%.
 corrigée (55,4 ppm d'eau) : C = 63,14%, H = 5,34%, N = 4,31%.
 obtenue : C = 63,14%, H = 5,46%, N = 4,38%.

IR : 3343 (él. O-H alcool + O-H acide + N-H amine) ; 1656 (C=O acide) ; 1604 (δ N-H) ; 1427 (δ O-H acide) ; 1399 (δ O-H alcool) ; 1239 (él. C-O acide) ; 1066 (él. C-O alcool) ; 698 (C-F).

$[\alpha]_D^{25} = -6,4^\circ \cdot \text{mL} \cdot \text{cg}^{-1} \cdot \text{dm}^{-1}$ ($c = 1$; MeOH).

$P_f = 227^\circ\text{C}$.

Pureté HPLC (220 nm) : 97%.

162	(S)-3-Amino-2,2-difluoro-3-phenyl-propionic acid
$\text{C}_9\text{H}_9\text{F}_2\text{NO}_2$ $M = 201,17 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ Solide blanc 90%	

Dans un ballon, l'aminoacide protégé **161** (2,5 g ; 7,8 mmol) est dissous dans 350 mL de méthanol. Deux spatules de palladium sur charbon à 10% sont ajoutées et le ballon est mis sous vide avant de mettre sous atmosphère d'hydrogène. Le milieu réactionnel est agité pendant 24 heures à température ambiante. La solution est filtrée sur Celite. Le filtrat est concentré et les cristaux blancs obtenus sont lavés à l'éther puis séchés.

RMN ^1H (MeOD- d^4) : 4,9 (1H ; H_c ; sous le pic d'eau) ; 7,4-7,5 (m ; 3H ; H_{e+g}) ; 7,5-7,6 (m ; 2H ; H_f).

RMN ^{13}C (MeOD- d^4) : 58,6 (dd ; $^2J_{\text{C-F}} = 28,5$ Hz, $^2J_{\text{C-F}} = 29,5$ Hz ; C_d) ; 112,6 (t ; $^1J_{\text{C-F}} = 293$ Hz ; C_b) ; 129,5 (C_d) ; 130,1 (C_g) ; 131,1 (C_f) ; 131,5 (C_d) ; 166,9 (t ; $^2J_{\text{C-F}} = 30,5$ Hz ; C_a).

RMN ^{19}F (MeOD- d^4) : -110,4 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 6,5$ Hz, $^2J_{\text{F-F}} = 256$ Hz) ; -113,9 (d ; $^2J_{\text{F-F}} = 256$ Hz).

Masse (AP+) : 224,3 ([M+Na]⁺).

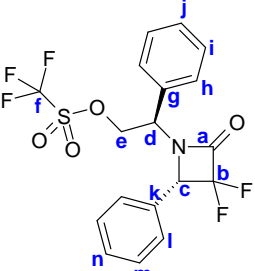
Microanalyse : théorique : C = 53,73%, H = 4,51%, N = 6,96%.

obtenue : C = 52,55%, H = 4,92%, N = 6,53%.

IR : 2927 (él. N-H et O-H) ; 1650 (C=O).

$[\alpha]_D^{25} = +7,1^\circ \cdot \text{mL} \cdot \text{cg}^{-1} \cdot \text{dm}^{-1}$ ($c = 1$; MeOH).

P_f = 160-165°C.

163a	Trifluoro-methanesulfonic acid (R)-2-((S)-3,3-difluoro-2-oxo-4-phenyl-azetidin-1-yl)-2-phenyl-ethyl ester
<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  </div> <div style="text-align: right;"> <p>$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{F}_5\text{NO}_4\text{S}$ $M = 435,37 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ Huile jaune</p> </div> </div>	

A une solution de dichlorométhane (15mL) et de pyridine (0,31 mL ; 3,84 mmol ; 3,65 éq.), à -10°C, l'anhydride trifluorométhanesulfonique (0,35 mL ; 3,84 mmol ; 3,65 éq.) est ajouté lentement. Un léger précipité blanc apparaît pendant l'addition. Laisser 10 minutes sous agitation. L'alcool **159a** (320 mg ; 1,05 mmol) dans du dichlorométhane (7,5 mL) est additionné lentement. Laisser 2 heures sous agitation. Le milieu réactionnel est versé sur de l'eau glacée (60 mL). La phase aqueuse est extraite par du dichlorométhane (2 x 20mL). Les phases organiques rassemblées sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées. Le produit est purifié sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1) pour donner le produit **163a** sous forme d'une huile jaune.

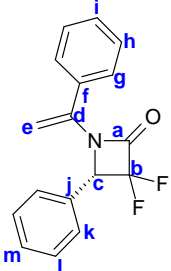
RMN ¹H (CDCl₃) : 4,55 (dd ; 1H ; ³J_{H-H} = 11 Hz, ²J_{H-H} = 17 Hz ; H_e) ; 4,82 (dd ; 1H ; ³J_{H-F} = 2,5 Hz, ³J_{H-F} = 8 Hz ; H_e) ; 4,9-5,0 (m ; 2H ; H_{d+e}) ; 7,15-7,30 (m ; 4H ; H_{h+i}) ; 7,35-7,45 (m ; 6H ; H_{i+j+m+n}).

RMN ¹⁹F (CDCl₃) : -74,7 (CF₃) ; -114,5 (d ; ²J_{F-F} = 226 Hz) ; -121,7 (d ; ²J_{F-F} = 226 Hz).

Masse (ESI+) : 325,8 ([M+Na]⁺).

HRMS (IC+) : calc C₁₇H₁₅F₂NO₂ : 304,1149. Trouvé : 304,1179.

Rf : 0,55 dans cyclohexane/acétate d'éthyle: 8/2.

164a	(S)-3,3-Difluoro-4-phenyl-1-(1-phenyl-vinyl)-azetid-2-one
	
$C_{17}H_{13}F_2NO$ $M = 285,30 \text{ g.mol}^{-1}$ Solide jaune clair 78% (2 étapes)	

Le triflate **163a** est dissous dans du dichlorométhane (10mL) à -10°C et du DBU (188 μL ; 1,26 mmol ; 1,2 éq.) est ajouté. Après 1 heure, le mélange est versé sur une solution aqueuse d'HCl 2N (10 mL). La phase organique est extraite au dichlorométhane (2 x 10mL). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées. Le produit est purifié sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1) pour donner le produit **164a** sous forme d'un solide jaune clair.

RMN ^1H (CDCl_3) : 4,94 (d ; $^2J_{\text{H-H}} = 1 \text{ Hz}$; 1H ; H_d) ; 5,08 (d ; $^2J_{\text{H-H}} = 1 \text{ Hz}$; 1H ; H_e) ; 5,17 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 2 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{F-H}} = 8 \text{ Hz}$; 1H ; H_f) ; 7,1-7,4 (2 m ; 10H ; $\text{H}_{\text{h+i+j+k+l+m}}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 60,5 (C_h) ; 63,2 (C_d) ; 70,4 (dd ; $^2J_{\text{C-F}} = 23,5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{C-F}} = 26,5 \text{ Hz}$; C_e) ; 120,0 (dd ; $^1J_{\text{C-F}} = 287,5 \text{ Hz}$, $^1J_{\text{C-F}} = 292,5 \text{ Hz}$; C_b) ; 128,1 (C_e) ; 128,5 (C_l) ; 128,7 (C_g) ; 128,8 (C_n) ; 129,0 (C_f) ; 130,1 (C_m) ; 131,0 (C_k) ; 134,9 (C_d) ; 162,2 (t ; $^2J_{\text{C-F}} = 30,5 \text{ Hz}$; C_a).

RMN ^{19}F (CDCl_3) : -113,7 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 8,5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{F-F}} = 226 \text{ Hz}$) ; -121,0 (d ; $^2J_{\text{F-F}} = 226 \text{ Hz}$).

Rf : 0,8 dans cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2.

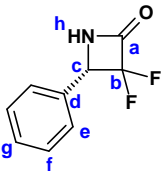
Microanalyse : théorique : C = 71,72%, H = 4,62%, N = 4,98%.

obtenue : C = 71,57%, H = 4,59%, N = 4,91%.

IR : 1773 (C=O) ; 1626 (C=C).

$[\alpha]_D^{25} = +55,7^\circ \cdot \text{mL} \cdot \text{cg}^{-1} \cdot \text{dm}^{-1}$ ($c = 1$; CHCl_3).

P_f = 56°C .

165a	(S)-3,3-Difluoro-4-phenyl-azetid-2-one
	
$C_9H_7F_2NO$ $M = 183,15 \text{ g.mol}^{-1}$ Solide blanc 53%	

Une solution de l'énamide **164a** (65 mg ; 0,23 mmol) dans de l'éther (20 mmol) avec de l'acide sulfurique (30N, 5 mL) est portée au reflux jusqu'à disparition du produit de départ (suivi en chromatographie sur plaque de silice). Puis la solution est neutralisée avec une solution saturée de

NaHCO₃ (30 mL). La phase aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle (2 x 20 mL). Les phases organiques rassemblées sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées. Le produit est purifié sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 85/15) pour donner le produit **165a** sous forme d'un solide blanc.

RMN ¹H (CDCl₃) : 4,98 (dd ; 1H ; ³J_{H-F} = 2,5 Hz, ³J_{H-F} = 7,5 Hz ; H_c) ; 6,94 (sl ; 1H ; H_h) ; 7,1-7,4 (m ; 5H ; H_{e+f+g}).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 64,25 (dd ; ²J_{C-F} = 24,5 Hz, ²J_{C-F} = 26,5 Hz ; C_c) ; 120,4 (dd ; ¹J_{C-F} = 279,5 Hz, ¹J_{C-F} = 291 Hz ; C_b) ; 126,1 (C_e) ; 127,8 (C_g) ; 128,6 (C_f) ; 130,9 (C_d) ; 160,5 (t ; ²J_{C-F} = 31,5 Hz ; C_a).

RMN ¹⁹F (CDCl₃) : -114,0 (ddd ; ³J_{F-H} = 3 Hz, ⁴J_{F-H} = 11 Hz, ²J_{F-F} = 224 Hz) ; -120,2 (ddd ; ³J_{F-H} = 5,5 Hz, ⁴J_{F-H} = 12,5 Hz, ²J_{F-F} = 224 Hz).

Masse (ESI+) : 206,0 ([M+Na]⁺).

HRMS (IC+) : calc C₁₇H₁₅F₂NO₂ : 304,1149. Trouvé : 304,1179.

Rf : 0,17 dans cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2.

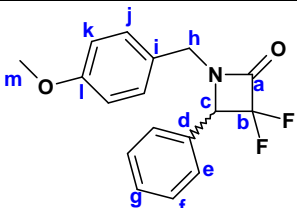
Microanalyse : théorique : C = 59,02%, H = 3,85%, N = 7,65%.

obtenue : C = 59,11%, H = 3,63%, N = 7,68%.

IR : 3271 (él. N-H) ; 1790 (C=O).

$[\alpha]_D^{25} = +38,3^\circ \cdot \text{mL} \cdot \text{cg}^{-1} \cdot \text{dm}^{-1}$ ($c = 1$; CHCl₃).

P_f = 64°C.

167	3,3-Difluoro-1-(4-methoxy-benzyl)-4-phenyl-azetidin-2-one
	
C ₁₇ H ₁₅ F ₂ NO ₂ M = 303,31 g.mol ⁻¹ Huile incolore 77%	

Formation de l'imine **166** :

Dans un ballon, la *p*-méthoxybenzylamine **237** (3,88 g ; 28,3 mmol) et le benzaldéhyde (3 g ; 28,3 mmol) sont dissous dans 30 mL de dichlorométhane. Le milieu réactionnel est agité une nuit à température ambiante en présence de quatre spatules de MgSO₄ anhydre. La solution est filtrée et concentrée. L'imine **166** formée est utilisée telle quelle dans la suite de la réaction.

Formation du lactame :

Dans un ballon contenant du zinc activé (8,89 g ; 136 mmol ; 4,8 équ.), l'imine **166** (6,38 g ; 28,3 mmol ; 1 équ.) est dissoute dans 43 mL de THF. Ce mélange est porté au reflux. Une solution composée de bromodifluoroacétate d'éthyle (11,49 g ; 56,6 mmol ; 2 équ.) dissous dans 7 mL de THF est ajoutée

lentement en maintenant un reflux important. Le milieu réactionnel est encore agité au reflux pendant 2 heures. Après être revenu à température ambiante, 80 mL d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl sont ajoutés et la solution est filtrée. La phase aqueuse est extraite avec 2 fois 80 mL de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée. Le produit est purifié sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1) pour donner le produit **167** sous forme d'une huile incolore.

RMN ^1H (CDCl_3) : 3,68 (s ; 3H ; H_m) ; 3,81 (d ; 1H ; $^2\text{J}_{\text{H-H}} = 15 \text{ Hz}$; H_h) ; 4,61 (dd ; 1H ; $^3\text{J}_{\text{H-F}} = 2 \text{ Hz}$, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 8,5 \text{ Hz}$; H_c) ; 4,77 (d ; 1H ; $^2\text{J}_{\text{H-H}} = 15 \text{ Hz}$; H_i) ; 6,72 (d ; $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 8,5 \text{ Hz}$; 2H ; H_k) ; 6,94 (d ; $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 8,5 \text{ Hz}$; 2H ; H_j) ; 7,0-7,1 (m ; 2H ; H_e) ; 7,3-7,4 (m ; 3H ; H_{f+g}).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 43,4 (C_b) ; 56,6 (C_m) ; 67,5 (dd ; $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 24 \text{ Hz}$, $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 25 \text{ Hz}$; C_c) ; 114,0 (C_k) ; 120,5 (dd ; $^1\text{J}_{\text{C-F}} = 290 \text{ Hz}$, $^1\text{J}_{\text{C-F}} = 292 \text{ Hz}$; C_b) ; 125,2 (C_e) ; 127,7 (C_g) ; 128,7 (C_f) ; 129,4 (C_j) ; 129,6 (C_d) ; 129,9 (C_i) ; 131,0 (C_k) ; 159,4 (C_l) ; 160,3 (t ; $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 30,5 \text{ Hz}$; C_a).

RMN ^{19}F (CDCl_3) : -114,9 (dd ; $^3\text{J}_{\text{F-H}} = 7,5 \text{ Hz}$, $^2\text{J}_{\text{F-F}} = 222,5 \text{ Hz}$) ; -121,9 (d ; $^2\text{J}_{\text{F-F}} = 222,5 \text{ Hz}$).

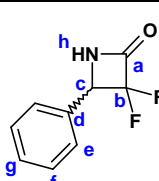
Masse (ESI+) : 326,1 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Rf : 0,18 dans cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1.

Microanalyse : théorique : C = 67,32%, H = 4,98%, N = 4,62%.

obtenue : C = 66,82%, H = 4,69%, N = 4,37%.

IR : 1790 (C=O).

168	3,3-Difluoro-4-phenyl-azetidin-2-one
	
$\text{C}_9\text{H}_7\text{F}_2\text{NO}$ $M = 183,15 \text{ g.mol}^{-1}$ Solide blanc 83%	

Dans un ballon, le β -lactame protégé **167** (3 g ; 9,9 mmol) est dissous dans 300 mL d'un mélange acétonitrile/eau (9/1). La solution est refroidie à 0°C avant d'ajouter par petites portions le CAN (16,3 g ; 29,7 mmol ; 3 éq.). Après 20 minutes à 0°C , la solution est encore agitée pendant une nuit à température ambiante. La solution est versée sur 250 mL d'eau et extraite par 2 fois 250 mL de CH_2Cl_2 . La phase organique est lavée successivement avec 250 mL d'une solution aqueuse de NaHCO_3 5%, puis avec 250 mL d'une solution aqueuse de Na_2SO_3 10% et enfin avec 250 mL d'une solution aqueuse saturée de NaCl . La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée pour donner une huile jaune. Le produit est purifié sur gel de silice (acétate d'éthyle/cyclohexane : 1/9) pour obtenir le produit **168** sous forme d'une poudre blanche.

RMN ^1H (CDCl_3) : 5,04 (dd ; 1H ; $^3J_{\text{H-F}} = 2,5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-F}} = 7,5 \text{ Hz}$; H_c) ; 6,90 (sl ; 1H ; H_d) ; 7,30-7,35 (m ; 2H ; H_f) ; 7,35-7,40 (m ; 3H ; H_{g+h}).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 64,2 (dd ; $^2J_{\text{C-F}} = 24,5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{C-F}} = 26,5 \text{ Hz}$; C_c) ; 120,4 (dd ; $^1J_{\text{C-F}} = 280 \text{ Hz}$, $^1J_{\text{C-F}} = 291 \text{ Hz}$; C_b) ; 126,1 (C_h) ; 127,8 (C_g) ; 128,6 (C_f) ; 130,9 (C_e) ; 160,5 (t ; $^2J_{\text{C-F}} = 31,5 \text{ Hz}$; C_a).

RMN ^{19}F (CDCl_3) : -114,0 (ddd ; $^3J_{\text{F-H}} = 3 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{F-H}} = 11 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{F-F}} = 224 \text{ Hz}$) ; -120,2 (ddd ; $^3J_{\text{F-H}} = 5,5 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{F-H}} = 12,5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{F-F}} = 224 \text{ Hz}$).

Masse (ESI+) : 206,0 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Rf : 0,17 dans cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2.

Microanalyse : théorique : C = 59,02%, H = 3,85%, N = 7,65%.

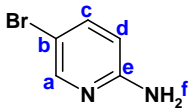
obtenue : C = 58,87%, H = 3,71%, N = 7,29%.

IR : 3271 (él. N-H) ; 1790 (C=O).

P_f = 64°C.

B- Diversification des aldéhydes

1) Synthèse de l'aldéhyde 174

<u>170</u>	5-Bromo-pyridin-2-ylamine
	$\text{C}_5\text{H}_5\text{BrN}_2$ $M = 173,01 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Solide beige clair 51%
	

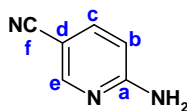
Référence : Fox, B. A.; Threlfall, T. L. *Organic Syntheses* **1973**, Coll. Vol. 5, 346.

Dans un bicol, la 2-aminopyridine 169 (10 g ; 106 mmol) est solubilisée dans 17 mL d'acide acétique. La solution est refroidie à 0°C. Le dibrome (17 g ; 106 mmol) et 11 mL d'acide acétique sont ajoutés goutte à goutte en 1 heure, à 0°C, par une ampoule de coulée. Un précipité brun apparaît. Le milieu réactionnel est agité 1 heure à température ambiante. Ajouter 27 mL d'eau puis 42 mL d'une solution aqueuse de soude à 40%. Agiter 2 heures à 0°C. Filtrer le solide beige clair sur fritté n°4 et rincer par 100 mL d'eau. Sécher 15 minutes à 80°C sous vide. Recristalliser les cristaux dans 30 mL d'éther de pétrole et filtrer les cristaux. Recristalliser les cristaux dans 50 mL de toluène et filtrer les cristaux. La bromopyridine 170 formée est obtenue sous forme de cristaux beige clair.

RMN ^1H (CDCl_3) : 4,58 (sl ; 2H ; H_f) ; 6,37 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 9 \text{ Hz}$; 1H ; H_d) ; 7,45 (dd ; $^4J_{\text{H-H}} = 2,5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 9 \text{ Hz}$; 1H ; H_c) ; 8,05 (d ; $^4J_{\text{H-H}} = 2,5 \text{ Hz}$; 1H ; H_a).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 109,8 (C_b) ; 111,6 (C_d) ; 141,7 (C_c) ; 150,2 (C_a) ; 158,6 (C_e).

<u>171</u>	6-Amino-nicotinonitrile
	$C_6H_5N_3$ $M = 119,13 \text{ g.mol}^{-1}$ Solide beige clair 55%



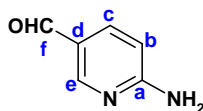
Référence : Maligres, P. E.; Waters, M. S.; Fleitz, F.; Askin, D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8193.

Dans un ballon, la bromopyridine **170** (9,32 g ; 53,9 mmol) est dissoute dans un mélange de 18 mL de DMF et 0,16 mL d'eau sous atmosphère d'argon. Ajouter le cyanure de zinc (3,8 g ; 32,4 mmol ; 0,6 éq.), le tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium(0) (25 mg ; 0,03 mmol ; 0,05 % mol), le 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène (36 mg ; 0,065 mmol ; 0,12% mol) et porter au reflux pendant 24 heures. Ramener la température à 80°C et couler en 1 heure un mélange de 24 mL d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl , 6 mL d'ammoniaque concentré et 24 mL d'eau. Le précipité est alors filtré, puis rincer par 54 mL du même mélange que précédemment. Extraire par 5 fois 200 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées. Le produit est purifié sur gel de silice (cyclohexane/éther : gradient de 2/8 à 0/10) pour donner le produit **171** sous forme de cristaux beige clair.

RMN 1H (MeOD- d^4) : 6,47 (dd ; $^5J_{H-H} = 1 \text{ Hz}$, $^3J_{H-H} = 9 \text{ Hz}$; 1H ; H_b) ; 7,53 (dd ; $^4J_{H-H} = 2,5 \text{ Hz}$, $^3J_{H-H} = 9 \text{ Hz}$; 1H ; H_c) ; 8,14 (dd ; $^5J_{H-H} = 1 \text{ Hz}$, $^4J_{H-H} = 2,5 \text{ Hz}$; 1H ; H_d).

RMN ^{13}C (MeOD- d^4) : 97,3 (C_d) ; 109,6 (C_b) ; 119,4 (C_f) ; 141,0 (C_c) ; 153,0 (C_e) ; 163,0 (C_a).

<u>173</u>	6-Amino-pyridine-3-carbaldehyde
	$C_6H_6N_2O$ $M = 122,13 \text{ g.mol}^{-1}$ Solide jaune 75%



Référence : Kato, Y. Niiyama, K.; Jona, H.; Okada, S.; Akao, A.; Hiraga, S.; Tsuchiya, Y.; Tomimoto, K.; Mase, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 1066.

Dans un ballon, la cyanopyridine **171** (3,4 g ; 28,5 mmol) est dissoute dans 150 mL de toluène sous atmosphère d'argon. Refroidir à -40°C. Ajouter 57 mL (85,5 mmol ; 3 éq.) de DIBAL-H (1,5 M dans le toluène) en 1 heure. Laisser remonter à température ambiante. Couler lentement 30 mL d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 2N. Extraire avec 200 mL d'éther. Basifier la phase aqueuse

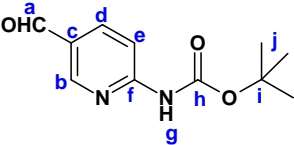
avec une solution aqueuse de soude 3N jusqu'à pH 9. Extraire par 4 fois 200 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées. Le produit est purifié sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol : gradient de 10/0 à 8/2) pour donner le produit **173** sous forme de cristaux jaunes.

RMN ^1H (CDCl_3) : 5,11 (sl ; 2H ; H_g) ; 6,52 (d ; $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 8,5$ Hz ; 1H ; H_b) ; 7,91 (dd ; $^4\text{J}_{\text{H-H}} = 2$ Hz, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 8,5$ Hz ; 1H ; H_c) ; 8,49 (d ; $^4\text{J}_{\text{H-H}} = 2$ Hz ; 1H ; H_e) ; 9,79 (s ; 1H ; H_f).

RMN ^1H (DMSO-d^6) : 5,72 (sl ; 2H ; H_g) ; 6,42 (d ; $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 8,5$ Hz ; 1H ; H_b) ; 7,71 (dt ; $^4\text{J}_{\text{H-H}} = 2$ Hz, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 8,5$ Hz ; 1H ; H_c) ; 8,32 (s ; 1H ; H_f) ; 9,60 (s ; 1H ; H_d).

Masse (ESI+) : 123,0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

$\text{P}_f = 64^\circ\text{C}$.

174	(5-Formyl-pyridin-2-yl)-carbamic acid tert-butyl ester
	
$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ $M = 222,25 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Solide blanc 40%	

Référence : Pitts, W. J.; Wityak, J.; Smallheer, J. M.; Tobin, A. E.; Jetter, J. W.; Buynitsky, J. S.; Harlow, P. P.; Solomon, K. A.; Corjay, M. H.; Mousa, S. A.; Wexler, R. R.; Jadhav, P. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 27.

Dans un ballon, la pyridine **173** (2,68 g ; 21,9 mmol), le Boc_2O (6,7 g ; 30,7 mmol ; 1,4 éq.) et la triéthylamine (3,1 mL ; 22 mmol ; 1 éq.) sont dissous dans 100 mL de dichlorométhane. La solution est portée au reflux pendant 12 heures. Le milieu est versé dans 200 mL d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 0,1 N. La phase aqueuse est extraite par 5 fois 200 mL de dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées. Le produit est purifié sur gel de silice (cyclohexane/dichlorométhane : gradient de 98/2 à 92/8) pour donner le produit **174** sous forme de cristaux blancs.

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,57 (s ; 9H ; H_i) ; 8,13 (dd ; $^4\text{J}_{\text{H-H}} = 2$ Hz, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 9$ Hz ; 1H ; H_d) ; 8,20 (d ; $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 9$ Hz ; 1H ; H_c) ; 8,85 (d ; $^4\text{J}_{\text{H-H}} = 2$ Hz ; 1H ; H_b) ; 9,92 (s ; 1H ; H_a) ; 10,20 (sl ; 1H ; H_e).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 28,3 (C_i) ; 82,1 (C_i) ; 112,3 (C_e) ; 127,0 (C_c) ; 138,7 (C_d) ; 151,4 (C_b) ; 152,2 (C_h) ; 157,0 (C_f) ; 189,2 (C_a).

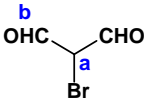
Microanalyse : théorique : C = 59,45%, H = 6,35%, N = 12,60%.

obtenue : C = 59,57%, H = 6,41%, N = 12,58%.

IR : 2834-2730 (él. C-H aldéhyde) ; 1723 (C=O carbamate) ; 1702 (C=O aldéhyde) ; 1369 (résonance de Fermi, C-H aldéhyde) ; 1290 (él. C-O carbamate) ; 1215 (él. C-N carbamate).

P_f = 174°C.

2) Synthèse de l'aldéhyde **179**

176	2-Bromo-malonaldehyde
	$C_3H_3BrO_2$ $M = 150,96 \text{ g.mol}^{-1}$ Solide brun 22%
	

Référence : Trofimenko, S. J. *Org. Chem.* **1963**, *28*, 3243.

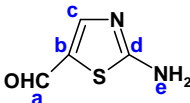
Dans un ballon, le malonaldehyde bis(méthylacétal) **175** (50 g ; 304 mmol) est dissous dans un mélange de 12 mL d'acide chlorhydrique 12 N et 300 mL d'eau. Ajouter le dibrome (48,6 g ; 304 mmol ; 1 éq.) au goutte à goutte, sous vive agitation. Agiter 2 heures à température ambiante. Concentrer la solution et filtrer le précipité brun sur Büchner. Rincer par 100 mL d'eau puis 50 mL d'éthanol glacé. Sécher sous vide. Le produit **176** est obtenu sous forme d'un solide brun.

RMN ¹H (DMSO-d⁶) : 2,35 (s ; 1H ; H_b) ; 8,56 (s ; 2H ; H_a).

RMN ¹³C (DMSO-d⁶) : 104,35 (C_a) ; 176,6 (C_b).

IR : 2885 et 2714 (él. C-H aldéhyde) ; 1563(C=O) ; 1376 (él. C-H aldéhyde) ; 1175.

P_f = 152°C.

178	2-Amino-thiazole-5-carbaldehyde
	$C_4H_4N_2OS$ $M = 128,15 \text{ g.mol}^{-1}$ Solide jaune 53%
	

Dans un ballon, le bromomalonaldehyde **176** (4,5 g ; 29,8 mmol) et la thiourée **177** (2,28 g ; 30 mmol ; 1 éq.) sont dissous dans 25 mL d'eau. Le milieu réactionnel est agité 3 heures au reflux. Ramenée à température ambiante, la solution est basifiée par de l'ammoniaque concentré. Le précipité est filtré sur fritté, rincé par 50 mL d'eau et séché à l'air. Le solide est resolubilisé dans 120 mL d'eau. La phase aqueuse saturée en chlorure de sodium est extraite par 6 fois 100 mL d'acétate d'éthyle. Les

phases organiques réunies sont séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées. Le produit est purifié sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol : gradient de 100/0 à 92/8) pour donner le produit **178** sous forme d'un solide jaune.

RMN ^1H (DMSO- d_6) : 7,96 (s ; 1H ; H_c) ; 8,31 (sl ; 2H ; H_e) ; 9,60 (s ; 1H ; H_a).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 127,6 (C_b) ; 155,2 (C_e) ; 175,3 (C_d) ; 181,3 (C_a).

Microanalyse : théorique : C = 37,49%, H = 3,15%, N = 21,86%, S = 25,02%.

obtenue : C = 37,46%, H = 3,09%, N = 21,49%, S = 24,92%.

IR : 3078 (él. C-H Ar) ; 2699 (él. C-H aldéhyde) ; 1633 (C=O aldéhyde) ; 1505 (γ Ar) ; 1212.

<u>179</u>	(5-Formyl-thiazol-2-yl)-carbamic acid tert-butyl ester
$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ $M = 228,27 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Poudre jaune clair 89%	

Référence : Schiavi, B.; Ahond, A.; Al-Mourabit, A.; Poupat, D.; Chiaroni, D.; Gaspard, C.; Potier, P. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4201.

Dans un ballon, l'aldéhyde **178** (2,05 g ; 16 mmol) est dissous dans un mélange de 5 mL de DMF et 5 mL de dichlorométhane. Ajouter la triéthylamine (2,7 mL ; 19,2 mmol ; 1,2 équ.), le Boc_2O (3,84 g ; 17,6 mmol ; 1,1 équ.) et la DMAP (20 mg ; 0,16 mmol ; 0,01 équ.) et agiter 20 heures à température ambiante puis 18 heures à 40°C. Verser le milieu réactionnel dans 30 mL d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl , acidifier par une solution d'acide chlorhydrique 2 N jusqu'à pH 2 et extraire par 2 fois 100 mL de dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées. Le produit est purifié sur gel de silice (éther/dichlorométhane : gradient de 9/1 à 8/2) pour donner le produit **179** sous forme d'un solide jaune.

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,59 (s ; 9H ; H_h) ; 7,98 (s ; 1H ; H_c) ; 9,89 (s ; 1H ; H_a) ; 12,26 (sl ; 1H ; H_e).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 28,2 (C_h) ; 83,4 (C_g) ; 132,7 (C_b) ; 148,0 (C_e) ; 152,0 (C_d) ; 168,1 (C_a) ; 181,9 (C_d).

Rf : 0,42 dans cyclohexane/acétate d'éthyle : 5/5.

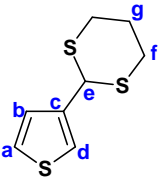
Microanalyse : théorique : C = 47,36%, H = 5,30%, N = 12,27%, S = 14,05%.

obtenue : C = 47,61%, H = 5,21%, N = 12,22%, S = 13,98%.

IR : 2980-2820 (él. C-H CH_3) ; 1727 (C=O carbamate) ; 1659 (C=O aldéhyde) ; 1577-1519 (γ CH Ar) ; 1369 (él. C-O-*t*Bu) ; 1234 (él. C-N carbamate) ; 1158 (él. C-O carbamate).

P_f = 189°C.

3) Synthèse de l'aldéhyde **182**

181	2-Thiophen-3-yl-[1,3]dithiane
	
	$C_8H_{10}S_3$ $M = 202,36 \text{ g.mol}^{-1}$ Solide blanc 92%

Référence : Paley, R. S.; Liu, J. M.; Lichtenstein, B. R.; Knoedler, V. L.; Sanan, T. T.; Adams, D. J.; Fernandez, J.; Rablen, P. R. *Org. Lett.* **2003**, 5, 309.

Dans un ballon, le thiophène-3-carboxaldéhyde **180** (6,45 g ; 57,5 mmol) et le propane-1,3-dithiol (8,7 mL ; 86,8 mmol ; 1,5 éq.) sont chargés dans 100 mL de THF. Le milieu réactionnel est agité une nuit à température ambiante en présence de résine Amberlyst 15 (4,7 g). La solution est filtrée, lavée par 100 mL d'une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium puis 100 mL de saumure et concentrée. Le produit est purifié sur gel de silice (cyclohexane/dichlorométhane : 10/0 à 0/10) pour donner le produit **181** sous forme d'un solide blanc.

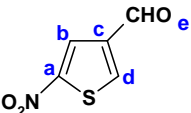
RMN ^1H (CDCl_3) : 1,91 (dtt ; $^3J_{\text{H-H}} = 3 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 11 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{H-H}} = 26 \text{ Hz}$; 1H ; H_g) ; 2,09-2,19 (m ; 1H ; H_g) ; 2,85 (t ; $^3J_{\text{H-H}} = 4 \text{ Hz}$; 1H ; H_f) ; 2,89 (t ; $^3J_{\text{H-H}} = 4 \text{ Hz}$; 1H ; H_f) ; 2,98 (dd ; $^3J_{\text{H-H}} = 2,5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 14 \text{ Hz}$; 1H ; H_d) ; 3,03 (dd ; $^3J_{\text{H-H}} = 2,5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 14 \text{ Hz}$; 1H ; H_d) ; 5,28 (s ; 1H ; H_c) ; 7,16 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 5 \text{ Hz}$; 1H ; H_a) ; 7,26 (dd ; $^4J_{\text{H-H}} = 3 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 5 \text{ Hz}$; 1H ; H_b) ; 7,36 (m ; 1H ; H_d).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 25,1 (C_g) ; 31,5 (C_f) ; 45,7 (C_e) ; 123,1 (C_d) ; 126,0 (C_b) ; 127,0 (C_a) ; 139,4 (C_c).

Microanalyse : théorique : C = 47,48%, H = 4,98%, S = 47,53%.

obtenue : C = 47,51%, H = 4,64%, S = 47,76%.

IR : 3079 (él. C-H thiophène) ; 2936-2898 (él. CH_2) ; 1526-1421 (γ CH thio) ; 758 (δ CH).

182	5-Nitro-thiophene-3-carbaldehyde
	
	$C_5H_3NO_3S$ $M = 157,15 \text{ g.mol}^{-1}$ Solide brun clair 28%

Dans un ballon, le thiophène-3-carboxaldéhyde **180** (2 g ; 17,8 mmol) est dissous dans le TFA (6,7 g ; 58,8 mmol ; 3,3 éq.). A 0°C, l'acide nitrique fumant (1,8 g ; 25,7 mmol ; 1,5 éq.) est ajouté goutte à goutte. La solution est agitée 2 heures à 0°C. Le milieu réactionnel est versé sur 100 mL d'un mélange

eau/glacé. La phase aqueuse est extraite par 2 fois 200 mL de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée. Le produit est purifié sur gel de silice (cyclohexane/dichlorométhane : gradient 50/50 à 15/85) pour donner le produit **182** sous forme d'un solide brun clair.

RMN ^1H (CDCl_3) : 8,25 (d ; $^4J_{\text{H-H}} = 1,5 \text{ Hz}$; 1H ; H_d) ; 8,26 (d ; $^4J_{\text{H-H}} = 1,5 \text{ Hz}$; 1H ; H_b) ; 9,86 (s ; 1H ; H_c).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 125,9 (C_b) ; 140,0 (C_d) ; 140,8 (C_{a+c}) ; 183,6 (C_e).

Rf : 0,60 dans cyclohexane/dichlorométhane : 7/3.

Masse (ESI+) : 129,0 ($[\text{M-CHO}+\text{H}]^+$).

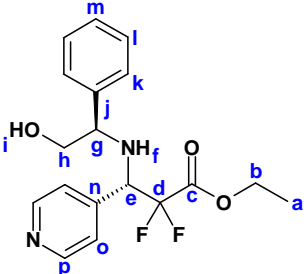
Microanalyse : théorique : C = 38,22%, H = 1,92%, N = 8,91%, S = 20,40%.

obtenue : C = 38,19%, H = 1,74%, N = 8,82%, S = 20,49%.

IR : 3097 (él. C-H Ar) ; 1685 (C=O aldéhyde) ; 1535 (γ CH) ; 1510 (él. NO_2 antisym) ; 1432-1420 (γ CH Ar) ; 1376-1352 (él. NO_2 sym).

P_f = 85°C.

4) Réactions de Reformatsky : **186a-c**

186a	(S)-2,2-Difluoro-3-((R)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl-amino)-3-pyridin-4-yl-propionic acid ethyl ester
	
$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$ $M = 350,37 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Cristaux crème 67%	

Formation de l'imine **183a** :

Dans un ballon, le (R)-phénylglycinol **141** (0,69 g ; 5 mmol) et le 4-pyridine carboxaldéhyde (0,54 g ; 5 mmol) sont dissous dans 20 mL de dichlorométhane. Le milieu réactionnel est agité une nuit à température ambiante en présence de trois spatules de MgSO_4 anhydre. La solution est filtrée et concentrée. L'imine **183a** formée est utilisée telle quelle dans la suite de la réaction.

Formation du lactame :

Dans un tube de Schlenk contenant une suspension de zinc activé (1,3 g ; 20 mmol ; 4 éq.) dans 8 mL de THF, sous atmosphère d'argon, ajouter TMSCl (0,1 mL ; 0,8 mmol) et le dibromoéthane (0,1 mL ; 1,2 mmol) et agiter 10 minutes à température ambiante. Ajouter lentement le bromo-

difluoroacétate d'éthyle (3,04 g ; 15 mmol ; 3 éq.) dissous dans 8 mL de THF et agiter 10 minutes à température ambiante. Ajouter la solution d'imine **183a** (5 mmol) dans 8 mL de THF. Le milieu réactionnel est agité au reflux pendant 2 heures. Après être revenu à température ambiante, 20 mL d'une solution aqueuse saturée de NH₄Cl sont ajoutés et la solution est filtrée sur Celite. La phase aqueuse est extraite avec 2 fois 30 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée. Le produit est purifié sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol/NH₄OH : gradient de 99/1/0,1 à 97/3/0,3) pour donner le produit **186a** sous forme d'un solide crème.

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,55 (t ; ³J_{H-H} = 7 Hz ; 3H ; H_a) ; 2,57 (sl ; 2H ; H_{r+i}) ; 3,82 (dd ; ³J_{H-H} = 8 Hz, ²J_{H-H} = 11Hz ; 1H ; H_h) ; 3,91 (dd ; ³J_{H-H} = 4,5 Hz, ²J_{H-H} = 11 Hz ; 1H ; H_h) ; 3,99 (dd ; ³J_{H-H} = 4,5 Hz, ³J_{H-H} = 8 Hz ; 1H ; H_g) ; 4,55 (q ; ³J_{H-H} = 7 Hz ; 2H ; H_b) ; 4,62 (dd ; ³J_{H-F} = 7 Hz, ³J_{H-F} = 14 Hz ; 1H ; H_e) ; 7,25-7,35 (m ; 4H ; H_{k+o}) ; 7,4-7,45 (m ; 3H ; H_{l+m}) ; 8,69 (d ; ³J_{H-H} = 4,5 Hz ; 2H ; H_p).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 13,9 (C_a) ; 61,9 (dd ; ²J_{C-F} = 22 Hz, ²J_{C-F} = 26,5 Hz ; C_d) ; 63,2 (C_b) ; 66,4 (C_h) ; 114,8 (dd ; ¹J_{C-F} = 256 Hz, ¹J_{C-F} = 259 Hz ; C_d) ; 123,6 (C_o) ; 127,1 (C_k) ; 128,1 (C_m) ; 128,7 (C_l) ; 139,7 (C_q) ; 143,9 (C_n) ; 149,7 (C_p) ; 163,6 (dd ; ²J_{C-F} = 31 Hz, ²J_{C-F} = 33 Hz ; C_d).

RMN ¹⁹F (CDCl₃) : -108,2 (dd ; ³J_{F-H} = 6 Hz, ²J_{F-F} = 261 Hz) ; -119,2 (dd ; ³J_{F-H} = 19 Hz ; ²J_{F-F} = 261 Hz).

Masse (ESI+) : 351,21 ([M+H]⁺).

Masse (IC+) : 351 ([M+H]⁺).

HRMS (IC+) : calc C₁₈H₂₁F₂N₂O₃ : 351,1520. Trouvé : 351,1518.

Rf : 0,26 dans CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH : 95/5/0,5.

Microanalyse : théorique : C = 61,71%, H = 5,75%, N = 8,00%.

obtenue : C = 61,02%, H = 5,85%, N = 7,82%.

IR : 3310 (él. O-H) ; 3266 (él. N-H) ; 1769 (C=O) ; 1603 (δ N-H) ; 1493 ; 1454 ; 1419 ; 1283 (CF₂) ; 1207 (él. C-O de C-C(=O)O) ; 1069 (él. C-O de C-O-C) ; 1043 (él. C-O de C-OH) ; 700 (C-F).

[α]_D²⁵ = -6,2°.mL.cg⁻¹.dm⁻¹ (c = 1,08 ; CHCl₃).

P_f = 109°C.

186b	(S)-2,2-Difluoro-3-((R)-2-hydroxy-1-phenyl-ethylamino)-3-pyridin-3-yl-propionic acid ethyl ester
C ₁₈ H ₂₀ F ₂ N ₂ O ₃ M = 350,37 g.mol ⁻¹ Huile jaune 47%	

Formation de l'imine **183b** :

Dans un ballon, le (*R*)-phénylglycinol **141** (0,69 g ; 5 mmol) et le 3-pyridine carboxaldéhyde (0,54 g ; 5 mmol) sont dissous dans 20 mL de dichlorométhane. Le milieu réactionnel est agité une nuit à température ambiante en présence de trois spatules de MgSO₄ anhydre. La solution est filtrée et concentrée. L'imine **183b** formée est utilisée telle quelle dans la suite de la réaction.

Formation du lactame :

Dans un tube de Schlenk contenant une suspension de zinc activé (1,3 g ; 20 mmol ; 4 éq.) dans 10 mL de THF, sous atmosphère d'argon, ajouter le dichlorure de bis(cyclopentadiényl)titane (65 mg ; 5% mol) et agiter 10 minutes à température ambiante. Ajouter lentement le bromodifluoroacétate d'éthyle (3,04 g ; 15 mmol ; 3 éq.) et l'imine **183b** (5 mmol) dissous dans 10 mL de THF en maintenant la température inférieure à 50°C. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 heure. 20 mL d'une solution aqueuse saturée de NH₄Cl sont ajoutés et la solution est filtrée sur Celite. La phase aqueuse est extraite avec 2 fois 30 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée. Le produit est purifié sur gel de silice (dichlorométhane /méthanol/NH₄OH : gradient de 99/1/0,1 à 96/4/0,4) pour donner le produit **186b** sous forme d'une huile jaune.

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,28 (t ; ³J_{H-H} = 7 Hz ; 3H ; H_a) ; 2,28 (sl ; 1H ; H_i) ; 2,61 (sl ; 1H ; H_f) ; 3,56 (dd ; ³J_{H-H} = 7,5 Hz, ²J_{H-H} = 11 Hz ; 1H ; H_b) ; 3,65 (dd ; ³J_{H-H} = 4,5 Hz, ²J_{H-H} = 11 Hz ; 1H ; H_b) ; 3,75 (dd ; ³J_{H-H} = 4,5 Hz, ³J_{H-H} = 7,5 Hz ; 1H ; H_g) ; 4,29 (q ; ³J_{H-H} = 7 Hz ; 2H ; H_b) ; 4,39 (dd ; ³J_{H-F} = 8 Hz, ³J_{H-F} = 19 Hz ; 1H ; H_o) ; 7,0-7,05 (m ; 2H ; H_k) ; 7,1-7,5 (m ; 4H ; H_{l+m+q}) ; 7,49 (d ; ³J_{H-H} = 8 Hz ; 1H ; H_p) ; 8,34 (sl ; 1H ; H_n) ; 8,43 (dd ; ⁴J_{H-H} = 1 Hz, ³J_{H-H} = 5 Hz ; 1H ; H_v).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 13,9 (C_a) ; 60,8 (dd ; ²J_{C-F} = 22 Hz, ²J_{C-F} = 27 Hz ; C_o) ; 63,2 (C_g) ; 63,3 (C_b) ; 66,3 (C_h) ; 115,0 (t ; ¹J_{C-F} = 259 Hz ; C_d) ; 123,4 (C_q) ; 127,1 (C_k) ; 128,0 (C_m) ; 128,7 (C_l) ; 130,8 (C_o) ; 136,0 (C_p) ; 139,8 (C_i) ; 149,7 (C_v) ; 149,9 (C_n) ; 163,7 (dd ; ²J_{C-F} = 31 Hz, ²J_{C-F} = 33 Hz ; C_o).

RMN ¹⁹F (CDCl₃) : -108,5 (dd ; ³J_{F-H} = 7,5 Hz, ²J_{F-F} = 260 Hz) ; -119,2 (dd ; ³J_{F-H} = 19,5 Hz ; ²J_{F-F} = 260 Hz).

Masse (ESI+) : 351,20 ([M+H]⁺).

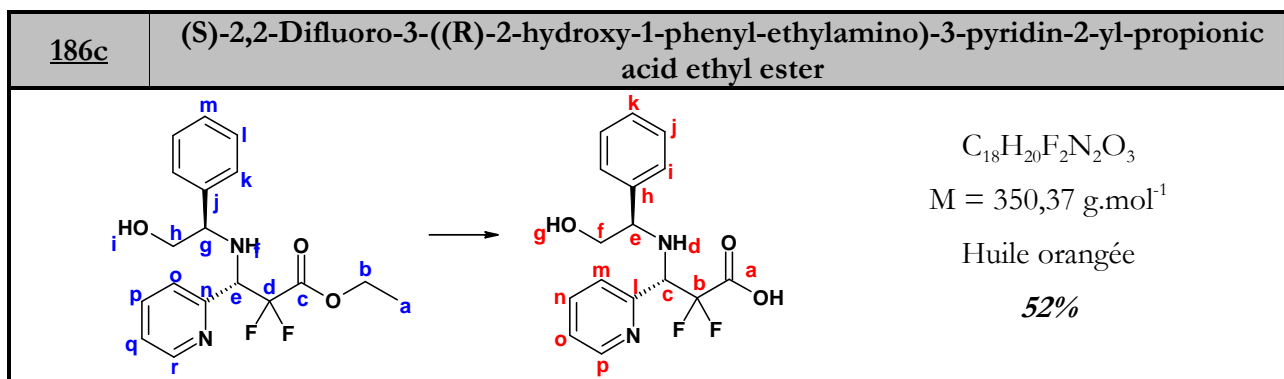
Masse (IC+) : 351 ([M+H]⁺).

HRMS (IC+) : calc C₁₈H₂₁F₂N₂O₃ : 351,1521. Trouvé : 351,1518.

Rf : 0,26 dans CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH : 95/5/0,5.

IR : 3339 (él. O-H) ; 3255 (él. N-H) ; 1770 (C=O) ; 1586 (δ N-H) ; 1455 ; 1430 ; 1374 ; 1292 (CF₂) ; 1204 (él. C-O de C-C(=O)O) ; 1066 (él. C-O de C-O-C) ; 1030 (él. C-O de C-OH) ; 703 (C-F).

[α]_D²⁵ : -16,7°.mL.cg⁻¹.dm⁻¹ (c = 0,86 ; CHCl₃).



Formation de l'imine **183c** :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **183a** en utilisant : le (R)-phénylglycinol **141** (0,69 g ; 5 mmol) et le 3-pyridine carboxaldéhyde (0,54 g ; 5 mmol) dans 20 mL de dichlorométhane.

Formation du β -aminoester :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **186a** en utilisant : le zinc activé (1,31 g ; 20 mmol ; 4 éq.), le bromodifluoroacétate d'éthyle (3,04 g ; 15 mmol ; 3 éq.) dans 18 mL de THF. Le produit est purifié sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol/ NH_4OH : gradient de 99/1/0,1 à 97/3/0,3) pour donner le produit **186c** sous forme d'une huile orangée.

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,34 (t ; $^3J_{\text{H-H}} = 7\text{ Hz}$; 3H ; H_a) ; 2,78 (sl ; 1H ; H_i) ; 3,56 (dd ; $^3J_{\text{H-H}} = 8,5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{H-H}} = 11 \text{ Hz}$; 1H ; H_b) ; 3,66 (dd ; $^3J_{\text{H-H}} = 4,5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{H-H}} = 11 \text{ Hz}$; 1H ; H_b) ; 3,85 (dd ; $^3J_{\text{H-H}} = 4,5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 8 \text{ Hz}$; 1H ; H_g) ; 4,38 (dq ; $J = 2,5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 7 \text{ Hz}$; 2H ; H_b) ; 4,38 (dd ; $^3J_{\text{H-F}} = 6,5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-F}} = 19 \text{ Hz}$; 1H ; H_d) ; 7,05-7,20 (m ; 7H ; $\text{H}_{k+l+m+o+q}$) ; 7,54 (dt ; $^4J_{\text{H-H}} = 1,5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 7,5 \text{ Hz}$; 1H ; H_p) ; 8,50-8,55 (m ; 1H ; H_r).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 14,0 (C_a) ; 62,6 (dd ; $^2J_{\text{C-F}} = 22,5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{C-F}} = 26,5 \text{ Hz}$; C_e) ; 63,15 (C_h) ; 64,5 (C_g) ; 66,45 (C_b) ; 115,5 (dd ; $^1J_{\text{C-F}} = 254 \text{ Hz}$, $^1J_{\text{C-F}} = 260 \text{ Hz}$; C_d) ; 123,4 (C_q) ; 124,35 (C_o) ; 127,3 (C_k) ; 127,65 (C_m) ; 128,4 (C_l) ; 136,45 (C_j) ; 139,95 (C_p) ; 148,9 (C_r) ; 153,6 (C_n) ; 164,0 (dd ; $^2J_{\text{C-F}} = 31 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{C-F}} = 33 \text{ Hz}$; C_c).

RMN ^{19}F (CDCl_3) : -107,05 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 7 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{F-F}} = 257 \text{ Hz}$) ; -119,6 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 18,5 \text{ Hz}$; $^2J_{\text{F-F}} = 257 \text{ Hz}$).

Rf : 0,43 dans $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 95/5/0,5.

Le β -aminoester **186c** se dégrade rapidement en solution ou sous forme pure en β -aminoacide par perte du groupe éthyle.

RMN ^1H (CDCl_3) : 3,88 (dd ; $^3J_{\text{H-H}} = 3,5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{H-H}} = 12 \text{ Hz}$; 1H ; H_f) ; 4,14 (dd ; $^3J_{\text{H-H}} = 9,5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{H-H}} = 12 \text{ Hz}$; 1H ; H_f) ; 4,54 (dd ; $^3J_{\text{H-H}} = 3,5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 9 \text{ Hz}$; 1H ; H_e) ; 4,81 (dd ; $^3J_{\text{H-F}} = 5,5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-F}} =$

15,5 Hz ; 1H ; H_e) ; 7,05-7,15 (m ; 3H ; H_{i+k}) ; 7,18 (dd ; ³J_{H-H} = 5,5 Hz, ³J_{H-H} = 7,5 Hz ; 1H ; H_o) ; 7,20-7,25 (m ; 3H ; H_{i+m}) ; 7,43 (sl ; 1H ; H_a) ; 7,58 (dt ; ⁴J_{H-H} = 1,5 Hz, ³J_{H-H} = 8 Hz ; 1H ; H_n) ; 8,42 (d ; ³J_{H-H} = 4,5 Hz ; 1H ; H_p).

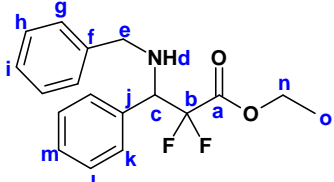
RMN ¹³C (CDCl₃) : 62,5 (dd ; ²J_{C-F} = 27 Hz, ²J_{C-F} = 29,5 Hz ; C_o) ; 63,7 (C_i) ; 66,15 (C_e) ; 112,5 (dd ; ¹J_{C-F} = 258 Hz, ¹J_{C-F} = 261 Hz ; C_b) ; 124,5 (C_o) ; 125,5 (C_m) ; 128,65 (C_i) ; 128,9 (C_i) ; 129,15 (C_k) ; 133,6 (C_h) ; 138,65 (C_n) ; 147,5 (C_p) ; 149,0 (C_i) ; 166,35 (t ; ²J_{C-F} = 27 Hz ; C_a).

RMN ¹⁹F (CDCl₃) : -105,65 (dd ; ³J_{F-H} = 4,5 Hz, ²J_{F-F} = 271 Hz,) ; -111,85 (dd ; ³J_{F-H} = 15 Hz ; ²J_{F-F} = 271 Hz).

Masse (ESI+) : 667,00 ([2M⁺+Na]⁺) ; 644,80 ([2M⁺+H]⁺) ; 323,13 ([M⁺+H]⁺).

IR : 3390 (él. O-H alcool + acide) ; 3255 (él. N-H) ; 1766 (C=O) ; 1668 ; 1595 (δ N-H) ; 1405 (él. O-H acide) ; 1319 (CF₂) ; 1184 (él. C-O de C-C(=O)OH) ; 1137 ; 1066 (él. C-O de CH₂-OH) ; 757 ; 703 (C-F).

5) Essais de cyclisation des β-aminoesters

206a	3-Benzylamino-2,2-difluoro-3-phenyl-propionic acid ethyl ester
	
C ₁₈ H ₁₉ F ₂ NO ₂ M = 319,35 g.mol ⁻¹ Huile jaune 74%	

Référence : Katritzky, A. R.; Nichols, D. A.; Qi, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7063.

Formation du sel d'iminium 205a :

Dans un ballon, la benzylamine (3,21 g ; 30 mmol), le benzotriazole (3,57 g ; 30 mmol) et le benzaldéhyde (3,18 g ; 30 mmol) sont dissous dans 5 mL d'éthanol. Le milieu réactionnel est agité 4 heures au reflux en présence de trois spatules de tamis moléculaire 3Å. La solution est filtrée sur Celite et concentrée. L'iminium **205a** formé (huile orangée) est utilisé tel quel dans la suite de la réaction.

Formation du β-aminoester 206a :

Dans un ballon contenant une suspension de zinc activé (3,92 g ; 60 mmol ; 2 équ.) dans 175 mL de THF, ajouter TMSCl (3,1 mL ; 24 mmol ; 0,8 équ.) et agiter 10 minutes à température ambiante. Ajouter lentement le bromodifluoroacétate d'éthyle (9,1 g ; 45 mmol ; 1,5 équ.) et agiter 10 minutes à température ambiante. Ajouter la solution d'iminium **205a** (30 mmol ; 1 équ.) dissous dans 25 mL de THF et agiter 15 à température ambiante. Ce mélange est porté au reflux pendant 3 heures. Après être revenu à température ambiante, 70 mL d'une solution aqueuse saturée de NaHCO₃ sont ajoutés et la solution est filtrée. La phase aqueuse est extraite avec 2 fois 150 mL d'éther. La phase organique est

séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée. Le produit est purifié sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : gradient de 95/5 à 85/15) pour donner le produit **206a** sous forme d'une huile jaune.

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,26 (t ; $^3J_{\text{H-H}} = 7 \text{ Hz}$; 3H ; H_o) ; 2,11 (sl ; 1H ; H_d) ; 3,53 (d ; $^2J_{\text{H-H}} = 13\text{Hz}$; 1H ; H_e) ; 3,79 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 13 \text{ Hz}$; 1H ; H_e) ; 4,15-4,35 (m ; 3H ; H_{c+n}) ; 7,15-7,45 (m ; 10H ; $\text{H}_{g+h+i+k+l+m}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 13,8 (C_o) ; 50,6 (C_n) ; 62,7 (C_e) ; 63,1 (dd ; $^2J_{\text{C-F}} = 22 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{C-F}} = 26,5 \text{ Hz}$; C_c) ; 115,1 (t ; $^1J_{\text{C-F}} = 257 \text{ Hz}$; C_b) ; 127,2 (C_m) ; 128,2 (C_k) ; 128,3 (C_l) ; 128,6 (C_g) ; 128,7 (C_i) ; 128,8 (C_h) ; 134,1 (C_j) ; 139,0 (C_f) ; 163,9 (dd ; $^2J_{\text{C-F}} = 31 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{C-F}} = 34\text{Hz}$; C_a).

RMN ^{19}F (CDCl_3) : -109,1 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 7,5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{F-F}} = 257 \text{ Hz}$) ; -120,8 (d ; $^3J_{\text{F-H}} = 20,5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{F-F}} = 257 \text{ Hz}$).

Rf : 0,63 dans cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2.

IR : 1771 (C=O ester) ; 1304 (CF_2) ; 1208 (él. C-O de C-C(=O)-O) ; 1124 (él. C-N) ; 1068 (él. C-O de C-O-C) ; 718 (δ N-H) ; 699 (C-F).

206b	3-Benzylamino-2,2-difluoro-3-pyridin-4-yl-propionic acid ethyl ester
$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ $M = 320,34 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Huile jaune orangée 60%	

Formation du sel d'iminium **205b** :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **205a** en utilisant : la benzylamine (1,61 g ; 15 mmol), le benzotriazole (1,79 g ; 15 mmol) et le 4-pyridinecarboxaldéhyde (1,61 g ; 15 mmol). L'iminium **205b** formé (huile orangée) est utilisé telle quelle dans la suite de la réaction.

Formation du β -aminoester **206b** :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **206a** en utilisant : du zinc activé (1,96 g ; 30 mmol ; 2 équ.), du TMSCl (1,53 mL ; 12 mmol ; 0,8 équ.), du bromodifluoroacétate d'éthyle (4,57 g ; 22,5 mmol ; 1,5 équ.) dans 50 mL de THF. Le produit est purifié sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol : gradient de 99/1 à 93/7) pour donner le produit **206b** sous forme d'une huile jaune orangée.

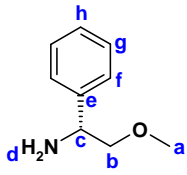
RMN ^1H (CDCl_3) : 1,27 (t ; $^3J_{\text{H-H}} = 7 \text{ Hz}$; 3H ; H_n) ; 2,18 (sl ; 1H ; H_d) ; 3,50 (d ; $^2J_{\text{H-H}} = 13 \text{ Hz}$; 1H ; H_e) ; 3,79 (d ; $^2J_{\text{H-H}} = 13 \text{ Hz}$; 1H ; H_e) ; 4,15-4,40 (m ; 3H ; H_{c+m}) ; 7,18 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 7,5 \text{ Hz}$; 2H ; H_g) ; 7,25-7,35 (m ; 5H ; H_{h+i+k}) ; 8,64 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 4,5\text{Hz}$; 2H ; H_l).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 13,8 (C_n) ; 50,6 (C_e) ; 62,2 (dd ; $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 21,5$ Hz, $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 26,5$ Hz ; C_c) ; 63,0 (C_m) ; 114,5 (dd ; $^1\text{J}_{\text{C-F}} = 255$ Hz, $^1\text{J}_{\text{C-F}} = 257,5$ Hz ; C_b) ; 123,9 (C_k) ; 127,5 (C_i) ; 128,2 (C_g) ; 128,4 (C_h) ; 138,3 (C_f) ; 143,4 (C_j) ; 149,9 (C_l) ; 163,2 (dd ; $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 30,5$ Hz, $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 33,5$ Hz ; C_a).

RMN ^{19}F (CDCl_3) : -108,1 (dd ; $^3\text{J}_{\text{F-H}} = 5,5$ Hz, $^2\text{J}_{\text{F-F}} = 260$ Hz) ; -120,9 (d ; $^3\text{J}_{\text{F-H}} = 20,5$ Hz, $^2\text{J}_{\text{F-F}} = 260$ Hz).

Rf : 0,21 dans dichlorométhane/acétate d'éthyle : 9/1.

II) Optimisation de la synthèse de difluoroazétidin-2-ones

<u>214</u>	(R)-2-Methoxy-1-phenyl-ethylamine
	
$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}$ $M = 151,21 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Huile incolore 78%	

Référence : Smith, III, A.B.; Yager, K. M.; Phillips, B. W.; Taylor, C. M. *Organic Syntheses* **2004**, Coll. Vol. 10, 282.

Dans un tricol, le (R)-phénylgycolol **141** (25 g ; 182,2 mmol ; 1,03 éq.) en solution dans 370 mL de THF anhydre est ajouté goutte à goutte à une suspension de NaH 95% (4,93 g ; 195 mmol ; 1,1 éq.) dans 150 mL de THF anhydre à température ambiante sous atmosphère d'argon. Le milieu réactionnel est agité une nuit à température ambiante. A la suspension jaune, l'iodure de méthyle (25,2 g ; 177,6 mmol ; 1 éq.) en solution dans 220 mL de THF est ajouté goutte à goutte en 2 heures à température ambiante. Le milieu réactionnel est encore agité à température ambiante pendant 3 heures puis est versé dans 1,5 L d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium à 0°C. La phase aqueuse est extraite avec 4 fois 250 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées. L'huile jaune obtenue est purifiée par distillation fractionnée sous pression réduite (47-50°C, 0,2 mmHg) pour donner le produit **214** sous forme d'une huile incolore.

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,60 (sl ; 2H ; H_d) ; 3,24 (t ; $^3\text{J}_{\text{H-H}} = ^2\text{J}_{\text{H-H}} = 9$ Hz ; 1H ; H_i) ; 3,25 (s ; 3H ; H_a) ; 3,37 (dd ; $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 4$ Hz, $^2\text{J}_{\text{H-H}} = 9,5$ Hz ; 1H ; H_b) ; 4,06 (dd ; $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 4$ Hz, $^2\text{J}_{\text{H-H}} = 9$ Hz ; 1H ; H_j) ; 7,10-7,25 (m ; 5H ; H_{f+g+h}).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 55,4 (C_b) ; 58,9 (C_e) ; 78,9 (C_a) ; 126,7 (C_f) ; 127,4 (C_h) ; 128,4 (C_g) ; 142,5 (C_c).

Masse (ESI+) : 152,07 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

IR : 3370 (él. N-H de NH_2) ; 1604 (δ NH_2) ; 1494 ; 1454 ; 1115 (él. C-O-C) ; 761 (δ NH_2) ; 702.

A- Influence de l'auxiliaire chiral : 216b-n et 217b-n

<u>216b</u>	(S)-3,3-Difluoro-1-((R)-2-methoxy-1-phenyl-ethyl)-4-phenyl-azetidin-2-one
$C_{18}H_{17}F_2NO_2$ $M = 317,34 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Huile incolore 53%	
93% sous 2 diastéréomères e.d. = 97%	

Formation de l'imine 215b :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour 166 en utilisant : le (R)-méthoxy-phényl-glycinol 214 (0,71 g ; 4,7 mmol) et le benzaldéhyde (0,50 g ; 4,7 mmol) dans 10 mL de dichlorométhane.

Formation du lactame :

Dans un tube de Schlenk contenant une suspension de zinc activé (0,92 g ; 14,1 mmol ; 3 éq.) dans 3 mL de THF, sous atmosphère d'argon, ajouter TMSCl (0,1 mL ; 0,8 mmol) et le dibromoéthane (0,1 mL ; 1,2 mmol) et agiter 10 minutes à température ambiante. Ajouter lentement le bromodifluoroacétate d'éthyle (1,9 g ; 9,35 mmol ; 2 éq.) dissous dans 3 mL de THF et agiter 10 minutes à température ambiante. Ajouter la solution d'imine 215b (4,7 mmol) dans 3 mL de THF. Le milieu réactionnel est agité au reflux pendant 2 heures. Après être revenu à température ambiante, 20 mL d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl sont ajoutés et la solution est filtrée sur Celite. La phase aqueuse est extraite avec 2 fois 30 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée. Le produit est purifié sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : gradient de 10/0 à 8/2) pour donner le produit 216b sous forme d'une huile incolore.

RMN 1H ($CDCl_3$) : 3,32 (s ; 3H ; H_j) ; 3,49 (dd ; $^3J_{H-H} = 4,5 \text{ Hz}$, $^2J_{H-H} = 10 \text{ Hz}$; 1H ; H_i) ; 3,81 (t ; $^3J_{H-H} = 2J_{H-H} = 10 \text{ Hz}$; 1H ; H_i) ; 4,82 (dd ; $^3J_{H-F} = 2 \text{ Hz}$, $^3J_{H-F} = 8 \text{ Hz}$; 1H ; H_c) ; 4,91 (dd ; $^3J_{H-H} = 4,5 \text{ Hz}$, $^3J_{H-H} = 9,5 \text{ Hz}$; 1H ; H_h) ; 7,2-7,4 (m ; 10H ; $H_{e+f+g+l+m+n}$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 58,2 (C_h) ; 58,7 (C_j) ; 69,8 (dd ; $^2J_{C-F} = 24 \text{ Hz}$, $^2J_{C-F} = 26,5 \text{ Hz}$; C_d) ; 72,0 (C_i) ; 119,9 (dd ; $^1J_{C-F} = 288 \text{ Hz}$, $^1J_{C-F} = 292,5 \text{ Hz}$; C_b) ; 127,9 (C_l) ; 128,4 (C_m) ; 128,6 (C_e) ; 128,7 (C_n) ; 129,0 (C_f) ; 129,7 (C_g) ; 131,5 (C_d) ; 134,9 (C_k) ; 161,6 (t ; $^2J_{C-F} = 30,5 \text{ Hz}$; C_a).

RMN ^{19}F ($CDCl_3$) : β -lactame majoritaire : -115,4 (dd ; $^3J_{F-H} = 7,5 \text{ Hz}$, $^2J_{F-F} = 229 \text{ Hz}$) ; -121,8 (d ; $^2J_{F-F} = 229 \text{ Hz}$). β -lactame minoritaire : -115,1 (dd ; $^3J_{F-H} = 7,5 \text{ Hz}$, $^2J_{F-F} = 229,5 \text{ Hz}$) ; -122,8 (d ; $^2J_{F-F} = 229,5 \text{ Hz}$). β -aminoester majoritaire : -111,4 (dd ; $^3J_{F-H} = 10 \text{ Hz}$, $^2J_{F-F} = 260 \text{ Hz}$) ; -116,3 (dd ; $^3J_{F-H} = 18,5 \text{ Hz}$, $^2J_{F-F} =$

260 Hz). *β -aminoester minoritaire* : -110,8 (dd ; $^3J_{F-H} = 10$ Hz, $^2J_{F-F} = 261$ Hz) ; -117,0 (dd ; $^3J_{F-H} = 17,5$ Hz, $^2J_{F-F} = 261$ Hz).

Masse (ESI⁺) : 318 ([M+H]⁺).

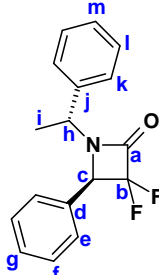
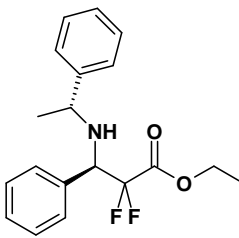
Rf : 0,61 dans cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2.

Microanalyse : théorique : C = 68,13%, H = 5,40%, N = 4,41%.

obtenue : C = 68,09%, H = 5,39%, N = 4,37%.

IR : 1788 (C=O) ; 1498 ; 1457 ; 1301 (CF₂) ; 1202 (él. C-O) ; 1121 (él. C-O) ; 701 (C-F).

$[\alpha]_D^{25} = +48,4^\circ \cdot \text{mL} \cdot \text{cg}^{-1} \cdot \text{dm}^{-1}$ ($c = 1,44$; CHCl₃).

216c et 217c	<i>(R)</i> -3,3-difluoro-4-phenyl-1-((<i>R</i>)-1-phenylethyl)azetid-2-one <i>(R)</i> -ethyl 3-((<i>R</i>)-1-phenylethylamino)-2,2-difluoro-3-phenylpropanoate	
	 <p data-bbox="343 1041 622 1086">83% sous 2 diastéréomères e.d. = 23%</p>	 <p data-bbox="654 1041 933 1086">17% sous 2 diastéréomères e.d. = 30%</p> <p data-bbox="1069 817 1316 1008">C₁₇H₁₅F₂NO M = 287,31 g.mol⁻¹ Huile incolore 61%</p>

Formation de l'imine **215c** :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **215b** en utilisant : la (*R*)- α -méthylbenzylamine (0,73 g ; 6 mmol) et le benzaldéhyde (0,64 g ; 6 mmol) dans 10 mL de dichlorométhane.

Formation du lactame :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **216b** en utilisant : le zinc (1,18 g ; 18 mmol ; 3 équ.), le bromodifluoroacétate d'éthyle (2,44 g ; 12 mmol ; 2 équ.) et du THF (15 mL). Le produit est purifié sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : gradient de 95/5 à 85/15) pour donner les produits **216c** et **217c** sous forme d'une huile incolore.

RMN ¹H (CDCl₃) : *β -lactame majoritaire* : 1,87 (d ; $^3J_{H-H} = 7$ Hz ; 3H ; H_i) ; 4,38 (dq ; J = 1 Hz, $^3J_{H-H} = 7$ Hz ; 1H ; H_h) ; 4,65 (dd ; $^3J_{H-F} = 2$ Hz, $^3J_{H-F} = 7,5$ Hz ; 1H ; H_c) ; 7,1-7,4 (m ; 10H ; H_{e+f+g+k+l+m}). *β -lactame minoritaire* : 1,40 (d ; $^3J_{H-H} = 7$ Hz ; 3H ; H_i) ; 4,58 (dd ; $^3J_{H-F} = 2$ Hz, $^3J_{H-F} = 8,5$ Hz ; 1H ; H_c) ; 5,11 (q ; $^3J_{H-H} = 7$ Hz ; 1H ; H_h) ; 7,1-7,4 (m ; 10H ; H_{e+f+g+k+l+m}).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 20,0 (C_i) ; 54,85 (C_h) ; 68,3 (dd ; $^2J_{C-F} = 24$ Hz, $^2J_{C-F} = 26$ Hz ; C_c) ; 120,0 (dd ; $^1J_{C-F} = 288,5$ Hz, $^1J_{C-F} = 292$ Hz ; C_b) ; 126,85 ; 127,45 ; 128,3 ; 129,0 ; 129,05 ; 129,1 ; 130,5 (C_d) ; 139,65 (C_e) ; 161,1 (t ; $^2J_{C-F} = 30,5$ Hz ; C_a).

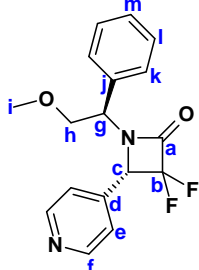
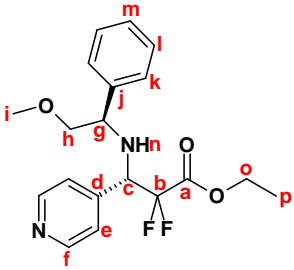
RMN ^{19}F (CDCl_3) : *β -lactame majoritaire :* -115,5 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 8,5$ Hz, $^2J_{\text{F-F}} = 224,5$ Hz) ; -122,8 (d ; $^2J_{\text{F-F}} = 224,5$ Hz). *β -lactame minoritaire :* -115,8 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 7,5$ Hz, $^2J_{\text{F-F}} = 224$ Hz) ; -121,5 (d ; $^2J_{\text{F-F}} = 224$ Hz). *β -aminoester majoritaire :* -108,2 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 6,5$ Hz, $^2J_{\text{F-F}} = 257$ Hz) ; -121,8 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 22,5$ Hz, $^2J_{\text{F-F}} = 257$ Hz). *β -aminoester minoritaire :* -108,4 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 7,5$ Hz, $^2J_{\text{F-F}} = 255,5$ Hz) ; -121,1 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 20,5$ Hz, $^2J_{\text{F-F}} = 255,5$ Hz).

Masse (IC⁺) : 334 ($[\text{M}^+\text{H}]^+$) ; 288 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Rf : 0,43 dans cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2.

IR : 1784 (C=O) ; 1634 ; 1496 ; 1456 ; 1380 ; 1300 (CF₂) ; 1200 ; 1109 ; 1071 ; 1026 ; 766 ; 701 (C-F).

$[\alpha]_D^{25} = +29,6^\circ \cdot \text{mL} \cdot \text{cg}^{-1} \cdot \text{dm}^{-1}$ ($c = 1,62$; CHCl_3).

216f et 217f	(S)-3,3-Difluoro-1-((R)-2-methoxy-1-phenyl-ethyl)-4-pyridin-4-yl-azetidin-2-one (S)-2,2-Difluoro-3-((R)-2-methoxy-1-phenyl-ethylamino)-3-pyridin-4-yl-propionic acid ethyl ester	
 <p data-bbox="327 1120 606 1164">72% sous 2 diastéréomères e.d. = 77%</p>	 <p data-bbox="646 1120 925 1164">28% sous 2 diastéréomères e.d. = 75%</p>	<p data-bbox="997 896 1396 929">$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ et $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$</p> <p data-bbox="1013 952 1380 985">$M = 318,33$ et $364,40 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$</p> <p data-bbox="1093 1008 1300 1041">Huile jaune pâle</p> <p data-bbox="1165 1064 1228 1097">65%</p>

Formation de l'imine **215f** :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **215b** en utilisant : le (R)-méthoxy-phénylglycinol **214** (0,71 g ; 4,7 mmol) et le 4-pyridinecarboxaldéhyde (0,50 g ; 4,7 mmol) dans 10 mL de dichlorométhane.

Formation du lactame :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **216b** en utilisant : le zinc (0,92 g ; 14,1 mmol ; 3 équ.), le bromodifluoroacétate d'éthyle (1,9 g ; 9,35 mmol ; 2 équ.) et du THF (9 mL). Le produit est purifié sur gel de silice (dichlorométhane/acétate d'éthyle : gradient de 9/1 à 8/2) pour donner les produits **216f** et **217f** sous forme d'une huile jaune pâle.

RMN ^1H (CDCl_3) : *β -lactame majoritaire :* 3,29 (s ; 3H ; H_i) ; 3,55 (dd ; $^3J_{\text{H-H}} = 4,5$ Hz, $^2J_{\text{H-H}} = 10$ Hz ; 1H ; H_h) ; 3,91 (t ; $^3J_{\text{H-H}} = ^2J_{\text{H-H}} = 10$ Hz ; 1H ; H_h) ; 4,84 (dd ; $^3J_{\text{H-H}} = 4,5$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 10$ Hz ; 1H ; H_g) ; 4,96 (dd ; $^3J_{\text{H-F}} = 2$ Hz, $^3J_{\text{H-F}} = 7,5$ Hz ; 1H ; H_c) ; 7,1-7,4 (m ; 5H ; H_{k+l+m}) ; 7,43 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 6$ Hz ; 2H ; H_l) ; 8,83 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 6$ Hz ; 2H ; H_l). *β -aminoester majoritaire :* 1,36 (t ; $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz ; 3H ; H_p) ; 2,7 (sl ; 1H ; H_n) ; 3,35 (s ; 3H ; H_i) ; 3,35-3,50 (m ; 2H ; H_h) ; 3,9-4,0 (m ; 1H ; H_g) ; 4,37 (q ; $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz ; 2H ;

H_o) ; 4,90-4,95 (m ; 1H ; H_e) ; 7,1-7,4 (m ; 5H ; H_{k+l+m}) ; 7,46 (d ; ³J_{H-H} = 6 Hz ; 2H ; H_e) ; 8,74 (d ; ³J_{H-H} = 6 Hz ; 2H ; H_f).

RMN ¹³C (CDCl₃) : *β-lactame majoritaire* : 58,7 (C_i) ; 59,2 (C_g) ; 68,4 (dd ; ²J_{C-F} = 23 Hz, ²J_{C-F} = 26,5 Hz ; C_e) ; 71,8 (C_h) ; 119,4 (dd ; ¹J_{C-F} = 292 Hz, ¹J_{C-F} = 294 Hz ; C_b) ; 124,3 (C_e) ; 127,6 (C_k) ; 129,1 (C_m) ; 129,2 (C_l) ; 134,4 (C_i) ; 145,2 (C_d) ; 149,1 (C_f) ; 160,8 (t ; ²J_{C-F} = 30 Hz ; C_a). *β-aminoester majoritaire* : 13,8 (C_p) ; 58,7 (C_i) ; 61,0 (C_g) ; 63,3 (C_o) ; 66,4 (dd ; ²J_{C-F} = 25,5 Hz, ²J_{C-F} = 27 Hz ; C_e) ; 77,6 (C_h) ; 114,5 (dd ; ¹J_{C-F} = 257 Hz, ¹J_{C-F} = 260 Hz ; C_b) ; 125,9 (C_e) ; 127,4 (C_k) ; 128,1 (C_m) ; 128,6 (C_l) ; 139,0 (C_i) ; 145,2 (C_d) ; 148,2 (C_f) ; 162,8 (dd ; ²J_{C-F} = 30,5 Hz, ²J_{C-F} = 32 Hz ; C_a).

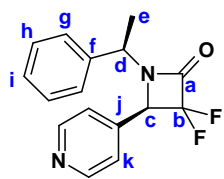
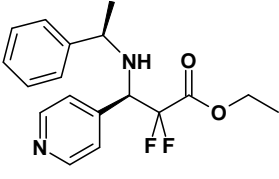
RMN ¹⁹F (CDCl₃) : *β-lactame majoritaire* : -114,1 (dd ; ³J_{F-H} = 7,5 Hz, ²J_{F-F} = 223,5 Hz) ; -119,8 (d ; ²J_{F-F} = 223,5 Hz). *β-lactame minoritaire* : -113,6 (dd ; ³J_{F-H} = 6,5 Hz, ²J_{F-F} = 223,5 Hz) ; -120,7 (d ; ²J_{F-F} = 223,5 Hz). *β-aminoester majoritaire* : -107,4 (dd ; ³J_{F-H} = 7,5 Hz, ²J_{F-F} = 261 Hz) ; -117,8 (dd ; ³J_{F-H} = 18,5 Hz, ²J_{F-F} = 261 Hz). *β-aminoester minoritaire* : -105,5 (dd ; ³J_{F-H} = 4,5 Hz, ²J_{F-F} = 261 Hz) ; -122,5 (dd ; ³J_{F-H} = 22,5 Hz, ²J_{F-F} = 261 Hz).

Masse (IC⁺) : 319 ([M+H]⁺).

Rf : 0,35 dans dichlorométhane/acétate d'éthyle : 9/1.

IR : 1790 (C=O) ; 1622 ; 1432 ; 1299 (CF₂) ; 1201 (él. C-O) ; 1111 (él. C-O) ; 1070 ; 702 (C-F).

[α]_D²⁵ = +52,9°. mL.cg⁻¹.dm⁻¹ (c = 0,85 ; CHCl₃).

216g et 217g	(R)-3,3-difluoro-1-((R)-1-phenylethyl)-4-(pyridin-4-yl)azetid-2-one (R)-ethyl 3-((R)-1-phenylethylamino)-2,2-difluoro-3-(pyridin-4-yl)propanoate
 <p>94% sous 2 diastéréomères e.d. = 30%</p>	 <p>6% sous 2 diastéréomères e.d. = 32%</p>
<p>C₁₆H₁₂F₂N₂O et C₁₈H₂₀F₂N₂O₂ M = 288,30 et 334,37 g.mol⁻¹ Huile jaune 93%</p>	

Formation de l'imine **215g** :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **215b** en utilisant : la (R)-α-méthylbenzylamine (1,13 g ; 9,3 mmol) et le 4-pyridinecarboxaldéhyde (1 g ; 9,3 mmol) dans 20 mL de dichlorométhane.

Formation du lactame :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **216b** en utilisant : le zinc (1,82 g ; 27,8 mmol ; 3 équ.), le bromodifluoroacétate d'éthyle (3,78 g ; 18,6 mmol ; 2 équ.) et du THF (36 mL).

Le produit est purifié sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol/NH₄OH : gradient de 99/1/0,1 à 98/2/0,2) pour donner les produits **216g** et **217g** sous forme d'une huile jaune.

RMN ^1H (CDCl_3) : *β -lactame majoritaire :* 1,74 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 7 \text{ Hz}$; 3H ; H_c) ; 4,40-4,55 (m ; 1H ; H_d) ; 4,59 (dd ; $^3J_{\text{H-F}} = 2 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-F}} = 7,5 \text{ Hz}$; 1H ; H_c) ; 7,00-7,15 (m ; 4H ; $\text{H}_{\text{h+k}}$) ; 7,15-7,30 (m ; 3H ; $\text{H}_{\text{g+i}}$) ; 8,57 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 6,5 \text{ Hz}$; 2H ; H_l). *β -lactame minoritaire :* 1,40 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 7 \text{ Hz}$; 3H ; H_c) ; 4,40-4,55 (m ; 1H ; H_c) ; 4,96 (q ; $^3J_{\text{H-H}} = 7 \text{ Hz}$; 1H ; H_d) ; 7,00-7,15 (m ; 2H ; H_h) ; 7,15-7,30 (m ; 5H ; $\text{H}_{\text{g+i+k}}$) ; 8,62 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 6,5 \text{ Hz}$; 2H ; H_l).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 19,2 ($\text{C}_{\text{e+e}}$) ; 53,7 (C_d) ; 54,8 (C_d) ; 66,3 (t ; $^2J_{\text{C-F}} = 26,5 \text{ Hz}$; C_c) ; 66,8 (t ; $^2J_{\text{C-F}} = 23 \text{ Hz}$; C_c) ; 119,4 (t ; $^1J_{\text{C-F}} = 291,5 \text{ Hz}$; C_b) ; 123,7 (C_k) ; 123,9 (C_k) ; 126,8 ($\text{C}_{\text{h+h}}$) ; 127,2 ($\text{C}_{\text{i+i}}$) ; 128,8 (C_g) ; 129,2 (C_g) ; 137,3 (C_f) ; 138,3 (C_f) ; 142,4 (C_i) ; 143,6 (C_j) ; 149,6 ($\text{C}_{\text{i+p}}$) ; 160,1 (t ; $^2J_{\text{C-F}} = 30,5 \text{ Hz}$; C_a) ; 160,2 (t ; $^2J_{\text{C-F}} = 30 \text{ Hz}$; C_a).

RMN ^{19}F (CDCl_3) : *β -lactame majoritaire :* -114,5 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 8 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{F-F}} = 224 \text{ Hz}$) ; -121,1 (d ; $^2J_{\text{F-F}} = 224 \text{ Hz}$). *β -lactame minoritaire :* -114,8 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 8 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{F-F}} = 224 \text{ Hz}$) ; -120,2 (d ; $^2J_{\text{F-F}} = 225 \text{ Hz}$). *β -aminoester majoritaire :* -106,6 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 4,5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{F-F}} = 260,5 \text{ Hz}$) ; -121,5 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 22 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{F-F}} = 260,5 \text{ Hz}$). *β -aminoester minoritaire :* -106,8 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 5,5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{F-F}} = 260,5 \text{ Hz}$).

Masse (IC+) : 335 ($[\text{M}^+\text{H}]^+$) ; 289 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Masse (ESI+) : 335,13 ($[\text{M}^+\text{H}]^+$) ; 289,20 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

HRMS (IC+) : calc $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$: 289,1152. Trouvé : 289,1169.

Rf : 0,51 dans $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 95/5/0,5.

IR : 1790 (C=O) ; 1622 ; 1433 ; 1380 ; 1297 (CF_2) ; 1200 ; 1110 ; 1070 ; 1029 ; 703 (C-F).

$[\alpha]_D^{25} = +35,3^\circ \cdot \text{mL} \cdot \text{cg}^{-1} \cdot \text{dm}^{-1}$ ($c = 1,82$; CHCl_3).

216h et 217h	3,3-Difluoro-1-(4-methoxy-benzyl)-4-pyridin-4-yl-azetid-2-one 2,2-Difluoro-3-(4-methoxy-benzylamino)-3-pyridin-4-yl-propionic acid ethyl ester
	$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ et $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$ M = 304,30 et 350,37 $\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$ Solide jaune 85%

Formation de l'imine **215h** :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **215b** en utilisant : la *p*-méthoxyl-benzylamine (0,64 g ; 4,65 mmol) et le 4-pyridinecarboxaldéhyde (0,50 g ; 4,65 mmol) dans 10 mL de dichlorométhane.

Formation du lactame :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **216b** en utilisant : le zinc (0,9 g ; 14 mmol ; 3 équ.), le bromodifluoroacétate d'éthyle (1,85 g ; 9,1 mmol ; 2 équ.) et du THF (9 mL). Le produit est

purifié sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol/NH₄OH : gradient de 99/1/0,1 à 98/2/0,2) pour donner les produits **216h** et **217h** sous forme d'une huile jaune qui cristallise.

RMN ¹H (CDCl₃) : 3,77 (s ; 3H ; H_i) ; 3,93 (dd ; J = 2 Hz, ²J_{H-H} = 14,5 Hz ; 1H ; H_d) ; 4,64 (dd ; ³J_{H-F} = 2 Hz, ³J_{H-F} = 7 Hz ; 1H ; H_c) ; 4,87 (d ; ²J_{H-H} = 14,5 Hz ; 1H ; H_d) ; 6,81 (d ; ³J_{H-H} = 8,5 Hz ; 2H ; H_g) ; 7,00 (d ; ³J_{H-H} = 8,5 Hz ; 2H ; H_f) ; 7,14 (d ; ³J_{H-H} = 4,5 Hz ; 2H ; H_k) ; 8,66 (d ; ³J_{H-H} = 4,5 Hz ; 2H ; H_l).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 44,3 (C_d) ; 55,3 (C_i) ; 66,5 (dd ; ²J_{C-F} = 23,5 Hz, ²J_{C-F} = 26,5 Hz ; C_c) ; 114,5 (C_g) ; 120,1 (t ; ¹J_{C-F} = 292 Hz ; C_b) ; 122,7 (C_k) ; 124,6 (C_e) ; 130,0 (C_f) ; 139,8 (C_j) ; 150,3 (C_l) ; 159,8 (C_h) ; 160,3 (t ; ²J_{C-F} = 31 Hz ; C_a).

RMN ¹⁹F (CDCl₃) : *β-lactame* : -114,0 (dd ; ³J_{F-H} = 7,5 Hz, ²J_{F-F} = 223,5 Hz) ; -120,6 (d ; ²J_{F-F} = 223,5 Hz). *β-aminoester* : -106,7 (dd ; ³J_{F-H} = 4,5 Hz, ²J_{F-F} = 261 Hz) ; -120,4 (dd ; ³J_{F-H} = 21 Hz, ²J_{F-F} = 261 Hz).

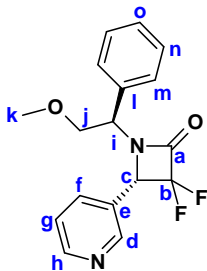
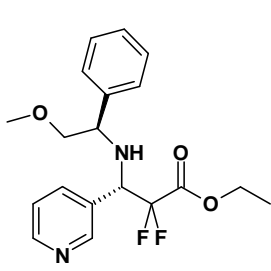
Masse (IC⁺) : 305 ([M+H]⁺).

Masse (ESI⁺) : 351 ([M⁺+H]⁺) ; 305 ([M+H]⁺).

Rf : 0,32 dans CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH : 95/5/0,5.

IR : 1794 (C=O) ; 1693 ; 1673 ; 1613 ; 1514 ; 1432 ; 1300 (CF₂) ; 1251 (él. C-O de C_{Ar}-O-CH₃) ; 1200 (él. C-O de C_{Ar}-O-CH₃) ; 1114 (él. C-O) ; 1052 ; 1032 ; 822 ; 759 (C-F).

P_f = 202°C.

216j et 217j	(S)-3,3-Difluoro-1-((R)-2-methoxy-1-phenyl-ethyl)-4-pyridin-3-yl-azetidin-2-one (S)-2,2-Difluoro-3-((R)-2-methoxy-1-phenyl-ethylamino)-3-pyridin-3-yl-propionic acid ethyl ester	
		<p>C₁₇H₁₆F₂N₂O₂ et C₁₉H₂₂F₂N₂O₃ M = 318,33 et 364,40 g.mol⁻¹ Huile jaune 98%</p>
	<p>96% sous 2 diastéréomères e.d. = 87%</p>	<p>4% sous 2 diastéréomères e.d. = 87%</p>

Formation de l'imine **215j** :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **215b** en utilisant : le (R)-méthoxyphénylglycinol **214** (0,76 g ; 5 mmol) et le 3-pyridinecarboxaldéhyde (0,54 g ; 5 mmol) dans 10 mL de dichlorométhane.

Formation du lactame :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **216b** en utilisant : le zinc (0,98 g ; 15 mmol ; 3 équ.), le bromodifluoroacétate d'éthyle (2,03 g ; 10 mmol ; 2 équ.) et du THF (15 mL). Le

produit est purifié sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol/NH₄OH : gradient de 99/1/0,1 à 96/4/0,4) pour donner les produits **216j** et **217j** sous forme d'une huile jaune.

RMN ¹H (CDCl₃) : 3,24 (s ; 3H ; H_k) ; 3,48 (dd ; ³J_{H-H} = 4,5 Hz, ²J_{H-H} = 10 Hz ; 1H ; H_i) ; 3,76 (t ; ³J_{H-H} = ²J_{H-H} = 10 Hz ; 1H ; H_j) ; 4,8-4,9 (m ; 2H ; H_{c+i}) ; 7,15-7,20 (m ; 2H ; H_m) ; 7,30-7,35 (m ; 3H ; H_{n+o}) ; 7,35 (dd ; ³J_{H-H} = 5 Hz, ³J_{H-H} = 8 Hz ; 1H ; H_g) ; 7,68 (dd ; ⁴J_{H-H} = 2 Hz, ³J_{H-H} = 8 Hz ; 1H ; H_l) ; 8,55 (s ; 1H ; H_d) ; 8,70 (dd ; ⁴J_{H-H} = 1 Hz, ³J_{H-H} = 5 Hz ; 1H ; H_h).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 58,6 (C_i) ; 58,9 (C_k) ; 67,3 (dd ; ²J_{C-F} = 23,5 Hz, ²J_{C-F} = 27 Hz ; C_e) ; 71,9 (C_j) ; 119,8 (dd ; ¹J_{C-F} = 291 Hz, ¹J_{C-F} = 292,5 Hz ; C_b) ; 124,2 (C_g) ; 127,85 (C_m) ; 128,8 (C_l) ; 129,15 (C_o) ; 129,4 (C_n) ; 134,7 (C_l) ; 137,35 (C_l) ; 149,45 (C_d) ; 150,8 (C_h) ; 161,2 (t ; ²J_{C-F} = 30,5 Hz ; C_a).

RMN ¹⁹F (CDCl₃) : *β-lactame majoritaire* : -115,1 (dd ; ³J_{F-H} = 7,5 Hz, ²J_{F-F} = 225,5 Hz) ; -121,1 (d ; ²J_{F-F} = 225,5 Hz). *β-lactame minoritaire* : -114,7 (dd ; ³J_{F-H} = 6,5 Hz, ²J_{F-F} = 225 Hz) ; -122,0 (d ; ²J_{F-F} = 225 Hz). *β-aminoester majoritaire* : -109,0 (dd ; ³J_{F-H} = 8,5 Hz, ²J_{F-F} = 259 Hz) ; -117,5 (dd ; ³J_{F-H} = 17 Hz, ²J_{F-F} = 259 Hz). *β-aminoester minoritaire* : -105,9 (dd ; ³J_{F-H} = 8 Hz, ²J_{F-F} = 260 Hz).

Masse (IC+) : 365 ([M⁺+H]⁺) ; 319 ([M+H]⁺).

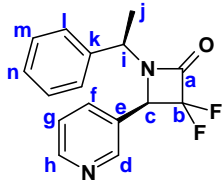
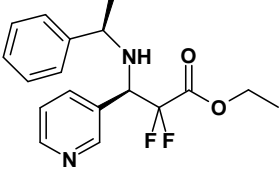
Masse (ESI+) : 365,33 ([M⁺+H]⁺) ; 319,47 ([M+H]⁺).

HRMS (IC+) : calc C₁₇H₁₇F₂N₂O₂ : 319,1258. Trouvé : 319,1278.

Rf : 0,64 dans CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH : 95/5/0,5.

IR : 1789 (C=O) ; 1660 ; 1455 ; 1301 (CF₂) ; 1202 (él. C-O) ; 1119 (él. C-O) ; 702 (C-F).

[α]_D²⁵ = +23,0°.mL.cg⁻¹.dm⁻¹ (c = 1,51 ; CHCl₃).

216k et 217k	(R)-3,3-difluoro-1-((R)-1-phenylethyl)-4-(pyridin-3-yl)azetid-2-one (R)-ethyl 3-((R)-1-phenylethylamino)-2,2-difluoro-3-(pyridin-3-yl)propanoate
 <p>91% sous 2 diastéréomères e.d. = 46%</p>	 <p>9% sous 2 diastéréomères e.d. = 55%</p>
<p>C₁₆H₁₂F₂N₂O et C₁₈H₂₀F₂N₂O₂ M = 288,30 et 334,37 g.mol⁻¹ Huile orange 67%</p>	

Formation de l'imine **215k** :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **215b** en utilisant : la (R)-α-méthylbenzylamine (0,73 g ; 6 mmol) et le 3-pyridinecarboxaldéhyde (0,64 g ; 6 mmol) dans 15 mL de dichlorométhane.

Formation du lactame :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **216b** en utilisant : le zinc (1,18 g ; 18 mmol ; 3 équ.), le bromodifluoroacétate d'éthyle (2,44 g ; 12 mmol ; 2 équ.) et du THF (15 mL). Le produit est purifié sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol/NH₄OH : gradient de 99/1/0,1 à 93/3/0,3) pour donner les produits **216k** et **217k** sous forme d'une huile orange.

RMN ¹H (CDCl₃) : *β-lactame majoritaire* : 1,82 (d ; ³J_{H-H} = 7 Hz ; 3H ; H_j) ; 4,53 (dq ; J = 1 Hz, ³J_{H-H} = 7 Hz ; 1H ; H_i) ; 4,73 (dd ; ³J_{H-F} = 2 Hz, ³J_{H-F} = 7 Hz ; 1H ; H_c) ; 7,05-7,15 (m ; 2H ; H_i) ; 7,20-7,35 (m ; 4H ; H_{g+m+n}) ; 7,45 (m ; 1H ; H_d) ; 8,41 (d ; ⁴J_{H-H} = 1 Hz ; 1H ; H_d) ; 8,62 (dd ; ⁴J_{H-H} = 1,5 Hz, ³J_{H-H} = 5 Hz ; 1H ; H_h). *β-lactame minoritaire* : 1,43 (d ; ³J_{H-H} = 7 Hz ; 3H ; H_j) ; 4,60 (dd ; ³J_{H-F} = 2 Hz, ³J_{H-F} = 8 Hz ; 1H ; H_c) ; 5,06 (q ; ³J_{H-H} = 7 Hz ; 1H ; H_i) ; 7,05-7,15 (m ; 2H ; H_i) ; 7,20-7,35 (m ; 4H ; H_{g+m+n}) ; 7,59 (m ; 1H ; H_d) ; 8,43 (d ; ⁴J_{H-H} = 2 Hz ; 1H ; H_d) ; 8,66 (dd ; ⁴J_{H-H} = 1,5 Hz, ³J_{H-H} = 5 Hz ; 1H ; H_h).

RMN ¹³C (CDCl₃) : *β-lactame majoritaire* : 19,3 (C_i) ; 54,5 (C_i) ; 65,8 (dd ; ²J_{C-F} = 23,5 Hz, ²J_{C-F} = 27 Hz ; C_d) ; 119,8 (t ; ¹J_{C-F} = 291 Hz ; C_b) ; 124,1 (C_g) ; 126,9 (C_i) ; 127,4 (C_e) ; 128,7 (C_n) ; 129,2 (C_m) ; 136,6 (C_f) ; 138,6 (C_k) ; 149,4 (C_d) ; 150,7 (C_h) ; 160,5 (t ; ²J_{C-F} = 30,5 Hz ; C_a). *β-lactame minoritaire* : 19,1 (C_i) ; 53,4 (C_i) ; 65,9 (dd ; ²J_{C-F} = 23 Hz, ²J_{C-F} = 27 Hz ; C_d) ; 119,8 (t ; ¹J_{C-F} = 291 Hz ; C_b) ; 124,0 (C_g) ; 127,3 (C_i) ; 127,4 (C_e) ; 128,9 (C_n) ; 129,2 (C_m) ; 136,9 (C_f) ; 137,6 (C_k) ; 149,6 (C_d) ; 150,9 (C_h) ; 161,2 (t ; ²J_{C-F} = 31 Hz ; C_a).

RMN ¹⁹F (CDCl₃) : *β-lactame majoritaire* : -115,1 (dd ; ³J_{F-H} = 7,5 Hz, ²J_{F-F} = 231 Hz) ; -121,9 (d ; ²J_{F-F} = 231 Hz). *β-lactame minoritaire* : -115,4 (dd ; ³J_{F-H} = 9 Hz, ²J_{F-F} = 230,5 Hz) ; -120,1 (d ; ²J_{F-F} = 230,5 Hz). *β-aminoester majoritaire* : -107,1 (dd ; ³J_{F-H} = 5,5 Hz, ²J_{F-F} = 265 Hz) ; -121,4 (dd ; ³J_{F-H} = 23 Hz, ²J_{F-F} = 265 Hz). *β-aminoester minoritaire* : -107,5 (dd ; ³J_{F-H} = 6,5 Hz, ²J_{F-F} = 264,5 Hz).

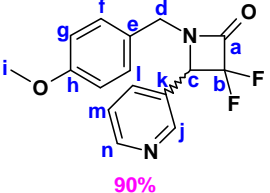
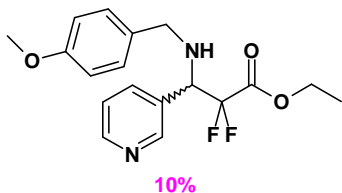
Masse (IC⁺) : 335 ([M⁺+H]⁺) ; 289 ([M+H]⁺).

Masse (ESI⁺) : 335,20 ([M⁺+H]⁺) ; 289,33 ([M+H]⁺).

Rf : 0,48 dans CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH : 95/5/0,5.

IR : 1788 (C=O) ; 1682 ; 1598 ; 1580 ; 1495 ; 1455 ; 1435 ; 1380 ; 1299 (CF₂) ; 1201 ; 1111 ; 1025 ; 868 ; 763 ; 702 (C-F).

[α]_D²⁵ = +39,0°.mL.cg⁻¹.dm⁻¹ (c = 2,60 ; CHCl₃).

<u>216l</u> et <u>217l</u>	3,3-Difluoro-1-(4-methoxy-benzyl)-4-pyridin-3-yl-azetidin-2-one 2,2-Difluoro-3-(4-methoxy-benzylamino)-3-pyridin-3-yl-propionic acid ethyl ester
	
	$C_{16}H_{14}F_2N_2O_2$ et $C_{18}H_{20}F_2N_2O_3$ M = 304,30 et 350,37 g.mol ⁻¹ Huile jaune 86%

Formation de l'imine **215l** :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **215b** en utilisant : la *p*-méthoxybenzylamine (0,64 g ; 4,65 mmol) et le 3-pyridinecarboxaldéhyde (0,50 g ; 4,65 mmol) dans 10 mL de dichlorométhane.

Formation du lactame :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **216b** en utilisant : le zinc (0,92 g ; 14 mmol ; 3 éq.), le bromodifluoroacétate d'éthyle (1,89 g ; 9,1 mmol ; 2 éq.) et du THF (9 mL). Le produit est purifié sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol/NH₄OH : gradient de 99/1/0,1 à 98/2/0,2) pour donner les produits **216l** et **217l** sous forme d'une huile jaune.

RMN ¹H (CDCl₃) : 3,77 (s ; 3H ; H_i) ; 3,95 (dd ; J = 2 Hz, ²J_{H-H} = 14,5 Hz ; 1H ; H_d) ; 4,73 (dd ; ³J_{H-F} = 2 Hz, ³J_{H-F} = 7 Hz ; 1H ; H_e) ; 4,80 (d ; ²J_{H-H} = 14,5 Hz ; 1H ; H_d) ; 6,80 (d ; ³J_{H-H} = 8,5 Hz ; 2H ; H_g) ; 6,99 (d ; ³J_{H-H} = 8,5 Hz ; 2H ; H_e) ; 7,40 (dd ; ⁴J_{H-H} = 5 Hz, ³J_{H-H} = 7,5 Hz ; 1H ; H_m) ; 7,60 (d ; ³J_{H-H} = 8 Hz ; 1H ; H_i) ; 8,50 (s ; 1H ; H_j) ; 8,70 (d ; ³J_{H-H} = 4,5 Hz ; 1H ; H_n).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 44,3 (C_d) ; 55,3 (C_i) ; 65,4 (dd ; ²J_{C-F} = 23,5 Hz, ²J_{C-F} = 27 Hz ; C_e) ; 114,55 (C_g) ; 120,25 (t ; ¹J_{C-F} = 292,5 Hz ; C_b) ; 124,3 (C_e) ; 124,6 (C_n) ; 130,05 (C_f) ; 136,7 (C_l) ; 149,15 (C_j) ; 150,65 (C_n) ; 159,8 (C_h) ; 160,3 (t ; ²J_{C-F} = 30,5 Hz ; C_d).

RMN ¹⁹F (CDCl₃) : *β-lactame* : -114,4 (dd ; ³J_{F-H} = 7,5 Hz, ²J_{F-F} = 224,5 Hz) ; -121,1 (d ; ²J_{F-F} = 224,5 Hz). *β-aminoester* : -107,8 (dd ; ³J_{F-H} = 6,5 Hz, ²J_{F-F} = 264,5 Hz) ; -120,2 (dd ; ³J_{F-H} = 20,5 Hz, ²J_{F-F} = 260 Hz).

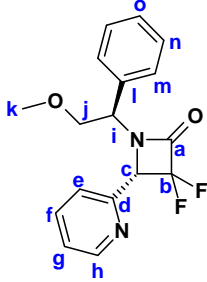
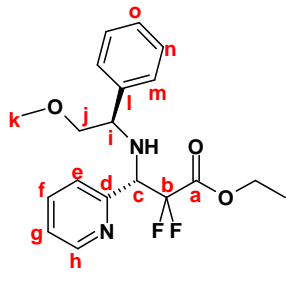
Masse (IC⁺) : 305 ([M+H]⁺).

Masse (ESI⁺) : 351 ([M'+H]⁺) ; 305 ([M+H]⁺).

HRMS (IC⁺) : calc C₁₆H₁₅F₂N₂O₂ : 305,1130. Trouvé : 305,1122.

Rf : 0,49 dans CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH : 95/5/0,5.

IR : 1788 (C=O) ; 1498 ; 1458 ; 1389 ; 1301 (CF₂) ; 1251 (él. C-O) ; 1202 (él. C-O de C_{Ar}-O-CH₃) ; 1121 (él. C-O de C_{Ar}-O-CH₃) ; 701 (C-F).

216n et 217n	(S)-3,3-Difluoro-1-((R)-2-methoxy-1-phenyl-ethyl)-4-pyridin-2-yl-azetidin-2-one (S)-2,2-Difluoro-3-((R)-2-methoxy-1-phenyl-ethylamino)-3-pyridin-2-yl-propionic acid ethyl ester
 <p data-bbox="335 571 614 627">42% sous 2 diastéréomères e.d. = 76%</p>	 <p data-bbox="654 571 933 627">58% sous 2 diastéréomères e.d. = 80%</p> <div data-bbox="997 347 1396 548" style="text-align: right;"> <p>$C_{17}H_{16}F_2N_2O_2$ et $C_{19}H_{22}F_2N_2O_3$ $M = 318,33$ et $364,40$ g.mol⁻¹ Huile orangée 42%</p> </div>

Formation de l'imine **215n** :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **215b** en utilisant : le (R)-méthoxy-phénylglycinol **214** (0,76 g ; 5 mmol) et le 2-pyridinecarboxaldéhyde (0,54 g ; 5 mmol) dans 10 mL de dichlorométhane.

Formation du β -lactame et du β -aminoester :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **216b** en utilisant : le zinc (0,98 g ; 15 mmol ; 3 équ.), le bromodifluoroacétate d'éthyle (2,03 g ; 10 mmol ; 2 équ.) et du THF (15 mL). Le produit est purifié sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol/NH₄OH : gradient de 99/1/0,1 à 96/4/0,4) pour donner séparément les produits **216n** (180 mg) et **217n** (200 mg) sous forme d'huile orangée.

➤ β -lactame **216n** :

RMN ¹H (CDCl₃) : 3,15 (s ; 3H ; H_k) ; 3,45 (dd ; ³J_{H-H} = 5 Hz, ²J_{H-H} = 10 Hz ; 1H ; H_i) ; 3,76 (dd ; ³J_{H-H} = 9 Hz, ²J_{H-H} = 10 Hz ; 1H ; H_j) ; 4,86 (dd ; ³J_{H-H} = 5 Hz, ³J_{H-H} = 9 Hz ; 1H ; H_l) ; 5,01 (dd ; ³J_{F-H} = 2 Hz, ³J_{F-H} = 8 Hz ; 1H ; H_c) ; 7,1-7,3 (m ; 7H ; H_{g+e+m+n+o}) ; 7,60 (td ; ⁴J_{H-H} = 1,5 Hz, ³J_{H-H} = 7,5 Hz ; 1H ; H_l) ; 8,54 (dt ; ⁴J_{H-H} = 1,5 Hz, ³J_{H-H} = 4 Hz ; 1H ; H_h).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 58,45 (C_i) ; 58,75 (C_k) ; 70,8 (dd ; ²J_{C-F} = 23,5 Hz, ²J_{C-F} = 26,5 Hz ; C_c) ; 72,2 (C_j) ; 120,0 (dd ; ¹J_{C-F} = 289 Hz, ¹J_{C-F} = 293 Hz ; C_b) ; 122,9 (C_e) ; 124,2 (C_g) ; 127,9 (C_m) ; 128,75 (C_o) ; 129,1 (C_n) ; 135,25 (C_l) ; 136,8 (C_f) ; 149,75 (C_h) ; 152,25 (C_d) ; 161,6 (t ; ²J_{C-F} = 30,5 Hz ; C_a).

RMN ¹⁹F (CDCl₃) : *β -lactame majoritaire* : -115,1 (dd ; ³J_{F-H} = 8 Hz, ²J_{F-F} = 225 Hz) ; -121,1 (d ; ²J_{F-F} = 224 Hz). *β -lactame minoritaire* : -114,7 (dd ; ³J_{F-H} = 8 Hz, ²J_{F-F} = 225 Hz) ; -121,95 (d ; ²J_{F-F} = 225 Hz).

Masse (ESI⁺) : 319,13 ([M+H]⁺).

Rf : 0,69 dans CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH : 95/5/0,5.

IR : 1789 (C=O) ; 1592 ; 1439 ; 1304 (CF₂) ; 1201 (él. C-O) ; 1121 (él. C-O) ; 701 (C-F).

[α]_D²⁵ = +58,2°.mL.cg⁻¹.dm⁻¹ (c = 0,74 ; CHCl₃).

➤ β -aminoester **217n** :

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,21 (t ; $^3J_{\text{H-H}} = 7 \text{ Hz}$; 3H ; H_p) ; 3,22 (s ; 3H ; H_k) ; 3,32 (dd ; $^3J_{\text{H-H}} = 4,5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{H-H}} = 9,5 \text{ Hz}$; 1H ; H_j) ; 3,44 (dd ; $^3J_{\text{H-H}} = 7,5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{H-H}} = 9,5 \text{ Hz}$; 1H ; H_i) ; 4,00 (dd ; $^3J_{\text{H-H}} = 4,5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 7,5 \text{ Hz}$; 1H ; H_l) ; 4,21 (dq ; $J = 2 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 7 \text{ Hz}$; 2H ; H_q) ; 4,41 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 10 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{F-H}} = 15,5 \text{ Hz}$; 1H ; H_d) ; 7,05-7,20 (m ; 7H ; $\text{H}_{g+e+m+n+o}$) ; 7,49 (td ; $^4J_{\text{H-H}} = 1,5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 7,5 \text{ Hz}$; 1H ; H_f) ; 8,39 (dt ; $^4J_{\text{H-H}} = 1,5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 4 \text{ Hz}$; 1H ; H_h).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 14,0 (C_p) ; 58,9 (C_k) ; 60,8 (C_j) ; 62,5 (dd ; $^2J_{\text{C-F}} = 22,5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{C-F}} = 25,5 \text{ Hz}$; C_d) ; 62,75 (C_q) ; 77,9 (C_f) ; 116,1 (dd ; $^1J_{\text{C-F}} = 254,5 \text{ Hz}$, $^1J_{\text{C-F}} = 258,5 \text{ Hz}$; C_b) ; 123,1 (C_g) ; 124,1 (C_o) ; 127,7 (C_o) ; 127,8 (C_m) ; 128,45 (C_n) ; 136,45 (C_f) ; 140,6 (C_i) ; 148,9 (C_h) ; 155,4 (C_d) ; 163,9 (t ; $^2J_{\text{C-F}} = 31,5 \text{ Hz}$; C_a).

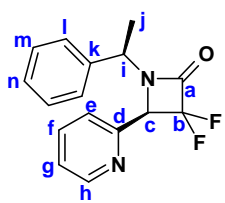
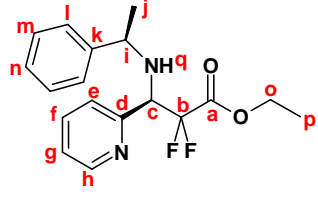
RMN ^{19}F (CDCl_3) : β -aminoester majoritaire : -110,0 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 10,5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{F-F}} = 257 \text{ Hz}$) ; -115,7 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 16 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{F-F}} = 257 \text{ Hz}$). β -aminoester minoritaire : -107,2 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 4,5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{F-F}} = 257 \text{ Hz}$).

Masse (ESI+) : 365,20 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) ; 337,13 ($[\text{M}-(\text{CH}_3\text{CH}_2)+\text{H}]^+$).

Rf : 0,87 dans $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 95/5/0,5.

IR : 3348 (él. N-H) ; 1770 (C=O) ; 1671 ; 1592 ; 1455 ; 1306 (CF_2) ; 1198 (él. C-O) ; 1111 (él. C-O de C-O- CH_3) ; 1067 (C-O-C) ; 758 (δ N-H) ; 703 (C-F).

$[\alpha]_D^{25} = +45,0^\circ \cdot \text{mL} \cdot \text{cg}^{-1} \cdot \text{dm}^{-1}$ ($c = 1$; CHCl_3).

216o et 217o	(R)-3,3-difluoro-1-((R)-1-phenylethyl)-4-(pyridin-3-yl)azetid-2-one (R)-ethyl 3-((R)-1-phenylethylamino)-2,2-difluoro-3-(pyridin-2-yl)propanoate
 <p>39% sous 2 diastéréomères e.d. = 40%</p>	 <p>61% sous 2 diastéréomères e.d. = 40%</p>
<p>$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$ et $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ $M = 288,30$ et $334,37 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ Huile orange et glue jaune 32% et 12%</p>	

Formation de l'imine **215o** :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **215b** en utilisant : la (R)- α -méthylbenzylamine (0,61 g ; 5 mmol) et le 2-pyridinecarboxaldéhyde (0,54 g ; 5 mmol) dans 10 mL de dichlorométhane.

Formation du β -lactame et β -aminoester :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **216b** en utilisant : le zinc (0,98 g ; 15 mmol ; 3 équ.), le bromodifluoroacétate d'éthyle (2,03 g ; 10 mmol ; 2 équ.) et du THF (18 mL). Le produit est purifié sur gel de silice (Cyclohexane/acétate d'éthyle : gradient de 9/1 à 8/2) pour donner les produits **216o** et **217o** sous forme d'une huile orange et glue jaune.

➤ β -lactame **216o** :

RMN ^1H (CDCl_3) : *β -lactame majoritaire* : 1,80 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 7 \text{ Hz}$; 3H ; H_i) ; 4,59 (q ; $^3J_{\text{H-H}} = 7 \text{ Hz}$; 1H ; H_j) ; 4,82 (dd ; $^3J_{\text{H-F}} = 2 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 6 \text{ Hz}$; 1H ; H_c) ; 7,0-7,3 (m ; 7H ; $\text{H}_{\text{e+g+l+m+n}}$) ; 7,53 (dt ; $^4J_{\text{H-H}} = 1,5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 7,5 \text{ Hz}$; 1H ; H_f) ; 8,45-8,60 (m ; 1H ; H_h).

β -lactame minoritaire : 1,39 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 7 \text{ Hz}$; 3H ; H_i) ; 4,79 (dd ; $^3J_{\text{H-F}} = 2 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 6 \text{ Hz}$; 1H ; H_c) ; 5,02 (q ; $^3J_{\text{H-H}} = 7 \text{ Hz}$; 1H ; H_j) ; 7,0-7,3 (m ; 7 H ; $\text{H}_{\text{e+g+l+m+n}}$) ; 8,45-8,60 (m ; 1H ; H_h).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : *β -lactame majoritaire* : 19,6 (C_j) ; 54,95 (C_i) ; 68,8 (dd ; $^2J_{\text{C-F}} = 23,5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{C-F}} = 26 \text{ Hz}$; C_d) ; 119,9 (dd ; $^1J_{\text{C-F}} = 289,5 \text{ Hz}$, $^1J_{\text{C-F}} = 292,5 \text{ Hz}$; C_b) ; 122,85 (C_e) ; 124,05 (C_g) ; 126,9 (C_l) ; 128,35 (C_n) ; 129,0 (C_m) ; 136,75 (C_f) ; 139,35 (C_k) ; 150,0 (C_h) ; 151,2 (C_h) ; 160,9 (t ; $^2J_{\text{C-F}} = 30,5 \text{ Hz}$; C_a).

β -lactame minoritaire : 19,1 (C_j) ; 53,3 (C_i) ; 69,4 (dd ; $^2J_{\text{C-F}} = 23,5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{C-F}} = 26,5 \text{ Hz}$; C_d) ; 119,85 (dd ; $^1J_{\text{C-F}} = 289 \text{ Hz}$, $^1J_{\text{C-F}} = 292 \text{ Hz}$; C_b) ; 123,2 (C_e) ; 124,25 (C_g) ; 127,25 (C_l) ; 128,5 (C_n) ; 129,05 (C_m) ; 136,8 (C_f) ; 138,35 (C_k) ; 148,8 (C_h) ; 152,3 (C_h) ; 161,3 (t ; $^2J_{\text{C-F}} = 30 \text{ Hz}$; C_a).

RMN ^{19}F (CDCl_3) : *β -lactame majoritaire* : -115,0 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 7 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{F-F}} = 224 \text{ Hz}$) ; -122,1 (d ; $^2J_{\text{F-F}} = 224 \text{ Hz}$). *β -lactame minoritaire* : -115,4 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 8 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{F-F}} = 225 \text{ Hz}$) ; -121,2 (d ; $^2J_{\text{F-F}} = 225 \text{ Hz}$).

Masse (ESI $^+$) : 576,87 ([2M+H] $^+$), 289,13 ([M+H] $^+$).

Rf : 0,08 dans Cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1.

IR : 1790 (C=O) ; 1697 ; 1592 ; 1475 ; 1455 ; 1440 ; 1377 ; 1301 (CF $_2$) ; 1200 ; 1111 ; 1038 ; 751 ; 702 (C-F).

$[\alpha]_D^{25} = +25,1^\circ \cdot \text{mL} \cdot \text{cg}^{-1} \cdot \text{dm}^{-1}$ ($c = 1,13$; CHCl_3).

➤ β -aminoester **217o** :

RMN ^1H (CDCl_3) : *β -aminoester majoritaire* : 1,28 (t ; $^3J_{\text{H-H}} = 7 \text{ Hz}$; 3H ; H_i) ; 1,34 (t ; $^3J_{\text{H-H}} = 7 \text{ Hz}$; 3H ; H_p) ; 2,83 (sl ; 1H ; H_q) ; 3,76 (q ; $^3J_{\text{H-H}} = 6,5 \text{ Hz}$; 1H ; H_j) ; 4,34 (q ; $^3J_{\text{H-H}} = 7 \text{ Hz}$; 2H ; H_o) ; 4,38 (m ; 1H ; H_c) ; 7,1-7,2 (m ; 7H ; $\text{H}_{\text{e+g+l+m+n}}$) ; 7,55 (dt ; $^4J_{\text{H-H}} = 1,5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 7,5 \text{ Hz}$; 1H ; H_f) ; 8,53 (dt ; $^4J_{\text{H-H}} = 1\text{Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 4,5 \text{ Hz}$; 1H ; H_h).

β -aminoester minoritaire : 1,20 (t ; $^3J_{\text{H-H}} = 7 \text{ Hz}$; 3H ; H_i) ; 1,28 (t ; $^3J_{\text{H-H}} = 7 \text{ Hz}$; 3H ; H_j) ; 2,83 (sl ; 1H ; H_q) ; 3,43 (q ; $^3J_{\text{H-H}} = 6,5 \text{ Hz}$; 1H ; H_j) ; 4,07 (m ; 1H ; H_c) ; 4,33 (q ; $^3J_{\text{H-H}} = 7 \text{ Hz}$; 2H ; H_o) ; 7,1-7,2 (m ; 3H ; $\text{H}_{\text{e+n}}$) ; 7,2-7,3 (m ; 4H ; $\text{H}_{\text{g+l+m}}$) ; 7,64 (dt ; $^4J_{\text{H-H}} = 1,5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 7,5 \text{ Hz}$; 1H ; H_f) ; 8,66 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 4,5 \text{ Hz}$; 1H ; H_h).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : *β -aminoester majoritaire* : 14,1 (C_p) ; 23,05 (C_j) ; 56,55 (C_i) ; 62,45 (dd ; $^2J_{\text{C-F}} = 22 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{C-F}} = 27 \text{ Hz}$; C_d) ; 62,8 (C_o) ; 115,8 (dd ; $^1J_{\text{C-F}} = 253,5 \text{ Hz}$, $^1J_{\text{C-F}} = 260 \text{ Hz}$; C_b) ; 123,15 (C_g) ; 124,25 (C_e) ; 126,75 (C_l) ; 127,1 (C_n) ; 128,3 (C_m) ; 136,25 (C_f) ; 145,1 (C_k) ; 149,2 (C_h) ; 154,15 (C_d) ; 164,05 (dd ; $^2J_{\text{C-F}} = 31 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{C-F}} = 33 \text{ Hz}$; C_a).

β -aminoester minoritaire : 13,9 (C_p) ; 25,15 (C_j) ; 55,8 (C_i) ; 62,3 (dd ; $^2J_{\text{C-F}} = 21,5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{C-F}} = 27 \text{ Hz}$; C_d) ; 62,8 (C_o) ; 115,0 (dd ; $^1J_{\text{C-F}} = 253 \text{ Hz}$, $^1J_{\text{C-F}} = 258 \text{ Hz}$; C_b) ; 123,45 (C_g) ; 125,2 (C_e) ; 127,2 (C_l) ; 127,4

(C_n) ; 128,45 (C_m) ; 136,35 (C_d) ; 144,3 (C_k) ; 149,8 (C_h) ; 154,4 (C_d) ; 163,65 (dd ; ²J_{C-F} = 30 Hz, ²J_{C-F} = 34 Hz ; C_a).

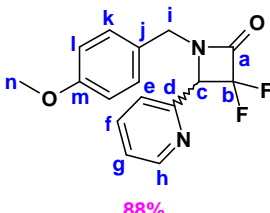
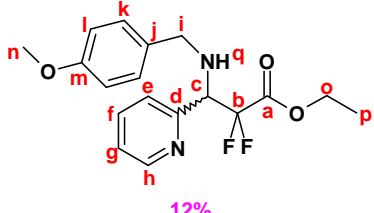
RMN ¹⁹F (CDCl₃) : *β-aminoester majoritaire* : -107,35 (dd ; ³J_{F-H} = 7 Hz, ²J_{F-F} = 256 Hz) ; -120,3 (dd ; ³J_{F-H} = 19,5 Hz, ²J_{F-F} = 256 Hz). *β-aminoester minoritaire* : -105,95 (dd ; ³J_{F-H} = 5,5 Hz, ²J_{F-F} = 257 Hz) ; -122,5 (dd ; ³J_{F-H} = 23 Hz, ²J_{F-F} = 257 Hz).

Masse (ESI⁺) : 335,13 ([M+H]⁺) ; 231,13 ([M-(C₆H₅CH₂CH₃)+H]⁺).

Rf : 0,23 dans Cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1.

IR : 1772 (C=O) ; 1668 (δ N-H) ; 1591 ; 1472 ; 1373 ; 1307 (CF₂) ; 1205 (C-O de C-C(=O)O) ; 1127 ; 1100 ; 1069 (C-O de C-O-C) ; 754 (δ N-H) ; 702 (C-F).

[α]_D²⁵ = +15,8°.mL.cg⁻¹.dm⁻¹ (c = 1,15 ; CHCl₃).

216p et 217p	3,3-Difluoro-1-(4-methoxy-benzyl)-4-pyridin-2-yl-azetid-2-one 2,2-Difluoro-3-(4-methoxy-benzylamino)-3-pyridin-2-yl-propionic acid ethyl ester
	
C ₁₆ H ₁₄ F ₂ N ₂ O ₂ et C ₁₈ H ₂₀ F ₂ N ₂ O ₃ M = 304,30 et 350,37 g.mol ⁻¹ Huile orangée 50%	

Formation de l'imine **215p** :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **215b** en utilisant : la *p*-méthoxybenzylamine (0,69 g ; 5 mmol) et le 2-pyridinecarboxaldéhyde (0,54 g ; 5 mmol) dans 10 mL de dichlorométhane.

Formation du β-lactame et du β-aminoester :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **216b** en utilisant : le zinc (0,98 g ; 15 mmol ; 3 équ.), le bromodifluoroacétate d'éthyle (2,03 g ; 10 mmol ; 2 équ.) et du THF (18 mL). Le produit est purifié sur gel de silice (dichlorométhane/acétate d'éthyle : gradient de 10/0 à 9/1) pour donner les produits **216p** (640 mg) et **217p** (50 mg) sous forme d'huiles orangées.

➤ β-lactame **216p** :

RMN ¹H (CDCl₃) : 3,74 (s ; 3H ; H_i) ; 4,08 (dd ; J = 2 Hz, ²J_{H-H} = 14,5 Hz ; 1H ; H_d) ; 4,86 (dd ; ³J_{H-F} = 2 Hz, ³J_{H-F} = 7 Hz ; 1H ; H_e) ; 4,88 (d ; ²J_{H-H} = 14,5 Hz ; 1H ; H_d) ; 6,78 (d ; ³J_{H-H} = 8,5 Hz ; 2H ; H_l) ; 7,01 (d ; ³J_{H-H} = 8,5 Hz ; 2H ; H_k) ; 7,18 (d ; ³J_{H-H} = 7,5 Hz ; 1H ; H_e) ; 7,30 (dd ; ³J_{H-H} = 5 Hz, ³J_{H-H} = 7,5 Hz ; 1H ; H_g) ; 7,70 (td ; ⁴J_{H-H} = 1,5 Hz, ³J_{H-H} = 7,5 Hz ; 1H ; H_d) ; 8,62 (dt ; ⁴J_{H-H} = 0,75 Hz, ³J_{H-H} = 5 Hz ; 1H ; H_k).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 44,45 (C_i) ; 55,35 (C_n) ; 68,4 (dd ; $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 24$ Hz, $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 26$ Hz ; C_c) ; 114,5 (C_l) ; 120,55 (dd ; $^1\text{J}_{\text{C-F}} = 291$ Hz, $^1\text{J}_{\text{C-F}} = 293,5$ Hz ; C_b) ; 122,7 (C_e) ; 124,2 (C_g) ; 125,4 (C_j) ; 130,5 (C_k) ; 137,0 (C_f) ; 150,2 (C_h) ; 151,0 (C_d) ; 159,7 (C_m) ; 160,7 (t ; $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 30,5$ Hz ; C_a).

RMN ^{19}F (CDCl_3) : -114,2 (dd ; $^3\text{J}_{\text{F-H}} = 7$ Hz, $^2\text{J}_{\text{F-F}} = 224$ Hz) ; -121,4 (d ; $^2\text{J}_{\text{F-F}} = 224$ Hz).

Masse (ESI+) : 608,80 ($[\text{2M+H}]^+$) ; 305,07 ($[\text{M+H}]^+$).

Rf : 0,55 dans CH_2Cl_2 /acétate d'éthyle : 95/5.

IR : 1790 (C=O) ; 1613 ; 1591 ; 1515 ; 1441 ; 1400 ; 1304 (CF_2) ; 1250 (él. C-O + él. C-N) ; 1199 (él. C-O de $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-O-CH}_3$) ; 1113 (él. C-O de $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-O-CH}_3$) ; 752 (C-F).

➤ β -aminoester **217p** :

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,44 (t ; $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 7$ Hz ; 3H ; H_p) ; 2,97 (sl ; 1H ; H_q) ; 3,67 (d ; $^2\text{J}_{\text{H-H}} = 13$ Hz ; 1H ; H_i) ; 3,91 (d ; $^2\text{J}_{\text{H-H}} = 13$ Hz ; 1H ; H_j) ; 3,93 (s ; 3H ; H_n) ; 4,35-4,55 (m ; 3H ; $\text{H}_{\text{e+o}}$) ; 6,97 (d ; $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 8,5$ Hz ; 2H ; H_l) ; 7,30 (d ; $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 8,5$ Hz ; 2H ; H_k) ; 7,40-7,55 (m ; 2H ; $\text{H}_{\text{e+g}}$) ; 7,85 (td ; $^4\text{J}_{\text{H-H}} = 2$ Hz, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 7,5$ Hz ; 1H ; H_f) ; 8,80 (dt ; $^4\text{J}_{\text{H-H}} = 1$ Hz, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 4$ Hz ; 1H ; H_h).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 14,0 (C_p) ; 51,1 (C_i) ; 55,35 (C_n) ; 62,8 (C_o) ; 63,4 (dd ; $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 21,5$ Hz, $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 26,5$ Hz ; C_c) ; 113,75 (C_l) ; 115,3 (dd ; $^1\text{J}_{\text{C-F}} = 253$ Hz, $^1\text{J}_{\text{C-F}} = 259$ Hz ; C_b) ; 123,45 (C_e) ; 124,8 (C_g) ; 129,6 (C_k) ; 131,45 (C_j) ; 136,45 (C_f) ; 149,55 (C_h) ; 154,0 (C_d) ; 158,85 (C_m) ; 163,85 (dd ; $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 30,5$ Hz, $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 33,5$ Hz ; C_a).

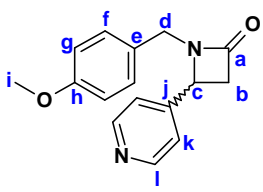
RMN ^{19}F (CDCl_3) : -107,5 (dd ; $^3\text{J}_{\text{F-H}} = 5,5$ Hz, $^2\text{J}_{\text{F-F}} = 257$ Hz) ; -121,5 (dd ; $^3\text{J}_{\text{F-H}} = 22$ Hz, $^2\text{J}_{\text{F-F}} = 257$ Hz).

Masse (ESI+) : 351,07 ($[\text{M+H}]^+$).

Rf : 0,66 dans CH_2Cl_2 /acétate d'éthyle : 95/5.

IR : 3331 (él. N-H) ; 1790 (C=O) ; 1613 (δ N-H) ; 1514 ; 1470 ; 1440 ; 1303 (CF_2) ; 1249 (él. C-O de C-C(=O)O + él. C-N) ; 1201 (él. C-O de $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-O-CH}_3$) ; 1112 (él. C-O de $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-O-CH}_3$) ; 1034 (él. C-O de C-O-C) ; 752 (δ N-H) ; 719 (C-F).

B- Influence du groupe gem-difluorométhylène : 218

<u>218</u>	1-(4-methoxybenzyl)-4-(pyridin-4-yl)azetid-2-one	<chem>C16H16N2O2</chem> $M = 268,32 \text{ g.mol}^{-1}$ Huile jaune 46%
		

Formation de l'imine **215h** :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **215b** en utilisant : la *p*-méthoxybenzylamine (0,30 g ; 2,2 mmol) et le 4-pyridinecarboxaldéhyde (0,235 g ; 2,2 mmol) dans 10 mL de dichlorométhane.

Formation du lactame :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **216b** en utilisant : le zinc (0,43 g ; 6,6 mmol ; 3 équ.), le bromoacétate d'éthyle (0,74 g ; 4,4 mmol ; 2 équ.) et du THF (6 mL). Le produit est purifié sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol/NH₄OH : gradient de 99/1/0,1 à 95/5/0,5) pour donner le produit **218** sous forme d'une huile jaune.

RMN ¹H (CDCl₃) : 2,74 (dd ; ³J_{H-H} = 2,5 Hz, ²J_{H-H} = 14,5 Hz ; 1H ; H_b) ; 3,32 (dd ; ³J_{H-H} = 5,5 Hz, ²J_{H-H} = 14,5 Hz ; 1H ; H_b) ; 3,69 (s ; 3H ; H_i) ; 3,78 (d ; ²J_{H-H} = 14,5 Hz ; 1H ; H_d) ; 4,33 (dd ; ³J_{H-H} = 2,5 Hz, ³J_{H-H} = 5,5 Hz ; 1H ; H_e) ; 4,63 (d ; ²J_{H-H} = 14,5 Hz ; 1H ; H_d) ; 6,72 (d ; ³J_{H-H} = 8,5 Hz ; 2H ; H_g) ; 6,95 (d ; ³J_{H-H} = 8,5 Hz ; 2H ; H_f) ; 7,19 (d ; ³J_{H-H} = 6 Hz ; 2H ; H_k) ; 8,58 (d ; ³J_{H-H} = 6 Hz ; 2H ; H_l).

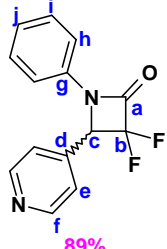
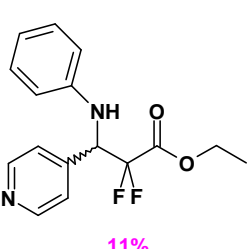
RMN ¹³C (CDCl₃) : 44,2 (C_d) ; 46,05 (C_b) ; 51,5 (C_e) ; 54,7 (C_i) ; 113,6 (C_g) ; 121,45 (C_k) ; 126,15 (C_e) ; 129,3 (C_f) ; 149,0 (C_j) ; 149,35 (C_j) ; 158,7 (C_h) ; 165,65 (C_a).

Masse (IC⁺) : 269 ([M+H]⁺).

Rf : 0,33 dans CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH : 95/5/0,5.

IR : 1748 (C=O) ; 1614 ; 1514 ; 1434 ; 1392 ; 1304 ; 1248 (él. C-O de C_{Ar}-O-CH₃) ; 1177 (él. C-O) ; 1031 ; 831.

C- Influence de la partie amine : 220a-e et 221a-e

220a et 221a	3,3-Difluoro-1-(4-methoxy-phenyl)-4-pyridin-4-yl-azetidin-2-one	
 <p style="text-align: center; color: magenta;">89%</p>	 <p style="text-align: center; color: magenta;">11%</p>	<p>$C_{14}H_{10}F_2N_2O$ et $C_{16}H_{16}F_2N_2O_2$ $M = 260,25$ et $306,31 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Solide jaune 85%</p>

Formation de l'imine 219a :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour 215h en utilisant : l'aniline (0,47 g ; 5 mmol) et le 4-pyridinecarboxaldéhyde (0,54 g ; 5 mmol) dans 10 mL de dichlorométhane.

Formation du lactame :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour 216h en utilisant : le zinc (0,98 g ; 15 mmol ; 3 équ.), le bromodifluoroacétate d'éthyle (2,03 g ; 10 mmol ; 2 équ.) et du THF (18 mL). Le produit est purifié sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : gradient de 8/2 à 5/5) pour donner les produits 220a et 221a sous forme d'un solide jaune.

RMN ^1H (CDCl_3) : 5,44 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 1,5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{F-H}} = 7,5 \text{ Hz}$; 1H ; H_j) ; 7,25-7,40 (m ; 7H ; $\text{H}_{e+h+i+j}$) ; 8,68 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 6 \text{ Hz}$; 2H ; H_i).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 67,65 (dd ; $^2J_{\text{C-F}} = 24,5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{C-F}} = 27 \text{ Hz}$; C_j) ; 118,0 (C_h) ; 119,3 (dd ; $^1J_{\text{C-F}} = 288,5 \text{ Hz}$, $^1J_{\text{C-F}} = 291,5 \text{ Hz}$; C_b) ; 122,3 (C_e) ; 126,35 (C_i) ; 129,7 (C_d) ; 135,25 (C_g) ; 139,45 (C_d) ; 150,4 (C_f) ; 157,2 (t ; $^2J_{\text{C-F}} = 31,5 \text{ Hz}$; C_a).

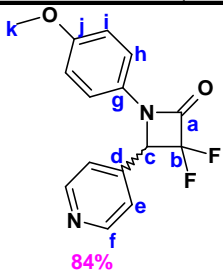
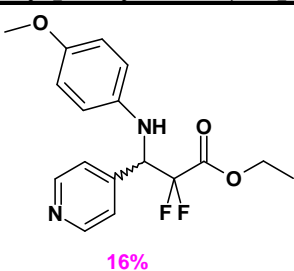
RMN ^{19}F (CDCl_3) : β -lactame : -113,35 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 7 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{F-F}} = 226 \text{ Hz}$) ; -118,95 (d ; $^2J_{\text{F-F}} = 226 \text{ Hz}$).
 β -aminoester : -108,05 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 7 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{F-F}} = 260 \text{ Hz}$) ; -120,35 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 19,5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{F-F}} = 260 \text{ Hz}$).

Masse (ESI $^+$) : 520,73 ($[\text{2M}+\text{H}]^+$) ; 307,07 ($[\text{M}^2+\text{H}]^+$) ; 261,20 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Rf : 0,41 dans cyclohexane/acétate d'éthyle : 6/4.

IR : 1789 (C=O) ; 1602 ; 1504 ; 1418 ; 1389 (él. C-N) ; 1312 (CF_2) ; 1207 ; 1156 ; 1110 ; 1009 ; 758 ; 731 (C-F).

P_f = 99-100°C.

220b et 221b	3,3-Difluoro-1-(4-methoxy-phenyl)-4-pyridin-4-yl-azetidin-2-one 2,2-Difluoro-3-(4-methoxy-phenylamino)-3-pyridin-4-yl-propionic acid ethyl ester
 <p>84%</p>	 <p>16%</p>
$C_{15}H_{12}F_2N_2O_2$ et $C_{17}H_{18}F_2N_2O_3$ $M = 290,27$ et $336,34 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Huile orangée 82%	

Formation de l'imine **219b** :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **215h** en utilisant : la *p*-anisidine (0,58 g ; 4,65 mmol) et le 4-pyridinecarboxaldéhyde (0,50 g ; 4,65 mmol) dans 10 mL de dichlorométhane.

Formation du lactame :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **216h** en utilisant : le zinc (0,83 g ; 12,7 mmol ; 3 équ.), le bromodifluoroacétate d'éthyle (1,69 g ; 8,35 mmol ; 2 équ.) et du THF (9 mL). Le produit est purifié sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol/ NH_4OH : gradient de 99/1/0,1 à 97/3/0,3) pour donner les produits **220b** et **221b** sous forme d'une huile orangée.

RMN ^1H (CDCl_3) : 3,74 (s ; 3H ; H_k) ; 5,39 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 1 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{F-H}} = 7 \text{ Hz}$; 1H ; H_i) ; 6,82 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 9 \text{ Hz}$; 2H ; H_j) ; 7,20 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 9 \text{ Hz}$; 2H ; H_h) ; 7,33 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 6 \text{ Hz}$; 2H ; H_d) ; 8,71 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 6 \text{ Hz}$; 2H ; H_f).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 55,6 (C_k) ; 67,5 (dd ; $^2J_{\text{C-F}} = 24,5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{C-F}} = 27 \text{ Hz}$; C_c) ; 114,8 (t ; $^1J_{\text{C-F}} = 264,5 \text{ Hz}$; C_b) ; 115,55 (C_i) ; 119,45 (C_h) ; 122,95 (C_e) ; 128,35 (C_d) ; 141,0 (C_g) ; 150,25 (C_f) ; 156,5 (t ; $^2J_{\text{C-F}} = 31,5 \text{ Hz}$; C_a) ; 157,8 (C_j).

RMN ^{19}F (CDCl_3) : *β -lactame* : -112,2 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 6,5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{F-F}} = 229,5 \text{ Hz}$) ; -118,0 (d ; $^2J_{\text{F-F}} = 229,5 \text{ Hz}$). *β -aminoester* : -106,6 (d ; $^2J_{\text{F-F}} = 267,5 \text{ Hz}$) ; -120,0 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 21 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{F-F}} = 267,5 \text{ Hz}$).

Masse (IC+) : 291 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

HRMS (IC+) : calc $C_{15}H_{13}F_2N_2O_2$: 291,0945. Trouvé: 291,0950.

Rf : 0,34 dans $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 95/5/0,5.

IR : 1781 (C=O) ; 1621 ; 1514 ; 1394 ; 1308 (CF_2) ; 1299 ; 1252 (él. C-O de $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-O-CH}_3$) ; 1158 (él. C-O) ; 1031 ; 831 ; 735 (C-F).

221c	2,2-Difluoro-3-(2-methoxy-phenylamino)-3-pyridin-4-yl-propionic acid ethyl ester
$C_{17}H_{18}F_2N_2O_3$ 336,34 g.mol ⁻¹ Huile orange 42%	

Formation de l'imine **219c** :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **215h** en utilisant : l'*o*-anisidine (0,74 g ; 6 mmol) et le 4-pyridinecarboxaldéhyde (0,64 g ; 6 mmol) dans 15 mL de dichlorométhane.

Formation du lactame :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **216h** en utilisant : le zinc (1,18 g ; 18 mmol ; 3 équ.), le bromodifluoroacétate d'éthyle (2,44 g ; 12 mmol ; 2 équ.) et du THF (15 mL). Le produit est purifié sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol/NH₄OH : gradient de 99/1/0,1 à 98/2/0,2) pour donner le produit **221c** sous forme d'une huile orange.

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,26 (t ; ³J_{H-H} = 7 Hz ; 3H ; H_p) ; 3,86 (s ; 3H ; H_n) ; 4,30 (q ; ³J_{H-H} = 7 Hz ; 2H ; H_o) ; 5,03 (d ; ³J_{H-H} = 10,5 Hz ; 1H ; H_g) ; 5,39 (ddd ; ³J_{F-H} = 5,5 Hz, ³J_{H-H} = 10,5 Hz, ³J_{F-H} = 20 Hz ; 1H ; H_j) ; 6,35-6,45 (m ; 1H ; H_l) ; 6,65-6,80 (m ; 3H ; H_{j+k+l}) ; 7,57 (d ; ³J_{H-H} = 6 Hz ; 2H ; H_e) ; 8,78 (d ; ³J_{H-H} = 6 Hz ; 2H ; H_f).

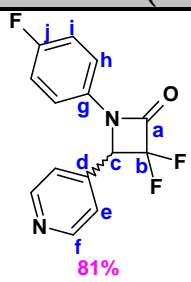
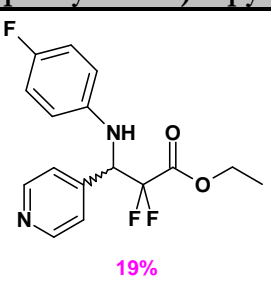
RMN ¹³C (CDCl₃) : 13,9 (C_p) ; 55,7 (C_n) ; 59,2 (dd ; ²J_{C-F} = 23 Hz, ²J_{C-F} = 28 Hz ; C_c) ; 63,9 (C_o) ; 110,3 (C_l) ; 111,8 (C_i) ; 113,8 (dd ; ¹J_{C-F} = 257 Hz, ¹J_{C-F} = 260,5 Hz ; C_b) ; 119,8 (C_k) ; 121,25 (C_j) ; 125,2 (C_e) ; 133,8 (C_h) ; 147,5 (C_m) ; 148,2 (C_d) ; 149,0 (C_f) ; 162,5 (dd ; ²J_{C-F} = 30 Hz, ²J_{C-F} = 33 Hz ; C_a).

RMN ¹⁹F (CDCl₃) : -106,5 (dd ; ³J_{F-H} = 5,5 Hz, ²J_{F-F} = 261 Hz) ; -121,0 (dd ; ³J_{F-H} = 20,5 Hz, ²J_{F-F} = 262 Hz).

Masse (ESI⁺) : 337,33 ([M+H]⁺).

Rf : 0,55 dans CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH : 95/5/0,5.

IR : 3386 (él. N-H) ; 1770 (C=O) ; 1715 ; 1682 (δ N-H) ; 1615 ; 1603 ; 1514 ; 1505 ; 1463 ; 1434 ; 1373 ; 1284 (él. C-O de C_{Ar}-O-CH₃) ; 1253 (él. C-O de C-C(=O)O) ; 1221 ; 1179 ; 1138 ; 1026 (él. C-O de C-O-C) ; 748 (C-F).

220d et 221d	3,3-Difluoro-1-(4-fluoro-phenyl)-4-pyridin-4-yl-azetidin-2-one 2,2-Difluoro-3-(4-fluoro-phenylamino)-3-pyridin-4-yl-propionic acid ethyl ester	
		<p>$C_{14}H_9F_3N_2O$ et $C_{16}H_{15}F_3N_2O_2$ $M = 278,24$ et $324,31 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Huile orange 57%</p>

Formation de l'imine **219d** :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **215h** en utilisant : la 4-fluoroaniline (0,555 g ; 5 mmol) et le 4-pyridinecarboxaldéhyde (0,535 g ; 5 mmol) dans 10 mL de dichlorométhane.

Formation du lactame et du β -aminoester :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **216h** en utilisant : le zinc (0,88 g ; 13,4 mmol ; 3 équ.), le bromodifluoroacétate d'éthyle (1,8 g ; 8,85 mmol ; 2 équ.) et du THF (10 mL). Le produit est purifié sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol/ NH_4OH : gradient de 99/1/0,1 à 97/3/0,3) pour donner les produits **220d** et **221d** sous forme d'une huile orange.

➤ Mélange de produits :

RMN ^{19}F ($CDCl_3$) : β -lactame : -112,8 (dd ; $^3J_{F-H} = 6,5 \text{ Hz}$, $^2J_{F-F} = 230 \text{ Hz}$) ; -114,35 (m) ; -118,7 (d ; $^2J_{F-F} = 230 \text{ Hz}$). β -aminoester : -106,4 (dd ; $^3J_{F-H} = 5,5 \text{ Hz}$, $^2J_{F-F} = 267 \text{ Hz}$) ; -114,35 (m) ; -121,3 (dd ; $^3J_{F-H} = 21 \text{ Hz}$, $^2J_{F-F} = 267 \text{ Hz}$).

➤ β -lactame :

RMN 1H ($CDCl_3$) : 5,32 (dd ; $^3J_{F-H} = 1,5 \text{ Hz}$, $^3J_{F-H} = 7 \text{ Hz}$; 1H ; H_c) ; 6,97 (dd ; $^3J_{H-H} = 8 \text{ Hz}$, $^3J_{F-H} = 9 \text{ Hz}$; 2H ; H_i) ; 7,15-7,25 (m ; 4H ; H_{e+h}) ; 8,64 (d ; $^3J_{H-H} = 6 \text{ Hz}$; 2H ; H_d).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 67,95 (dd ; $^2J_{C-F} = 24,5 \text{ Hz}$, $^2J_{C-F} = 27 \text{ Hz}$; C_c) ; 116,75 (d ; $^2J_{C-F} = 23 \text{ Hz}$; C_i) ; 119,55 (dd ; $^1J_{C-F} = 289 \text{ Hz}$, $^1J_{C-F} = 291,5 \text{ Hz}$; C_b) ; 119,7 (d ; $^3J_{C-F} = 8 \text{ Hz}$; C_h) ; 122,3 (C_e) ; 131,5 (d ; $^4J_{C-F} = 3,5 \text{ Hz}$; C_g) ; 150,7 (C_f) ; 157,0 (t ; $^2J_{C-F} = 31,5 \text{ Hz}$; C_a) ; 160,35 (d ; $^1J_{C-F} = 247 \text{ Hz}$; C_j).

RMN ^{19}F ($CDCl_3$) : -113,1 (dd ; $^3J_{F-H} = 7,5 \text{ Hz}$, $^2J_{F-F} = 225 \text{ Hz}$) ; -114,45 (m) ; -118,7 (d ; $^2J_{F-F} = 225 \text{ Hz}$).

Masse (IC⁺) : 279 ($[M+H]^+$).

Masse (ESI⁺) : 279,24 ($[M+H]^+$).

Microanalyse : théorique : C = 60,44%, H = 3,26%, N = 10,07%.

obtenue : C = 60,22%, H = 3,25%, N = 9,98%.

Rf : 0,3 dans $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$: 95/5/0,5.

IR : 1790 (C=O) ; 1602 ; 1513 ; 1420 ; 1392 ; 1316 (CF₂) ; 1231 ; 1158 ; 1109 ; 1010 ; 834 ; 728 (C-F).

P_f = 125°C.

<u>220e et 221e</u>	3,3-difluoro-1-(4-(trifluorométhyl)phényl)-4-(pyridin-4-yl)azétidin-2-one ethyl 3-(4-(trifluorométhyl)phénylamino)-2,2-difluoro-3-(pyridin-4-yl)propanoate
	C ₁₅ H ₉ F ₅ N ₂ O et C ₁₇ H ₁₅ F ₅ N ₂ O ₂ M = 328,24 et 374,31 g.mol ⁻¹ Huile orange 51%

Formation de l'imine **219e** :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **215h** en utilisant : le 4-amino-benzotrifluorure (0,810 g ; 5 mmol) et le 4-pyridinecarboxaldéhyde (0,535 g ; 5 mmol) dans 10 mL de dichlorométhane.

Formation du lactame :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **216h** en utilisant : le zinc (0,98 g ; 15 mmol ; 3 éq.), le bromodifluoroacétate d'éthyle (2,03 g ; 10 mmol ; 2 éq.) et du THF (15 mL).

Le produit est purifié sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol/NH₄OH : gradient de 99/1/0,1 à 97/3/0,3) pour donner les produits **220e** et **221e** sous forme d'une huile orange.

Les deux composés présentent une instabilité lors des purifications sur gel de silice si bien que leur proportion relative évolue lors des purifications et il n'a pas été possible d'isoler proprement les produits.

➤ β-aminoester **221e** :

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,14 (t ; ³J_{H-H} = 7 Hz ; 3H ; H_m) ; 4,20 (q ; ³J_{H-H} = 7 Hz ; 2H ; H_n) ; 5,14 (ddd ; ³J_{F-H} = 2,5 Hz, ³J_{H-H} = 9,5 Hz, ³J_{F-H} = 19,5 Hz ; 1H ; H_c) ; 5,38 (d ; ³J_{H-H} = 9,5 Hz ; 1H ; H_i) ; 6,60 (d ; ³J_{H-H} = 8,5 Hz ; 2H ; H_h) ; 7,20-7,35 (m ; 4H ; H_{e+i}) ; 8,55 (d ; ³J_{H-H} = 6 Hz ; 2H ; H_l).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 13,6 (C_m) ; 58,6 (dd ; ²J_{C-F} = 23 Hz, ²J_{C-F} = 27,5 Hz ; C_c) ; 63,6 (C_n) ; 113,1 (C_h) ; 113,5 (t ; ¹J_{C-F} = 271 Hz ; C_b) ; 121,0 (q ; ²J_{C-F} = 32,5 Hz ; C_j) ; 123,3 (C_e) ; 124,9 (q ; ¹J_{C-F} = 271 Hz ; C_k) ; 127,1 (q ; ³J_{C-F} = 3,5 Hz ; C_i) ; 142,8 (C_d) ; 147,6 (C_g) ; 149,8 (C_l) ; 162,6 (t ; ²J_{C-F} = 30 Hz ; C_a).

RMN ¹⁹F (CDCl₃) : -61,9 (s) ; -108,5 (dd ; ³J_{F-H} = 6,5 Hz, ²J_{F-F} = 266,5 Hz) ; -119,4 (dd ; ³J_{F-H} = 20 Hz, ²J_{F-F} = 266,5 Hz).

Rf : 0,45 dans CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH : 95/5/0,5.

Masse (IC⁺) : 375 ([M⁺+H]⁺).

Masse (ESI+) : 375,20 ($[M^+H]^+$).

IR : 3296 (él. N-H) ; 1771 (C=O) ; 1682 ; 1615 (δ N-H) ; 1327 (CF₂) ; 1283 (él. C-O de C-C(=O)O) ; 1114 ; 1067 (él. C-O de C-O-C).

➤ β -lactame **220e** :

RMN ¹H (MeOD-d⁴) : 5,98 (dd ; ³J_{F-H} = 2 Hz, ³J_{F-H} = 7,5 Hz ; 1H ; H_i) ; 7,45-7,60 (m ; 4H ; H_{e+h}) ; 7,68 (d ; ³J_{H-H} = 8,5 Hz ; H_i) ; 8,64 (d ; ³J_{H-H} = 6 Hz ; 2H ; H_l).

RMN ¹³C (MeOD-d⁴) : 68,25 (dd ; ²J_{C-F} = 24,5 Hz, ²J_{C-F} = 27,5 Hz ; C_d) ; 119,4 (C_h) ; 120,9 (t ; ¹J_{C-F} = 288 Hz ; C_b) ; 123,9 (C_e) ; 125,2 (q ; ¹J_{C-F} = 271,5 Hz ; C_k) ; 127,6 (q ; ³J_{C-F} = 3,5 Hz ; C_j) ; 128,7 (q ; ²J_{C-F} = 32,5 Hz ; C_i) ; 139,6 (C_g) ; 141,4 (C_d) ; 150,7 (C_l) ; 158,5 (t ; ²J_{C-F} = 32 Hz ; C_a).

RMN ¹⁹F (MeOD-d⁴) : -64,3 (s) ; -115,5 (dd ; ³J_{F-H} = 8 Hz, ²J_{F-F} = 227 Hz) ; -121,3 (d ; ²J_{F-F} = 227 Hz).

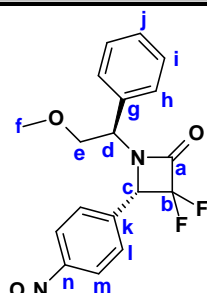
Rf : 0,45 dans CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH : 95/5/0,5.

Masse (IC+) : 329 ($[M+H]^+$).

Masse (ESI+) : 329,07 ($[M+H]^+$).

IR : 1791 (C=O) ; 1614 ; 1523 ; 1418 ; 1388 ; 1326 (CF₂) ; 1284 ; 1157 ; 1116 ; 1069 ; 1010 ; 838.

D- Influence de la partie aldéhyde : **223a-p**

223a	(S)-3,3-difluoro-1-((R)-2-methoxy-1-phenylethyl)-4-(4-nitrophenyl)azetid-2-one
	
<p>C₁₈H₁₆F₂N₂O₄ M = 362,34 g.mol⁻¹ Huile orange 45%</p>	
<p>93% sous 2 diastéréomères e.d. = 86%</p>	

Formation de l'imine **222a** :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **166** en utilisant : le (R)-méthoxyphénylgycol **214** (0,27 g ; 1,8 mmol) et le 4-nitrobenzaldéhyde (0,27 g ; 1,8 mmol) dans 10 mL de dichlorométhane.

Formation du lactame :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **216b** en utilisant : le zinc (0,31 g ; 4,7 mmol ; 3 équ.), le bromodifluoroacétate d'éthyle (0,64 g ; 3,1 mmol ; 2 équ.) et du THF (4,5 mL). Le

produit est purifié sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : gradient de 95/5 à 80/20) pour donner le produit **223a** sous forme d'une huile orange.

RMN ^1H (CDCl_3) : 3,22 (s ; 3H ; H_f) ; 3,44 (dd ; $^3J_{\text{H-H}} = 4,5$ Hz, $^2J_{\text{H-H}} = 10$ Hz ; 1H ; H_e) ; 3,79 (t ; $^3J_{\text{H-H}} = 2J_{\text{H-H}} = 10$ Hz ; 1H ; H_c) ; 4,77 (dd ; $^3J_{\text{H-H}} = 4,5$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 9,5$ Hz ; 1H ; H_d) ; 4,88 (dd ; $^3J_{\text{H-F}} = 2$ Hz, $^3J_{\text{H-F}} = 8$ Hz ; 1H ; H_c) ; 7,1-7,2 (m ; 2H ; H_b) ; 7,25-7,35 (m ; 3H ; H_{i+i}) ; 7,37 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 8,5$ Hz ; 2H ; H_i) ; 8,12 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 8,5$ Hz ; 2H ; H_m).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 58,2 (C_f) ; 58,4 (C_d) ; 68,55 (dd ; $^2J_{\text{C-F}} = 23,5$ Hz, $^2J_{\text{C-F}} = 27$ Hz ; C_e) ; 71,45 (C_c) ; 119,2 (dd ; $^1J_{\text{C-F}} = 290,5$ Hz, $^1J_{\text{C-F}} = 293,5$ Hz ; C_b) ; 123,4 (C_m) ; 126,8 (C_i) ; 128,5 (C_n) ; 128,7 (C_j) ; 128,8 (C_l) ; 134,2 (C_g) ; 138,3 (C_k) ; 148,15 (C_o) ; 160,6 (t ; $^2J_{\text{C-F}} = 30,5$ Hz ; C_a).

RMN ^{19}F (CDCl_3) : *β -lactame majoritaire* : -115,0 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 7,5$ Hz, $^2J_{\text{F-F}} = 229$ Hz) ; -120,0 (d ; $^2J_{\text{F-F}} = 229$ Hz). *β -lactame minoritaire* : -114,4 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 7,5$ Hz, $^2J_{\text{F-F}} = 228$ Hz) ; -121,8 (d ; $^2J_{\text{F-F}} = 228$ Hz).

Masse (IC+) : 363 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Rf : 0,26 dans cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2.

Microanalyse : théorique : C = 59,67%, H = 4,45%, N = 7,73%.

obtenue : C = 59,76%, H = 4,20%, N = 7,48%.

IR : 1790 (C=O) ; 1526 (NO_2 asym.) ; 1351 (NO_2 sym.) ; 1303 (CF_2) ; 1202 (él. C-O) ; 1108 (él. C-O) ; 702 (C-F).

$[\alpha]_D^{25} = +78,2^\circ \cdot \text{mL} \cdot \text{cg}^{-1} \cdot \text{dm}^{-1}$ ($c = 1,36$; CHCl_3).

223b	(S)-3,3-difluoro-1-((R)-2-méthoxy-1-phényléthyl)-4-(2-nitrophenyl)azétidin-2-one
$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$ $M = 362,34 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ Solide jaune 58%	
76,5% sous 2 diastéréomères e.d. = 84%	

Formation de l'imine **222b** :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **166** en utilisant : le (R)-méthoxyphénylglycinol **214** (0,17 g ; 1,1 mmol) et le 2-nitrobenzaldéhyde (0,17 g ; 1,1 mmol) dans 10 mL de dichlorométhane.

Formation du lactame :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **216b** en utilisant : le zinc (0,22 g ; 3,3 mmol ; 3 équ.), le bromodifluoroacétate d'éthyle (0,45 g ; 2,2 mmol ; 2 équ.) et du THF (6 mL). Le produit est purifié sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : gradient de 9/1 à 8/2) pour donner le produit **223b** sous forme d'un solide jaune.

RMN ¹H (CDCl₃) : 3,34 (s ; 3H ; H_f) ; 3,55 (dd ; ³J_{H-H} = 4,5 Hz, ²J_{H-H} = 10 Hz ; 1H ; H_e) ; 4,09 (t ; ³J_{H-H} = ²J_{H-H} = 10 Hz ; 1H ; H_e) ; 4,56 (dd ; ³J_{H-H} = 4,5 Hz, ³J_{H-H} = 10 Hz ; 1H ; H_d) ; 5,60 (dd ; ³J_{H-F} = 1,5 Hz, ³J_{H-F} = 7 Hz ; 1H ; H_i) ; 7,30-7,45 (m ; 6H ; H_{h+i+j+k}) ; 7,5-7,6 (m ; 2H ; H_{n+m}) ; 8,1-8,2 (m ; 1H ; H_o).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 59,0 (C_f) ; 61,3 (C_d) ; 68,55 (t ; ²J_{C-F} = 24,5 Hz ; C_e) ; 72,7 (C_e) ; 119,65 (t ; ¹J_{C-F} = 291,5 Hz ; C_b) ; 125,5 (C_o) ; 128,05 (C_n) ; 128,25 (C_k) ; 129,0 (C_i) ; 129,3 (C_i) ; 129,35 (C_i) ; 130,15 (C_n) ; 133,9 (C_m) ; 135,5 (C_g) ; 148,6 (C_p) ; 162,45 (dd ; ²J_{C-F} = 30 Hz, ²J_{C-F} = 31,5 Hz ; C_a).

RMN ¹⁹F (CDCl₃) : β-lactame majoritaire : -114,7 (dd ; ³J_{F-H} = 7,5 Hz, ²J_{F-F} = 226,5 Hz) ; -121,2 (d ; ²J_{F-F} = 226,5 Hz). β-lactame minoritaire : -114,8 (dd ; ³J_{F-H} = 8,5 Hz, ²J_{F-F} = 223,5 Hz) ; -121,3 (d ; ²J_{F-F} = 223,5 Hz). β-aminoester majoritaire : -109,0 (dd ; ³J_{F-H} = 7,5 Hz, ²J_{F-F} = 258 Hz) ; -118,8 (dd ; ³J_{F-H} = 19,5 Hz, ²J_{F-F} = 258 Hz).

Masse (IC⁺) : 363 ([M+H]⁺).

Rf : 0,43 dans cyclohexane/acétate d'éthyle : 7/3.

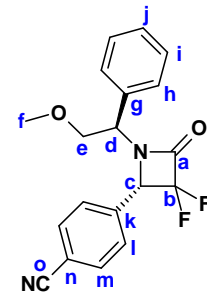
Microanalyse : théorique : C = 59,67%, H = 4,45%, N = 7,73%.

obtenue : C = 59,61%, H = 4,43%, N = 7,69%.

IR : 1790 (C=O) ; 1532 (NO₂ asym.) ; 1349 (NO₂ sym.) ; 1303 (CF₂) ; 1201 (él. C-O) ; 1118 (él. C-O) ; 703 (C-F).

[α]_D²⁵ : -47,7°.mL.cg⁻¹.dm⁻¹ (c = 0,88 ; CHCl₃).

P_f : 87°C.

223c	4-((S)-3,3-difluoro-1-((R)-2-methoxy-1-phenylethyl)-4-oxoazetidin-2-yl)benzonitrile
<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  </div> <div style="text-align: right;"> <p>C₁₉H₁₆F₂N₂O₂ M = 342,35 g.mol⁻¹ Huile incolore 63%</p> </div> </div> <p style="text-align: center; color: magenta; font-weight: bold;">91,5% sous 2 diastéréomères e.d. = 90%</p>	

Formation de l'imine **222c** :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **166** en utilisant : le (R)-méthoxyphénylglycinol **214** (0,17 g ; 1,1 mmol) et le 4-cyanobenzaldéhyde (0,17 g ; 1,1 mmol) dans 10 mL de dichlorométhane.

Formation du lactame :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **216b** en utilisant : le zinc (0,22 g ; 3,3 mmol ; 3 équ.), le bromodifluoroacétate d'éthyle (0,45 g ; 2,2 mmol ; 2 équ.) et du THF (6 mL). Le produit est purifié sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : gradient de 9/1 à 8/2) pour donner le produit **223c** sous forme d'une huile incolore.

RMN ¹H (CDCl₃) : 3,29 (s ; 3H ; H_f) ; 3,48 (dd ; ³J_{H-H} = 4,5 Hz, ²J_{H-H} = 10 Hz ; 1H ; H_e) ; 3,84 (t ; ³J_{H-H} = ²J_{H-H} = 10 Hz ; 1H ; H_e) ; 4,80 (dd ; ³J_{H-H} = 4,5 Hz, ³J_{H-H} = 9,5 Hz ; 1H ; H_d) ; 4,86 (dd ; ³J_{H-F} = 2 Hz, ³J_{H-F} = 8 Hz ; 1H ; H_c) ; 7,15-7,25 (m ; 2H ; H_b) ; 7,3-7,4 (m ; 5H ; H_{i+j}) ; 7,64 (d ; ³J_{H-H} = 8,5 Hz ; 2H ; H_m).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 58,9 (C_f) ; 59,0 (C_d) ; 69,5 (dd ; ²J_{C-F} = 23,5 Hz, ²J_{C-F} = 26,5 Hz ; C_e) ; 72,1 (C_e) ; 113,75 (C_n) ; 118,2 (C_o) ; 119,8 (dd ; ¹J_{C-F} = 290 Hz, ¹J_{C-F} = 293 Hz ; C_b) ; 127,9 (C_b) ; 129,15 (C_{i+j}) ; 129,35 (C_i) ; 132,5 (C_m) ; 134,9 (C_g) ; 137,05 (C_k) ; 161,35 (t ; ²J_{C-F} = 30,5 Hz ; C_a).

RMN ¹⁹F (CDCl₃) : *β-lactame majoritaire* : -111,2 (dd ; ³J_{F-H} = 7,5 Hz, ²J_{F-F} = 229 Hz) ; -117,3 (d ; ²J_{F-F} = 229 Hz). *β-lactame minoritaire* : -110,8 (dd ; ³J_{F-H} = 7,5 Hz, ²J_{F-F} = 229,5 Hz) ; -118,2 (d ; ²J_{F-F} = 229 Hz). *β-aminoester majoritaire* : -105,8 (dd ; ³J_{F-H} = 8,5 Hz, ²J_{F-F} = 262 Hz) ; -113,5 (dd ; ³J_{F-H} = 19,5 Hz, ²J_{F-F} = 263,5 Hz). *β-lactame minoritaire* : -102,5 (dd ; ³J_{F-H} = 4,5 Hz, ²J_{F-F} = 264,5 Hz).

Masse (IC⁺) : 343 ([M+H]⁺).

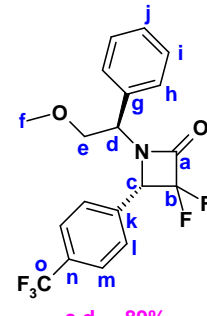
Rf : 0,41 dans cyclohexane/acétate d'éthyle : 7/3.

Microanalyse : théorique : C = 66,66%, H = 4,71%, N = 8,18%.

obtenue : C = 66,46%, H = 4,70%, N = 7,76%.

IR : 1789 (C=O) ; 1612 ; 1456 ; 1300 (CF₂) ; 1202 (él. C-O) ; 1113 (él. C-O) ; 761 ; 702 (C-F).

[α]_D²⁵ : +86,4°.mL.cg⁻¹.dm⁻¹ (c = 1,31 ; CHCl₃).

223d	(S)-3,3-difluoro-4-(4-(trifluorométhyl)phényl)-1-((R)-2-méthoxy-1-phényléthyl)azétidin-2-one
<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>e.d. = 89%</p> </div> <div style="text-align: right;"> <p>$C_{19}H_{16}F_5NO_2$ M = 385,34 g.mol⁻¹ Solide blanc 48%</p> </div> </div>	

Formation de l'imine **222d** :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **166** en utilisant : le (R)-méthoxyphénylglycinol **214** (0,17 g ; 1,1 mmol) et le 4-(trifluorométhyl)benzaldéhyde (0,19 g ; 1,1 mmol) dans 10 mL de dichlorométhane.

Formation du lactame :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **216b** en utilisant : le zinc (0,22 g ; 3,3 mmol ; 3 équ.), le bromodifluoroacétate d'éthyle (0,45 g ; 2,2 mmol ; 2 équ.) et du THF (6 mL). Le produit est purifié sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : gradient de 95/5 à 90/10) pour donner le produit **223d** sous forme d'une huile incolore qui cristallise.

RMN ¹H (CDCl₃) : 3,17 (s ; 3H ; H_f) ; 3,37 (dd ; ³J_{H-H} = 4,5 Hz, ²J_{H-H} = 10 Hz ; 1H ; H_e) ; 3,71 (t ; ³J_{H-H} = ²J_{H-H} = 10 Hz ; 1H ; H_d) ; 4,73 (dd ; ³J_{H-H} = 4,5 Hz, ³J_{H-H} = 9,5 Hz ; 1H ; H_g) ; 4,76 (dd ; ³J_{H-F} = 2 Hz, ³J_{H-F} = 6 Hz ; 1H ; H_h) ; 7,05-7,15 (m ; 2H ; H_i) ; 7,20-7,25 (m ; 3H ; H_{i+j}) ; 7,27 (d ; ³J_{H-H} = 8,5 Hz ; 2H ; H_l) ; 7,50 (d ; ³J_{H-H} = 8,5 Hz ; 2H ; H_m).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 58,7 (C_f) ; 58,8 (C_d) ; 69,45 (dd ; ²J_{C-F} = 23,5 Hz, ²J_{C-F} = 26,5 Hz ; C_e) ; 72,1 (C_e) ; 119,9 (dd ; ¹J_{C-F} = 289 Hz, ¹J_{C-F} = 292,5 Hz ; C_b) ; 123,85 (q ; ¹J_{C-F} = 272 Hz ; C_o) ; 125,75 (q ; ³J_{C-F} = 3,5 Hz ; C_o) ; 127,95 (C_h) ; 128,85 (C_l) ; 129,05 (C_j) ; 129,25 (C_j) ; 131,9 (q ; ²J_{F-F} = 33 Hz ; C_n) ; 134,9 (C_k) ; 135,8 (C_g) ; 161,5 (t ; ²J_{C-F} = 30,5 Hz ; C_a).

RMN ¹⁹F (CDCl₃) : *β*-lactame majoritaire : -63,2 ; -115,1 (dd ; ³J_{F-H} = 8,5 Hz, ²J_{F-F} = 224,5 Hz) ; -121,4 (d ; ²J_{F-F} = 224,5 Hz). *β*-lactame minoritaire : -63,2 ; -114,7 (dd ; ³J_{F-H} = 7,5 Hz, ²J_{F-F} = 228 Hz) ; -122,3 (d ; ²J_{F-F} = 228 Hz).

Masse (IC⁺) : 386 ([M+H]⁺).

Rf : 0,40 dans cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2.

Microanalyse : théorique : C = 59,22%, H = 4,19%, N = 3,64%.

obtenue : C = 59,27%, H = 4,21%, N = 3,59%.

IR : 1790 (C=O) ; 1622 ; 1497 ; 1456 ; 1427 ; 1327 (CF₃) ; 1304 (CF₂) ; 1203 (él. C-O) ; 1170 ; 1125 ; 1065 (él. C-O) ; 701 (C-F).

$[\alpha]_D^{25} = +54,4^\circ \cdot \text{mL} \cdot \text{cg}^{-1} \cdot \text{dm}^{-1}$ ($c = 0,57$; CHCl₃).

P_f = 40-45°C.

223e	(S)-3,3-difluoro-4-(4-fluorophenyl)-1-((R)-2-methoxy-1-phenylethyl)azetidin-2-one
<p>C₁₈H₁₆F₃NO₂ M = 335,33 g.mol⁻¹ Huile jaune 63%</p>	

Formation de l'imine **222e** :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **166** en utilisant : le (R)-méthoxyphénylglycinol **214** (0,36 g ; 2,4 mmol) et le 4-fluorobenzaldéhyde (0,30 g ; 2,4 mmol) dans 15 mL de dichlorométhane.

Formation du lactame :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **216b** en utilisant : le zinc (0,47 g ; 7,2 mmol ; 3 éq.), le bromodifluoroacétate d'éthyle (0,97 g ; 4,8 mmol ; 2 éq.) et du THF (9 mL). Le produit est purifié sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : gradient de 95/5 à 90/10) pour donner le produit **223e** sous forme d'une huile jaune.

RMN ¹H (CDCl₃) : 3,31 (s ; 3H ; H_f) ; 3,49 (dd ; ³J_{H-H} = 4,5 Hz, ²J_{H-H} = 10 Hz ; 1H ; H_d) ; 3,81 (t ; ³J_{H-H} = ²J_{H-H} = 9,5 Hz ; 1H ; H_e) ; 4,82 (dd ; ³J_{H-F} = 2 Hz, ³J_{H-F} = 6 Hz ; 1H ; H_c) ; 4,88 (dd ; ³J_{H-H} = 4,5 Hz, ³J_{H-H} = 9,5 Hz ; 1H ; H_d) ; 7,05 (t ; ²J_{H-F} = ³J_{H-H} = 8,5 Hz ; 2H ; H_m) ; 7,2-7,3 (m ; 4H ; H_{h+i}) ; 7,35-7,40 (m ; 3H ; H_{g+j}).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 58,25 (C_d) ; 58,65 (C_e) ; 69,1 (dd ; ²J_{C-F} = 23,5 Hz, ²J_{C-F} = 26,5 Hz ; C_c) ; 71,95 (C_e) ; 115,8 (d ; ²J_{C-F} = 22 Hz ; C_m) ; 119,9 (dd ; ¹J_{C-F} = 288,5 Hz, ¹J_{C-F} = 292 Hz ; C_b) ; 127,35 (d ; ⁴J_{C-F} = 3 Hz ; C_l) ; 127,85 (C_h) ; 128,8 (C_i) ; 129,1 (C_j) ; 130,3 (d ; ³J_{C-F} = 8,5 Hz ; C_l) ; 134,95 (C_g) ; 161,45 (t ; ²J_{C-F} = 30,5 Hz ; C_a) ; 163,5 (d ; ¹J_{C-F} = 248,5 Hz ; C_n).

RMN ¹⁹F (CDCl₃) : β-lactame majoritaire : -111,6 ; -115,6 (dd ; ³J_{F-H} = 7,5 Hz, ²J_{F-F} = 224,5 Hz) ; -122,0 (d ; ²J_{F-F} = 224,5 Hz). β-lactame minoritaire : -111,6 ; -115,3 (dd ; ³J_{F-H} = 7,5 Hz, ²J_{F-F} = 229,5 Hz) ; -123,0 (d ; ²J_{F-F} = 229,5 Hz).

Masse (IC⁺) : 336 ([M+H]⁺).

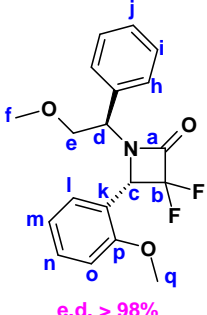
Rf : 0,54 dans cyclohexane/acétate d'éthyle : 7/3.

Microanalyse : théorique : C = 64,47%, H = 4,81%, N = 4,18%.

obtenue : C = 64,41%, H = 4,67%, N = 4,06%.

IR : 1785 (C=O) ; 1608 ; 1513 ; 1455 ; 1303 (CF₂) ; 1232 (él. C-O) ; 1201 ; 1120 (él. C-O) ; 701 (C-F).

$[\alpha]_D^{25} = +44,4^\circ \cdot \text{mL} \cdot \text{cg}^{-1} \cdot \text{dm}^{-1}$ ($c = 1,58$; CHCl₃).

223f	(S)-3,3-difluoro-1-((R)-2-methoxy-1-phenylethyl)-4-(2-methoxyphenyl)azetid-2-one
	
<p>C₁₉H₁₉F₂NO₃ M = 347,36 g.mol⁻¹ Solide blanc 60%</p>	

Formation de l'imine **222f** :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **166** en utilisant : le (R)-méthoxyphénylglycinol **214** (0,20 g ; 1,3 mmol) et le 2-méthoxybenzaldéhyde (0,18 g ; 1,3 mmol) dans 10 mL de dichlorométhane.

Formation du lactame :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **216b** en utilisant : le zinc (0,26 g ; 4 mmol ; 3 équ.), le bromodifluoroacétate d'éthyle (0,53 g ; 2,6 mmol ; 2 équ.) et du THF (6 mL). Le produit est purifié sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : gradient de 9/1 à 8/2) pour donner le produit **223f** sous forme d'un solide blanc.

RMN ¹H (CDCl₃) : 3,31 (s ; 3H ; H_d) ; 3,50 (dd ; ³J_{H-H} = 4,5 Hz, ²J_{H-H} = 10 Hz ; 1H ; H_e) ; 3,79 (s ; 3H ; H_q) ; 3,93 (dd ; ³J_{H-H} = ²J_{H-H} = 10 Hz ; 1H ; H_d) ; 4,72 (dd ; ³J_{H-H} = 4,5 Hz, ³J_{H-H} = 10 Hz ; 1H ; H_d) ; 5,38 (dd ; ³J_{H-F} = 2 Hz, ³J_{H-F} = 8,5 Hz ; 1H ; H_d) ; 6,86 (t ; ³J_{H-H} = 7,5 Hz ; 1H ; H_m) ; 6,88 (d ; ³J_{H-H} = 8,5 Hz ; 1H ; H_o) ; 7,10 (d ; ³J_{H-H} = 7,5 Hz ; 1H ; H_i) ; 7,25-7,45 (m ; 6H ; H_{h+i+j+n}).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 55,65 (C_q) ; 58,95 (C_d) ; 59,55 (C_d) ; 65,15 (dd ; ²J_{C-F} = 24 Hz, ²J_{C-F} = 27 Hz ; C_d) ; 72,6 (C_e) ; 110,7 (C_o) ; 120,05 (C_k) ; 120,2 (dd ; ¹J_{C-F} = 287,5 Hz, ¹J_{C-F} = 292 Hz ; C_b) ; 120,6 (C_m) ; 128,15 (C_h) ; 128,6 (C_i) ; 128,7 (C_j) ; 129,1 (C_j) ; 130,5 (C_n) ; 135,75 (C_g) ; 157,9 (C_p) ; 162,35 (t ; ²J_{C-F} = 30,5 Hz ; C_a).

RMN ¹⁹F (CDCl₃) : -115,9 (dd ; ³J_{F-H} = 8,5 Hz, ²J_{F-F} = 223,5 Hz) ; -122,2 (d ; ²J_{F-F} = 223,5 Hz).

Masse (IC⁺) : 348 ([M+H]⁺).

Masse (ESI⁺) : 348,02 ([M+H]⁺).

Rf : 0,55 dans cyclohexane/acétate d'éthyle : 7/3.

Microanalyse : théorique : C = 65,70%, H = 5,51%, N = 3,95%.

obtenue : C = 65,71%, H = 5,48%, N = 3,95%.

IR : 1783 (C=O) ; 1607 ; 1498 ; 1472 ; 1297 (él. C-O) ; 1251 (él. C-O) ; 1206 (él. C-O) ; 1113 (él. C-O) ; 1022 ; 762 ; 702 (C-F).

$[\alpha]_D^{25} = +85,3^\circ \cdot \text{mL} \cdot \text{cg}^{-1} \cdot \text{dm}^{-1}$ ($c = 0,80$; CHCl_3).

P_f = 116°C.

223g	(S)-3,3-difluoro-1-((R)-2-methoxy-1-phenylethyl)-4-(4-methoxyphenyl)azetidin-2-one
<p>$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NO}_3$ $M = 347,36 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ Huile incolore 42%</p>	
<p>95%, sous 2 diastéréomères e.d. = 96%</p>	

Formation de l'imine **222g** :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **166** en utilisant : le (R)-méthoxyphénylglycinol **214** (0,28 g ; 1,85 mmol) et le 4-méthoxybenzaldéhyde (0,25 g ; 1,85 mmol) dans 15 mL de dichlorométhane.

Formation du lactame :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **216b** en utilisant : le zinc (0,33 g ; 5 mmol ; 3 équ.), le bromodifluoroacétate d'éthyle (0,67 g ; 3,3 mmol ; 2 équ.) et du THF (6 mL).

Le produit est purifié sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : gradient de 9/1 à 8/2) pour donner le produit **223g** sous forme d'une huile incolore.

RMN ¹H (CDCl₃) : 3,29 (s ; 3H ; H_f) ; 3,44 (dd ; ³J_{H-H} = 5 Hz, ²J_{H-H} = 10 Hz ; 1H ; H_e) ; 3,75 (t ; ³J_{H-H} = ²J_{H-H} = 10 Hz ; 1H ; H_d) ; 3,80 (s ; 3H ; H_n) ; 4,72 (dd ; ³J_{H-F} = 2,5 Hz, ³J_{H-F} = 8 Hz ; 1H ; H_c) ; 4,87 (dd ; ³J_{H-H} = 5 Hz, ³J_{H-H} = 9,5 Hz ; 1H ; H_d) ; 6,87 (d ; ³J_{H-H} = 9 Hz ; 2H ; H_m) ; 7,15-7,25 (m ; 4H ; H_{h+i}) ; 7,30-7,35 (m ; 3H ; H_{i+j}).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 55,4 (C_o) ; 58,0 (C_d) ; 58,85 (C_f) ; 69,45 (dd ; ²J_{C-F} = 24 Hz, ²J_{C-F} = 26,5 Hz ; C_e) ; 72,15 (C_e) ; 114,2 (C_m) ; 120,1 (dd ; ¹J_{C-F} = 288,5 Hz, ¹J_{C-F} = 291,5 Hz ; C_b) ; 123,35 (C_k) ; 128,05 (C_h) ; 128,8 (C_i) ; 129,1 (C_i) ; 129,95 (C_i) ; 135,0 (C_g) ; 160,8 (C_n) ; 161,8 (t ; ²J_{C-F} = 30,5 Hz ; C_a).

RMN ^{19}F (CDCl_3) : -115,7 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 8,5$ Hz, $^2J_{\text{F-F}} = 224,5$ Hz) ; -122,2 (d ; $^2J_{\text{F-F}} = 224,5$ Hz).

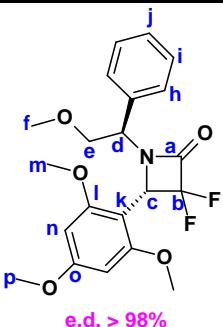
Masse (IC⁺) : 348 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Masse (ESI⁺) : 348,02 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Rf : 0,34 dans cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2.

IR : 1785 (C=O) ; 1614 ; 1517 ; 1455 ; 1305 (él. C-O) ; 1254 (él. C-O) ; 1202 (él. C-O) ; 1123 (él. C-O) ; 1032 (él. C-O) ; 840 ; 702 (C-F).

$[\alpha]_D^{25} = +59,0^\circ \cdot \text{mL} \cdot \text{cg}^{-1} \cdot \text{dm}^{-1}$ ($c = 1,34$; CHCl_3).

<u>223h</u>	(S)-3,3-difluoro-1-((R)-2-methoxy-1-phenylethyl)-4-(2,4,6-trimethoxyphenyl)azetid-2-one
	
$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{NO}_5$ $M = 407,42 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ Huile jaune clair 79%	

Formation de l'imine **222h** :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **166** en utilisant : le (R)-méthoxyphénylglycinol **214** (0,20 g ; 1,3 mmol) et le 2,4,6-triméthoxybenzaldéhyde (0,26 g ; 1,3 mmol) dans 15 mL de dichlorométhane.

Formation du lactame :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **216b** en utilisant : le zinc (0,26 g ; 4 mmol ; 3 équ.), le bromodifluoroacétate d'éthyle (0,53 g ; 3,3 mmol ; 2 équ.) et du THF (6 mL).

Le produit est purifié sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : gradient de 8/2 à 6/4) pour donner le produit **223h** sous forme d'une huile jaune clair.

RMN ^1H (CDCl_3) : 3,21 (s ; 3H ; H_f) ; 3,50 (dd ; $^3J_{\text{H-H}} = 6,5$ Hz, $^2J_{\text{H-H}} = 9,5$ Hz ; 1H ; H_d) ; 3,61 (s ; 6H ; H_m) ; 3,79 (s ; 3H ; H_p) ; 3,84 (dd ; $^3J_{\text{H-H}} = 7,5$ Hz, $^2J_{\text{H-H}} = 9,5$ Hz ; 1H ; H_e) ; 4,67 (t ; $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz ; 1H ; H_d) ; 5,45 (dd ; $^3J_{\text{H-F}} = 2$ Hz, $^3J_{\text{H-F}} = 9,5$ Hz ; 1H ; H_i) ; 6,03 (s ; 2H ; H_n) ; 7,15-7,25 (m ; 2H ; H_h) ; 7,25-7,30 (m ; 3H ; H_{i+j}).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 55,4 (C_o) ; 55,45 (C_p) ; 57,85 (C_d) ; 58,9 (C_f) ; 61,75 (dd ; $^2J_{\text{C-F}} = 24$ Hz, $^2J_{\text{C-F}} = 28,5$ Hz ; C_j) ; 72,1 (C_l) ; 90,45 (C_m) ; 99,35 (C_k) ; 121,1 (dd ; $^1J_{\text{C-F}} = 281$ Hz, $^1J_{\text{C-F}} = 297$ Hz ; C_b) ; 128,1 (C_i) ; 128,15 (C_h) ; 128,55 (C_l) ; 136,15 (C_g) ; 160,8 (C_l) ; 161,6 (t ; $^2J_{\text{C-F}} = 30,5$ Hz ; C_a) ; 162,55 (C_n).

RMN ^{19}F (CDCl_3) : -115,1 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 9,5$ Hz, $^2J_{\text{F-F}} = 219$ Hz) ; -119,5 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 2$ Hz, $^2J_{\text{F-F}} = 219$ Hz).

Masse (IC+) : 408 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Masse (ESI+) : 408,00 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

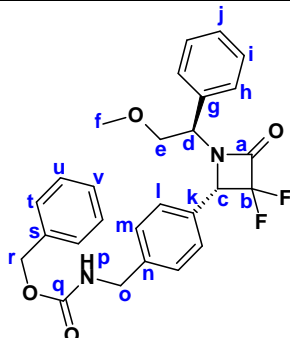
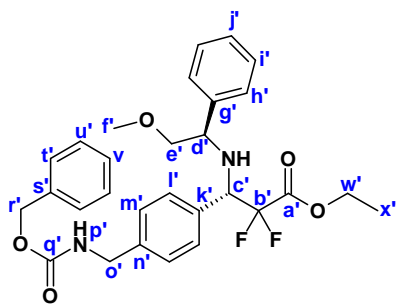
Rf : 0,42 dans cyclohexane/acétate d'éthyle : 7/3.

Microanalyse : théorique : C = 61,91%, H = 5,69%, N = 3,44%.

obtenue : C = 61,55%, H = 5,71%, N = 3,21%.

IR : 1778 (C=O) ; 1610 ; 1592 ; 1457 ; 1307 (él. C-O) ; 1230 (él. C-O) ; 1207 (él. C-O) ; 1157 (él. C-O) ; 1140 (él. C-O) ; 1071 ; 817 ; 702 (C-F).

$[\alpha]_D^{25} = -79,7^\circ \cdot \text{mL} \cdot \text{cg}^{-1} \cdot \text{dm}^{-1}$ ($c = 1,13$; CHCl_3).

<u>223i</u> et <u>224i</u>	Benzyl 4-((S)-3,3-difluoro-1-((R)-2-methoxy-1-phenylethyl)-4-oxoazetidin-2-yl)benzyl carbamate Benzyl 4-((S)-1-((R)-2-methoxy-1-phenylethylamino)-2-(ethoxy carbonyl)-2,2-difluoroethyl)benzyl carbamate
 <p style="text-align: center;">46%, e.d. > 98%</p>	 <p style="text-align: center;">54%, e.d. > 98%</p>
<p>$\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$ et $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$ $M = 480,52$ et $526,59 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ Huile incolore 77%</p>	

Formation de l'imine **222i** :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **166** en utilisant : le (R)-méthoxy-phénylglycinol **214** (0,15 g ; 1 mmol) et le (4-formyl-benzyl)-carbamic acid benzyl ester **271b** (0,27 g ; 1 mmol) dans 10 mL de dichlorométhane.

Formation du β -lactame et du β -aminoester :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **216b** en utilisant : le zinc (0,32 g ; 5 mmol ; 5 équ.), le bromodifluoroacétate d'éthyle (0,61 g ; 3 mmol ; 3 équ.) et du THF (6 mL).

Le produit est purifié sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : gradient de 9/1 à 6/4) pour donner les produits **223i** et **224i** sous forme d'une huile incolore.

Mélange du β -lactame et du β -aminoester :

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,30 (t ; $^3J_{\text{H-H}} = 7 \text{ Hz}$; 3H ; H_x) ; 3,22 (s ; 3H ; H_f) ; 3,25 (s ; 3H ; H_g) ; 3,3-3,5 (m ; 3H ; H_{c+e}) ; 3,71 (t ; $^3J_{\text{H-H}} = ^2J_{\text{H-H}} = 10 \text{ Hz}$; 1H ; H_d) ; 3,94 (dd ; $^3J_{\text{H-H}} = 4,5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 7,5 \text{ Hz}$; 1H ; H_d) ; 4,25-4,35 (m ; 5H ; $\text{H}_{o+o'+w}$) ; 4,40 (dd ; $^3J_{\text{H-F}} = 10 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-F}} = 17,5 \text{ Hz}$; 1H ; H_e) ; 4,71 (dd ; $^3J_{\text{H-F}} = 2 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-F}} = 8 \text{ Hz}$; 1H ; H_c) ; 4,80 (dd ; $^3J_{\text{H-H}} = 4,5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 9,5 \text{ Hz}$; 1H ; H_d) ; 5,0-5,15 (m ; 6H ; $\text{H}_{p+p'+r+r'}$) ; 7,1-7,4 (m ; 28H ; $\text{H}_{h+h'+i+i'+j+j'+l+l'+m+m'+n+n'+o+o'+v+v'}$).

RMN ^{19}F (CDCl_3) : β -lactame : -115,4 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 8,5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{F-F}} = 224 \text{ Hz}$) ; -121,8 (d ; $^2J_{\text{F-F}} = 224 \text{ Hz}$).

β -aminoester : -110,7 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 8,5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{F-F}} = 255 \text{ Hz}$) ; -116,9 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 17 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{F-F}} = 255 \text{ Hz}$).

Rf : 0,51 dans cyclohexane/acétate d'éthyle : 6/4.

IR : 3341 (él. N-H) ; 1774 (C=O) ; 1702 (C=O carbamate) ; 1519 ; 1455 ; 1410 ; 1306 (CF_2) ; 1259 (él. C-O de C-O- CH_3) ; 1203 (él. C-O carbamate) ; 1115 (él. C-O ester et C-O- CH_3) ; 756 ; 701 (C-F).

➤ β -lactame :

RMN ^1H (CDCl_3) : 3,28 (s ; 3H ; H_g) ; 3,44 (dd ; $^3J_{\text{H-H}} = 4,5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{H-H}} = 10 \text{ Hz}$; 1H ; H_d) ; 3,77 (t ; $^3J_{\text{H-H}} = ^2J_{\text{H-H}} = 10 \text{ Hz}$; 1H ; H_d) ; 4,39 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 7 \text{ Hz}$; 2H ; H_o) ; 4,77 (dd ; $^3J_{\text{H-F}} = 2 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-F}} = 8 \text{ Hz}$; 1H ; H_e) ; 4,86 (dd ; $^3J_{\text{H-H}} = 4,5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 10 \text{ Hz}$; 1H ; H_d) ; 5,12 (s ; 2H ; H_f) ; 5,15 (sl ; 1H ; H_p) ; 7,1-7,4 (m ; 14H ; $\text{H}_{h+i+j+l+m+n+o+v}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 44,75 (C_o) ; 58,3 (C_d) ; 58,85 (C_f) ; 67,15 (C_e) ; 69,65 (dd ; $^2J_{\text{C-F}} = 23,5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{C-F}} = 26,5 \text{ Hz}$; C_e) ; 72,2 (C_o) ; 119,95 (dd ; $^1J_{\text{C-F}} = 288,5 \text{ Hz}$, $^1J_{\text{C-F}} = 292,5 \text{ Hz}$; C_b) ; 127,8 ; 128,0 ; 128,3 ; 128,35 ; 128,7 ; 128,8 ; 128,9 ; 129,15 ; 130,85 (C_k) ; 134,9 (C_g) ; 136,4 (C_j) ; 140,35 (C_n) ; 156,6 (C_q) ; 161,8 (t ; $^2J_{\text{C-F}} = 30,5 \text{ Hz}$; C_a).

RMN ^{19}F (CDCl_3) : -115,4 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 8,5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{F-F}} = 224,5 \text{ Hz}$) ; -121,8 (d ; $^2J_{\text{F-F}} = 224,5 \text{ Hz}$).

Masse (IC+) : 481 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

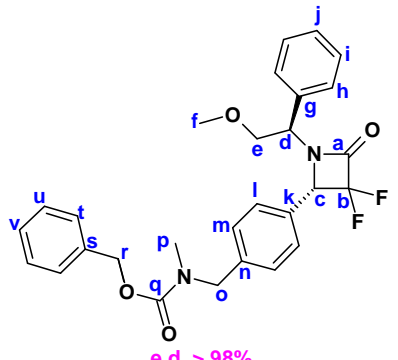
Masse (ESI+) : 481,00 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

HRMS (IC+) : calc $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$: 481,1939. Trouvé : 481,1924.

Rf : 0,42 dans cyclohexane/acétate d'éthyle : 7/3.

IR : 3337 (él. N-H) ; 1784 (C=O) ; 1703 (C=O carbamate) ; 1519 ; 1455 ; 1428 ; 1303 (CF_2) ; 1256 (él. C-O de C-O- CH_3) ; 1203 (él. C-O) ; 1112 (él. C-O ester et C-O- CH_3) ; 700 (C-F).

$[\alpha]_D^{25} = +38,3^\circ \cdot \text{mL} \cdot \text{cg}^{-1} \cdot \text{dm}^{-1}$ ($c = 1,31$; CHCl_3).

223j	Benzyl 4-((S)-3,3-difluoro-1-((R)-2-methoxy-1-phenylethyl)-4-oxoazetid-2-yl)benzyl methylcarbamate
<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p data-bbox="702 582 813 616">e.d. > 98%</p> </div> <div style="text-align: right;"> <p data-bbox="1101 324 1292 358">$C_{28}H_{28}F_2N_2O_4$</p> <p data-bbox="1077 369 1324 414">$M = 494,54 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$</p> <p data-bbox="1101 425 1300 470">Huile jaune pâle</p> <p data-bbox="1173 481 1236 526">67%</p> </div> </div>	

Formation de l'imine **222j** :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **166** en utilisant : le (R)-méthoxyphénylglycinol **214** (0,15 g ; 1 mmol) et le (4-formyl-benzyl)methyl-carbamic acid benzyl ester **271c** (0,28 g ; 1 mmol) dans 10 mL de dichlorométhane.

Formation du β -lactame et du β -aminoester :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **216b** en utilisant : le zinc (0,32 g ; 5 mmol ; 5 équ.), le bromodifluoroacétate d'éthyle (0,61 g ; 3 mmol ; 3 équ.) et du THF (6 mL). Le produit est purifié sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : gradient de 9/1 à 7/3) pour donner le produit **223j** sous forme d'une huile jaune pâle.

RMN ^1H (CDCl_3) (2 rotamères) : 2,86 et 2,90 (2 s ; 1H ; H_p) ; 3,27 (s ; 3H ; H_d) ; 3,45 (dd ; $^3J_{\text{H-H}} = 5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{H-H}} = 10 \text{ Hz}$; 1H ; H_e) ; 3,77 (t ; $^3J_{\text{H-H}} = ^2J_{\text{H-H}} = 10 \text{ Hz}$; 1H ; H_c) ; 4,50 (s ; 2H ; H_o) ; 4,78 (dd ; $^3J_{\text{H-F}} = 2 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-F}} = 8 \text{ Hz}$; 1H ; H_c) ; 4,8-4,9 (m ; 1H ; H_d) ; 5,17 (s ; 2H ; H_r) ; 7,1-7,4 (m ; 14H ; $H_{h+i+j+l+m+t+u+v}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) (2 rotamères) : 34,0 et 34,8 (C_p) ; 52,15 et 52,4 (C_o) ; 58,4 (C_d) ; 58,85 (C_f) ; 67,55 (C_r) ; 69,75 (t ; $^2J_{\text{C-F}} = 23,5 \text{ Hz}$; C_e) ; 72,2 (C_e) ; 120,0 (t ; $^1J_{\text{C-F}} = 293 \text{ Hz}$; C_b) ; 127,65 ; 128,0 ; 128,2 ; 128,65 ; 128,8 ; 128,9 ; 129,15 ; 130,2 (C_k) ; 130,8 (C_g) ; 136,8 (C_s) ; 139,35 (C_n) ; 156,4 et 156,9 (C_q) ; 161,8 (t ; $^2J_{\text{C-F}} = 30,5 \text{ Hz}$; C_a).

RMN ^{19}F (CDCl_3) : -115,4 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 8,5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{F-F}} = 224,5 \text{ Hz}$) ; -121,7 (d ; $^2J_{\text{F-F}} = 224,5 \text{ Hz}$).

Masse (IC+) : 495 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Masse (ESI+) : 495,13 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

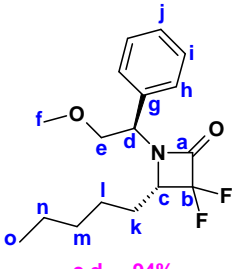
Rf : 0,40 dans cyclohexane/acétate d'éthyle : 7/3.

Microanalyse : théorique : C = 68,00%, H = 5,71%, N = 5,66%.

obtenue : C = 67,83%, H = 5,75%, N = 5,66%.

IR : 3257 ; 1784 (C=O) ; 1682 ; 1455 ; 1405 ; 1367 ; 1305 (CF₂) ; 1203 (él. C-O) ; 1142 (él. C-O ester et C-O-CH₃) ; 755 ; 700 (C-F).

$[\alpha]_D^{25} = +32,2^\circ \cdot \text{mL} \cdot \text{cg}^{-1} \cdot \text{dm}^{-1}$ ($c = 2,15$; CHCl₃).

223k	(S)-3,3-difluoro-1-((R)-2-methoxy-1-phenylethyl)-4-pentylazetid-2-one
	
C ₁₇ H ₂₃ F ₂ NO ₂ M = 311,38 g.mol ⁻¹ Huile jaune pâle 52%	
e.d. = 94%	

Formation de l'imine **222k** :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **166** en utilisant : le (R)-méthoxy-phénylglycol **214** (0,76 g ; 5 mmol) et l'hexanal (0,50 g ; 5 mmol) dans 15 mL de dichlorométhane.

Formation du β-lactame et du β-aminoester :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **216b** en utilisant : le zinc (0,98 g ; 15 mmol ; 3 équ.), le bromodifluoroacétate d'éthyle (2,03 g ; 10 mmol ; 2 équ.) et du THF (12 mL). Le produit est purifié sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : gradient de 9/1 à 7/3) pour donner le produit **223k** sous forme d'une huile jaune pâle.

RMN ¹H (CDCl₃) : 0,82 (t ; ³J_{H-H} = 7 Hz ; 3H ; H_o) ; 1,00-1,35 (m ; 6H ; H_{l+m+n}) ; 1,4-1,6 (m ; 2H ; H_k) ; 3,39 (s ; 3H ; H_f) ; 3,65 (dd ; ³J_{H-H} = 5 Hz, ²J_{H-H} = 9,5 Hz ; 1H ; H_e) ; 3,75-3,85 (m ; 1H ; H_d) ; 4,09 (t ; ³J_{H-H} = ²J_{H-H} = 9,5 Hz ; 1H ; H_c) ; 4,63 (dd ; ³J_{H-H} = 5,5 Hz, ³J_{H-H} = 9,5 Hz ; 1H ; H_a) ; 7,25-7,35 (m ; 5H ; H_{h+i+j}).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 13,9 (C_o) ; 22,35 (C_n) ; 25,0 (C_l) ; 28,45 (C_k) ; 31,5 (C_m) ; 58,4 (C_d) ; 59,05 (C_f) ; 67,4 (dd ; ²J_{C-F} = 23,5 Hz, ²J_{C-F} = 24,5 Hz ; C_e) ; 72,85 (C_c) ; 120,55 (dd ; ¹J_{C-F} = 284,5 Hz, ¹J_{C-F} = 288,5 Hz ; C_b) ; 127,5 (C_h) ; 128,6 (C_i) ; 129,1 (C_j) ; 136,2 (C_g) ; 160,9 (t ; ²J_{C-F} = 30,5 Hz ; C_a).

RMN ¹⁹F (CDCl₃) : β-lactame majoritaire : -116,0 (dd ; ³J_{F-H} = 8,5 Hz, ²J_{F-F} = 229 Hz) ; -127,5 (d ; ²J_{F-F} = 230 Hz). β-lactame minoritaire : -115,6 (dd ; ³J_{F-H} = 8,5 Hz, ²J_{F-F} = 222,5 Hz) ; -127,6 (d ; ²J_{F-F} = 230 Hz).

Masse (IC⁺) : 312 ([M+H]⁺).

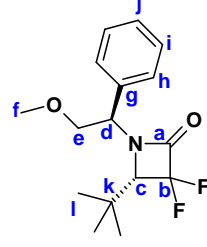
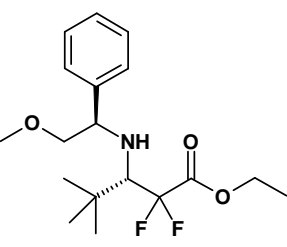
Rf : 0,68 dans cyclohexane/acétate d'éthyle : 7/3.

Microanalyse : théorique : C = 65,58%, H = 7,45%, N = 4,50%.

obtenue : C = 65,71%, H = 7,37%, N = 4,32%.

IR : 1782 (C=O) ; 1682 ; 1456 ; 1380 ; 1353 ; 1314 (CF₂) ; 1202 (él. C-O) ; 1166 (él. C-O) ; 1068 ; 701 (C-F).

$[\alpha]_D^{25} = +50,7^\circ \cdot \text{mL} \cdot \text{cg}^{-1} \cdot \text{dm}^{-1}$ ($c = 1,22$; CHCl₃).

<u>2231</u> et <u>2241</u>	(S)-4-tert-butyl-3,3-difluoro-1-((R)-2-methoxy-1-phenylethyl)azetidin-2-one (S)-ethyl 3-((R)-2-methoxy-1-phenylethylamino)-2,2-difluoro-4,4-dimethylpentanoate	
 <p data-bbox="375 772 534 795">78%, e.d. > 98%</p>	 <p data-bbox="718 772 877 795">22%, e.d. > 98%</p>	<p data-bbox="1013 548 1396 593">C₁₆H₂₁F₂NO₂ et C₁₈H₂₇F₂NO₃</p> <p data-bbox="1013 593 1396 638">M = 297,35 et 343,42 g.mol⁻¹</p> <p data-bbox="1093 649 1316 694">Solide jaune pâle</p> <p data-bbox="1173 705 1236 750">33%</p>

Formation de l'imine **2221** :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **166** en utilisant : le (R)-méthoxy-phénylglycinol **214** (0,61 g ; 4 mmol) et le triméthylacétaldéhyde (0,34 g ; 4 mmol) dans 15 mL de dichlorométhane.

Formation du β-lactame et du β-aminoester :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **216b** en utilisant : le zinc (0,78 g ; 12 mmol ; 3 éq.), le bromodifluoroacétate d'éthyle (1,62 g ; 8 mmol ; 2 éq.) et du THF (12 mL). Le produit est purifié sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : gradient de 95/5 à 90/10) pour donner les produits **2231** et **2241** sous forme d'une huile jaune pâle qui cristallise.

RMN ¹H (CDCl₃) : 0,86 (s ; 9H ; H_i) ; 3,37 (s ; 3H ; H_f) ; 3,52 (ddd ; J = 1,5 Hz, ³J_{H-H} = 4 Hz, ²J_{H-H} = 9,5 Hz ; 1H ; H_d) ; 3,76 (dd ; ³J_{H-F} = 2,5 Hz, ³J_{H-F} = 11,5 Hz ; H_c) ; 4,26 (t ; ³J_{H-H} = ²J_{H-H} = 10 Hz ; 1H ; H_e) ; 4,37 (dd ; ³J_{H-H} = 4 Hz, ³J_{H-H} = 11 Hz ; 1H ; H_d) ; 7,25-7,45 (m ; 5H ; H_{h+i+j}).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 26,05 (C_i) ; 59,05 (C_f) ; 63,7 (C_d) ; 73,05 (C_e) ; 77,4 (C_k) ; 77,9 (dd ; ²J_{C-F} = 21,5 Hz, ²J_{C-F} = 24 Hz ; C_g) ; 120,6 (dd ; ¹J_{C-F} = 280 Hz, ¹J_{C-F} = 292,5 Hz ; C_b) ; 127,9 (C_h) ; 128,4 (C_j) ; 129,1 (C_i) ; 137,0 (C_g) ; 162,55 (t ; ²J_{C-F} = 30 Hz ; C_a).

RMN ¹⁹F (CDCl₃) : β-lactame : -112,45 (dd ; ³J_{F-H} = 12 Hz, ²J_{F-F} = 236 Hz) ; -122,35 (d ; ²J_{F-F} = 236 Hz).

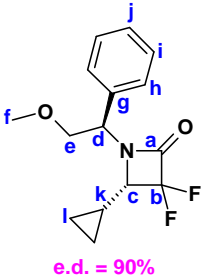
β-aminoester : -103,7 (dd ; ³J_{F-H} = 11 Hz, ²J_{F-F} = 263,5 Hz) ; -107,6 (dd ; ³J_{F-H} = 16 Hz, ²J_{F-F} = 263,5 Hz).

Masse (IC+) : 344 ([M⁺H]⁺) ; 298 ([M+H]⁺).

IR : 1783 (C=O) ; 1456 ; 1403 ; 1350 ; 1304 (CF₂) ; 1212 (él. C-O) ; 1122 (él. C-O) ; 1081 ; 702 (C-F).

$[\alpha]_D^{25} = +107,3^\circ \cdot \text{mL} \cdot \text{cg}^{-1} \cdot \text{dm}^{-1}$ ($c = 1,82$; CHCl₃).

P_f = 86°C.

223m	(S)-4-cyclopropyl-3,3-difluoro-1-((R)-2-methoxy-1-phenylethyl)azetidin-2-one
	
$C_{15}H_{17}F_2NO_2$ $M = 281,31 \text{ g.mol}^{-1}$ Huile jaune 53%	
e.d. = 90%	

Formation de l'imine **222m** :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **166** en utilisant : le (R)-méthoxyphénylglycinol **214** (0,61 g ; 4 mmol) et le cyclopropane carboxaldéhyde (0,30 g ; 4 mmol) dans 15 mL de dichlorométhane.

Formation du β -lactame :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **216b** en utilisant : le zinc (0,78 g ; 12 mmol ; 3 éq.), le bromodifluoroacétate d'éthyle (1,62 g ; 8 mmol ; 2 éq.) et du THF (12 mL). Le produit est purifié sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : gradient de 95/5 à 90/10) pour donner le produit **223m** sous forme d'une huile jaune.

RMN ^1H (CDCl_3) : 0,10-0,19 (m ; 1H ; H_i) ; 0,19-0,29 (m ; 1H ; H_j) ; 0,46-0,57 (m ; 1H ; H_l) ; 0,58-0,67 (m ; 1H ; H_p) ; 3,01 (ddd ; $^3J_{\text{H-F}} = 2,5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-F}} = 7,5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 9,5 \text{ Hz}$; 1H ; H_d) ; 3,40 (s ; 3H ; H_e) ; 3,75 (dd ; $^3J_{\text{H-H}} = 5,5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{H-H}} = 10 \text{ Hz}$; 1H ; H_c) ; 4,15 (t ; $^3J_{\text{H-H}} = ^2J_{\text{H-H}} = 9,5 \text{ Hz}$; 1H ; H_g) ; 4,82 (dd ; $^3J_{\text{H-H}} = 5,5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 9,5 \text{ Hz}$; 1H ; H_d) ; 7,3-7,4 (m ; 5H ; $H_{\text{h+i+j}}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 2,2 (C_f) ; 3,7 (C_l) ; 8,5 (C_k) ; 57,9 (C_d) ; 59,1 (C_e) ; 72,1 (dd ; $^2J_{\text{C-F}} = 21,5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{C-F}} = 24 \text{ Hz}$; C_g) ; 72,45 (C_e) ; 120,35 (t ; $^1J_{\text{C-F}} = 287,5 \text{ Hz}$; C_b) ; 127,6 (C_h) ; 128,6 (C_j) ; 129,1 (C_i) ; 136,15 (C_g) ; 160,95 (t ; $^2J_{\text{C-F}} = 31 \text{ Hz}$; C_a).

RMN ^{19}F (CDCl_3) : *β -lactame majoritaire* : -117,1 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 7,5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{F-F}} = 230 \text{ Hz}$) ; -124,95 (d ; $^2J_{\text{F-F}} = 230 \text{ Hz}$). *β -lactame minoritaire* : -117,05 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 7,5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{F-F}} = 230 \text{ Hz}$) ; -125,3 (d ; $^2J_{\text{F-F}} = 231 \text{ Hz}$).

Masse (IC⁺) : 282 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

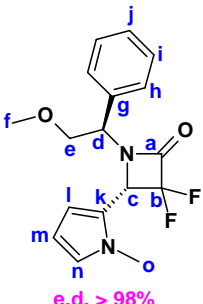
Rf : 0,29 dans cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2.

Microanalyse : théorique : C = 64,05%, H = 6,09%, N = 4,98%.

obtenue : C = 64,13%, H = 5,97%, N = 4,91%.

IR : 1782 (C=O) ; 1496 ; 1456 ; 1405 ; 1354 ; 1317 (CF₂) ; 1289 ; 1202 (él. C-O) ; 1151 ; 1125 (él. C-O) ; 1078 ; 970 ; 701 (C-F).

$[\alpha]_D^{25} = -10,9^\circ \cdot \text{mL} \cdot \text{cg}^{-1} \cdot \text{dm}^{-1}$ ($c = 1,0$; CHCl_3).

223p	(S)-3,3-Difluoro-1-((R)-2-methoxy-1-phenyl-ethyl)-4-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-azetid-2-one
	
$C_{17}H_{18}F_2N_2O_2$ $M = 320,34 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Huile jaune 3%	

Formation de l'imine **222p** :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **166** en utilisant : le (R)-méthoxy-phénylglycinol **214** (0,61 g ; 4 mmol) et le N-méthylpyrrole-2-carboxaldéhyde (0,44 g ; 4 mmol) dans 15 mL de dichlorométhane.

Formation du β -lactame :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **216b** en utilisant : le zinc (0,78 g ; 12 mmol ; 3 éq.), le bromodifluoroacétate d'éthyle (1,62 g ; 8 mmol ; 2 éq.) et du THF (12 mL). Le produit est purifié sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : gradient de 95/5 à 80/20) pour donner le produit **223p** sous forme d'une huile jaune.

RMN ^1H (CDCl_3) : 3,35 (s ; 3H ; H_d) ; 3,41 (s ; 3H ; H_o) ; 3,56 (dd ; $^3J_{\text{H-H}} = 5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{H-H}} = 9,5 \text{ Hz}$; 1H ; H_e) ; 3,92 (t ; $^3J_{\text{H-H}} = ^2J_{\text{H-H}} = 9,5 \text{ Hz}$; 1H ; H_e) ; 4,84 (dd ; $^3J_{\text{H-H}} = 5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 9,5 \text{ Hz}$; 1H ; H_d) ; 4,90 (dd ; $^3J_{\text{H-F}} = 2,5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-F}} = 7,5 \text{ Hz}$; 1H ; H_e) ; 6,05-6,15 (m ; 2H ; H_{l+m}) ; 6,64 (t ; $^4J_{\text{H-H}} = ^3J_{\text{H-H}} = 2 \text{ Hz}$; 1H ; H_n) ; 7,25-7,30 (m ; 2H ; H_i) ; 7,35-7,40 (m ; 3H ; H_{h+j}).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 34,45 (C_o) ; 58,55 (C_d) ; 59,3 (C_e) ; 63,4 (dd ; $^2J_{\text{C-F}} = 24 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{C-F}} = 27,5 \text{ Hz}$; C_e) ; 72,1 (C_e) ; 108,25 (C_m) ; 112,05 (C_l) ; 120,0 (t ; $^1J_{\text{C-F}} = 290 \text{ Hz}$; C_b) ; 122,65 (C_k) ; 125,45 (C_n) ; 128,35 (C_h) ; 129,1 (C_j) ; 129,4 (C_i) ; 135,4 (C_g) ; 161 (t ; $^2J_{\text{C-F}} = 31 \text{ Hz}$; C_d).

RMN ^{19}F (CDCl_3) : -115,3 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 7,5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{F-F}} = 223 \text{ Hz}$) ; -120,8 (d ; $^2J_{\text{F-F}} = 223 \text{ Hz}$).

Masse (IC+) : 321 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

III) Synthèse des β -lactames et des β -aminoesters difluorés

A- Accès aux dérivés isonicotiniques : 228 et 229

<u>227</u>	3-Dibenzylamino-2,2-difluoro-3-pyridin-4-yl-propionic acid ethyl ester
$C_{24}H_{24}F_2N_2O_2$ $M = 410,47 \text{ g.mol}^{-1}$ Huile jaune qui cristallise 82%	

Référence : Katritzky, A. R.; Nichols, D. A.; Qi, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7063.

Formation du sel d'iminium 226 :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour 206a en utilisant : la dibenzylamine (8,37 g ; 42,4 mmol), le benzotriazole (5,06 g ; 42,5 mmol) et le 4-pyridinecarboxaldéhyde (5 g ; 46,7 mmol) dans 5 mL d'éthanol. L'iminium 226 formé (huile orangée) est obtenu avec un rendement de 87% et utilisé tel quel dans la suite de la réaction.

Formation du β -aminoester :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour 206a en utilisant : le sel d'iminium 226 (9 g ; 22,2 mmol ; 1 éq.), le zinc activé (3 g ; 45,9 mmol ; 2 éq.), TMSCl (3,5 mL ; 27,4 mmol ; 1,2 éq.), le bromodifluoroacétate d'éthyle (6,75 g ; 33,3 mmol ; 1,5 éq.) dans 55 mL de THF. Le produit est purifié sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : gradient de 95/5 à 70/30) pour donner le produit 227 sous forme d'une huile jaune qui cristallise.

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,18 (t ; $^3J_{\text{H-H}} = 7 \text{ Hz}$; 3H ; H_a) ; 3,10 (d ; $^2J_{\text{H-H}} = 13,5 \text{ Hz}$; 2H ; H_b) ; 4,04 (d ; $^2J_{\text{H-H}} = 13,5 \text{ Hz}$; 2H ; H_b) ; 4,30-4,45 (m ; 2H ; H_{b+c}) ; 7,20-7,35 (m ; 12H ; $H_{h+i+j+l}$) ; 8,69 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 6 \text{ Hz}$; 2H ; H_m).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 13,6 (C_a) ; 54,9 (C_b) ; 62,7 (dd ; $^2J_{\text{C-F}} = 19,5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{C-F}} = 28,5 \text{ Hz}$; C_c) ; 63,05 (C_b) ; 116,6 (dd ; $^1J_{\text{C-F}} = 255 \text{ Hz}$, $^1J_{\text{C-F}} = 261 \text{ Hz}$; C_d) ; 125,7 (C_l) ; 127,5 (C_j) ; 128,4 (C_h) ; 129,1 (C_i) ; 138,0 (C_g) ; 139,5 (C_k) ; 149,6 (C_m) ; 163,3 (dd ; $^2J_{\text{C-F}} = 29,5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{C-F}} = 34 \text{ Hz}$; C_c).

RMN ^{19}F (CDCl_3) : -102,1 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 7,5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{F-F}} = 259 \text{ Hz}$) ; -113,7 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 24,5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{F-F}} = 259 \text{ Hz}$).

Rf : 0,30 dans cyclohexane/acétate d'éthyle : 7/3.

Microanalyse : théorique : C = 70,23%, H = 5,89%, N = 6,82%.

obtenue : C = 69,91%, H = 6,02%, N = 6,46%.

IR : 1770 (C=O ester) ; 1293 (CF₂) ; 1204 (él. C-O de C-C(=O)O) ; 1066 (él. C-O de C-O-C) ; 700 (C-F).

P_f = 93°C.

<u>228</u>	3-Amino-2,2-difluoro-3-pyridin-4-yl-propionic acid ethyl ester
C ₁₀ H ₁₂ F ₂ N ₂ O ₂ · HCl M = 266,68 g.mol ⁻¹ Solide blanc hygroscopique 75%	

Dans un ballon, le β-aminoester **227** (7,45 g ; 18,1 mmol) est solubilisé dans 45 mL d'éthanol. Ajouter 15 mL d'une solution d'acide chlorhydrique 5-6 N dans l'*iso*-propanol et Pd/C 10% (1 g). Agiter la suspension 3 jours à 40°C sous 1 bar d'hydrogène. Filtrer sur Celite, rincer avec 50 mL d'éthanol et concentrer à sec.

RMN ¹H (DMSO-d⁶) : 1,18 (t ; ³J_{H-H} = 7 Hz ; 3H ; H_a) ; 4,28 (q ; ³J_{H-H} = 7 Hz ; 2H ; H_b) ; 4,3-5,3 (sl ; 3H ; H_d) ; 5,59 (dd ; ³J_{H-F} = 11,5 Hz, ³J_{H-F} = 15 Hz ; 1H ; H_e) ; 7,97 (d ; ³J_{H-H} = 6 Hz ; 2H ; H_h) ; 8,91 (d ; ³J_{H-F} = 6 Hz ; 2H ; H_i).

RMN ¹³C (DMSO-d⁶) : 13,6 (C_a) ; 54,3 (t ; ²J_{C-F} = 24,5 Hz ; C_e) ; 64,6 (C_b) ; 112,5 (t ; ¹J_{C-F} = 258 Hz ; C_d) ; 126,0 (C_h) ; 143,3 (C_g) ; 146,6 (C_i) ; 160,5 (t ; ²J_{C-F} = 30,5 Hz ; C_e).

RMN ¹⁹F (DMSO-d⁶) : -109,5 (dd ; ³J_{F-H} = 11 Hz, ²J_{F-F} = 259 Hz) ; -112,5 (dd ; ³J_{F-H} = 15 Hz, ²J_{F-F} = 259 Hz).

R_f : 0,70 dans dichlorométhane/méthanol/NH₄OH : 90/10/1.

Microanalyse : théorique : C = 67,32%, H = 4,98%, N = 4,62%.

obtenue : C = 66,95%, H = 5,02%, N = 4,54%.

IR : 3399 (NH₃⁺) ; 2790 (NH⁺ pyridinium) ; 1778 (C=O ester) ; 1640-1616-1529 (δ NH⁺) ; 1318 (CF₂) ; 1223 (él. C-O de C-C(=O)O) ; 1071 (él. C-O de C-O-C).

P_f = 190°C (déc.).

<u>229</u>	3,3-Difluoro-4-pyridin-4-yl-azetidin-2-one
C ₈ H ₆ F ₂ N ₂ O M = 184,15 g.mol ⁻¹ Solide beige clair 62%	

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **168a** en utilisant : le β -lactame **216h** (1,2 g ; 3,95 mmol), le CAN (6,5 g ; 11,85 mmol ; 3 éq.) dans 55 mL d'un mélange acétonitrile/eau (9/1). Le produit est purifié sur gel de silice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$: gradient 95/5/0,5 à 80/20/2) pour donner le produit **229** sous forme d'une glue brune qui cristallise.

RMN ^1H (CDCl_3) : 5,69 (dd ; $^3J_{\text{H-F}} = 1,5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-F}} = 7 \text{ Hz}$; 1H ; H_c) ; 8,01 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 6,5 \text{ Hz}$; 2H ; H_d) ; 8,98 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 6,5 \text{ Hz}$; 2H ; H_g) ; 10,32 (t ; $^4J_{\text{H-F}} = 12,5 \text{ Hz}$; 1H ; H_d).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 62,5 (dd ; $^2J_{\text{C-F}} = 22,5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{C-F}} = 26 \text{ Hz}$; C_c) ; 121,8 (t ; $^1J_{\text{C-F}} = 294,5 \text{ Hz}$; C_b) ; 124,9 (C_d) ; 144,3 (C_g) ; 151,0 (C_e) ; 160,3 (t ; $^2J_{\text{C-F}} = 29,5 \text{ Hz}$; C_a).

RMN ^{19}F (CDCl_3) : -112,7 (ddd ; $^3J_{\text{F-H}} = 7 \text{ Hz}$, $^4J_{\text{F-H}} = 13,5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{F-F}} = 219,5 \text{ Hz}$) ; -118,7 (dd ; $^4J_{\text{F-H}} = 11,5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{F-F}} = 219,5 \text{ Hz}$).

Masse (IC^+) : 185 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) ; 173 ; 159 ; 145 ; 93.

Rf : 0,44 dans $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 90/10/1.

IR : 3079 (él. N-H) ; 1813 (C=O) ; 1384 (CF_2) ; 718 (C-F).

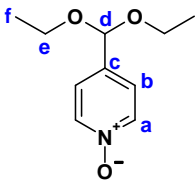
P_f = 160°C (déc).

<u>230</u>	4-Diethoxymethyl-pyridine
$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ $M = 181,24 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Huile incolore	

Dans un ballon muni d'un appareil de Dean-Stark, solubiliser le 4-pyridinecarboxaldéhyde (10 g ; 93,3 mmol) et APTS (200 mg) dans un mélange de 75 mL d'éthanol et 75 mL de toluène. Porter au reflux pendant 2 jours. Concentrer la solution et laver par 100 mL d'eau. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée. L'acétal **230** est obtenu sous forme d'une huile incolore et utilisé tel quel dans la suite de la réaction.

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,19 (2 t se recouvrant ; $^3J_{\text{H-H}} = 7 \text{ Hz}$; 6H ; H_d) ; 3,51 (2 q se recouvrant ; $^3J_{\text{H-H}} = 7 \text{ Hz}$; 4H ; H_c) ; 5,45 (s ; 1H ; H_d) ; 7,35 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 5 \text{ Hz}$; 2H ; H_b) ; 8,56 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 5 \text{ Hz}$; 2H ; H_a).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 15,0 (C_c) ; 61,2 (C_e) ; 99,6 (C_d) ; 121,6 (C_b) ; 147,5 (C_c) ; 149,8 (C_a).

<u>231</u>	4-Diethoxymethyl-pyridine 1-oxide
	$C_{10}H_{15}NO_3$ $M = 197,24 \text{ g.mol}^{-1}$ Solide jaune clair 29% (sur 2 étapes)

Dans un ballon, dissoudre l'acétal **230** (5 g ; 27,6 mmol ; 1 éq.) dans 125 mL de dichlorométhane. A la solution refroidit à 4°C, sous agitation, ajouter le mCPBA (5,24 g ; 30,35 mmol ; 1,1 éq.) par portions. Agiter le milieu réactionnel à 4°C pendant 30 minutes puis à température ambiante pendant 6 heures. Ajouter 150 mL de dichlorométhane et laver la phase organique par 3 fois 100 mL d'une solution de NaHCO₃ à 5%. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée. Le produit est purifié sur gel de silice (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH : gradient 99/1/0,1 à 95/5/0,5) pour donner le produit **231** sous forme d'un solide jaune clair.

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,22 (t ; ³J_{H-H} = 7Hz ; 6H ; H_f) ; 3,52 (2 q superposés ; 4H ; H_e) ; 5,46 (s ; 1H ; H_d) ; 7,37 (d ; ³J_{H-H} = 5 Hz ; 2H ; H_b) ; 8,19 (d ; ³J_{H-H} = 5 Hz ; 2H ; H_a).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 14,7 (C_f) ; 60,7 (C_e) ; 98,2 (C_d) ; 123,9 (C_b) ; 137,9 (C_c) ; 138,5 (C_a).

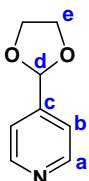
Rf : 0,55 dans CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH : 95/5/0,5.

Microanalyse : théorique : C = 60,90%, H = 7,67%, N = 7,10%.

obtenue : C = 60,48%, H = 7,42%, N = 7,46%.

IR : 2977 (él. C-H de CH₂/CH₃) ; 2885 (él. C-H de O-CH₂) ; 1168 (él. C-O de O-CH-O) ; 1057 (él. C-O de O-CH₂-CH₃).

P_f = 61°C.

<u>234</u>	4-[1,3]Dioxolan-2-yl-pyridine
	$C_8H_9NO_2$ $M = 151,17 \text{ g.mol}^{-1}$ Huile jaune 59%

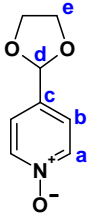
Dans un ballon muni d'un appareil de Dean-Stark, solubiliser le 4-pyridinecarboxaldéhyde (10 g ; 93,3 mmol), l'éthylène glycol (14 g ; 226 mmol ; 2 éq.) et l'APTS (1 g) dans 200 mL de toluène. Porter au reflux pendant 6 heures. Concentrer la solution et reprendre le résidu par 200 mL de dichlorométhane. Laver par 100 mL d'eau. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et

concentrée. Le produit est purifié sur gel de silice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$: gradient 99/1/0,1 à 93/7/0,7) pour donner le produit **234** sous forme d'une huile jaune.

RMN ^1H (CDCl_3) : 4,00-4,10 (m ; 4H ; H_c) ; 5,80 (s ; 1H ; H_d) ; 7,36 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 6 \text{ Hz}$; 2H ; H_b) ; 8,60 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 6 \text{ Hz}$; 2H ; H_a).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 65,3 (C_c) ; 101,9 (C_d) ; 121,0 (C_b) ; 146,6 (C_c) ; 149,9 (C_a).

Rf : 0,37 dans $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 95/5/0,5.

<u>235</u>	4-[1,3]Dioxolan-2-yl-pyridine 1-oxide
	
	$\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_3$ $M = 167,17 \text{ g.mol}^{-1}$ Huile orangée 85%

Dans un ballon, dissoudre l'acétal **234** (4,66 g ; 30,8 mmol ; 1 équ.) dans 100 mL de dichlorométhane. A la solution refroidit à 0°C , sous agitation ajouter le mCPBA (8,4 g ; 34 mmol ; 1,1 équ.) par portions. Agiter le milieu réaction à 4°C pendant 30 minutes puis à température ambiante pendant 6 heures. Ajouter 150 mL de dichlorométhane et laver la phase organique par 3 fois 100 mL d'une solution de NaHCO_3 à 5%. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée. Le produit est purifié sur gel de silice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$: gradient 97/3/0,3 à 85/15/1,5) pour donner le produit **235** sous forme d'une huile orangée.

RMN ^1H (CDCl_3) : 4,00-4,10 (m ; 4H ; H_c) ; 5,76 (s ; 1H ; H_d) ; 7,35 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 7 \text{ Hz}$; 2H ; H_b) ; 8,17 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 7 \text{ Hz}$; 2H ; H_a).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 65,8 (C_c) ; 101,4 (C_d) ; 124,3 (C_b) ; 139,5 (C_a).

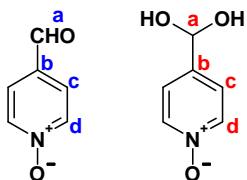
Rf : 0,48 dans $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 90/10/1.

Microanalyse : théorique : C = 57,48%, H = 5,43%, N = 8,38%.

obtenue : C = 56,95%, H = 5,32%, N = 8,59%.

IR : 1622 ; 1486 ; 1392 ; 1227 ; 1172 ; 1092 ; 942 (él. C-O de C-O-C).

P_f = 121°C .

<u>232</u> et <u>233</u>	1-Oxy-pyridine-4-carbaldehyde et (1-Oxy-pyridin-4-yl)-methanediol
	$C_6H_5NO_2$ et $C_6H_7NO_3$ $M = 123,11$ et $141,13 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Solide jaune clair 72%

Dans un ballon, dissoudre l'acétal 235 (19,6 g ; 117 mmol) et l'APTS (5,6 g ; 29,4 mmol ; 0,25 éq.) dans un mélange de 100 mL d'eau et 200 mL d'acétone. Agiter 3 jours au reflux. Concentrer à sec. Le produit est purifié sur gel de silice ($CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$: gradient 98/2/0,2 à 92/8/0,8) pour donner le produit 232 sous forme d'un solide jaune clair.

RMN 1H ($CDCl_3$) : 7,73 (d ; $^3J_{H-H} = 7 \text{ Hz}$; 2H ; H_d) ; 8,26 (d ; $^3J_{H-H} = 7 \text{ Hz}$; 2H ; H_d) ; 9,93 (s ; 1H ; H_a).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 123,9 (C_c) ; 131,1 (C_b) ; 140,2 (C_d) ; 187,3 (C_a).

Microanalyse : théorique : C = 58,54%, H = 4,09%, N = 11,38%.

obtenue : C = 57,87%, H = 3,86%, N = 11,27%.

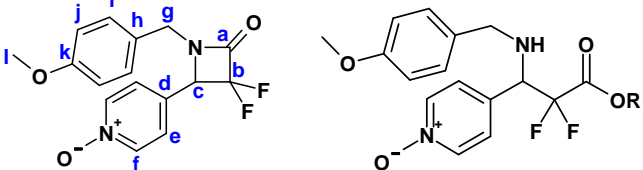
IR : 2863 (él. C-H aldéhyde) ; 1689 (C=O) ; 1607 ; 1552 ; 1449 ; 1396 (δ C-H aldéhyde) ; 1265 ; 1225 ; 1160 ; 1028 ; 868.

$P_f = 151^\circ C$.

Hydrate 233 :

RMN 1H ($MeOD-d^4$) : 5,55 (s ; 1H ; H_a) ; 7,63 (d ; $^3J_{H-H} = 6,5 \text{ Hz}$; 2H ; H_d) ; 8,32 (d ; $^3J_{H-H} = 6,5 \text{ Hz}$; 2H ; H_d).

RMN ^{13}C ($MeOD-d^4$) : 96,0 (C_a) ; 125,8 (C_c) ; 140,1 (C_d) ; 145,8 (C_b).

<u>238</u>	3,3-Difluoro-1-(4-methoxy-benzyl)-4-(1-oxy-pyridin-4-yl)-azetid-2-one
	$C_{16}H_{14}F_2N_2O_2$ $M = 320,30 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Huile orangée 36%

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour 166 en utilisant : la *p*-méthoxybenzylamine 237 (4,74 g ; 28,3 mmol) et l'aldéhyde 232 (4,26 g ; 34,6 mmol) dans 100 mL de dichlorométhane, en présence de deux spatules de $MgSO_4$ anhydre. La solution est filtrée et concentrée. L'imine formée est utilisée telle quelle dans la suite de la réaction.

Formation du lactame et des β -aminoesters :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **166** en utilisant : le zinc activé (6,8 g ; 104 mmol ; 3 équ.), le bromodifluoroacétate d'éthyle (14 g ; 68,8 mmol ; 2 équ.) dans 100 mL de THF. Le produit est purifié sur gel de silice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$: gradient 99/1/0,1 à 95/5/0,5) pour donner les produits **238** et **239a-b** sous forme d'une huile orangée.

RMN ^1H (CDCl_3) : 3,76 (s ; 3H ; H_l) ; 3,96 (dd ; $J = 2$ Hz, $^2J_{\text{H-H}} = 15$ Hz ; 1H ; H_g) ; 4,59 (d ; $^3J_{\text{H-F}} = 7$ Hz ; 1H ; H_c) ; 4,74 (d ; $^2J_{\text{H-H}} = 15$ Hz ; 1H ; H_g) ; 6,78 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 8,5$ Hz ; 2H ; H_i) ; 6,97 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 8,5$ Hz ; 2H ; H_j) ; 7,03 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz ; 2H ; H_o) ; 8,13 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz ; 2H ; H_p).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 44,5 (C_g) ; 55,3 (C_l) ; 65,8 (dd ; $^2J_{\text{C-F}} = 23,5$ Hz, $^2J_{\text{C-F}} = 27,5$ Hz ; C_d) ; 114,6 (C_i) ; 116,2 (t ; $^1J_{\text{C-F}} = 293$ Hz ; C_b) ; 126,4 (C_o) ; 128,6 (C_h) ; 130,0 (C_j) ; 133,2 (C_d) ; 139,7 (C_f) ; 159,1 (C_k) ; 160,0 (t ; $^2J_{\text{C-F}} = 30,5$ Hz ; C_a).

RMN ^{19}F (CDCl_3) : β -lactame : -113,95 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 6,5$ Hz, $^2J_{\text{F-F}} = 228$ Hz) ; -120,6 (d ; $^2J_{\text{F-F}} = 229$ Hz).
 β -aminoesters : -107,6 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 6,5$ Hz, $^2J_{\text{F-F}} = 266,5$ Hz) ; -120,3 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 21$ Hz, $^2J_{\text{F-F}} = 266,5$ Hz) et -107,9 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 6,5$ Hz, $^2J_{\text{F-F}} = 266$ Hz) ; -120,45 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 20$ Hz, $^2J_{\text{F-F}} = 266$ Hz)

Masse (ESI $^+$) : 320,9 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Rf : 0,29 dans $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 95/5/0,5.

B- Accès aux dérivés nicotiniques : 243 et 244

<u>242</u>	3-Dibenzylamino-2,2-difluoro-3-pyridin-3-yl-propionic acid ethyl ester
$\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ $M = 410,47 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Huile jaune 95%	

Formation du sel d'iminium **241** :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **226** en utilisant : la dibenzylamine (16,74 g ; 84,9 mmol), le benzotriazole (10,11 g ; 84,9 mmol) et le 3-pyridinecarboxaldéhyde (10 g ; 93,4 mmol ; 1,1 équ.) dans 15 mL d'éthanol. L'iminium **241** formé (solide jaune) est obtenu avec un rendement de 85% et utilisé tel quel dans la suite de la réaction.

P_f = 137°C.

Formation du β -aminoester :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **227** en utilisant : le sel d'iminium **241** (9 g ; 22,2 mmol ; 1 éq.), le zinc activé (3 g ; 45,9 mmol ; 2 éq.), TMSCl (3,5 mL ; 27,4 mmol ; 1,2 éq.), le bromodifluoroacétate d'éthyle (6,75 g ; 33,3 mmol ; 1,5 éq.) dans 50 mL de THF. Le produit est purifié sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : gradient de 9/1 à 7/3) pour donner le produit **242** sous forme d'une huile jaune.

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,26 (t ; $^3J_{\text{H-H}} = 7 \text{ Hz}$; 3H ; H_a) ; 3,03 (d ; $^2J_{\text{H-H}} = 13 \text{ Hz}$; 2H ; H_f) ; 4,00 (d ; $^2J_{\text{H-H}} = 13 \text{ Hz}$; 2H ; H_f) ; 4,30 (q ; $^3J_{\text{H-H}} = 7 \text{ Hz}$; 2H ; H_b) ; 4,37 (dd ; $^3J_{\text{H-F}} = 8 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-F}} = 9 \text{ Hz}$; 1H ; H_d) ; 7,2-7,3 (m ; 10H ; $\text{H}_{\text{h+i+j}}$) ; 7,35 (dd ; $^3J_{\text{H-H}} = 5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 8 \text{ Hz}$; 1H ; H_n) ; 7,81 (dt ; $^4J_{\text{H-H}} = 1,5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 7,5 \text{ Hz}$; 1H ; H_m) ; 8,55 (d ; $^4J_{\text{H-H}} = 2 \text{ Hz}$; 1H ; H_k) ; 8,62 (dd ; $^4J_{\text{H-H}} = 1,5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 5 \text{ Hz}$; 1H ; H_o).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 13,7 (C_a) ; 54,9 (C_f) ; 61,6 (dd ; $^2J_{\text{C-F}} = 19,5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{C-F}} = 29,5 \text{ Hz}$; C_d) ; 63,0 (C_b) ; 120,3 (t ; $^1J_{\text{C-F}} = 290 \text{ Hz}$; C_d) ; 123,4 (C_n) ; 126,3 (C_l) ; 127,5 (C_j) ; 128,4 (C_i) ; 129,2 (C_h) ; 137,9 (C_m) ; 138,1 (C_g) ; 150,0 (C_o) ; 151,9 (C_k) ; 163,5 (dd ; $^2J_{\text{C-F}} = 30 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{C-F}} = 34 \text{ Hz}$; C_d).

RMN ^{19}F (CDCl_3) : -101,5 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 7,5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{F-F}} = 257 \text{ Hz}$) ; -113,6 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 25 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{F-F}} = 257 \text{ Hz}$).

Rf : 0,42 dans cyclohexane/acétate d'éthyle : 7/3.

Microanalyse : théorique : C = 70,23%, H = 5,89%, N = 6,82%.

obtenue : C = 69,65%, H = 5,83%, N = 6,75%.

IR : 1770 (C=O ester) ; 1292 (CF_2) ; 1204 (él C-O de C-C(=O)-O) ; 1064 (él C-O de C-O-C) ; 700 (C-F).

243	3-Amino-2,2-difluoro-3-pyridin-3-yl-propionic acid ethyl ester
$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ $M = 266,68 \text{ g.mol}^{-1}$ Meringue blanche 90%	

Dans un ballon, le β -aminoester **242** (2,9 g ; 7,05 mmol) est solubilisé dans 10 mL d'éthanol. Ajouter 3 mL d'une solution d'acide chlorhydrique 5-6 N dans l'*iso*-propanol et Pd/C 10% (0,17 g). Agiter la suspension 12 heures à température ambiante sous 1 bar d'hydrogène. Filtrer sur Celite, rincer avec 15 mL d'éthanol et concentrer à sec.

RMN ^1H (MeOD-d^4) : 1,34 (t ; $^3J_{\text{H-H}} = 7 \text{ Hz}$; 3H ; H_a) ; 4,42 (q ; $^3J_{\text{H-H}} = 7 \text{ Hz}$; 2H ; H_b) ; 5,80 (dd ; $^3J_{\text{H-F}} = 8 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-F}} = 9 \text{ Hz}$; 1H ; H_d) ; 8,21 (m ; 1H ; H_i) ; 8,75 (m ; 1H ; H_j) ; 9,08 (sl ; 1H ; H_g) ; 9,14 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 6 \text{ Hz}$; 1H ; H_k).

RMN ^{13}C (MeOD- d^4) : 14,0 (C_a) ; 54,8 (t ; $^2J_{\text{C-F}} = 24,5$ Hz ; C_e) ; 65,85 (C_b) ; 113,5 (dd ; $^1J_{\text{C-F}} = 259,5$ Hz, $^1J_{\text{C-F}} = 261,5$ Hz ; C_d) ; 128,5 (C_i) ; 130,25 (C_f) ; 145,6 (C_h) ; 146,05 (C_g) ; 147,3 (C_j) ; 165 (t ; $^2J_{\text{C-F}} = 30,5$ Hz ; C_c).

RMN ^{19}F (MeOD- d^4) : -110,4 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 7,5$ Hz, $^2J_{\text{F-F}} = 275$ Hz) ; -116,4 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 16,5$ Hz, $^2J_{\text{F-F}} = 275$ Hz).

Rf : 0,70 dans dichlorométhane/méthanol/ NH_4OH : 90/10/1.

IR : 3401 (NH_3^+) ; 1769 (C=O ester) ; 1668 (δNH^+) ; 1318 (CF_2) ; 1210 (él. C-O de C-C(=O)O) ; 1072 (él. C-O de C-O-C).

244	3,3-Difluoro-4-pyridin-3-yl-azétidin-2-one
$\text{C}_8\text{H}_6\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$ $M = 184,15 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Meringue brune 49%	

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **229** en utilisant : le β -lactame **2161** (12,6 g ; 41,4 mmol), le CAN (68 g ; 124 mmol ; 3 éq.) dans 550 mL d'un mélange acétonitrile/eau (9/1). Le produit est purifié sur gel de silice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$: gradient 95/5/0,5 à 80/20/2) pour donner le produit **244** sous forme d'une meringue brune.

RMN ^1H (MeOD- d^4) : 5,35 (dd ; $^3J_{\text{H-F}} = 2,5$ Hz, $^3J_{\text{H-F}} = 7$ Hz ; 1H ; H_c) ; 7,66 (dd ; $^3J_{\text{H-H}} = 5$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 8$ Hz ; 1H ; H_b) ; 8,02 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 8$ Hz ; 1H ; H_g) ; 8,65-8,70 (m ; 2H ; H_{e+i}).

RMN ^1H (DMSO- d^6) : 5,42 (dd ; $^3J_{\text{H-F}} = 2,5$ Hz, $^3J_{\text{H-F}} = 7$ Hz ; 1H ; H_c) ; 7,53 (dd ; $^3J_{\text{H-H}} = 5$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 8$ Hz ; 1H ; H_b) ; 7,86 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 8$ Hz ; 1H ; H_g) ; 8,60-8,65 (m ; 2H ; H_{e+i}) ; 10,04 (t ; $^4J_{\text{H-F}} = 12$ Hz ; 1H ; H_d).

RMN ^{13}C (MeOD- d^4) : 63,3 (dd ; $^2J_{\text{C-F}} = 23,5$ Hz, $^2J_{\text{C-F}} = 26,5$ Hz ; C_d) ; 125,6 (t ; $^1J_{\text{C-F}} = 294,5$ Hz ; C_b) ; 125,8 (C_h) ; 131,8 (C_j) ; 138,1 (C_g) ; 148,3 (C_e) ; 150,1 (C_i) ; 162,8 (t ; $^2J_{\text{C-F}} = 30$ Hz ; C_a).

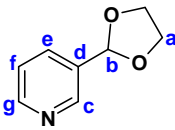
RMN ^{19}F (MeOD- d^4) : -116,4 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 6,5$ Hz, $^2J_{\text{F-F}} = 228$ Hz) ; -122,5 (d ; $^2J_{\text{F-F}} = 228$ Hz).

RMN ^{19}F (DMSO- d^6) : -114,2 (ddd ; $^3J_{\text{F-H}} = 7,5$ Hz, $^4J_{\text{F-H}} = 14$ Hz, $^2J_{\text{F-F}} = 223$ Hz) ; -120,3 (ddd ; $^3J_{\text{F-H}} = 2$ Hz, $^4J_{\text{F-H}} = 12$ Hz, $^2J_{\text{F-F}} = 223$ Hz).

Masse (IC+) : 185 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) ; 165 ; 142 ; 100 ; 91.

Rf : 0,25 dans $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 95/5/0,5.

IR : 3079 (él. N-H) ; 1813 (C=O) ; 1384 (CF_2) ; 718 (C-F).

<u>245</u>	3-[1,3]Dioxolan-2-yl-pyridine
	$C_8H_9NO_2$ $M = 151,17 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Huile jaune 98%

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **234** en utilisant : le 3-pyridine-carboxaldéhyde (12 g ; 112 mmol), l'éthylène glycol (14 g ; 226 mmol ; 2 éq.) et l'APTS (1 g) dans 200 mL de toluène. Le produit est purifié sur gel de silice ($CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$: gradient 99/1/0,1 à 93/7/0,7) pour donner le produit **245** sous forme d'une huile jaune.

RMN 1H ($CDCl_3$) : 3,95-4,05 (2 m ; 4H ; H_a) ; 5,78 (s ; 1H ; H_b) ; 7,25 (dd ; $^3J_{H-H} = 5 \text{ Hz}$, $^3J_{H-H} = 6 \text{ Hz}$; 1H ; H_d) ; 7,73 (dd ; $^4J_{H-H} = 2 \text{ Hz}$, $^3J_{H-H} = 6 \text{ Hz}$; 1H ; H_e) ; 8,55 (dd ; $^4J_{H-H} = 2 \text{ Hz}$, $^3J_{H-H} = 5 \text{ Hz}$; 1H ; H_f) ; 8,66 (d ; $^4J_{H-H} = 2 \text{ Hz}$; 1H ; H_g).

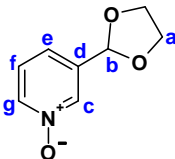
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 65,2 (C_a) ; 101,7 (C_b) ; 123,1 (C_c) ; 133,3 (C_d) ; 134,0 (C_e) ; 148,1 (C_f) ; 150,2 (C_g).

Rf : 0,38 dans $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$: 95/5/0,5.

Microanalyse : théorique : C = 63,57%, H = 6,00%, N = 9,27%.

obtenue : C = 63,94%, H = 5,18%, N = 9,29%.

IR : 1723 ; 1599 ; 1434 ; 1389 ; 1088 (él. C-O) ; 1027 (él. C-O) ; 944 (O-CH-O).

<u>246</u>	3-[1,3]Dioxolan-2-yl-pyridine 1-oxide
	$C_8H_9NO_3$ $M = 167,17 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Huile jaune opalescente Quantitatif

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **235** en utilisant : l'acétal **245** (17,55 g ; 115,7 mmol ; 1 éq.) et le mCPBA (31 g ; 127,7 mmol ; 1,1 éq.) dans 400 mL de dichlorométhane. Le produit est purifié sur gel de silice ($CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$: gradient 97/3/0,3 à 85/15/1,5) pour donner le produit **246** sous forme d'une huile jaune opalescente.

RMN 1H ($CDCl_3$) : 4,03 (s ; 4H ; H_a) ; 5,81 (s ; 1H ; H_b) ; 7,29 (dd ; $^3J_{H-H} = 6 \text{ Hz}$, $^3J_{H-H} = 8 \text{ Hz}$; 1H ; H_d) ; 7,37 (d ; $^3J_{H-H} = 8 \text{ Hz}$; 1H ; H_e) ; 8,22 (dd ; $^4J_{H-H} = 1 \text{ Hz}$, $^3J_{H-H} = 6 \text{ Hz}$; 1H ; H_f) ; 8,36 (d ; $^4J_{H-H} = 1 \text{ Hz}$; 1H ; H_g).

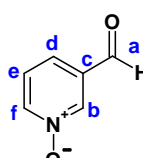
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 65,4 (C_a) ; 100,2 (C_b) ; 124,7 (C_c) ; 125,7 (C_d) ; 137,7 (C_e) ; 138,4 (C_f) ; 139,3 (C_g).

Rf : 0,48 dans CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH : 90/10/1.

Microanalyse : théorique : C = 57,48%, H = 5,43%, N = 8,38%.

obtenue : C = 57,61%, H = 5,41%, N = 8,45%.

IR : 1610 ; 1446 ; 1392 ; 1269 ; 1163 ; 1102 (él. C-O de C-O-C) ; 1018 (él. C-O de C-O-C) ; 942 (CH-O-CH).

<u>247</u>	1-Oxy-pyridine-3-carbaldehyde
	
C ₆ H ₅ NO ₂ M = 123,11 g.mol ⁻¹ Solide crème 72%	

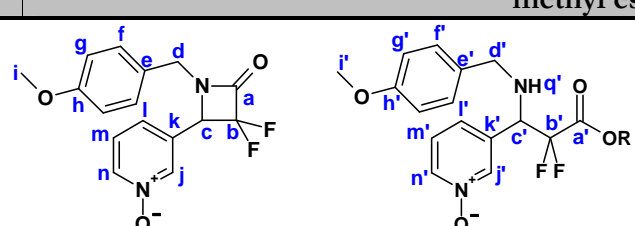
Dans un ballon, dissoudre l'acétal **246** (19,6 g ; 117 mmol) et l'APTS (5,6 g ; 29,4 mmol ; 0,25 éq.) dans un mélange de 100 mL d'eau et 200 mL d'acétone. Agiter 3 jours au reflux. Concentrer à sec. Le produit est purifié sur gel de silice (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH : gradient 98/2/0,2 à 92/8/0,8) pour donner le produit **247** sous forme d'un solide jaune clair.

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,44 (t ; ³J_{H-H} = 7 Hz ; 1H ; H_d) ; 7,69 (dd ; ⁴J_{H-H} = 1 Hz, ³J_{H-H} = 8 Hz ; 1H ; H_d) ; 8,36 (ddd ; ⁴J_{H-H} = 1 Hz, ⁴J_{H-H} = 1,5 Hz, ³J_{H-H} = 6,5 Hz ; 1H ; H_d) ; 8,59 (d ; ⁴J_{H-H} = 1,5 Hz ; 1H ; H_b) ; 9,95 (s ; 1H ; H_a).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 125,2 (C_d) ; 126,5 (C_e) ; 134,8 (C_e) ; 140,0 (C_b) ; 143,5 (C_f) ; 187,7 (C_a).

Rf : 0,25 dans CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH : 90/10/1.

P_f = 97°C.

<u>249</u> , <u>250a-b</u>	3,3-Difluoro-1-(4-methoxy-benzyl)-4-(1-oxy-pyridin-3-yl)-azetid-2-one 2,2-Difluoro-3-(4-methoxy-benzylamino)-3-(1-oxy-pyridin-3-yl)-propionic acid ethyl ester 2,2-Difluoro-3-(4-methoxy-benzylamino)-3-(1-oxy-pyridin-3-yl)-propionic acid methyl ester
	
C ₁₆ H ₁₄ F ₂ N ₂ O ₃ , C ₁₇ H ₁₈ F ₂ N ₂ O ₄ et C ₁₈ H ₂₀ F ₂ N ₂ O ₄ M = 320,30, 352,34 et 366,37g.mol ⁻¹ Huile orangée 37%	
52% R = Et, 29% R = Me, 19%	

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **238** en utilisant : la *p*-méthoxybenzylamine **237** (5,43 g ; 39,6 mmol) et l'aldéhyde **247** (4,88 g ; 39,6 mmol) dans 100 mL de dichlorométhane, en

présence de trois spatules de MgSO_4 anhydre. L'imine formée est utilisée telle quelle dans la suite de la réaction.

Formation du lactame et des β -aminoesters :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **238** en utilisant : le zinc activé (8 g ; 122,4 mmol ; 3 éq.), le bromodifluoroacétate d'éthyle (16,24 g ; 80 mmol ; 2 éq.) dans 120 mL de THF. Le produit est purifié sur gel de silice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$: gradient 99/1/0,1 à 96/4/0,4) pour donner les produits **249** et **250a-b** sous forme d'une huile orangée.

➤ β -lactame :

RMN ^1H (CDCl_3) : 3,77 (s ; 3H ; H_i) ; 3,95 (dd ; $J = 2$ Hz, $^2J_{\text{H-H}} = 14,5$ Hz ; 1H ; H_d) ; 4,57 (dd ; $^3J_{\text{H-F}} = 2$ Hz, $^3J_{\text{H-F}} = 7$ Hz ; 1H ; H_c) ; 4,84 (d ; $^2J_{\text{H-H}} = 14,5$ Hz ; 1H ; H_d) ; 6,82 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 8,5$ Hz ; 2H ; H_f) ; 7,01 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 8,5$ Hz ; 2H ; H_g) ; 7,06 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz ; 1H ; H_l) ; 7,27 (m ; 1H ; H_m) ; 8,06 (s ; 1H ; H_j) ; 8,19 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 5,5$ Hz ; 1H ; H_n).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 44,4 (C_d) ; 55,3 (C_i) ; 64,5 (dd ; $^2J_{\text{C-F}} = 24$ Hz, $^2J_{\text{C-F}} = 28$ Hz ; C_c) ; 114,7 (C_f) ; 124,6 (C_l) ; 126,2 (C_m) ; 130,0 (C_g) ; 130,9 (C_e) ; 138,8 (C_j) ; 140,0 (C_n) ; 152,0 (t ; $^2J_{\text{C-F}} = 30,5$ Hz ; C_a) ; 159,9 (C_h).

RMN ^{19}F (CDCl_3) : -113,9 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 7$ Hz, $^2J_{\text{F-F}} = 229$ Hz) ; -120,2 (d ; $^2J_{\text{F-F}} = 229$ Hz).

Masse (ESI+) : 367,0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

➤ β -aminoesters :

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,29 (t ; $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz ; 3H ; H_o) ; 2,07 (sl ; 1H ; H_q) ; 3,45 (d ; $^2J_{\text{H-H}} = 11$ Hz ; 1H ; H_d) ; 3,75 (m ; 1H ; H_d) ; 4,2-4,4 (m ; 3H ; H_{c+p}) ; 6,82 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 8,5$ Hz ; 2H ; H_f) ; 7,01 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 8,5$ Hz ; 2H ; H_g) ; 7,06 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz ; 1H ; H_l) ; 7,27 (m ; 1H ; H_m) ; 8,06 (s ; 1H ; H_j) ; 8,19 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 5,5$ Hz ; 1H ; H_n).

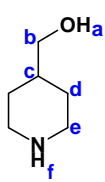
RMN ^{13}C (CDCl_3) : 13,9 (C_o) ; 63,3 (C_p) ; 64,5 (C_e) ; 113,9 (C_f) ; 124,3 (C_l) ; 125,8 (C_m) ; 129,4 (C_g) ; 129,7 (C_e) ; 139,2 (C_j) ; 139,8 (C_n) ; 152,0 (C_a) ; 159,1 (C_h).

RMN ^{19}F (CDCl_3) : -107,6 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 6$ Hz, $^2J_{\text{F-F}} = 265$ Hz) ; -120,4 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 20$ Hz, $^2J_{\text{F-F}} = 265$ Hz) et -107,1 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 6,5$ Hz, $^2J_{\text{F-F}} = 267,5$ Hz) ; 120,7 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 20,5$ Hz, $^2J_{\text{F-F}} = 267,5$ Hz).

Masse (ESI+) : 320,9 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Rf : 0,49 dans $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 90/10/1.

C- Accès aux dérivés de la piperidine : 257 et 263

<u>252</u>	Piperidin-4-yl-methanol
	
$C_6H_{13}NO$ $M = 115,18 \text{ g.mol}^{-1}$ Huile incolore 90%	

Référence : Sørensen, M. D.; Khalifa, N. M.; Pedersen, E. B. *Synthesis* **1999**, *11*, 1937.

Dans un tricol, sous atmosphère d'argon, à 0°C, à une suspension de $LiAlH_4$ (3,5 g ; 92,2 mmol ; 1,25 éq.) dans 250 mL de THF, ajouter goutte à goutte la solution d'isonipécotate de méthyle 251 (10 mL ; 74 mmol) dans 80 mL de THF. La suspension est agitée 20 heures à température ambiante. A 0°C, le milieu réactionnel est traité par 4 mL d'eau, 4 mL d'une solution aqueuse de soude 1 N et 8 mL d'eau. Ajouter 200 mL d'éther. Filtrer le précipité sur Celite et rincer par 100 mL d'éther. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée. L'aminoalcool 252 formé est utilisé tel quel dans la suite de la réaction.

RMN 1H ($CDCl_3$) : 1,10 (ddd ; $^3J_{H-H} = 4 \text{ Hz}$, $^3J_{H-H} = 13 \text{ Hz}$, $^2J_{H-H} = 25 \text{ Hz}$; 2H ; H_d) ; 1,50-1,65 (m ; 1H ; H_e) ; 1,65-1,75 (m ; 2H ; H_d) ; 2,15 (sl ; 2H ; H_{a+d}) ; 2,56 (td ; $^3J_{H-H} = 2,5 \text{ Hz}$, $^2J_{H-H} = 12 \text{ Hz}$; 2H ; H_e) ; 3,05 (dt ; $^3J_{H-H} = 3 \text{ Hz}$, $^2J_{H-H} = 12 \text{ Hz}$; 2H ; H_e) ; 3,42 (d ; $^3J_{H-H} = 6 \text{ Hz}$; 1H ; H_b).

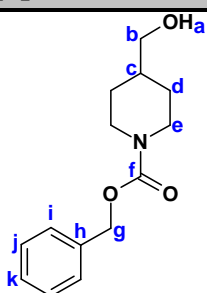
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 30,2 (C_d) ; 39,4 (C_e) ; 46,6 (C_e) ; 68,3 (C_b).

Masse (IE+) : 115,0 (M^+).

Microanalyse : théorique : C = 62,57%, H = 11,38%, N = 12,16%.

obtenue : C = 62,09%, H = 11,44%, N = 12,28%.

IR : 3368 (él. O-H et N-H) ; 1634 (δ N-H) ; 1039 (él. C-O).

<u>253</u>	4-Hydroxymethyl-piperidine-1-carboxylic acid benzyl ester
	
$C_{14}H_{19}NO_3$ $M = 249,31 \text{ g.mol}^{-1}$ Huile incolore 89%	

Référence : Yoneda, Y.; Kawajiri, S.; Sugimura, M.; Osanai, K.; Kito, F.; Ota, E.; Mimura, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2663.

Dans un ballon, l'aminoalcool **252** (7,67 g ; 66,6 mmol) est dissous dans 230 mL de dichlorométhane. Une solution aqueuse de 32 g de Na_2CO_3 dans 230 mL d'eau est ajoutée. Ajouter lentement le chloroformiate de benzyle (10 mL ; 72 mmol ; 1,1 éq.) à 0°C. Le milieu réactionnel est encore agité à température ambiante pendant 12 heures. La phase aqueuse est extraite avec 2 fois 80 mL de dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont lavées par 100 mL d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl puis 100 mL d'une solution aqueuse saturée de NaCl . La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée. Le produit est purifié sur gel de silice (dichlorométhane/acétate d'éthyle : gradient de 8/2 à 6/4) pour donner le produit **253** sous forme d'une huile incolore.

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,15-1,3 (m ; 2H ; H_d) ; 1,65-1,75 (m ; 1H ; H_e) ; 1,75-1,85 (m ; 2H ; H_d) ; 2,8-2,9 (m ; 2H ; H_e) ; 3,55 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 6 \text{ Hz}$; 2H ; H_b) ; 4,2-4,35 (m ; 2H ; H_c) ; 5,19 (s ; 2H ; H_g) ; 7,35-7,45 (m ; 5H ; H_{i+j+k}).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 28,4 (C_d) ; 38,6 (C_e) ; 43,8 (C_e) ; 66,9 (C_b) ; 67,3 (C_b) ; 127,7 (C_i) ; 127,9 (C_k) ; 128,4 (C_j) ; 136,7 (C_h) ; 155,2 (C_f).

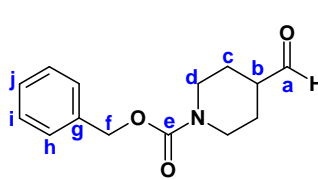
Masse (IE^+) : 249 (M^+) ; 204 ; 158 ; 142 ; 91.

Rf : 0,39 dans cyclohexane/acétate d'éthyle : 7/3.

Microanalyse : théorique : C = 67,90%, H = 8,74%, N = 5,28%.

obtenue : C = 67,90%, H = 8,57%, N = 5,14%.

IR : 3432 (él. O-H) ; 1697 (C=O carbamate) ; 1439 ; 1247 (él. C-N de N-C(=O)O) ; 1215 (él. C-O de O-C(=O)N) ; 1038 (él. C-O).

254	4-Formyl-piperidine-1-carboxylic acid benzyl ester
	
$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ $M = 247,30 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Huile incolore 72%	

Dans un ballon, le DMSO anhydre (13,3 mL ; 187,3 mmol ; 4,5 éq.) est dilué dans 80 mL de dichlorométhane anhydre. Sous atmosphère d'argon, à -78°C, le chlorure d'oxalyde (5,3 mL ; 61,8 mmol ; 1,5 éq.) est ajouté goutte à goutte. La solution est agitée 30 minutes à -78°C. La solution d'alcool **253** (10,4 g ; 41,7 mmol) dans 150 mL de dichlorométhane anhydre est ajoutée lentement. Le milieu réactionnel est agité 30 minutes à -78°C. La diisopropyléthylamine (36,1 mL ; 217,9 mmol ; 5,25 éq.) est ajoutée lentement. Le milieu réactionnel est laissé à remonter à température ambiante pendant la nuit. Une solution de NaH_2PO_4 (7,5 g ; 64,1 mmol ; 1,5 éq.) dans 100 mL d'eau est ajoutée. La phase

organique est lavée par 100 mL d'une solution d'acide chlorhydrique 1 N puis 100 mL d'une solution aqueuse saturée de NaHCO₃. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée. Le produit est purifié sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : gradient de 9/1 à 6/4) pour donner le produit **254** sous forme d'une huile incolore.

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,56 (ddd ; ³J_{H-H} = 4 Hz, ³J_{H-H} = 11 Hz, ²J_{H-H} = 24 Hz ; 2H ; H_c) ; 1,85-1,95 (m ; 2H ; H_e) ; 2,35-2,45 (m ; 1H ; H_b) ; 3,00 (dt ; ³J_{H-H} = 2,5 Hz, ²J_{H-H} = 13 Hz ; 2H ; H_d) ; 3,95-4,10 (m ; 2H ; H_d) ; 5,10 (s ; 2H ; H_f) ; 7,30-7,35 (m ; 5H ; H_{h+i+j}) ; 9,64 (s ; 1H ; H_a).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 25,0 (C_e) ; 43,0 (C_d) ; 47,7 (C_b) ; 67,1 (C_f) ; 127,85 (C_h) ; 128,0 (C_j) ; 128,45 (C_i) ; 202,7 (C_a).

Rf : 0,38 dans cyclohexane/acétate d'éthyle : 6/4.

Microanalyse : théorique : C = 68,00%, H = 6,93%, N = 5,66%.

obtenue : C = 67,15%, H = 6,57%, N = 5,55%.

IR : 1728 (él. C=O carbamate) ; 1698 (él. C=O aldéhyde) ; 1278 (él. C-O de O-C(=O)N) ; 1225 (él. C-N de N-C(=O)O).

256	4-[3,3-Difluoro-1-(4-methoxy-benzyl)-4-oxo-azetidín-2-yl]-piperidine-1-carboxylic acid benzyl ester	C ₂₄ H ₂₆ F ₂ N ₂ O ₄ M = 444,48 g.mol ⁻¹ Huile jaune 70%

Formation de l'imine **255** :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **166** en utilisant : l'aldéhyde **254** (3 g ; 12,1 mmol), la *p*-méthoxybenzylamine **237** (1,66 g ; 12,1 mmol) dans 40 mL de dichlorométhane, en présence de deux spatules de MgSO₄ anhydre. L'imine **255** est utilisée telle quelle dans la suite de la réaction.

Formation du lactame :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **167** en utilisant : le zinc activé (4,75 g ; 72,7 mmol ; 6 équ.), le bromodifluoroacétate d'éthyle (5 g ; 24,6 mmol ; 2,05 équ.) dans 32 mL de THF. Le produit est purifié sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : gradient 95/5 à 70/30) pour donner le produit **256** sous forme d'une huile jaune.

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,10-1,25 (m ; 2H ; H_e) ; 1,60-1,70 (m ; 2H ; H_e) ; 1,80-1,90 (m ; 1H ; H_d) ; 2,60-2,80 (m ; 2H ; H_l) ; 3,45-3,55 (m ; 1H ; H_e) ; 3,78 (s ; 3H ; H_l) ; 4,03 (dd ; $J = 2,5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{H-H}} = 15 \text{ Hz}$; 1H ; H_m) ; 4,05-4,30 (m ; 2H ; H_l) ; 4,88 (d ; $^2J_{\text{H-H}} = 15 \text{ Hz}$; 1H ; H_m) ; 5,09 (s ; 2H ; H_h) ; 6,87 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 8,5 \text{ Hz}$; 2H ; H_o) ; 7,10 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 8,5 \text{ Hz}$; 2H ; H_p) ; 7,30-7,35 (m ; 5H ; H_{l+k+l}).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 28,2 (C_e) ; 36,0 (C_d) ; 43,3 (C_l) ; 45,7 (C_m) ; 55,2 (C_e) ; 67,1 (C_h) ; 68,05 (dd ; $^2J_{\text{C-F}} = 22 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{C-F}} = 24 \text{ Hz}$; C_o) ; 114,5 (C_o) ; 120,8 (dd ; $^1J_{\text{C-F}} = 285,5 \text{ Hz}$, $^1J_{\text{C-F}} = 291,5 \text{ Hz}$; C_b) ; 125,3 (C_n) ; 127,85 (C_j) ; 128,0 (C_j) ; 128,45 (C_k) ; 129,45 (C_p) ; 136,5 (C_i) ; 155,0 (C_g) ; 159,6 (C_q) ; 161,35 (t ; $^2J_{\text{C-F}} = 30,5 \text{ Hz}$; C_a).

RMN ^{19}F (CDCl_3) : -114,5 (d ; $^2J_{\text{F-F}} = 236,5 \text{ Hz}$) ; -123,6 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 73 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{F-F}} = 236,5 \text{ Hz}$).

Microanalyse : théorique : C = 64,85%, H = 5,90%, N = 6,30%.

obtenue : C = 64,99%, H = 6,03%, N = 6,09%.

IR : 1787 (C=O lactame) ; 1698 (C=O carbamate) ; 1514 ; 1434 ; 1301 (CF_2) ; 1249 (él. C-N de N-C(=O)O et C-O de C-O- CH_3) ; 1225 (él. C-O de O-C(=O)N) ; 1061 (él. C-O de C-O- CH_3) ; 699 (C-F).

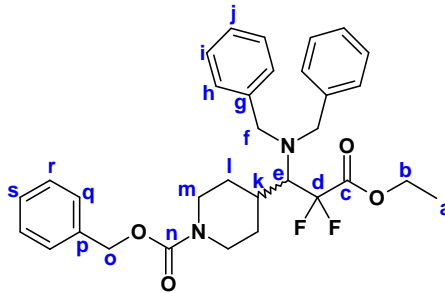
<u>257</u>	4-(3,3-Difluoro-4-oxo-azetidin-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid benzyl ester
$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$ $M = 324,33 \text{ g.mol}^{-1}$ Huile orange 38%	

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **168a** en utilisant : le β -lactame protégé **256** (1,56 g ; 3,5 mmol), le CAN (7 g ; 12,7 mmol ; 3,6 éq.) dans 22 mL d'un mélange acétonitrile/eau (9/1). Le produit est purifié sur gel de silice (dichlorométhane/acétate d'éthyle : gradient de 95/5 à 80/20) pour obtenir le produit **257** sous forme d'une huile orange.

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,10-1,30 (m ; 2H ; H_l) ; 1,50-1,70 (m ; 3H ; H_{e+l}) ; 2,70-2,90 (m ; 2H ; H_g) ; 3,62 (t ; $^3J_{\text{H-H}} = ^3J_{\text{H-F}} = 9 \text{ Hz}$; 1H ; H_o) ; 4,10-4,30 (m ; 2H ; H_p) ; 5,02 (sl ; 1H ; H_d) ; 5,10 (s ; 2H ; H_l) ; 7,30-7,40 (m ; 5H ; H_{k+l+m}).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 27,6 et 27,9 (C_l) ; 35,9 (C_e) ; 43,1 et 43,3 (C_p) ; 66,2 (dd ; $^2J_{\text{C-F}} = 23 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{C-F}} = 24 \text{ Hz}$; C_o) ; 67,4 (C_i) ; 121,5 (dd ; $^1J_{\text{C-F}} = 287,5 \text{ Hz}$, $^1J_{\text{C-F}} = 291 \text{ Hz}$; C_b) ; 127,9 (C_k) ; 128,1 (C_m) ; 128,5 (C_j) ; 136,4 (C_j) ; 155,3 (C_h) ; 161,1 (t ; $^2J_{\text{C-F}} = 31 \text{ Hz}$; C_a).

RMN ^{19}F (CDCl_3) : -114,2 (d ; $^2J_{\text{F-F}} = 239 \text{ Hz}$) ; -125,4 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 40 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{F-F}} = 239 \text{ Hz}$).

<u>261</u>	6-(Benzyloxycarbonyl-propyl-amino)-3-dibenzylamino-2,2-difluoro-hexanoic acid ethyl ester
	
$C_{33}H_{40}F_2N_2O_4$ $M = 566,69 \text{ g.mol}^{-1}$ Huile jaune 83%	

Formation du sel d'iminium 260 :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **206a** en utilisant : la dibenzylamine (0,79 g ; 4 mmol), le benzotriazole (0,48 g ; 4 mmol) et l'aldéhyde **254** (1 g ; 4,05 mmol) dans 1 mL d'éthanol. L'iminium **260** formé est utilisé tel quel dans la suite de la réaction.

Formation du β -aminoester :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **206a** en utilisant : le sel d'iminium **260** (2,2 g ; 4 mmol ; 1 éq.), le zinc activé (0,79 g ; 12 mmol ; 3 éq.), TMSCl (1,1 mL ; 8,6 mmol ; 2,2 éq.), le bromodifluoroacétate d'éthyle (1,83 g ; 9 mmol ; 2,2 éq.) dans 14 mL de THF. Le produit est purifié sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : gradient de 95/5 à 80/20) pour donner le produit **261** sous forme d'une huile jaune.

RMN ^1H (CDCl_3) : 0,85-0,90 (m ; 1H ; H_i) ; 1,00-1,10 (m ; 1H ; H_j) ; 1,17 (t ; $^3J_{\text{H-H}} = 7 \text{ Hz}$; 3H ; H_a) ; 1,40-1,50 (m ; 1H ; H_i) ; 1,70-1,85 (m ; 1H ; H_k) ; 1,85-1,95 (m ; 1H ; H_l) ; 2,50-2,65 (m ; 2H ; H_m) ; 3,05-3,25 (m ; 1H ; H_o) ; 3,72 (d ; $^2J_{\text{H-H}} = 13,5 \text{ Hz}$; 2H ; H_f) ; 3,79 (d ; $^2J_{\text{H-H}} = 13,5 \text{ Hz}$; 2H ; H_l) ; 3,90-4,10 (m ; 2H ; H_m) ; 4,11 (q ; $^3J_{\text{H-H}} = 7 \text{ Hz}$; 2H ; H_b) ; 4,96 (sl ; 2H ; H_o) ; 7,10-7,25 (m ; 15H ; $H_{h+i+j+q+r+s}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 13,8 (C_d) ; 28,8 et 30,4 (C_i) ; 35,3 (C_k) ; 43,8 et 44,2 (C_m) ; 55,0 (C_l) ; 62,2 (t ; $^2J_{\text{C-F}} = 20 \text{ Hz}$; C_o) ; 62,9 (C_b) ; 67,0 (C_o) ; 119,0 (t ; $^1J_{\text{C-F}} = 260 \text{ Hz}$; C_d) ; 127,2 (C_j) ; 127,8 (C_q) ; 127,9 (C_s) ; 128,2 (C_r) ; 128,4 (C_i) ; 129,4 (C_h) ; 136,8 (C_l) ; 139,0 (C_g) ; 155,0 (C_n) ; 164,3 (t ; $^2J_{\text{C-F}} = 32 \text{ Hz}$; C_e).

RMN ^{19}F (CDCl_3) : -102,1 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 7,5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{F-F}} = 259 \text{ Hz}$) ; -113,7 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 24,5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{F-F}} = 259 \text{ Hz}$).

Microanalyse : théorique : C = 69,94%, H = 7,11%, N = 4,94%.

obtenue : C = 69,22%, H = 6,71%, N = 4,97%.

IR : 1787 (C=O ester) ; 1698 (C=O carbamate) ; 1514 ; 1434 ; 1249 (él. C-N de N-C(=O)O) ; 1225 (él. C-O de O-C(=O)N et C-C(=O)O) ; 1061 (él. C-O de C-O-C) ; 699 (C-F).

262	4-(1-Dibenzylamino-2-ethoxycarbonyl-2,2-difluoro-ethyl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester
$C_{29}H_{38}F_2N_2O_4$ $M = 516,63 \text{ g.mol}^{-1}$ Solide blanc Quantitatif	

Référence : Lloyd, R. C.; Smith, M. E. B.; Brick, D.; Taylor, S. J. C.; Chaplin, D. A.; McCague, R. *Org. Proc. Res. Dev.* **2002**, 6, 762.

Le β -aminoester **261** (10 g ; 17,8 mmol) est dissous dans 80 mL d'acétate d'éthyle. Le palladium sur charbon à 10% (1 g) et le dicarbonate de di-*tert*-butyle (4,3 g ; 19,7 mmol ; 1,1 équ.) sont ajoutés et le ballon est mis sous vide avant de mettre sous atmosphère d'hydrogène. Le milieu réactionnel est agité pendant 48 heures à 40°C. La solution est filtrée sur Celite. Le filtrat est concentré et les cristaux blancs obtenus sont séchés.

RMN ^1H (CDCl_3) : 0,85-1,00 (m ; 1H ; H_l) ; 1,00-1,15 (m ; 1H ; H_l) ; 1,24 (t ; $^3J_{\text{H-H}} = 7 \text{ Hz}$; 3H ; H_a) ; 1,40-1,50 (m ; 1H ; H_l) ; 1,70-1,85 (m ; 1H ; H_k) ; 1,85-2,00 (m ; 1H ; H_l) ; 2,45-2,60 (m ; 2H ; H_m) ; 3,20 (dt ; $^3J_{\text{H-H}} = ^3J_{\text{H-F}} = 7,5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-F}} = 23 \text{ Hz}$; 1H ; H_e) ; 3,73 (d ; $^2J_{\text{H-H}} = 12,5 \text{ Hz}$; 1H ; H_d) ; 3,80 (d ; $^2J_{\text{H-H}} = 12,5 \text{ Hz}$; 1H ; H_d) ; 3,90-4,05 (m ; 2H ; H_m) ; 4,05-4,25 (m ; 2H ; H_b) ; 7,15-7,30 (m ; 10H ; H_{h+i+j}).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 13,8 (C_a) ; 28,4 (C_p) ; 28,9 et 30,5 (C_l) ; 35,4 (C_k) ; 43,8 (C_m) ; 55,1 (C_e) ; 62,3 (t ; $^2J_{\text{C-F}} = 20 \text{ Hz}$; C_e) ; 62,9 (C_b) ; 79,4 (C_o) ; 119,0 (t ; $^1J_{\text{C-F}} = 260 \text{ Hz}$; C_d) ; 127,2 (C_j) ; 128,2 (C_i) ; 129,4 (C_h) ; 139,0 (C_g) ; 154,6 (C_n) ; 164,4 (t ; $^2J_{\text{C-F}} = 32 \text{ Hz}$; C_d).

RMN ^{19}F (CDCl_3) : -106,1 (d ; $^2J_{\text{F-F}} = 250 \text{ Hz}$) ; -107,2 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 11,5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{F-F}} = 250 \text{ Hz}$).

Rf : 0,55 dans cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2.

IR : 1773 (C=O ester) ; 1695 (C=O carbamate) ; 1295 (CF_2) ; 1210 (él. C-N carbamate) ; 1176 (él. C-O de C-C(=O)-O) ; 1063 (él. C-O de C-O-C et C-O de carbamate) ; 700 (C-F).

P_f = 124°C.

263	4-(1-Amino-2,2-difluoro-2-methoxycarbonyl-ethyl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester
$C_{14}H_{24}F_2N_2O_4$ $M = 322,36 \text{ g.mol}^{-1}$ Glue jaune 17%	

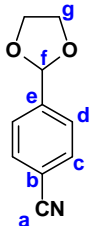
Le β -aminoester **262** (7,15 g ; 13,8 mmol) est dissous dans un mélange de 80 mL d'éthanol et 30 mL de méthanol. L'hydroxyde de palladium sur charbon à 20% (0,5 g) est ajouté et le ballon est mis sous vide avant de mettre sous atmosphère d'hydrogène. Le milieu réactionnel est agité pendant 48 heures à 40°C. La solution est filtrée sur Celite. Le filtrat est concentré. Le produit est purifié sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle + 0,5% de triéthylamine : gradient de 95/5 à 70/30) pour donner le produit **263** sous forme d'une glue jaune.

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,2-1,6 (m ; 4H ; H_g) ; 1,42 (s ; 9H ; H_k) ; 1,65-1,80 (m ; 1H ; H_l) ; 2,55-2,75 (m ; 2H ; H_h) ; 3,08 (ddd ; $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 4 \text{ Hz}$, $^3\text{J}_{\text{H-F}} = 10,5 \text{ Hz}$, $^3\text{J}_{\text{H-F}} = 18 \text{ Hz}$; 1H ; H_d) ; 3,87 (s ; 3H ; H_a) ; 4,00-4,25 (m ; 2H ; H_h).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 26,4 et 29,4 (C_g) ; 28,4 (C_k) ; 36,5 (C_g) ; 43,7 (C_h) ; 53,3 (C_a) ; 57,5 (t ; $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 23 \text{ Hz}$; C_e) ; 79,4 (C_i) ; 116,7 (t ; $^1\text{J}_{\text{C-F}} = 255 \text{ Hz}$; C_e) ; 154,6 (C_i) ; 164,7 (dd ; $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 32 \text{ Hz}$, $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 33 \text{ Hz}$; C_b).

RMN ^{19}F (CDCl_3) : -111,2 (dd ; $\text{J} = 115 \text{ Hz}$, $^2\text{J}_{\text{F-F}} = 263 \text{ Hz}$) ; -117,0 (dd ; $^3\text{J}_{\text{F-H}} = 11 \text{ Hz}$, $^2\text{J}_{\text{F-F}} = 263 \text{ Hz}$).

D- Accès aux dérivés de la benzylamine : **279** et **283a-b**

268	4-[1,3]Dioxolan-2-yl-benzonitrile
	
	$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_2$ $M = 175,19 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Solide crème Quantitatif

Référence : Zoppellaro, G.; Ivanova, A.; Enkelmann, V.; Geies, A.; Baumgarten, M. *Polyhedron* **2003**, *22*, 2099.

Dans un ballon muni d'un appareil de Dean-Stark, le 4-cyanobenzaldéhyde **266** (15 g ; 114,4 mmol), l'éthylène glycol (11,5 mL ; 206 mmol ; 1,8 éq.) et l'APTS (1,5 g) sont dissous dans 300 mL de toluène. Le milieu réactionnel est agité une nuit au reflux et l'eau formée est distillée. Après être revenu à température ambiante, la phase organique est lavée par 100 mL d'une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 . La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée. L'acétal **268** est utilisé tel quel dans la suite de la réaction.

RMN ^1H (CDCl_3) : 3,95-4,1 (m ; 4H ; H_g) ; 5,80 (s ; 1H ; H_l) ; 7,54 (d ; $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 8 \text{ Hz}$; 2H ; H_d) ; 7,63 (d ; $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 8 \text{ Hz}$; 2H ; H_d).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 65,3 (C_g) ; 102,2 (C_f) ; 112,7 (C_b) ; 118,4 (C_a) ; 127,0 (C_d) ; 132,0 (C_e) ; 142,9 (C_e).

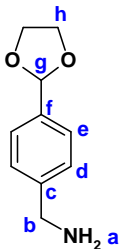
Masse (IE^+) : 175 (M^+) ; 144 ; 130 ; 103 ; 73 ; 51.

Microanalyse : théorique : C = 68,56%, H = 5,18%, N = 8,00%.

obtenue : C = 68,08%, H = 4,88%, N = 7,59%.

IR : 2230 (él. C≡N) ; 1085 et 942 (él. C-O de C-O-C).

P_f = 160°C (déc).

<u>269</u>	4-[1,3]Dioxolan-2-yl-benzylamine
	
C ₁₀ H ₁₃ NO ₂ M = 179,22 g.mol ⁻¹ Huile jaune 95%	

Référence : Gavin, J. A.; Garcia, M. E.; Benesi, A. J.; Mallouk, T. E. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7663. Lee, J.; Lee, J.; Kang ; M.; Shin, M.; Kim, J.-M.; Kang ; S.-U. et al. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3116.

Dans un tricol, sous atmosphère d'argon, à 0°C, à une suspension de LiAlH₄ (5,1 g ; 127,7 mmol ; 2 éq.) dans 200 mL de THF, ajouter goutte à goutte la solution de nitrile **268** (60,5 mmol) dans 40 mL de THF. La suspension est agitée 1 heure à température ambiante, 4 heures au reflux puis 12 heures à température ambiante. A 0°C, le milieu réactionnel est traité par 5 mL d'eau, 5 mL d'une solution aqueuse de soude 1 N et 10 mL d'eau. Ajouter 200 mL d'éther. Filtrer le précipité sur Celite et rincer par 100 mL d'éther. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée. L'amine **269** formée est utilisée telle quelle dans la suite de la réaction.

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,58 (sl ; 2H ; H_a) ; 3,84 (s ; 2H ; H_b) ; 3,95-4,05 (m ; 2H ; H_c) ; 4,05-4,10 (m ; 2H ; H_d) ; 5,77 (s ; 1H ; H_e) ; 7,30 (d ; ³J_{H-H} = 8 Hz ; 2H ; H_f) ; 7,42 (d ; ³J_{H-H} = 8 Hz ; 2H ; H_g).

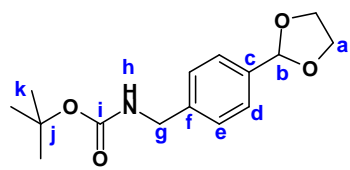
RMN ¹³C (CDCl₃) : 46,2 (C_b) ; 65,2 (C_c) ; 103,6 (C_d) ; 126,6 (C_e) ; 127,0 (C_f) ; 136,3 (C_g) ; 144,3 (C_h).

Masse (ESI⁺) : 325,8 ([M+Na]⁺).

Microanalyse : théorique : C = 66,64%, H = 7,83%, N = 7,77%.

obtenue : C = 66,84%, H = 7,71%, N = 7,59%.

IR : 3667 (él. NH₂) ; 1616 (δ NH₂) ; 1081 et 943 (él. C-O-C).

<u>270a</u>	(4-[1,3]Dioxolan-2-yl-benzyl)-carbamic acid tert-butyl ester
	
C ₁₅ H ₂₁ NO ₄ M = 279,34 g.mol ⁻¹ Solide blanc 95%	

Dans un ballon, l'amine **269** (7,95 g ; 44,4 mmol) est dissoute dans 200 mL de dichlorométhane. Une solution aqueuse de 19,2 g de Na₂CO₃ dans 200 mL d'eau est ajoutée. Ajouter le dicarbonate de di-*tert*-butyle (9,7 g ; 44,4 mmol ; 1 éq.) à 0°C. Le milieu réactionnel est encore agité à température ambiante pendant 12 heures. La phase aqueuse est extraite avec 2 fois 80 mL de dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont lavées par 100 mL d'une solution aqueuse saturée de NH₄Cl puis 100 mL d'une solution aqueuse saturée de NaCl. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée. Le carbamate **270a** est utilisé tel quel dans la suite de la réaction.

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,43 (s ; 9H ; H_k) ; 3,95-4,05 (2 m ; 4H ; H_a) ; 4,28 (d ; ³J_{H-H} = 5,5 Hz ; 2H ; H_g) ; 4,88 (sl ; 1H ; H_h) ; 5,77 (s ; 1H ; H_b) ; 7,26 (d ; ³J_{H-H} = 8 Hz ; 2H ; H_e) ; 7,41 (d ; ³J_{H-H} = 8 Hz ; 2H ; H_d).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 28,3 (C_k) ; 44,4 (C_g) ; 65,2 (C_a) ; 79,4 (C_i) ; 103,4 (C_b) ; 126,7 (C_d) ; 127,4 (C_e) ; 136,9 (C_f) ; 140,0 (C_c) ; 155,8 (C_j).

Rf : 0,25 dans cyclohexane/acétate d'éthyle : 7/3.

Microanalyse : théorique : C = 64,50%, H = 7,58%, N = 5,01%.

obtenue : C = 64,45%, H = 7,67%, N = 4,97%.

IR : 3354 (él. N-H) ; 1680 (C=O) ; 1529 ; 1275 (él. C-N du carbamate) ; 1081 (él. C-O du carbamate et de l'acétal) ; 937 (C-O-C).

P_f = 102°C.

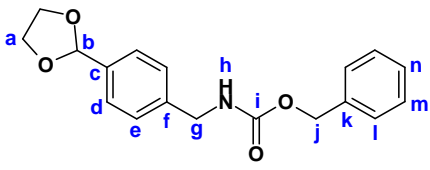
271a	(4-Formyl-benzyl)-carbamic acid tert-butyl ester
C ₁₃ H ₁₇ NO ₃ M = 235,29 g.mol ⁻¹ Huile jaune pâle 91%	

Dans un ballon, l'acétal **270a** (11,84 g ; 42,4 mmol) est dissous dans un mélange de 70 mL d'acide acétique et de 70 mL d'eau. Le milieu réactionnel est agité 12 heures à température ambiante.

Le produit est purifié sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : gradient de 9/1 à 6/4) pour donner le produit **271a** sous forme d'une huile jaune pâle.

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,42 (s ; 9H ; H_j) ; 4,35 (d ; ³J_{H-H} = 6 Hz ; 2H ; H_f) ; 5,10 (sl ; 1H ; H_g) ; 7,40 (d ; ³J_{H-H} = 8 Hz ; 2H ; H_d) ; 7,80 (d ; ³J_{H-H} = 8 Hz ; 2H ; H_e) ; 9,94 (s ; 1H ; H_a).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 28,3 (C_j) ; 44,3 (C_f) ; 79,8 (C_i) ; 127,6 (C_d) ; 130,0 (C_e) ; 135,4 (C_c) ; 146,1 (C_b) ; 155,9 (C_h) ; 191,8 (C_a).

270b	(4-[1,3]Dioxolan-2-yl-benzyl)-carbamic acid benzyl ester
<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  </div> <div style="text-align: right;"> <p>$C_{18}H_{19}NO_4$</p> <p>$M = 313,36 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$</p> <p>Solide jaune clair</p> <p>97%</p> </div> </div>	

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **253** en utilisant : l'amine **269** (8,14 g ; 45,4 mmol), le chloroformiate de benzyle (6,5 mL ; 45,7 mmol ; 1 éq.), le carbonate de sodium (19,6 g ; 185 mmol ; 4 éq.) dans 140 mL de dichlorométhane et 60 mL d'eau. Le carbamate **270b**, huile jaune qui cristallise, est utilisé tel quel dans la suite de la réaction.

RMN ^1H (CDCl_3) : 3,95-4,15 (2 m ; 4H ; H_a) ; 4,37 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 6 \text{ Hz}$; 2H ; H_g) ; 5,11 (s ; 3H ; H_{h+i}) ; 5,78 (s ; 1H ; H_b) ; 7,29 (d ; $^2J_{\text{H-H}} = 14,5 \text{ Hz}$; 2H ; H_e) ; 7,3-7,35 (m ; 5H ; H_{l+m+n}) ; 7,39 (d ; $^2J_{\text{H-H}} = 14,5 \text{ Hz}$; 2H ; H_d).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 44,8 (C_i) ; 65,25 (C_a) ; 66,85 (C_g) ; 103,4 (C_b) ; 126,7 (C_{d+i}) ; 127,5 (C_n) ; 128,1 (C_m) ; 128,5 (C_e) ; 136,4 (C_k) ; 137,2 (C_j) ; 139,4 (C_f) ; 156,4 (C_l).

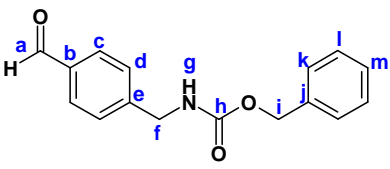
Rf : 0,25 dans cyclohexane/acétate d'éthyle : 7/3.

Microanalyse : théorique : C = 69,00%, H = 6,11%, N = 4,47%.

obtenue : C = 69,14%, H = 6,29%, N = 4,41%.

IR : 3280 (él. N-H) ; 1681 (C=O carbamate) ; 1554 ; 1260 (él C-N carbamate) ; 1077 (él. C-O-C carbamate et acétal) ; 941 (él. C-O-C acétal).

P_f = 145°C.

271b	(4-Formyl-benzyl)-carbamic acid benzyl ester
<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  </div> <div style="text-align: right;"> <p>$C_{16}H_{15}NO_3$</p> <p>$M = 269,30 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$</p> <p>Huile incolore</p> <p>93%</p> </div> </div>	

Référence : Durand, G.; Polidori, A.; Ouari, O.; Tordo, P.; Geromel, V.; Rustin, P.; Pucci, B. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 5230.

Dans un ballon, l'acétal **270b** (13,9 g ; 43,9 mmol) est dissous dans un mélange de 70 mL d'acide acétique et de 70 mL d'eau. Le milieu réactionnel est agité 12 heures à température ambiante.

Le produit est purifié sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : gradient de 9/1 à 6/4) pour donner le produit **271b** sous forme d'une huile incolore.

RMN ^1H (CDCl_3) : 4,44 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 6 \text{ Hz}$; 2H ; H_f) ; 5,13 (s ; 2H ; H_i) ; 5,23 (sl ; 1H ; H_g) ; 7,30-7,35 (m ; 5H ; $\text{H}_{\text{k+l+m}}$) ; 7,42 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 8 \text{ Hz}$; 2H ; H_c) ; 7,82 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 8 \text{ Hz}$; 2H ; H_d) ; 9,97 (s ; 1H ; H_a).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 44,8 (C_f) ; 67,1 (C_i) ; 127,5 (C_c) ; 128,15 (C_k) ; 128,25 (C_m) ; 128,55 (C_l) ; 130,1 (C_d) ; 135,6 (C_b) ; 136,2 (C_j) ; 145,4 (C_e) ; 156,4 (C_h) ; 191,8 (C_a).

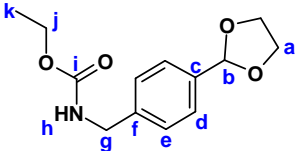
Rf : 0,49 dans cyclohexane/acétate d'éthyle : 7/3.

Microanalyse : théorique : C = 71,36%, H = 5,61%, N = 5,20%.

obtenue : C = 71,09%, H = 5,72%, N = 5,14%.

IR : 3304 (él. N-H) ; 1682 (C=O aldéhyde et carbamate) ; 1609 (δ N-H) ; 1529 ; 1253 (él. C-N carbamate) ; 1207 ; 1052 (él. C-O carbamate).

P_f = 68°C.

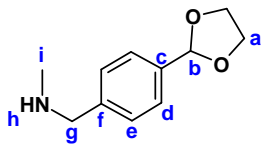
<u>272</u>	(4-[1,3]Dioxolan-2-yl-benzyl)-carbamic acid ethyl ester
	
$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ M = 251,28 g.mol ⁻¹ Huile jaune clair 84%	

Dans un ballon, l'amine **269** (5,43 g ; 30,3 mmol) est dissoute dans 85 mL de dichlorométhane. Une solution aqueuse de 13,8 g de Na_2CO_3 dans 85 mL d'eau est ajoutée. Ajouter le chloroformiate d'éthyle (3 mL ; 31,1 mmol ; 1 éq.). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 12 heures. La phase aqueuse est extraite avec 2 fois 80 mL de dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont lavées par 100 mL d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl puis 100 mL d'une solution aqueuse saturée de NaCl . La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée. Le carbamate **272** est utilisé tel quel dans la suite de la réaction.

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,25 (t ; $^3J_{\text{H-H}} = 7 \text{ Hz}$; 3H ; H_k) ; 4,0-4,2 (m ; 6H ; $\text{H}_{\text{a+i}}$) ; 4,34 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 6 \text{ Hz}$; 2H ; H_j) ; 5,36 (sl ; 1H ; H_h) ; 5,80 (s ; 1H ; H_b) ; 7,30 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 8 \text{ Hz}$; 2H ; H_c) ; 7,44 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 8 \text{ Hz}$; 2H ; H_d).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 14,45 (C_k) ; 44,45 (C_j) ; 60,7 (C_i) ; 65,05 (C_a) ; 103,25 (C_b) ; 126,55 (C_d) ; 127,25 (C_e) ; 136,8 (C_c) ; 139,65 (C_f) ; 156,55 (C_l).

IR : 3340 (él. N-H) ; 1694 (C=O) ; 1538 ; 1254 (él. C-N carbamate) ; 1083 (él. C-O carbamate et C-O acétal) ; 944 (él. C-O-C).

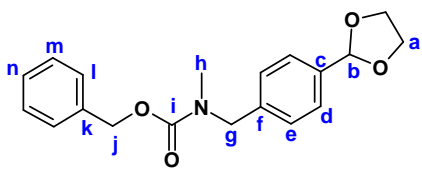
<u>273</u>	(4-[1,3]Dioxolan-2-yl-benzyl)-methyl-amine
	
$C_{11}H_{15}NO_2$ $M = 193,25 \text{ g.mol}^{-1}$ Huile jaune clair 84%	

Dans un tricol, sous atmosphère d'argon, à 0°C, à une suspension de $LiAlH_4$ (2,91 g ; 76,8 mmol ; 3 éq.) dans 170 mL de THF, ajouter goutte à goutte la solution de carbamate **272** (6,43 g ; 25,6 mmol) dans 20 mL de THF. La suspension est agitée 1 heure à température ambiante puis 48 heures au reflux. A 0°C, le milieu réactionnel est traité par 3 mL d'eau, 3 mL d'une solution aqueuse de soude 1 N et 6 mL d'eau. Ajouter 100 mL d'éther. Filtrer le précipité sur Celite et rincer par 100 mL d'éther. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée. L'amine **273** formée est utilisée telle quelle dans la suite de la réaction.

RMN 1H ($CDCl_3$) : 1,7 (sl ; 1H ; H_h) ; 2,34 (s ; 3H ; H_g) ; 3,66 (s ; 2H ; H_b) ; 3,9-4,1 (m ; 4H ; H_a) ; 5,71 (s ; 1H ; H_c) ; 7,24 (d ; $^3J_{H-H} = 8 \text{ Hz}$; 2H ; H_e) ; 7,36 (d ; $^3J_{H-H} = 8 \text{ Hz}$; 2H ; H_d).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 34,8 (C_i) ; 54,55 (C_g) ; 64,15 (C_a) ; 102,5 (C_b) ; 125,4 (C_d) ; 127,0 (C_e) ; 135,4 (C_c) ; 140,1 (C_f).

IR : 3322 (él. N-H) ; 1617 ; 1474 ; 1430 ; 1384 ; 1221 (él. C-N) ; 1082 (él. C-O acétal) ; 943 (él. C-O-C) ; 811 (δ N-H).

<u>274</u>	(4-[1,3]Dioxolan-2-yl-benzyl)-methyl-carbamic acid benzyl ester
	
$C_{19}H_{21}NO_4$ $M = 327,38 \text{ g.mol}^{-1}$ Huile jaune clair 94%	

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **253** en utilisant : l'amine **273** (4,15 g ; 21,5 mmol), le chloroformiate de benzyle (3,15 mL ; 22,1 mmol ; 1 éq.), le carbonate de sodium (8,8 g ; 83 mmol ; 4 éq.) dans 60 mL de dichlorométhane et 60 mL d'eau. Le carbamate **274** est utilisé tel quel dans la suite de la réaction.

RMN 1H ($CDCl_3$) (2 rotamères) : 2,85 et 2,90 (2 s ; 3H ; H_h) ; 3,95-4,15 (m ; 4H ; H_a) ; 4,51 (s ; 2H ; H_j) ; 5,19 (s ; 2H ; H_i) ; 5,81 (s ; 1H ; H_b) ; 7,15-7,50 (m ; 9H ; $H_{d+e+l+m+n}$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) (2 rotamères) : 33,45 et 34,3 (C_h) ; 51,95 et 52,2 (C_g) ; 65,0 (C_a) ; 67,15 (C_i) ; 103,35 (C_b) ; 126,65 (C_d) ; 126,8 (C_e) ; 127,3 (C_n) ; 127,8 (C_m) ; 128,4 (C_c) ; 136,95 (C_{c+k}) ; 138,35 (C_l) ; 156,15 et 156,6 (C_j).

Masse (ESI+) : 350,47 ($[M+Na]^+$) ; 328,40 ($[M+H]^+$).

Rf : 0,9 dans $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$: 95/5/0,5.

IR : 1698 (C=O) ; 1219 (él. C-N) ; 1142 (él. C-O carbamate) ; 1082 (él. C-O acétal) ; 942 (él. C-O-C).

<u>271c</u>	(4-Formyl-benzyl)-methyl-carbamic acid benzyl ester
$C_{17}H_{17}NO_3$ $M = 283,33 \text{ g.mol}^{-1}$ Huile jaune 73%	

Dans un ballon, l'acétal **274** (6,61 g ; 43,9 mmol) est dissous dans un mélange de 25 mL d'acide acétique et de 25 mL d'eau. Le milieu réactionnel est agité 24 heures à 80°C. Le produit est purifié sur gel de silice (dichlorométhane/acétate d'éthyle : gradient de 99/1 à 90/10) pour donner le produit **271c** sous forme d'une huile jaune.

RMN 1H ($CDCl_3$) (2 rotamères) : 2,89 et 2,93 (2 s ; 3H ; H_g) ; 4,56 (s ; 2H ; H_f) ; 5,16 et 5,18 (2 s ; 2H ; H_i) ; 7,20-7,45 (m ; 7H ; $H_{d+k+l+m}$) ; 7,82 (m ; 2H ; H_j) ; 9,98 (s ; 1H ; H_a).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) (2 rotamères) : 33,85 et 34,65 (C_g) ; 52,05 et 52,3 (C_f) ; 67,25 (C_i) ; 126,65 (C_d) ; 128,3 (C_d) ; 128,5 (C_k) ; 128,85 (C_m) ; 128,9 (C_l) ; 130,5 (C_j) ; 136,05 (C_b) ; 137,0 (C_e) ; 144,35 (C_e) ; 156,0 et 156,55 (C_h) ; 191,65 (C_a).

Rf : 0,7 dans CH_2Cl_2 /acétate d'éthyle : 8/2.

IR : 2739 (él. C-H aldéhyde) ; 1702 (C=O carbamate et aldéhyde) ; 1403 (δ C-H aldéhyde) ; 1213 (él. C-N) ; 1144 (él. C-O carbamate).

<u>277</u> et <u>278</u>	{4-[3,3-Difluoro-1-(4-methoxy-benzyl)-4-oxo-azetid-2-yl]-benzyl}- carbamic acid benzyl ester 3-[4-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-phenyl]-2,2-difluoro-3-(4-methoxy- benzylamino)-propionic acid ethyl ester
$C_{26}H_{24}F_2N_2O_4$ et $C_{28}H_{30}F_2N_2O_5$ $M = 466,69$ et $512,56 \text{ g.mol}^{-1}$ Huile incolore et solide blanc 72%	

Formation de l'imine 276 :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **166** en utilisant : l'aldéhyde **271b** (1,37 g ; 5,1 mmol), la *p*-méthoxybenzylamine **237** (0,70 g ; 5,1 mmol) dans 15 mL de dichlorométhane, en présence de deux spatules de MgSO₄ anhydre. L'imine **276** est utilisée telle quelle dans la suite de la réaction.

Formation du lactame :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **167** en utilisant : le zinc activé (2 g ; 72,7 mmol ; 6 équ.), le bromodifluoroacétate d'éthyle (2,12 g ; 10,4 mmol ; 2,05 équ.) dans 16 mL d'acétonitrile. Le produit est purifié sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : gradient 85/15 à 70/30) pour donner séparément les produits **277** et **278** sous forme d'une huile incolore et d'un solide blanc respectivement.

➤ β-lactame 277 :

RMN ¹H (CDCl₃) : 3,77 (s ; 3H ; H_i) ; 3,79 (d ; ²J_{H-H} = 14 Hz ; 1H ; H_d) ; 4,39 (m ; 2H ; H_n) ; 4,65 (dd ; ³J_{H-F} = 1,5 Hz, ³J_{H-F} = 7 Hz ; 1H ; H_c) ; 4,86 (d ; ²J_{H-H} = 14 Hz ; 1H ; H_d) ; 5,13 (s ; 2H ; H_q) ; 5,22 (sl ; 1H ; H_o) ; 6,81 (d ; ³J_{H-H} = 8,5 Hz ; 2H ; H_p) ; 7,00 (d ; ³J_{H-H} = 8,5 Hz ; 2H ; H_g) ; 7,17 (d ; ³J_{H-H} = 8 Hz ; 2H ; H_j) ; 7,25-7,35 (m ; 7H ; H_{k+s+t+u}).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 43,6 (C_d) ; 44,6 (C_n) ; 55,25 (C_i) ; 66,9 (C_q) ; 67,4 (dd ; ²J_{C-F} = 24 Hz, ²J_{C-F} = 26,5 Hz ; C_j) ; 114,4 (C_f) ; 120,4 (t ; ¹J_{C-F} = 292 Hz ; C_b) ; 127,65 (C_w) ; 128,1 (C_i) ; 128,15 (C_k) ; 128,5 (C_s) ; 129,15 (C_l) ; 129,45 (C_g) ; 130,9 (C_e) ; 136,4 (C_r) ; 137,1 (C_j) ; 140,5 (C_m) ; 156,65 (C_p) ; 159,55 (C_h) ; 160,7 (t ; ²J_{C-F} = 30,5 Hz ; C_a).

RMN ¹⁹F (CDCl₃) : -114,8 (dd ; ³J_{F-H} = 7,5 Hz, ²J_{F-F} = 223 Hz) ; -121,9 (d ; ²J_{F-F} = 223 Hz).

Rf : 0,35 dans cyclohexane/acétate d'éthyle : 7/3.

Microanalyse : théorique : C = 66,94%, H = 5,19%, N = 6,01%.

obtenue : C = 66,88%, H = 5,45%, N = 5,91%.

IR : 3340 (él. N-H carbamate) ; 1787 (C=O lactame) ; 1718 (C=O carbamate) ; 1612 (δ N-H) ; 1514 ; 1302 (CF₂) ; 1249 (él. C-O de C-O-CH₃ et él. C-N de N-C(=O)O) ; 1201 (él. C-O de O-C(=O)N) ; 1034 (él. C-O de C-O-CH₃).

➤ β-aminoester 278 :

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,26 (t ; ³J_{H-H} = 7 Hz ; 3H ; H_a) ; 2,07 (sl ; 1H ; H_f) ; 3,42 (d ; ²J_{H-H} = 13 Hz ; 1H ; H_g) ; 3,69 (d ; ²J_{H-H} = 13 Hz ; 1H ; H_g) ; 3,77 (s ; 3H ; H_i) ; 4,18 (dd ; ³J_{H-F} = 6,5 Hz, ³J_{H-F} = 21 Hz ; 1H ; H_c) ; 4,25 (q ; ³J_{H-H} = 7 Hz ; 2H ; H_b) ; 4,40 (d ; ³J_{H-H} = 6 Hz ; 2H ; H_q) ; 5,13 (sl ; 2H ; H_{r+t}) ; 6,81 (d ; ³J_{H-H} = 7 Hz ; 2H ; H_i) ; 7,09 (d ; ³J_{H-H} = 7 Hz ; 2H ; H_i) ; 7,25-7,35 (m ; 9H ; H_{n+o+v+w+x}).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 13,9 (C_a) ; 44,7 (C_q) ; 49,9 (C_g) ; 55,2 (C_l) ; 62,5 (dd ; $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 21$ Hz, $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 27$ Hz ; C_e) ; 62,8 (C_b) ; 66,9 (C_j) ; 113,7 (C_i) ; 115,1 (dd ; $^1\text{J}_{\text{C-F}} = 253,5$ Hz, $^1\text{J}_{\text{C-F}} = 257$ Hz ; C_d) ; 127,65 (C_x) ; 128,1 (C_w) ; 128,15 (C_n) ; 128,5 (C_v) ; 129,15 (C_o) ; 129,45 (C_l) ; 130,9 (C_h) ; 133,4 (C_m) ; 136,4 (C_u) ; 139,0 (C_p) ; 156,4 (C_s) ; 158,8 (C_k) ; 163,9 (dd ; $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 30,5$ Hz, $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 34$ Hz ; C_c).

RMN ^{19}F (CDCl_3) : -108,6 (dd ; $^3\text{J}_{\text{F-H}} = 7,5$ Hz, $^2\text{J}_{\text{F-F}} = 257$ Hz) ; -121,0 (dd ; $^3\text{J}_{\text{F-H}} = 21,5$ Hz, $^2\text{J}_{\text{F-F}} = 223$ Hz).

Rf : 0,45 dans cyclohexane/acétate d'éthyle : 7/3.

Microanalyse : théorique : C = 65,61%, H = 5,90%, N = 5,47%.

obtenue : C = 65,13%, H = 5,55%, N = 5,38%.

IR : 3334 (él. N-H amine et carbamate) ; 1769 (C=O ester) ; 1703 (C=O carbamate) ; 1612 (δ N-H) ; 1303 (CF_2) ; 1250 (él. C-O de C-O- CH_3 et C-N du carbamate) ; 1210 (él. C-O carbamate et C-O ester) ; 1072 (él. C-O de C-O-C) ; 699 (C-F).

P_f = 106°C.

279	[4-(3,3-Difluoro-4-oxo-azetid-2-yl)-benzyl]-carbamic acid benzyl ester
$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$ M = 346,34 g.mol ⁻¹ Solide blanc 43%	

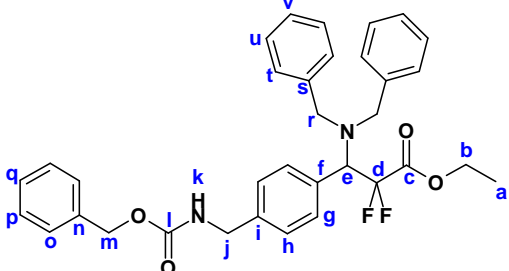
Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **168a** en utilisant : le β -lactame protégé **277** (4,3 g ; 9,2 mmol), le CAN (15,2 g ; 27,7 mmol ; 3 éq.) dans 170 mL d'un mélange acétonitrile/eau (9/1). Le produit est purifié sur gel de silice (dichlorométhane/acétate d'éthyle : gradient de 95/5 à 85/15) pour obtenir le produit **279** sous forme d'un solide blanc.

RMN ^1H (MeOd-d^4) : 4,32 (s ; 2H ; H_h) ; 5,09 (s ; 2H ; H_i) ; 5,10 (dd ; $^3\text{J}_{\text{H-F}} = 2,5$ Hz, $^3\text{J}_{\text{H-F}} = 7,5$ Hz ; 1H ; H_j) ; 7,25-7,40 (m ; 9H ; $\text{H}_{e+f+l+m+n}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 45,1 (C_h) ; 65,45 (dd ; $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 24$ Hz, $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 26$ Hz ; C_e) ; 67,5 (C_i) ; 122,75 (t ; $^1\text{J}_{\text{C-F}} = 292$ Hz ; C_b) ; 128,15 (C_e) ; 128,6 (C_l) ; 128,75 (C_m) ; 128,95 (C_n) ; 129,4 (C_d) ; 133,0 (C_d) ; 138,2 (C_k) ; 141,8 (C_g) ; 159,0 (C_i) ; 163,35 (t ; $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 30$ Hz ; C_a).

RMN ^{19}F (CDCl_3) : -116,6 (dd ; $^3\text{J}_{\text{F-H}} = 7,5$ Hz, $^2\text{J}_{\text{F-F}} = 222,5$ Hz) ; -122,9 (d ; $^2\text{J}_{\text{F-F}} = 222,5$ Hz).

Rf : 0,52 dans dichlorométhane/acétate d'éthyle : 9/1.

281b	3-[4-(Benzyloxycarbonylamino-méthyl)-phényl]-3-dibenzylamino-2,2-difluoro-propionique acid ethyl ester
<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  </div> <div style="text-align: right;"> <p>$C_{34}H_{34}F_2N_2O_4$ $M = 572,66 \text{ g.mol}^{-1}$ Solide blanc 60% (2 étapes)</p> </div> </div>	

Formation du sel d'iminium **280b** :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **206a** en utilisant : la dibenzylamine (5,13 g ; 26 mmol), le benzotriazole (3,1 g ; 26 mmol) et l'aldéhyde **271b** (7 g ; 26 mmol) dans 3 mL d'éthanol. L'iminium **280b** formé est utilisé tel quel dans la suite de la réaction.

Formation du β -aminoester :

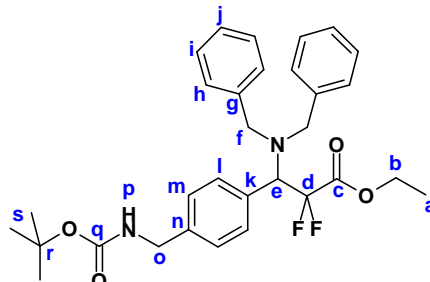
Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **206a** en utilisant : le sel d'iminium **280b** (13,37 g ; 24,2 mmol), le zinc activé (6,3 g ; 96,4 mmol ; 4 équ.), TMSCl (3,7 mL ; 28,9 mmol ; 1,2 équ.), le bromodifluoroacétate d'éthyle (10,7 g ; 52,9 mmol ; 2,2 équ.) dans 95 mL de THF. Le produit est purifié sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : gradient de 97/3 à 80/20) pour donner le produit **281b** sous forme d'un solide blanc.

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,12 (t ; $^3J_{\text{H-H}} = 7 \text{ Hz}$; 3H ; H_a) ; 3,06 (d ; $^2J_{\text{H-H}} = 13,5 \text{ Hz}$; 2H ; H_r) ; 3,99 (q ; $^3J_{\text{H-H}} = 7 \text{ Hz}$; 1H ; H_b) ; 4,01 (d ; $^2J_{\text{H-H}} = 13,5 \text{ Hz}$; 2H ; H_r) ; 4,30 (q ; $^3J_{\text{H-H}} = 7 \text{ Hz}$; 1H ; H_b) ; 4,31 (dd ; $^3J_{\text{H-F}} = 8 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-F}} = 26 \text{ Hz}$; 1H ; H_c) ; 4,41 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 6 \text{ Hz}$; 2H ; H_p) ; 5,13 (s ; 3H ; H_{k+m}) ; 7,10-7,40 (m ; 15H ; $H_{o+p+q+t+u+v}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 13,6 (C_a) ; 44,7 (C_i) ; 54,9 (C_r) ; 62,8 (C_b) ; 63,3 (dd ; $^2J_{\text{C-F}} = 19,5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{C-F}} = 28,5 \text{ Hz}$; C_c) ; 66,9 (C_m) ; 117,1 (dd ; $^1J_{\text{C-F}} = 253 \text{ Hz}$, $^1J_{\text{C-F}} = 259,5 \text{ Hz}$; C_d) ; 127,2 (C_v) ; 127,3 (C_q) ; 128,1 (C_p) ; 128,3 (C_{g+u}) ; 128,5 (C_o) ; 129,1 (C_{h+t}) ; 131,3 (C_f) ; 136,4 (C_n) ; 138,7 (C_s) ; 139,0 (C_j) ; 156,5 (C_l) ; 163,9 (dd ; $^2J_{\text{C-F}} = 30 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{C-F}} = 34 \text{ Hz}$; C_e).

RMN ^{19}F (CDCl_3) : -102,0 (d ; $^2J_{\text{F-F}} = 262 \text{ Hz}$) ; -113,8 (d ; $^2J_{\text{F-F}} = 262 \text{ Hz}$).

Rf : 0,58 dans cyclohexane/acétate d'éthyle : 7/3.

281a	3-[4-(tert-Butoxycarbonylamino-méthyl)-phényl]-3-dibenzylamino-2,2-difluoro-propionique acid ethyl ester
<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  </div> <div style="text-align: right;"> <p>$C_{31}H_{36}F_2N_2O_4$ $M = 538,64 \text{ g.mol}^{-1}$ Glue blanche 50% (2 étapes)</p> </div> </div>	

Formation du sel d'iminium **280a** :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **206a** en utilisant : la dibenzylamine (9,2 g ; 46,7 mmol), le benzotriazole (5,6 g ; 46,7 mmol) et l'aldéhyde **271a** (10,34 g ; 46,7 mmol) dans 5 mL d'éthanol. L'iminium **280a** formé est utilisé tel quel dans la suite de la réaction.

Formation du β -aminoester :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **206a** en utilisant : le sel d'iminium **280a** (1 g ; 1,8 mmol ; 1 équ.), le zinc activé (0,37 g ; 5,4 mmol ; 3 équ.), TMSCl (0,5 mL ; 3,95 mmol ; 2,2 équ.), le bromodifluoroacétate d'éthyle (0,85 g ; 3,95 mmol ; 2,2 équ.) dans 7 mL de THF. Le produit est purifié sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : gradient de 97/3 à 80/20) pour donner le produit **281a** sous forme d'une glue blanche.

Par hydrogénolyse et protection *in situ* :

Le β -aminoester **281b** (5,3 g ; 9,2 mmol) est dissous dans 40 mL d'acétate d'éthyle. Le palladium sur charbon à 10% (0,4 g) et le dicarbonate de di-*tert*-butyle (2,22 g ; 10,2 mmol ; 1,1 équ.) sont ajoutés et le ballon est mis sous vide avant de mettre sous atmosphère d'hydrogène. Le milieu réactionnel est agité pendant 48 heures à 40°C. La solution est filtrée sur Celite. Le filtrat est concentré pour fournir **281a**.

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,12 (t ; $^3J_{\text{H-H}} = 7 \text{ Hz}$; 3H ; H_a) ; 3,06 (d ; $^2J_{\text{H-H}} = 13,5 \text{ Hz}$; 2H ; H_r) ; 3,99 (q ; $^3J_{\text{H-H}} = 7 \text{ Hz}$; 1H ; H_b) ; 4,01 (d ; $^2J_{\text{H-H}} = 13,5 \text{ Hz}$; 2H ; H_r) ; 4,30 (q ; $^3J_{\text{H-H}} = 7 \text{ Hz}$; 1H ; H_b) ; 4,31 (dd ; $^3J_{\text{H-F}} = 8 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-F}} = 26 \text{ Hz}$; 1H ; H_j) ; 4,41 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 6 \text{ Hz}$; 2H ; H_j) ; 5,13 (s ; 3H ; $\text{H}_{\text{k+m}}$) ; 7,10-7,40 (m ; 15H ; $\text{H}_{\text{o+p+q+t+u+v}}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 13,7 (C_a) ; 28,4 (C_e) ; 44,3 (C_o) ; 55,0 (C_f) ; 63,0 (C_b) ; 63,5 (dd ; $^2J_{\text{C-F}} = 19,5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{C-F}} = 28,5 \text{ Hz}$; C_j) ; 79,5 (C_r) ; 117,1 (dd ; $^1J_{\text{C-F}} = 253 \text{ Hz}$, $^1J_{\text{C-F}} = 259,5 \text{ Hz}$; C_d) ; 126,8 (C_k) ; 127,3 (C_i) ; 127,9 (C_m) ; 128,3 (C_l) ; 129,2 (C_h) ; 131,3 (C_l) ; 138,7 (C_g) ; 139,4 (C_n) ; 155,9 (C_q) ; 163,5 (dd ; $^2J_{\text{C-F}} = 30 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{C-F}} = 34 \text{ Hz}$; C_c).

RMN ^{19}F (CDCl_3) : -110,2 (d ; $^2J_{\text{F-F}} = 263 \text{ Hz}$) ; -120,9 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 22 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{F-F}} = 263 \text{ Hz}$).

Rf : 0,65 dans cyclohexane/acétate d'éthyle : 7/3.

<u>282</u>	3-Amino-3-(4-aminomethyl-phenyl)-2,2-difluoro-propionic acid ethyl ester	C ₁₂ H ₁₆ F ₂ N ₂ O ₂ · HCl
		M = 294,73 g.mol ⁻¹
		Solide blanc hygroscopique
		72%

Dans un ballon, le β -aminoester **281a** (10,94 g ; 18,1 mmol) est solubilisé dans un mélange de 30 mL d'éthanol et 30 mL d'acétate d'éthyle. Ajouter 15 mL d'une solution d'acide chlorhydrique 5-6 N dans l'*iso*-propanol et Pd/C 10% (0,5 g). Agiter la suspension 3 jours à 40°C sous 1 bar d'hydrogène. Filtrer sur Celite, rincer avec 50 mL d'éthanol et concentrer à sec.

RMN ¹H (MeOD-d⁴) : 1,04 (t ; ³J_{H-H} = 7 Hz ; 3H ; H_a) ; 4,03 (s ; 2H ; H_k) ; 4,07 (q ; ³J_{H-H} = 7 Hz ; 2H ; H_b) ; 5,16 (dd ; ³J_{H-F} = 7,5 Hz, ³J_{H-F} = 19 Hz ; 1H ; H_e) ; 7,4-7,6 (m ; 4H ; H_{h+i}).

RMN ¹³C (MeOD-d⁴) : 14,1 (C_a) ; 43,7 (C_k) ; 57,3 (dd ; ²J_{C-F} = 22,5 Hz, ²J_{C-F} = 24,5 Hz ; C_e) ; 65,3 (C_b) ; 114,2 (t ; ¹J_{C-F} = 259 Hz ; C_d) ; 130,9 (C_h) ; 131,1 (C_i) ; 137,4 (C_j) ; 161,8 (t ; ²J_{C-F} = 24 Hz ; C_c).

RMN ¹⁹F (MeOD-d⁴) : -108,7 (dd ; ³J_{F-H} = 6,5 Hz, ²J_{F-F} = 260 Hz) ; -120,1 (dd ; ³J_{F-H} = 18,5 Hz, ²J_{F-F} = 260 Hz).

IR : 3401 (NH₃⁺) ; 1778 (C=O ester) ; 1596-1519 (δ NH⁺) ; 1315 (CF₂) ; 1200 (él. C-O de C-C(=O)O) ; 1128 et 1100 (él. N-H) ; 1056 (él. C-O de C-O-C).

<u>283a-b</u>	3-Amino-3-[4-(tert-butoxycarbonylamino-methyl)-phenyl]-2,2-difluoro-propionic acid ethyl ester 3-Amino-3-[4-(tert-butoxycarbonylamino-methyl)-phenyl]-2,2-difluoro-propionic acid methyl ester	C ₁₆ H ₂₂ F ₂ N ₂ O ₄ et C ₁₇ H ₂₄ F ₂ N ₂ O ₄
		M = 344,36 et 358,39 g.mol ⁻¹
		Huile jaune clair
		19%

Dans un ballon, l'amine **282** (4 g ; 13,6 mmol) est dissoute 100 mL de dichlorométhane. Ajouter la triéthylamine (4,15 mL ; 30 mmol ; 2,2 équ.), le dicarbonate de di-*tert*-butyle (2,97 g ; 13,6 mmol ; 1 équ.) et la DMAP (20 mg ; 0,16 mmol ; 0,01 équ.) et agiter 24 heures à température ambiante. Verser le milieu réactionnel dans 50 mL d'une solution aqueuse saturée de NH₄Cl et extraire par 2 fois 100 mL de dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées. Le produit est purifié sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol : gradient de 98/2 à 96/4) pour donner les produits **283a-b** sous forme d'une huile jaune clair.

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,22 (t ; $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz ; 3H ; H_a) ; 1,43 (sl ; 18 H ; $\text{H}_{i+i'}$) ; 1,76 (sl ; 2H ; H_a) ; 3,65 (s ; 3H ; H_b) ; 4,23 (q ; $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz ; 2H ; H_b) ; 4,28 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 6$ Hz ; 4H ; $\text{H}_{j+i'}$) ; 4,43 (dd ; $^3J_{\text{H-F}} = 11,5$ Hz, $^3J_{\text{H-F}} = 14,5$ Hz ; 2H ; $\text{H}_{e+e'}$) ; 4,85 (sl ; 2H ; $\text{H}_{k+k'}$) ; 7,15-7,35 (m ; 8H ; $\text{H}_{g+h+g'+h'}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 13,85 (C_a) ; 28,35 (C_i) ; 28,35 ($\text{C}_{n+n'}$) ; 44,2 (C_j) ; 53,3 (C_b) ; 58,1 (t ; $^2J_{\text{C-F}} = 23,5$ Hz ; $\text{C}_{e+e'}$) ; 62,85 (C_b) ; 79,6 ($\text{C}_{m+m'}$) ; 127,6 (C_g) ; 128,2 ($\text{C}_{l+l'}$) ; 135,2 ($\text{C}_{j+i'}$) ; 139,55 ($\text{C}_{m+m'}$) ; 155,9 (C_l) ; 165 (t ; $^1J_{\text{C-F}} = 33$ Hz ; $\text{C}_{e+e'}$).

RMN ^{19}F (CDCl_3) : *β -aminoester majoritaire :* -114,35 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 12$ Hz, $^2J_{\text{F-F}} = 261$ Hz) ; -117,8 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 16,5$ Hz, $^2J_{\text{F-F}} = 261$ Hz). *β -aminoester minoritaire :* -113,4 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 11$ Hz, $^2J_{\text{F-F}} = 261$ Hz) ; -117,3 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 16$ Hz, $^2J_{\text{F-F}} = 261$ Hz).

IR : 3340 (él. NH et NH_2) ; 1767 (C=O ester) ; 1698 (C=O carbamate) ; 1516 ; 1367 (CF_2) ; 1276 (él. C-N carbamate) ; 1252 (él. C-O carbamate) ; 1170 ; 1073 ; 758 (C-F).

284	3-tert-Butoxycarbonylamino-3-[4-(tert-butoxycarbonylamino-méthyl)-phényl]-2,2-difluoro-propionique acid ethyl ester
$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_6$ $M = 458,51 \text{ g.mol}^{-1}$ Solide blanc 27%	

Dans un ballon, l'amine **282** (4 g ; 13,6 mmol) est dissoute 100 mL de dichlorométhane. Ajouter la triéthylamine (4,15 mL ; 30 mmol ; 2,2 équ.), le dicarbonate de di-*tert*-butyle (2,97 g ; 13,6 mmol ; 1 équ.) et la DMAP (20 mg ; 0,16 mmol ; 0,01 équ.) et agiter 24 heures à température ambiante. Verser le milieu réactionnel dans 50 mL d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl et extraire par 2 fois 100 mL de dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées. Le produit est purifié sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol : gradient de 98/2 à 96/4) pour donner le produit **284** sous forme d'un solide blanc.

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,25 (t ; $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz ; 3H ; H_a) ; 1,39 (s ; 9H ; H_i) ; 1,43 (s ; 9H ; H_i) ; 4,15-4,35 (m ; 2H ; H_b) ; 4,28 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 6$ Hz ; 2H ; H_n) ; 5,30-5,45 (sl ; 2H ; H_{e+i}) ; 7,20-7,35 (m ; 4H ; H_{k+l}).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 13,8 (C_a) ; 28,15 (C_i) ; 28,35 (C_i) ; 44,15 (C_n) ; 56,3 (t ; $^2J_{\text{C-F}} = 23,5$ Hz ; C_e) ; 63,2 (C_b) ; 79,6 (C_q) ; 80,65 (C_h) ; 127,7 (C_k) ; 128,45 (C_l) ; 132,5 (C_j) ; 139,85 (C_m) ; 154,55 (C_g) ; 155,85 (C_p) ; 162,9 (t ; $^1J_{\text{C-F}} = 33$ Hz ; C_e).

RMN ^{19}F (CDCl_3) : -112,1 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 7,5$ Hz, $^2J_{\text{F-F}} = 262$ Hz) ; -116,25 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 16,5$ Hz, $^2J_{\text{F-F}} = 262$ Hz).

Microanalyse : théorique : C = 57,63%, H = 7,03%, N = 6,11%.

obtenue : C = 57,92%, H = 6,95%, N = 6,14%.

IR : 3397 et 3367 (él. N-H carbamate) ; 1770 (C=O ester) ; 1698 (C=O carbamate) ; 1525 ; 1326 (CF₂) ; 1271 (él. C-N carbamate) ; 1250 (él. C-O carbamate) ; 1169 ; 1075 ; 1045 ; 1016 ; 717.

P_f = 126°C.

Partie expérimentale

*** Partie II ***

- **Synthèses d'inhibiteurs de
TAFIa**

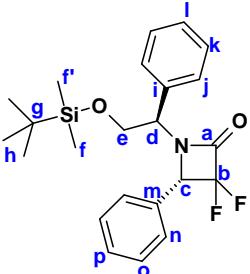
- **Fonctionnalisation des
 β -lactames et des β -aminoacides**

Partie II : Synthèses d'inhibiteurs de TAFla :

Fonctionnalisation des β -lactames et des β -aminoesters

I) Synthèses d'inhibiteurs dérivés du benzyle

A- Accès aux composés 287a et 289

<u>286a</u>	(S)-1-[(R)-2-(tert-Butyl-diméthyl-silanyloxy)-1-phényl-éthyl]-3,3-difluoro-4-phényl-azétidin-2-one
	
$C_{23}H_{29}F_2NO_2Si$ $M = 417,58 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Huile jaune clair 65%	

Référence : Cabedo, N.; Andreu, I.; Ramírez de Arellano, M. C.; Chagraoui, A.; Serrano, A.; Bermejo, A.; Protais, P.; Cortes, D. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1794.

Dans un ballon, le β -lactame 159a (1 g ; 3,3 mmol) et l'imidazole (0,55 g ; 8,08 mmol ; 2,5 éq.) sont dissous dans 4 mL de dichlorométhane. Ajouter lentement le chlorure de *tert*-butyldiméthylsilane (0,56 g ; 3,71 mmol ; 1,1 éq.). Le milieu réactionnel est agité une nuit à température ambiante. La solution est versée dans un mélange de 50 mL de dichlorométhane et de 40 mL d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl . Extraire la phase aqueuse par 50 mL de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée. Le produit est purifié sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : gradient de 100/0 à 93/7) pour donner le produit 286a sous forme d'une huile jaune clair.

RMN 1H ($CDCl_3$) : -0,03 (s ; 3H ; H_f) ; 0,00 (s ; 3H ; $H_{f'}$) ; 0,85 (s ; 9H ; H_g) ; 3,65 (dd ; $^3J_{H-H} = 5 \text{ Hz}$, $^2J_{H-H} = 10 \text{ Hz}$; 1H ; H_d) ; 4,12 (t ; $^3J_{H-H} = ^2J_{H-H} = 10 \text{ Hz}$; 1H ; H_e) ; 4,50 (dd ; $^3J_{H-H} = 5 \text{ Hz}$, $^3J_{H-H} = 10 \text{ Hz}$; 1H ; H_i) ; 4,86 (dd ; $^3J_{H-F} = 2 \text{ Hz}$, $^3J_{H-F} = 8 \text{ Hz}$; 1H ; H_j) ; 7,15-7,35 (m ; 10H ; $H_{j+k+l+n+o+p}$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : -5,5 (C_f) ; -5,4 ($C_{f'}$) ; 18,2 (C_g) ; 25,9 (C_h) ; 62,1 (C_d) ; 63,8 (C_e) ; 71,1 (dd ; $^2J_{C-F} = 24 \text{ Hz}$, $^2J_{C-F} = 26 \text{ Hz}$; C_c) ; 119,9 (dd ; $^1J_{C-F} = 288 \text{ Hz}$, $^1J_{C-F} = 292 \text{ Hz}$; C_b) ; 128,2 (C_m) ; 128,4 (C_k) ; 128,7 (C_l) ; 128,8 (C_o) ; 129,0 (C_i) ; 129,7 (C_p) ; 131,5 (C_n) ; 135,7 (C_j) ; 161,6 (t ; $^2J_{C-F} = 30,5 \text{ Hz}$; C_a).

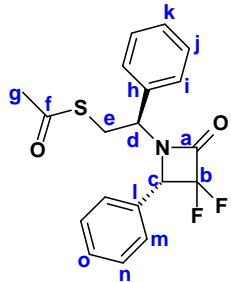
RMN ^{19}F ($CDCl_3$) : -115,2 (dd ; $^3J_{F-H} = 8 \text{ Hz}$, $^2J_{F-F} = 224 \text{ Hz}$) ; -122,6 (d ; $^2J_{F-F} = 224 \text{ Hz}$).

Rf : 0,60 dans cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1.

IR : 1788 (C=O amide) ; 1301 (CF₂) ; 1258 (Si-CH₃) ; 1109 (Si-O-C) ; 837 (Si-O-C + Si-CH₃) ; 700 (C-F).

Déprotection :

Le β-lactame **286a** (0,9 g ; 2,15 mmol) est dissous dans 30 mL d'acétonitrile anhydre. Le complexe triéthylamine.3HF (2,8 g ; 17,37 mmol ; 8 équ.) est ajouté. Le milieu réactionnel est agité 12 heures à température ambiante puis concentré à sec. Le produit est purifié sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : gradient de 95/5 à 75/25) pour donner le produit **159a** sous forme d'une huile jaune.

287a	Thioacetic acid (R)-2-((S)-3,3-difluoro-2-oxo-4-phenyl-azetidin-1-yl)-2-phenylethyl ester
<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  </div> <div style="text-align: right;"> <p>C₁₉H₁₇F₂NO₂S</p> <p>M = 361,41 g.mol⁻¹</p> <p>Solide orange</p> <p>69%</p> </div> </div>	

Référence : Paterson, D. E.; Griffin, F. K.; Alcaraz, M.-L.; Taylor, R. J. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 7, 1323.

Dans un ballon, la triphénylphosphine (1,73 g ; 6,6 mmol ; 2 équ.) est dissoute dans 45 mL de THF anhydre. A 0°C, ajouter goutte à goutte le DIAD (1,33 g ; 6,6 mmol ; 2 équ.) et agiter 15 minutes. Ajouter la solution d'alcool **159a** (1 g ; 3,3 mmol ; 1 équ.) et d'acide thiolacétique (0,5 g ; 6,6 mmol ; 2 équ.) dans 30 mL de THF. Agiter le milieu réactionnel 12 heures à température ambiante. Concentrer à sec. Le produit est purifié sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : gradient de 95/5 à 90/10) pour donner le produit **287a** sous forme d'un solide orangé.

RMN ¹H (CDCl₃) : 2,30 (s ; 3H ; H_g) ; 3,23 (dd ; ³J_{H-H} = 9 Hz, ²J_{H-H} = 12 Hz ; 1H ; H_d) ; 3,28 (dd ; ³J_{H-H} = 7 Hz, ²J_{H-H} = 12 Hz ; 1H ; H_e) ; 4,62 (dd ; ³J_{H-F} = 2,5 Hz, ³J_{H-F} = 8,5 Hz ; 1H ; H_c) ; 4,70 (dd ; ³J_{H-H} = 7 Hz, ³J_{H-H} = 9 Hz ; 1H ; H_d) ; 7,1-7,3 (m ; 4H ; H_{i+m}) ; 7,6-7,7 (m ; 6H ; H_{j+k+n+o}).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 30,6 (C_g) ; 32,2 (C_d) ; 58,4 (t ; J = 3 Hz ; C_d) ; 69,8 (dd ; ²J_{C-F} = 24 Hz, ²J_{C-F} = 27 Hz ; C_e) ; 119,8 (dd ; ¹J_{C-F} = 288,5 Hz, ¹J_{C-F} = 292,5 Hz ; C_b) ; 127,7 (C_n) ; 128,6 (C_m) ; 128,8 (C_i) ; 128,9 (C_o) ; 129,1 (C_j) ; 129,9 (C_k) ; 130,9 (C_l) ; 136,4 (C_h) ; 161,3 (t ; ²J_{C-F} = 31 Hz ; C_a) ; 194,7 (C_f).

RMN ¹⁹F (CDCl₃) : -114,9 (dd ; ³J_{F-H} = 8,5 Hz, ²J_{F-F} = 225 Hz) ; -121,6 (d ; ²J_{F-F} = 225 Hz).

Masse (IC⁺) : 362 ([M+H]⁺) ; 295 ; 272 ; 184 ; 154 ; 113 ; 93 ; 73 ; 61.

HRMS (IC⁺) : calc C₁₉H₁₇F₂NO₂S : 362,1026. Trouvé : 362,0997.

Rf : 0,22 dans cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2.

Microanalyse : théorique : C = 63,14%, H = 4,74%, N = 3,88%, S = 8,87%.

obtenue : C = 63,49%, H = 4,97%, N = 3,79%, S = 8,82%.

IR : 1768 (C=O amide) ; 1686 (C=O thioester) ; 1304 (CF₂) ; 700 (C-F).

$[\alpha]_D^{25} = +5,7^\circ \cdot \text{mL} \cdot \text{cg}^{-1} \cdot \text{dm}^{-1}$ ($c = 0,44$; CHCl₃).

P_f = 102°C.

289	(S)-2,2-Difluoro-3-((R)-2-mercapto-1-phenyl-ethylamino)-3-phenyl-1-piperidin-1-yl-propan-1-one
C ₂₂ H ₂₆ F ₂ N ₂ OS M = 404,53 g.mol ⁻¹ Solide blanc 57%	

Référence : Hwu, J. R.; Hakimelahi, S.; Lu, K.-L.; Tsay, S.-C. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8039.

Dans un ballon, le thioester **287a** (200 mg ; 0,55 mmol) est dissous dans 3 mL de DMF anhydre. Ajouter la pipéridine (545 µL ; 5,5 mmol ; 10 équ.) et agiter 18 heures à température ambiante. Le milieu réactionnel est concentré à sec. Le produit est purifié sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : gradient de 100/0 à 90/10) puis trituré dans l'acétonitrile, filtré et séché sous vide pour donner le produit **289** sous forme d'un solide blanc.

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,30-1,45 (m ; 2H ; H_q) ; 1,45-1,60 (m ; 4H ; H_{q+r}) ; 2,75 (sl ; 1H ; H_g) ; 2,86 (d ; ³J_{H-H} = 6,5 Hz ; 2H ; H_f) ; 3,4-3,5 (m ; 4H ; H_p) ; 4,04 (t ; ³J_{H-H} = 6,5 Hz ; 1H ; H_c) ; 4,31 (dd ; ³J_{H-F} = 11 Hz, ³J_{H-F} = 15 Hz ; 1H ; H_c) ; 7,05-7,2 (m ; 10H ; H_{i+j+k+m+n+o}).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 24,3 (C_i) ; 25,5 et 26,3 (C_q) ; 44,5 (C_p) ; 46,1 (C_f) ; 46,7 et 46,9 (C_p) ; 59,9 (C_c) ; 62,8 (dd ; ²J_{C-F} = 22,5 Hz, ²J_{C-F} = 24 Hz ; C_c) ; 117,9 (t ; ¹J_{C-F} = 260 Hz ; C_b) ; 127,4 (C_k) ; 127,5 (C_l) ; 127,9 (C_o) ; 128,0 (C_j) ; 128,3 (C_n) ; 129,1 (C_m) ; 136,3 (C_l) ; 141,8 (C_h) ; 161,4 (t ; ²J_{C-F} = 28,5 Hz ; C_a).

RMN ¹⁹F (CDCl₃) : -102,2 (dd ; ³J_{F-H} = 10,5 Hz, ²J_{F-F} = 272 Hz) ; -106,4 (dd ; ³J_{F-H} = 15 Hz, ²J_{F-F} = 272 Hz).

Masse (IC⁺) : 405 ([M+H]⁺) ; 385 ; 371 ; 357 ; 269 ; 137.

HRMS (IC⁺) : calc C₂₂H₂₆F₂N₂OS : 405,1766. Trouvé : 405,1812.

Rf : 0,22 dans cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2.

Microanalyse : théorique : C = 65,32%, H = 6,48%, N = 6,92%, S = 7,93%.

obtenue : C = 65,55%, H = 6,43%, N = 6,94%, S = 7,82%.

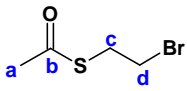
IR : 3337 (él. N-H) ; 1633 (C=O amide) ; 699 (C-F).

$[\alpha]_D^{25} = -10,7^\circ \cdot \text{mL} \cdot \text{cg}^{-1} \cdot \text{dm}^{-1}$ ($c = 0,30$; CHCl_3).

$P_f = 169^\circ\text{C}$.

Pureté HPLC (220 nm) : 96,5%.

B- N-alkylation

<u>294a</u>	Thioacetic acid S-(2-bromo-ethyl) ester
	$\text{C}_4\text{H}_7\text{BrOS}$ $M = 183,07 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ Huile rose 25%
	

Référence : Bauer, L.; Suresh, K. S.; Ghosh, B. K. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 949. Savarin, C.; Srogl, J.; Liebeskind, L. S. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3229.

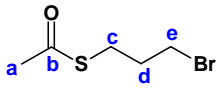
Dans un ballon, le 1,2-dibromoéthane **296a** (34 mL ; 390 mmol ; 2 équ.) et l'hydroxyde de sodium (7,9 g ; 200 mmol ; 1 équ.) sont dissous dans 60 mL de THF anhydre. Ajouter lentement l'acide thioacétique **297** (14 mL ; 200 mmol ; 1 équ.) et agiter 14 heures à température ambiante. Filtrer les sels sur Büchner et rincer par 50 mL de THF. Concentrer le filtrat. Le produit est purifié par distillation fractionnée sous pression réduite (80°C, 10 mbars) pour donner le produit **294a** sous forme d'une huile rose.

RMN ^1H (CDCl_3) : 2,34 (s ; 3H ; H_a) ; 3,28 (m ; 2H ; H_c) ; 3,43 (m ; 2H ; H_d).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 29,9 (C_d) ; 30,6 (C_a) ; 31,3 (C_c) ; 194,6 (C_b).

IR : 1694 (C=O) ; 627 (C-Br).

Pureté CPG : 95%.

<u>294b</u>	Thioacetic acid S-(3-bromo-propyl) ester
	$\text{C}_5\text{H}_9\text{BrOS}$ $M = 197,09 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ Huile incolore 24%
	

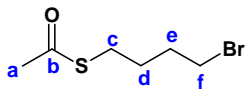
Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **294a** en utilisant : le 1,3-dibromopropane **296b** (41 mL ; 402 mmol ; 2 éq.), l'hydroxyde de sodium (15 g ; 375 mmol ; 2 éq.), l'acide thiolacétique **297** (14 mL ; 200 mmol ; 1 éq.) dans 200 mL de THF anhydre. Le produit est purifié par distillation fractionnée sous pression réduite (90-100°C, 10 mbars) puis sur gel de silice (cyclohexane/éther : gradient de 100/0 à 94/6) pour donner le produit **294b** sous forme d'une huile incolore.

RMN ¹H (CDCl₃) : 2,10 (quint ; ³J_{H-H} = 6,5 Hz ; 2H ; H_d) ; 2,32 (s ; 3H ; H_a) ; 2,99 (t ; ³J_{H-H} = 7 Hz ; 2H ; H_e) ; 3,43 (t ; ³J_{H-H} = 6,5 Hz ; 2H ; H_c).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 27,5 (C_e) ; 30,6 (C_d) ; 31,8 (C_c) ; 32,3 (C_a) ; 195,5 (C_b).

IR : 2953-2851 (él. CH₂) ; 1693 (C=O) ; 623 (C-Br).

Pureté CPG : 96%.

294c	Thioacetic acid S-(4-bromo-butyl) ester
	
	C ₆ H ₁₁ BrOS M = 211,12 g.mol ⁻¹ Huile incolore 47%

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **294a** en utilisant : le 1,4-dibromobutane **296c** (47 mL ; 392 mmol ; 2 éq.), l'hydroxyde de sodium (15 g ; 375 mmol ; 2 éq.), l'acide thiolacétique **297** (14 mL ; 200 mmol ; 1 éq.) dans 200 mL de THF anhydre. Le produit est purifié par distillation fractionnée sous pression réduite (130°C, 10 mbars) pour donner le produit **294c** sous forme d'une huile incolore.

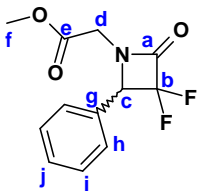
RMN ¹H (CDCl₃) : 1,71 (m ; 2H ; H_d) ; 1,91 (m ; 2H ; H_e) ; 2,31 (s ; 3H ; H_a) ; 2,87 (t ; ³J_{H-H} = 7 Hz ; 2H ; H_c) ; 3,39 (t ; ³J_{H-H} = 6,5 Hz ; 2H ; H_b).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 28,1 (C_{c+d}) ; 30,6 (C_a) ; 31,5 (C_e) ; 32,9 (C_f) ; 195,7 (C_b).

Masse (EI⁺) : 212,0 et 210,0 (M⁺) ; 170,0 et 168,0 ([M-Ac]⁺) ; 131.

IR : 2929-2853 (él. CH₂) ; 194 (C=O) ; 627 (C-Br).

Pureté CPG : 90%.

291a	(3,3-Difluoro-2-oxo-4-phenyl-azetid-1-yl)-acetic acid methyl ester
	
	C ₁₂ H ₁₁ F ₂ NO ₃ M = 255,22 g.mol ⁻¹ Huile opalescente Quantitatif

➤ Avec *t*-BuOK :

Dans un ballon, le β -lactame **168a** (183 mg ; 1 mmol) est dissous dans 10 mL de THF anhydre. Le *tert*-butylate de potassium (180 mg ; 1,6 mmol ; 1,6 éq.) est ajouté à la solution à 0°C. Le milieu réactionnel est agité 1 heure à 0°C. Le bromoacétate de méthyle **292a** (143 μ L ; 1,5 mmol ; 1,5 éq.) est ajouté et le milieu réactionnel est encore agité 20 heures à température ambiante. Le produit est purifié sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : gradient de 9/1 à 8/2) pour donner le produit **291a** sous forme d'une huile opalescente avec un rendement de 37%.

➤ Avec TMG :

Dans un ballon, le β -lactame **168a** (2,3 g ; 12,6 mmol), le bromoacétate de méthyle **292a** (15 mL ; 158 mmol ; 12,5 éq.) et l'iodure de tétra *n*-butylammonium (2,3 g ; 6,3 mmol ; 0,5 éq.) sont dissous dans 17 mL d'acétonitrile anhydre. La 1,1,3,3-tétraméthylguanidine (2,9 g ; 25,1 mmol ; 2 éq.) est ajoutée goutte à goutte à la solution à température ambiante. Le milieu réactionnel est agité 12 heures à température ambiante puis concentré à sec. Le produit est purifié sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : gradient de 95/5 à 70/30) pour donner le produit **291a** sous forme d'une huile opalescente.

RMN ^1H (CDCl_3) : 3,61 (dd ; $J = 2$ Hz, $^2J_{\text{H-H}} = 18$ Hz ; 1H ; H_d) ; 3,73 (s ; 3H ; H_f) ; 4,49 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 18$ Hz ; 1H ; H_d) ; 5,25 (dd ; $^3J_{\text{H-F}} = 2,5$ Hz, $^3J_{\text{H-F}} = 7,5$ Hz ; 1H ; H_c) ; 7,28 (m ; 2H ; H_i) ; 7,43 (m ; 3H ; H_{i+j}).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 40,7 (C_d) ; 52,7 (C_f) ; 69,2 (dd ; $^2J_{\text{C-F}} = 24$ Hz, $^2J_{\text{C-F}} = 27$ Hz ; C_c) ; 120,9 (t ; $^1J_{\text{C-F}} = 291$ Hz ; C_b) ; 128,0 (C_j) ; 129,1 (C_h) ; 129,6 (C_g) ; 130,0 (C_i) ; 161,2 (t ; $^2J_{\text{C-F}} = 31$ Hz ; C_a) ; 167,2 (C_e).

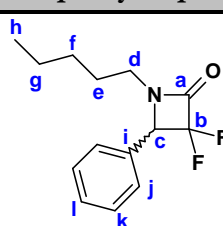
RMN ^{19}F (CDCl_3) : -116,9 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 7,5$ Hz, $^2J_{\text{F-F}} = 225$ Hz) ; -124,6 (d ; $^2J_{\text{F-F}} = 225$ Hz).

Rf : 0,35 dans cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2.

Microanalyse : théorique : C = 56,47%, H = 4,34%, N = 5,49%.

obtenue : C = 56,46%, H = 4,75%, N = 5,21%.

IR : 1799 (C=O lactame) ; 1750 (C=O ester) ; 1323 (CF_2) ; 1208 (él. C-N lactame) ; 1131 (él. C-O de C(=O)-O-C) ; 1068 (él. C-O de C-O-C) ; 703 (C-F).

291h	3,3-Difluoro-1-pentyl-4-phenyl-azetidin-2-one
	
$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{NO}$ $M = 253,29 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Huile incolore 52%	

Dans un ballon, le β -lactame **168a** (55 mg ; 0,3 mmol) et le bromure de pentyle **295** (225 μ L ; 1,8 mmol ; 6 éq.) sont dissous dans 3 mL de THF anhydre. Le DBU (70 μ L ; 0,44 mmol ; 1,5 éq.) est

ajouté goutte à goutte à la solution à température ambiante. Le milieu réactionnel est agité 12 heures à température ambiante puis concentré à sec. Le produit est purifié sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : gradient de 100/0 à 95/5) pour donner le produit **291h** sous forme d'une huile incolore.

RMN ¹H (CDCl₃) : 0,85 (t ; ³J_{H-H} = 7 Hz ; 3H ; H_h) ; 1,26 (m ; 4H ; H_{f+g}) ; 1,51 (quint ; ³J_{H-H} = 7 Hz ; 2H ; H_e) ; 2,96 (m ; 1H ; H_d) ; 3,58 (dt ; ³J_{H-H} = 8 Hz, ²J_{H-H} = 14 Hz ; 1H ; H_d) ; 4,90 (dd ; ³J_{H-F} = 2 Hz, ³J_{H-F} = 7 Hz ; 1H ; H_e) ; 7,2-7,3 (m ; 2H ; H_i) ; 7,4-7,5 (m ; 3H ; H_{k+l}).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 13,8 (C_h) ; 22,0 (C_g) ; 26,7 (C_e) ; 28,9 (C_f) ; 40,4 (C_d) ; 68,7 (t ; ²J_{C-F} = 25 Hz ; C_c) ; 120,5 (t ; ¹J_{C-F} = 291 Hz ; C_b) ; 128,0 (C_k) ; 129,0 (C_l) ; 129,8 (C_l) ; 130,4 (C_i) ; 161,2 (t ; ²J_{C-F} = 31 Hz ; C_a).

RMN ¹⁹F (CDCl₃) : -114,9 (dd ; ³J_{F-H} = 7,5 Hz, ²J_{F-F} = 223 Hz) ; -122,3 (d ; ²J_{F-F} = 223 Hz).

Microanalyse : théorique : C = 66,39%, H = 6,77%, N = 5,53%.

obtenue : C = 66,43%, H = 7,08%, N = 5,52%.

IR : 2959/2930/2861 (él. CH₃+CH₂) ; 1789 (C=O) ; 1304 (CF₂) ; 702 (C-F).

C- Alternatives

327	3-(Ethoxycarbonylmethyl-amino)-2,2-difluoro-3-phenyl-propionic acid ethyl ester
C ₁₅ H ₁₉ F ₂ NO ₄ M = 315,32 g.mol ⁻¹ Huile jaune 5%	

Formation de l'imine **326b** :

Dans un ballon, le chlorhydrate de glycinate d'éthyle **325b** (7,5 g ; 53,7 mmol) est dissous dans 50 mL d'eau. Une solution aqueuse de soude 2 N est ajoutée jusqu'à pH 9. La phase aqueuse est extraite par 2 fois 100 mL de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée. L'ainoester obtenu (2,66 g ; 25,8 mmol) et le benzaldéhyde (2,74 g ; 25,8 mmol) sont dissous dans 25 mL de dichlorométhane. Le milieu réactionnel est agité une nuit à température ambiante en présence de trois spatules de MgSO₄ anhydre. La solution est filtrée et concentrée. L'imine **326b** formée est utilisée telle quelle dans la suite de la réaction.

Formation du β-aminoester **327b** :

Dans un tube de Schlenk contenant une suspension de zinc activé (1,02 g ; 15,6 mmol ; 3 équ.) dans 10 mL de THF, sous atmosphère d'argon, ajouter TMSCl (100 μL ; 0,8 mmol) et le

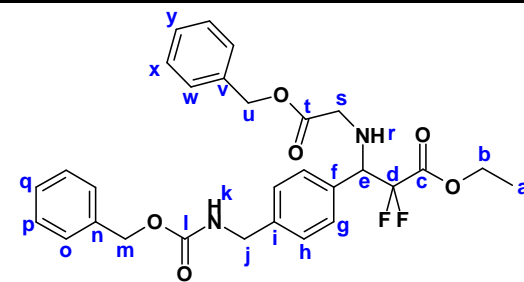
dibromoéthane (70 μ L ; 0,8 mmol) et agiter 10 minutes à température ambiante. Ajouter la solution de bromodifluoroacétate d'éthyle (2,1 g ; 10,3 mmol ; 2 éq.) dans 5 mL de THF et agiter 10 minutes à température ambiante. Ajouter la solution d'imine **326b** (1 g ; 5,2 mmol) dans 5 mL de THF. Le milieu réactionnel est agité au reflux pendant 2 heures. Après être revenu à température ambiante, 20 mL d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl sont ajoutés et la solution est filtrée sur Celite. La phase aqueuse est extraite avec 2 fois 30 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée. Le produit est purifié sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : gradient de 9/1 à 7/3) pour donner le produit **327** sous forme d'une huile jaune.

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,09 (t ; $^3J_{\text{H-H}} = 7 \text{ Hz}$; 3H ; H_n) ; 1,15 (t ; $^3J_{\text{H-H}} = 7 \text{ Hz}$; 3H ; H_d) ; 2,31 (sl ; 1H ; H_i) ; 3,22 (s ; 2H ; H_k) ; 4,00 (q ; $^3J_{\text{H-H}} = 7 \text{ Hz}$; 2H ; H_m) ; 4,16 (q ; $^3J_{\text{H-H}} = 7 \text{ Hz}$; 2H ; H_b) ; 4,25 (dd ; $^3J_{\text{H-F}} = 7 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-F}} = 17 \text{ Hz}$; 1H ; H_e) ; 7,25-7,30 (m ; 5H ; H_{g+h+i}).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 13,6 (C_n) ; 13,8 (C_a) ; 48,2 (C_k) ; 60,6 (C_m) ; 62,6 (C_b) ; 63,9 (dd ; $^2J_{\text{C-F}} = 22 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{C-F}} = 25 \text{ Hz}$; C_e) ; 114,8 (dd ; $^1J_{\text{C-F}} = 255 \text{ Hz}$, $^1J_{\text{C-F}} = 257 \text{ Hz}$; C_d) ; 128,4 (C_g) ; 128,8 (C_{h+i}) ; 133,4 (C_f) ; 163,4 (t ; $^2J_{\text{C-F}} = 32 \text{ Hz}$; C_j) ; 171,2 (C_l).

RMN ^{19}F (CDCl_3) : -111,8 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 9,5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{F-F}} = 257 \text{ Hz}$) ; -118,0 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 17 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{F-F}} = 257 \text{ Hz}$).

IR : 3345 (él. N-H) ; 1743 (C=O des 2 esters) ; 1304 (CF_2) ; 1209 (él. C-O de C-C(=O)O) des 2 esters) ; 1148 (él. C-N) ; 1068 (él. C-O de C-O-C) ; 702 (C-F).

329a	3-[4-(Benzyloxycarbonylamino-méthyl)-phényl]-3-(benzyloxycarbonylméthyl-amino)-2,2-difluoro-propionique acid ethyl ester
<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  </div> <div style="text-align: right;"> <p>$\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_6$ $M = 540,57 \text{ g.mol}^{-1}$ Huile jaune 23%</p> </div> </div>	

Formation de l'imine **328** :

Dans un ballon, l'aldéhyde **271b** (5,4 g ; 20 mmol), le *p*-toluènesulfonate de glycinate de benzyle **325a** (6,75 g ; 20 mmol) et la triéthylamine (2,8 mL ; 20 mmol) sont dissous dans 70 mL de dichlorométhane. Le milieu réactionnel est agité une nuit à température ambiante en présence de trois spatules de MgSO_4 anhydre. La solution est filtrée, lavée par 3 fois 50 mL d'eau, séchée sur MgSO_4 et concentrée. L'imine **328** formée est utilisée telle quelle dans la suite de la réaction.

Formation du β -aminoester **329a**:

Dans un tube de Schlenk contenant une suspension de zinc activé (0,24 g ; 3,7 mmol ; 3 équ.) dans 5 mL de THF, sous atmosphère d'argon, ajouter TMSCl (25 μ L ; 0,2 mmol) et le dibromoéthane (15 μ L ; 0,2 mmol) et agiter 10 minutes à température ambiante. Ajouter la solution de bromodifluoroacétate d'éthyle (0,49 g ; 2,4 mmol ; 2 équ.) dans 2 mL de THF et agiter 10 minutes à température ambiante. Ajouter la solution d'imine **183a** (1 g ; 2,5 mmol) dans 3 mL de THF. Le milieu réactionnel est agité au reflux pendant 2 heures. Après être revenu à température ambiante, 20 mL d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl sont ajoutés et la solution est filtrée sur Celite. La phase aqueuse est extraite avec 2 fois 30 mL d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée. Le produit est purifié sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : gradient de 95/5 à 75/25) pour donner le produit **329a** sous forme d'une huile jaune.

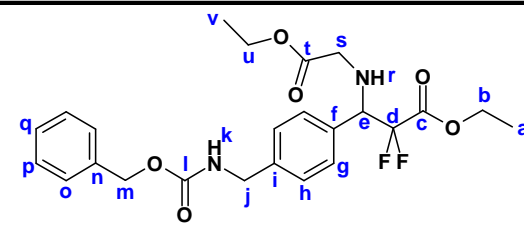
RMN ^1H (CDCl_3) : 1,25 (t ; $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz ; 3H ; H_a) ; 2,34 (sl ; 1H ; H_i) ; 3,34 (s ; 2H ; H_s) ; 4,25 (q ; $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz ; 2H ; H_b) ; 4,25 (m ; 1H ; H_o) ; 4,37 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 6$ Hz ; 2H ; H_j) ; 5,07 (s ; 2H ; H_w) ; 5,12 (s ; 2H ; H_m) ; 7,2-7,4 (m ; 14H ; $\text{H}_{g+h+o+p+q+w+x+y}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 13,8 (C_a) ; 44,7 (C_i) ; 48,3 (C_j) ; 62,9 (C_b) ; 63,7 (dd ; $^2J_{\text{C-F}} = 23$ Hz, $^2J_{\text{C-F}} = 26$ Hz ; C_d) ; 66,7 (C_w) ; 67,0 (C_m) ; 114,8 (t ; $^1J_{\text{C-F}} = 224$ Hz ; C_l) ; 127,65 ; 127,75 ; 128,1 ; 128,15 ; 128,40 ; 128,5 ; 128,55 ; 129,25 ; 130,1 (C_g) ; 132,7 (C_f) ; 135,3 (C_v) ; 135,6 (C_n) ; 145,5 (C_e) ; 156,4 (C_l) ; 163,5 (t ; $^2J_{\text{C-F}} = 32$ Hz ; C_d) ; 171,3 (C_l).

RMN ^{19}F (CDCl_3) : -111,4 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 9$ Hz, $^2J_{\text{F-F}} = 258$ Hz) ; -118,0 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 16,5$ Hz, $^2J_{\text{F-F}} = 258$ Hz).

Masse (ESI+) : 579,1 ($[\text{M}+\text{K}]^+$) ; 563,1 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) ; 541,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) ; 479,1 ; 376,0 ; 332,1 ; 299,9 ; 260,1 ; 181,0 ; 91,1.

IR : 3341 (él. N-H amine + carbamate) ; 1720 (C=O des 2 esters + carbamate) ; 1518 (δ N-H carbamate) ; 1306 (CF_2) ; 1251 (él. C-O de C-C(=O)O des 2 esters + C-O carbamate) ; 1144 (él. C-N) ; 1066 (él. C-O de C-O-C) ; 698 (C-F).

329b	3-[4-(Benzyloxycarbonylamino-méthyl)-phényl]-3-(éthoxycarbonylméthyl-amino)-2,2-difluoro-propionique acid ethyl ester
	
$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_6$ $M = 478,50 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Huile jaune 10%	

Le produit est obtenu par la même synthèse que **329a**.

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,13 (t ; $^3J_{\text{H-H}} = 7 \text{ Hz}$; 3H ; H_v) ; 1,20 (t ; $^3J_{\text{H-H}} = 7 \text{ Hz}$; 3H ; H_a) ; 3,22 (s ; 2H ; H_s) ; 4,03 (q ; $^3J_{\text{H-H}} = 7 \text{ Hz}$; 2H ; H_w) ; 4,18 (q ; $^3J_{\text{H-H}} = 7 \text{ Hz}$; 2H ; H_b) ; 4,25 (m ; 1H ; H_e) ; 4,30 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 6 \text{ Hz}$; 2H ; H_i) ; 5,05 (s ; 2H ; H_m) ; 7,2-7,3 (m ; 9H ; $\text{H}_{g+h+o+p+q}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 13,8 (C_a) ; 14,0 (C_v) ; 44,6 (C_j) ; 48,3 (C_s) ; 60,9 (C_w) ; 62,8 (C_b) ; 63,6 (dd ; $^2J_{\text{C-F}} = 22,5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-F}} = 25 \text{ Hz}$; C_e) ; 66,8 (C_m) ; 114,8 (t ; $^1J_{\text{C-F}} = 256 \text{ Hz}$; C_d) ; 127,6 (C_o) ; 128,1 (C_q) ; 128,45 (C_h) ; 128,50 (C_p) ; 129,2 (C_g) ; 132,7 (C_r) ; 136,3 (C_n) ; 139,3 (C_i) ; 156,4 (C_l) ; 163,5 (t ; $^2J_{\text{C-F}} = 32 \text{ Hz}$; C_c) ; 171,4 (C_k).

RMN ^{19}F (CDCl_3) : -111,3 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 9 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{F-F}} = 262 \text{ Hz}$) ; -118,1 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 16,5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{F-F}} = 262 \text{ Hz}$).

Masse (ESI+) : 517,3 ($[\text{M}+\text{K}]^+$) ; 501,3 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) ; 479,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) ; 413,3 ; 326,4 ; 250,2 ; 198,1 ; 122,1.

IR : 3343 (él. N-H amine + carbamate) ; 1723 (C=O des 2 esters + carbamate) ; 1519 (δ N-H carbamate) ; 1305 (CF_2) ; 1247 (él. C-O de C-C(=O)O des 2 esters + C-O carbamate) ; 1144 (él. C-N) ; 1066 (él. C-O de C-O-C) ; 699 (C-F).

331	4-(1-Ethoxycarbonylmethyl-3,3-difluoro-4-oxo-azetidin-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid benzyl ester
$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$ $M = 410,42 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Huile jaune 34%	

Formation de l'imine **330** :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **330** en utilisant : l'aldéhyde **254** (2 g ; 8,1 mmol), le *p*-toluènesulfonate de glycinate de benzyle **325a** (2,73 g ; 8,1 mmol) et la triéthylamine (1,1 mL ; 8,1 mmol) dans 20 mL de dichlorométhane. L'imine **330** formée est utilisée telle quelle dans la suite de la réaction.

Formation du lactame :

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **329** en utilisant : le zinc activé (0,5 g ; 7,5 mmol ; 3 éq.), le TMSCl (50 μL ; 0,4 mmol), le dibromoéthane (35 μL ; 0,4 mmol), l'imine **330** (1 g ; 2,5 mmol) et le bromodifluoroacétate d'éthyle (1,01 g ; 5 mmol ; 2 éq.) dans 20 mL de THF. Le produit est purifié sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : gradient de 95/5 à 80/20) pour donner le produit **331** sous forme d'une huile jaune.

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,2-1,4 (m ; 2H ; H_i) ; 1,27 (t ; $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 7 \text{ Hz}$; 3H ; H_j) ; 1,6-1,8 (m ; 2H ; H_i) ; 1,9-2,0 (m ; 1H ; H_k) ; 3,7-3,9 (m ; 2H ; H_m) ; 3,81 (d ; $^2\text{J}_{\text{H-H}} = 18 \text{ Hz}$; 1H ; H_d) ; 4,02 (td ; $^3\text{J}_{\text{H-F}} = 2,5 \text{ Hz}$, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = ^3\text{J}_{\text{H-F}} = 9 \text{ Hz}$; 1H ; H_e) ; 4,21 (dq ; $J = 1,5 \text{ Hz}$, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 7 \text{ Hz}$; 2H ; H_f) ; 4,42 (d ; $^2\text{J}_{\text{H-H}} = 18 \text{ Hz}$; 1H ; H_d) ; 5,10 (s ; 2H ; H_l) ; 7,25-7,45 (m ; 5H ; $\text{H}_{\text{n+o+p}}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 27,8 et 28,2 (C_i) ; 35,9 (C_h) ; 43,2 (C_d) ; 43,3 (C_i) ; 67,2 (C_l) ; 69,7 (dd ; $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 22 \text{ Hz}$, $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 24,5 \text{ Hz}$; C_e) ; 127,9 (C_n) ; 128,1 (C_p) ; 128,5 (C_o) ; 136,5 (C_p) ; 155,1 (C_k) ; 161,4 (t ; $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 31 \text{ Hz}$; C_a) ; 166,7 (C_e).

RMN ^{19}F (CDCl_3) : -113,7 (dd ; $^3\text{J}_{\text{F-H}} = 9 \text{ Hz}$, $^2\text{J}_{\text{F-F}} = 233 \text{ Hz}$) ; -124,3 (dd ; $^3\text{J}_{\text{F-H}} = 62 \text{ Hz}$, $^2\text{J}_{\text{F-F}} = 233 \text{ Hz}$).

Masse (ESI+) : 433,2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) ; 408,4 ; 394,2 ; 360,4 ; 301,1 ; 250,1 ; 221,1.

Rf : 0,5 dans cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2.

IR : 1797 (C=O lactame) ; 1746 (C=O ester) ; 1697 (C=O carbamate) ; 1432 ; 1281 (CF_2) ; 1224 (él. C-O de C-C(=O)O et C-N de N-C(=O)O) ; 1092 (él. C-O de C-O-C) ; 699 (C-F).

D- Accès aux composés 332, 333, 336a et 337

<u>291b</u>	(3,3-Difluoro-2-oxo-4-phenyl-azetid-1-yl)-acetic acid benzyl ester
$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{NO}_3$ $M = 331,32 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Huile incolore 91%	

Dans un ballon, le β -lactame 168a (2 g ; 10,9 mmol), le bromoacétate de benzyle 292b (12 mL ; 75,5 mmol ; 7 équ.) et l'iodure de tétra *n*-butylammonium (2 g ; 5,4 mmol ; 0,5 équ.) sont dissous dans 10 mL d'acétonitrile anhydre. La 1,1,3,3-tétraméthylguanidine (2,5 g ; 21,7 mmol ; 2 équ.) est ajoutée goutte à goutte à la solution à température ambiante. Le milieu réactionnel est agité 12 heures à température ambiante puis concentré à sec. Le produit est purifié sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : gradient de 10/0 à 8/2) pour donner le produit 291b sous forme d'une huile incolore.

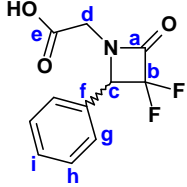
RMN ^1H (CDCl_3) : 3,58 (d ; $^2\text{J}_{\text{H-H}} = 18 \text{ Hz}$; 1H ; H_d) ; 4,46 (d ; $^2\text{J}_{\text{H-H}} = 18 \text{ Hz}$; 1H ; H_d) ; 5,05 (d ; $^2\text{J}_{\text{H-H}} = 12 \text{ Hz}$; 1H ; H_f) ; 5,11 (d ; $^2\text{J}_{\text{H-H}} = 12 \text{ Hz}$; 1H ; H_f) ; 5,17 (dd ; $^3\text{J}_{\text{H-F}} = 2,5 \text{ Hz}$, $^3\text{J}_{\text{H-F}} = 7 \text{ Hz}$; 1H ; H_e) ; 7,15-7,4 (m ; 10H ; $\text{H}_{\text{h+i+j+l+m+n}}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 41,1 (t ; $J = 30 \text{ Hz}$; C_d) ; 67,9 (C_f) ; 69,4 (dd ; $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 24,5 \text{ Hz}$, $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 27 \text{ Hz}$; C_e) ; 121,0 (dd ; $^1\text{J}_{\text{C-F}} = 289 \text{ Hz}$, $^1\text{J}_{\text{C-F}} = 292 \text{ Hz}$; C_b) ; 128,2 (C_l) ; 128,7 (C_l) ; 128,8 (C_m) ; 128,95 (C_i) ; 129,25 (C_k) ; 129,65 (C_k) ; 130,15 (C_n) ; 134,65 (C_j) ; 161,35 (t ; $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 31 \text{ Hz}$; C_a) ; 166,75 (C_e).

RMN ^{19}F (CDCl_3) : -114,1 (d ; $^2J_{\text{F-F}} = 225,5$ Hz) ; -121,8 (d ; $^2J_{\text{F-F}} = 225,5$ Hz).

Rf : 0,41 dans cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2.

IR : 1798 (C=O amide) ; 1747 (C=O ester) ; 1323 (CF_2) ; 1201 (él. C-O de C-C(=O)-O) ; 1067 (él. C-O de C-O-C) ; 701 (C-F).

<u>332</u>	(3,3-Difluoro-2-oxo-4-phenyl-azetid-1-yl)-acetic acid
	
$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_2\text{NO}_3$ $M = 241,20 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Solide blanc 80%	

Dans un ballon, le β -lactame protégé **291b** (3,31 g ; 10 mmol) est dissous dans 60 mL d'éthanol. Le palladium sur charbon à 10% (200 mg) est ajouté et le ballon est mis sous vide avant de mettre sous atmosphère d'hydrogène. Le milieu réactionnel est agité pendant 24 heures à température ambiante. La solution est filtrée sur Celite. Le filtrat est concentré. Le produit est purifié sur Biogel (gel d'exclusion stérique avec $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}/\text{HCl}$ 1 N : 500/500/10) pour donner le produit **332** sous forme d'un solide blanc.

RMN ^1H (MeOD-d^4) : 3,74 (dd ; $J = 1$ Hz, $^2J_{\text{H-H}} = 18$ Hz ; 1H ; H_d) ; 4,45 (d ; $^2J_{\text{H-H}} = 18$ Hz ; 1H ; H_d) ; 5,34 (dd ; $^3J_{\text{H-F}} = 2$ Hz, $^3J_{\text{H-F}} = 7,5$ Hz ; 1H ; H_j) ; 7,35-7,40 (m ; 2H ; H_g) ; 7,45-7,50 (m ; 3H ; H_{h+i}).

RMN ^{13}C (MeOD-d^4) : 42,1 (C_d) ; 70,5 (dd ; $^2J_{\text{C-F}} = 24$ Hz, $^2J_{\text{C-F}} = 27$ Hz ; C_c) ; 122,4 (t ; $^1J_{\text{C-F}} = 290$ Hz ; C_b) ; 129,2 (C_g) ; 130,1 (C_h) ; 130,9 (C_i) ; 131,4 (C_j) ; 162,8 (t ; $^2J_{\text{C-F}} = 31$ Hz ; C_a) ; 170,0 (C_e).

RMN ^{19}F (MeOD-d^4) : -104,2 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 7,5$ Hz, $^2J_{\text{F-F}} = 225$ Hz) ; -121,9 (d ; $^2J_{\text{F-F}} = 225$ Hz).

Masse (IC+) : 242 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) ; 198 ; 154 ; 140 ; 102 ; 93.

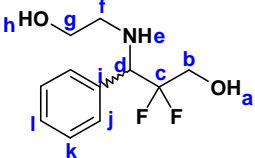
HRMS (IC+) : calc $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_2\text{NO}_3$: 242,0629. Trouvé : 242,0626.

Microanalyse : théorique : C = 54,78%, H = 3,76%, N = 5,81%.

obtenue : C = 54,82%, H = 3,58%, N = 5,78%.

IR : 3044 (él. O-H acide) ; 1791 (C=O amide) ; 1718 (C=O acide) ; 1323 (CF_2) ; 1243 (él. C-O acide) ; 701 (C-F).

$P_f = 162^\circ\text{C}$.

<u>333</u>	2,2-Difluoro-3-(2-hydroxy-ethylamino)-3-phenyl-propan-1-ol
	
$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{NO}_2$ $M = 303,31 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Solide blanc 91%	

Dans un ballon, l'ester **291a** (1 g ; 3,9 mmol) est dissous dans 10 mL d'éthanol. Le borohydrure de sodium (0,5 g ; 13,2 mmol ; 3,4 éq.) est ajouté par portions. Le milieu réactionnel est agité 4 heures à température ambiante puis versé dans 15 mL d'eau. La phase aqueuse est extraite par 3 fois 50 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées. Le produit est purifié sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol/NH₄OH : gradient de 99/1/0,1 à 90/10/1) pour donner le produit **333** sous forme d'une huile incolore qui cristallise.

RMN ¹H (CDCl₃) : 2,59 (ddd ; ³J_{H-H} = 3,5 Hz, ³J_{H-H} = 6 Hz, ²J_{H-H} = 13 Hz ; 1H ; H_f) ; 2,70 (ddd ; ³J_{H-H} = 3,5 Hz, ³J_{H-H} = 7 Hz, ²J_{H-H} = 12,5 Hz ; 1H ; H_d) ; 2,99 (sl ; 3H ; H_{a+c+h}) ; 3,59 (ddd ; ³J_{H-H} = 4 Hz, ³J_{H-H} = 6 Hz, ²J_{H-H} = 11 Hz ; 1H ; H_g) ; 3,68 (ddd ; ³J_{H-H} = 3,5 Hz, ³J_{H-H} = 7 Hz, ²J_{H-H} = 11 Hz ; 1H ; H_g) ; 3,73 (ddd ; ³J_{H-F} = 9,5 Hz, ²J_{H-H} = 12,5 Hz, ³J_{H-F} = 14,5 Hz ; 1H ; H_b) ; 3,94 (ddd ; ³J_{H-F} = 8,5 Hz, ²J_{H-H} = 12,5 Hz, ³J_{H-F} = 17,5 Hz ; 1H ; H_b) ; 4,15 (dd ; ³J_{H-F} = 8 Hz, ³J_{H-F} = 17,5 Hz ; 1H ; H_d) ; 7,35-7,4 (m ; 5H ; H_{i+k+l}).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 48,7 (C_f) ; 61,1 (C_g) ; 63,5 (t ; ²J_{C-F} = 32 Hz ; C_b) ; 64,5 (dd ; ²J_{C-F} = 23 Hz, ²J_{C-F} = 27 Hz ; C_d) ; 121,1 (t ; ¹J_{C-F} = 248 Hz ; C_e) ; 128,5 (C_{j+i}) ; 128,6 (C_k) ; 135,3 (C_l).

RMN ¹⁹F (CDCl₃) : -111,7 (dqint ; ³J_{F-H} = 8,5 Hz, ²J_{F-F} = 258 Hz) ; -118,3 (dddd ; ³J_{F-H} = 8,5 Hz, ³J_{F-H} = 15 Hz, ³J_{F-H} = 17 Hz, ²J_{F-F} = 258 Hz).

Masse (IC⁺) : 232 ([M+H]⁺) ; 150 ; 73 ; 62.

HRMS (IC⁺) : calc C₁₁H₁₅F₂NO₂ : 232,1149. Trouvé : 232,1149.

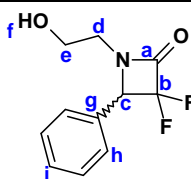
Rf : 0,4 dans CH₂Cl₂/MeOH : 9/1.

Microanalyse : théorique : C = 57,14%, H = 6,54%, N = 6,06%.

obtenue : C = 57,12%, H = 6,73%, N = 6,08%.

IR : 3337 (él. O-H + N-H) ; 1452 (δ O-H) ; 1347 ; 1327 (CF₂) ; 1034 (él. C-O) ; 619 (δ O-H).

P_f = 69°C.

334	3,3-Difluoro-1-(2-hydroxy-ethyl)-4-phenyl-azetidin-2-one
	
C ₁₁ H ₁₁ F ₂ NO ₂ M = 227,21 g.mol ⁻¹ Huile jaune clair 35%	

Dans un ballon, sous atmosphère d'azote, le β-lactame **332** (0,6 g ; 2,5 mmol) est dissous dans 3 mL de THF. A 0°C, ajouter lentement une solution de borane 1 M dans le THF (9 mL ; 9 mmol ; 3,6 éq.). Le milieu réactionnel est agité 1 heure à 0°C puis est versé dans 10 mL d'une solution aqueuse saturée de NH₄Cl. La phase aqueuse est extraite par 2 fois 20 mL d'acétate d'éthyle. Les phases

organiques réunies sont séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées. Le produit est purifié sur gel de silice (dichlorométhane/acétate d'éthyle : gradient de 9/2 à 8/2) pour donner le produit **334** sous forme d'une huile jaune clair.

RMN ^1H (CDCl_3) : 2,8 (sl ; 1H ; H_f) ; 3,15-3,30 (m ; 1H ; H_d) ; 3,45-3,60 (m ; 1H ; H_d) ; 3,80-3,95 (m ; 2H ; H_e) ; 5,00 (dd ; $^3\text{J}_{\text{H-F}} = 2$ Hz, $^3\text{J}_{\text{H-F}} = 7$ Hz ; 1H ; H_e) ; 7,25-7,35 (m ; 2H ; H_h) ; 7,35-7,50 (m ; 3H ; H_{i+j}).

RMN ^{19}F (CDCl_3) : -114,9 (d ; $^2\text{J}_{\text{F-F}} = 230$ Hz) ; -122,5 (d ; $^2\text{J}_{\text{F-F}} = 230$ Hz).

335a	((S)-3,3-Difluoro-2-oxo-4-phenyl-azetidin-1-yl)-acetic acid benzyl ester
$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{NO}_3$ $M = 331,32 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Solide jaune Quantitatif	

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **291b** en utilisant : le β -lactame **165a** (2,02 g ; 11,05 mmol), le bromoacétate de benzyle **292b** (9 mL ; 56,8 mmol ; 4,4 équ.), l'iodure de tétra *n*-butylammonium (2,2 g ; 6 mmol ; 0,5 équ.), la 1,1,3,3-tétraméthylguanidine (2,98 g ; 25,9 mmol ; 2 équ.) dans 7 mL d'acétonitrile anhydre. Le produit est purifié sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : gradient de 10/0 à 8/2) pour donner le produit **335a** sous forme d'une huile jaune qui cristallise.

RMN ^1H (CDCl_3) : 3,58 (d ; $^2\text{J}_{\text{H-H}} = 18$ Hz ; 1H ; H_d) ; 4,46 (d ; $^2\text{J}_{\text{H-H}} = 18$ Hz ; 1H ; H_d) ; 5,05 (d ; $^2\text{J}_{\text{H-H}} = 12$ Hz ; 1H ; H_e) ; 5,11 (d ; $^2\text{J}_{\text{H-H}} = 12$ Hz ; 1H ; H_e) ; 5,17 (dd ; $^3\text{J}_{\text{H-F}} = 2,5$ Hz, $^3\text{J}_{\text{H-F}} = 7$ Hz ; 1H ; H_e) ; 7,15-7,4 (m ; 10H ; $\text{H}_{h+i+j+l+m+n}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 41,1 (t ; $J = 30$ Hz ; C_d) ; 67,9 (C_e) ; 69,4 (dd ; $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 24,5$ Hz, $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 27$ Hz ; C_e) ; 121,0 (dd ; $^1\text{J}_{\text{C-F}} = 289$ Hz, $^1\text{J}_{\text{C-F}} = 292$ Hz ; C_b) ; 128,2 (C_i) ; 128,7 (C_j) ; 128,8 (C_m) ; 128,95 (C_i) ; 129,25 (C_k) ; 129,65 (C_l) ; 130,15 (C_n) ; 134,65 (C_p) ; 161,35 (t ; $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 31$ Hz ; C_a) ; 166,75 (C_e).

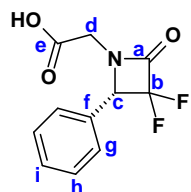
RMN ^{19}F (CDCl_3) : -114,1 (d ; $^2\text{J}_{\text{F-F}} = 225,5$ Hz) ; -121,8 (d ; $^2\text{J}_{\text{F-F}} = 225,5$ Hz).

Rf : 0,41 dans cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2.

IR : 1798 (C=O amide) ; 1747 (C=O ester) ; 1323 (CF_2) ; 1201 (él. C-O de C-C(=O)-O) ; 1067 (él. C-O de C-O-C) ; 701 (C-F).

$[\alpha]_D^{25} = +52,8^\circ \cdot \text{mL}\cdot\text{cg}^{-1}\cdot\text{dm}^{-1}$ ($c = 0,46$; CHCl_3).

P_f = 67°C.

336a	((S)3,3-Difluoro-2-oxo-4-phenyl-azetidin-1-yl)-acetic acid
	$C_{11}H_9F_2NO_3$ $M = 241,20 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Solide blanc 91%

Dans un ballon, le β -lactame protégé **335a** (3,7 g ; 11,2 mmol) est dissous dans 60 mL d'*isopropanol*. Le palladium sur charbon à 10% (200 mg) est ajouté et le ballon est mis sous vide avant de mettre sous atmosphère d'hydrogène. Le milieu réactionnel est agité pendant 24 heures à température ambiante. La solution est filtrée sur Celite. Le filtrat est concentré à sec. Le solide est dissous dans 40 mL de dichlorométhane et la phase organique est extraite par 3 fois 80 mL d'une solution aqueuse de NaHCO_3 à 10%. La phase aqueuse est acidifiée par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 4 N jusqu'à pH 1 puis est extraite par 3 fois 50 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO_4 , filtrées et concentrées. Le produit est purifié sur Biogel (gel d'exclusion stérique avec $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}/\text{HCl}$ 1 N : 500/500/10) pour donner le produit **336a** sous forme d'un solide blanc.

RMN ^1H (MeOD- d^4) : 3,74 (dd ; $J = 1 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{H-H}} = 18 \text{ Hz}$; 1H ; H_d) ; 4,45 (d ; $^2J_{\text{H-H}} = 18 \text{ Hz}$; 1H ; H_d) ; 5,34 (dd ; $^3J_{\text{H-F}} = 2 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-F}} = 7,5 \text{ Hz}$; 1H ; H_f) ; 7,35-7,40 (m ; 2H ; H_g) ; 7,45-7,50 (m ; 3H ; H_{h+i}).

RMN ^{13}C (MeOD- d^4) : 42,1 (C_d) ; 70,5 (dd ; $^2J_{\text{C-F}} = 24 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{C-F}} = 27 \text{ Hz}$; C_c) ; 122,4 (t ; $^1J_{\text{C-F}} = 290 \text{ Hz}$; C_b) ; 129,2 (C_g) ; 130,1 (C_h) ; 130,9 (C_i) ; 131,4 (C_e) ; 162,8 (t ; $^2J_{\text{C-F}} = 31 \text{ Hz}$; C_a) ; 170,0 (C_o).

RMN ^{19}F (MeOD- d^4) : -104,2 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 7,5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{F-F}} = 225 \text{ Hz}$) ; -121,9 (d ; $^2J_{\text{F-F}} = 225 \text{ Hz}$).

Masse (IC+) : 242 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) ; 198 ; 154 ; 140 ; 102 ; 93.

HRMS (IC+) : calc $C_{11}H_9F_2NO_3$: 242,0629. Trouvé : 242,0626.

Microanalyse : théorique : C = 54,78%, H = 3,76%, N = 5,81%.

obtenue : C = 54,82%, H = 3,84%, N = 5,80%.

IR : 3044 (él. O-H acide) ; 1791 (C=O amide) ; 1718 (C=O acide) ; 1323 (CF_2) ; 1243 (él. C-O acide) ; 701 (C-F).

$[\alpha]_D^{25} = +73,3^\circ \cdot \text{mL}\cdot\text{cg}^{-1}\cdot\text{dm}^{-1}$ ($c = 0,32$; MeOH).

$P_f = 129^\circ\text{C}$.

Pureté HPLC (220 nm) : 99%.

<u>337</u>	(S)-3-(Carboxymethyl-amino)-2,2-difluoro-3-phenyl-propionic acid
$C_{11}H_{11}F_2NO_4$ $M = 259,21 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Lyophilisat blanc 79%	

Dans un ballon, le β -lactame **336** (0,5 g ; 2 mmol) est dissous dans 40 mL d'acide chlorhydrique 6 N. La solution est portée au reflux pendant 6 heures. Après être revenue à température ambiante, la solution est évaporée. Le produit est purifié sur Biogel (gel d'exclusion stérique avec $H_2O/MeCN/HCl$ 1 N : 500/500/10) puis lyophilisé pour donner le produit **337** sous forme d'un lyophilisat blanc.

RMN 1H (DMSO- d_6) : 3,23 (s ; 2H ; H_d) ; 4,52 (dd ; $^3J_{H-F} = 8 \text{ Hz}$, $^3J_{H-F} = 20 \text{ Hz}$; 1H ; H_e) ; 7,35-7,45 (m ; 5H ; H_{g+h+i}).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6) : 47,5 (C_d) ; 62,9 (dd ; $^2J_{C-F} = 23 \text{ Hz}$, $^2J_{C-F} = 27,5 \text{ Hz}$; C_e) ; 114,5 (dd ; $^1J_{C-F} = 253 \text{ Hz}$, $^1J_{C-F} = 256 \text{ Hz}$; C_b) ; 128,6 (C_g) ; 129,0 (C_i) ; 129,4 (C_h) ; 133,2 (C_f) ; 164,6 (dd ; $^2J_{C-F} = 29,5 \text{ Hz}$, $^2J_{C-F} = 30,5 \text{ Hz}$; C_a) ; 171,7 (C_o).

RMN ^{19}F (DMSO- d_6) : -108,5 (d ; $^2J_{F-F} = 256 \text{ Hz}$) ; -117,1 (dd ; $^3J_{F-H} = 19,5 \text{ Hz}$, $^2J_{F-F} = 256 \text{ Hz}$).

Masse (ESI-) : 257,9 ($[M-H]^-$).

Masse (ESI+) : 282,1 ($[M+Na]^+$) ; 260,1 ($[M+H]^+$).

Microanalyse : théorique : C = 50,97%, H = 4,28%, N = 5,40%.

corrigée (2,02% d'eau) : C = 49,94%, H = 4,42%, N = 5,29%.

obtenue : C = 49,84%, H = 4,61%, N = 5,37%.

IR : 3420 (él. O-H) ; 1734 (C=O) ; 1654 ; 1411 (δ O-H) ; 1191 (δ C-O).

$[\alpha]_D^{25} = +29,4^\circ \cdot \text{mL}\cdot\text{cg}^{-1}\cdot\text{dm}^{-1}$ ($c = 0,42$; MeOH).

Pureté HPLC (220 nm) : 99%.

II) Synthèses d'inhibiteurs dérivés du thiényle

A- Accès aux composés 159b et 161b

286b	(S)-1-[(R)-2-(tert-Butyl-diméthyl-silyloxy)-1-phenyl-éthyl]-3,3-difluoro-4-thiophen-3-yl-azétidin-2-one
$C_{21}H_{27}F_2NO_2SSi$ $M = 423,60 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Huile incolore 84%	

Dans un ballon, le β -lactame 159b (0,95 g ; 3,07 mmol) et l'imidazole (0,55 g ; 8,08 mmol ; 2,6 éq.) sont dissous dans 4 mL de dichlorométhane. Ajouter lentement le chlorure de *tert*-butyl-diméthylsilane (0,56 g ; 3,71 mmol ; 1,2 éq.). Le milieu réactionnel est agité une nuit à température ambiante. La solution est versée dans un mélange de 50 mL de dichlorométhane et de 40 mL d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl . Extraire la phase aqueuse par 50 mL de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$, filtrée et concentrée. Le produit est purifié sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : gradient de 100/0 à 95/5) pour donner le produit 286b sous forme d'une huile incolore.

RMN 1H ($CDCl_3$) : -0,02 (s ; 3H ; H_f) ; 0,00 (s ; 3H ; H_f) ; 0,84 (s ; 9H ; H_h) ; 3,65 (dd ; $^3J_{H-H} = 5 \text{ Hz}$, $^2J_{H-H} = 10 \text{ Hz}$; 1H ; H_e) ; 4,11 (dd ; $^3J_{H-H} = ^2J_{H-H} = 10 \text{ Hz}$; 1H ; H_e) ; 4,49 (dd ; $^3J_{H-H} = 5 \text{ Hz}$, $^3J_{H-H} = 10 \text{ Hz}$; 1H ; H_e) ; 4,94 (dd ; $^3J_{H-F} = 2 \text{ Hz}$, $^3J_{H-F} = 7,5 \text{ Hz}$; 1H ; H_e) ; 6,89 (d ; $^3J_{H-H} = 5 \text{ Hz}$; 1H ; H_o) ; 7,15-7,3 (m ; 7H ; $H_{j+k+l+m+p}$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : -5,3 (C_f) ; -5,2 (C_f) ; 18,4 (C_g) ; 26,0 (C_h) ; 62,0 (C_d) ; 63,8 (C_e) ; 66,7 (dd ; $^2J_{C-F} = 24 \text{ Hz}$, $^2J_{C-F} = 27,5 \text{ Hz}$; C_e) ; 120,1 (t ; $^1J_{C-F} = 290 \text{ Hz}$; C_b) ; 126,4 (C_m) ; 127,1 (C_o) ; 127,2 (C_p) ; 128,4 (C_k) ; 128,9 (C_l) ; 129,3 (C_i) ; 133,2 (C_n) ; 135,9 (C_i) ; 161,3 (t ; $^2J_{C-F} = 30 \text{ Hz}$; C_a).

RMN ^{19}F ($CDCl_3$) : -115,5 (dd ; $^3J_{F-H} = 7,5 \text{ Hz}$, $^2J_{F-F} = 224 \text{ Hz}$) ; -122,1 (d ; $^2J_{F-F} = 224 \text{ Hz}$).

Rf : 0,52 dans cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1.

IR : 1788 (C=O) ; 1301 (CF_2) ; 1258 (Si- CH_3) ; 1109 (Si-O-C) ; 837 (Si-O-C + Si- CH_3) ; 700 (C-F).

Déprotection :

Le β -lactame 286b (1,09 g ; 2,57 mmol) est dissous dans 25 mL d'acétonitrile anhydre. Le complexe triéthylamine.3HF (3,31 g ; 20,56 mmol ; 8 éq.) est ajouté. Le milieu réactionnel est agité 12 heures à température ambiante puis concentré à sec. Le produit est purifié sur gel de silice

(cyclohexane/acétate d'éthyle : gradient de 90/10 à 70/30) pour donner le produit **159b** sous forme d'une huile jaune avec un rendement de 40%.

161b	(S)-2,2-Difluoro-3-((R)-2-hydroxy-1-phenyl-ethylamino)-3-thiophen-3-yl-propionic acid
$C_{15}H_{15}F_2NO_3S$ $M = 327,35 \text{ g.mol}^{-1}$ Solide blanc 55%	

Dans un ballon, le β -lactame **159b** (0,85 g ; 2,7 mmol) est dissous dans 80 mL d'acide chlorhydrique 6 N. La solution est portée au reflux pendant 5 heures. Après être revenue à température ambiante, la solution est évaporée et le résidu est placé au dessiccateur pendant une nuit. Puis de l'éther est versé et la suspension est filtrée et séchée. Le produit est purifié sur Biogel (gel d'exclusion stérique avec $H_2O/MeCN/HCl$ 1 N : 500/500/10) puis lyophilisé pour donner le produit **161b** sous forme d'un solide blanc.

RMN 1H (MeOD- d^4) : 3,90 (dd ; $^3J_{H-H} = 4,5 \text{ Hz}$, $^2J_{H-H} = 12 \text{ Hz}$; 1H ; H_e) ; 3,96 (dd ; $^3J_{H-H} = 8 \text{ Hz}$, $^3J_{H-H} = 12 \text{ Hz}$; 1H ; H_e) ; 4,41 (dd ; $^3J_{H-H} = 4,5 \text{ Hz}$, $^3J_{H-H} = 8 \text{ Hz}$; 1H ; H_d) ; 5,17 (t ; $^3J_{H-F} = 11,5 \text{ Hz}$; 1H ; H_e) ; 7,10 (d ; $^3J_{H-H} = 5 \text{ Hz}$; 1H ; H_i) ; 7,30-7,35 (m ; 2H ; H_e) ; 7,35-7,40 (m ; 3H ; H_{h+i}) ; 7,46 (dd ; $^4J_{H-H} = 3 \text{ Hz}$, $^3J_{H-H} = 5 \text{ Hz}$; 1H ; H_i) ; 7,53 (sl ; 1H ; H_m).

RMN ^{13}C (MeOD- d^4) : 59,9 (t ; $^2J_{C-F} = 29 \text{ Hz}$; C_e) ; 63,8 (C_e) ; 65,7 (C_d) ; 119,9 (t ; $^1J_{C-F} = 255 \text{ Hz}$; C_b) ; 126,55 (C_m) ; 127,15 (C_j) ; 128,45 (C_l) ; 129,0 (C_g) ; 129,6 (C_i) ; 129,85 (C_h) ; 135,9 (C_k) ; 138,5 (C_f) ; 167,7 (t ; $^2J_{C-F} = 27 \text{ Hz}$; C_a).

RMN ^{19}F (MeOD- d^4) : -107,8 (dd ; $^3J_{F-H} = 6 \text{ Hz}$, $^2J_{F-F} = 279 \text{ Hz}$) ; -112,0 (dd ; $^3J_{F-H} = 15 \text{ Hz}$, $^2J_{F-F} = 279 \text{ Hz}$).

Masse (ESI-) : 326,0 ($[M-H]^-$) ; 212,0.

Masse (FAB+) : 328 ($[M+H]^+$) ; 315 ; 277 ; 223 ; 185 ; 131 ; 115.

Microanalyse : théorique : C = 55,04%, H = 4,62%, N = 4,28%, S = 9,79%.

obtenue : C = 54,95%, H = 4,23%, N = 4,25%, S = 9,74%.

IR : 3358 (él. O-H alcool + O-H acide + N-H) ; 1666 (C=O acide) ; 1597 (δ N-H) ; 1416 (δ O-H) ; 1190 (él. C-O acide) ; 1067 (él. C-O alcool) ; 701 (C-F).

$[\alpha]_D^{25} = -4^\circ \cdot \text{mL} \cdot \text{cg}^{-1} \cdot \text{dm}^{-1}$ ($c = 0,28$; MeOH).

P_f = collant.

Pureté HPLC (220 nm) : 96%.

B- Accès au composé 339

287b	Thioacetic acid (R)-2-((S)-3,3-difluoro-2-oxo-4-thiophen-3-yl-azetidin-1-yl)-2-phenyl-ethyl ester
$C_{17}H_{15}F_2NO_2S_2$ $M = 367,44 \text{ g.mol}^{-1}$ Solide jaune pâle Quantitatif	

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **287a** en utilisant : la triphénylphosphine (1,7 g ; 6,5 mmol ; 2 éq.), le DIAD (1,31 g ; 6,5 mmol ; 2 éq.), l'alcool **159b** (1 g ; 3,2 mmol ; 1 éq.) et l'acide thiolacétique (0,5 g ; 6,6 mmol ; 2 éq.) dans 75 mL de THF anhydre. Le produit est purifié sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : gradient de 95/5 à 90/10) pour donner le produit **287b** sous forme d'un solide jaune pâle.

RMN ^1H (CDCl_3) : 2,34 (s ; 3H ; H_g) ; 3,22 (dd ; $^3J_{\text{H-H}} = 9,5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{H-H}} = 14 \text{ Hz}$; 1H ; H_e) ; 3,33 (dd ; $^3J_{\text{H-H}} = 6 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{H-H}} = 14 \text{ Hz}$; 1H ; H_e) ; 4,74 (dd ; $^3J_{\text{H-H}} = 6 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 9,5 \text{ Hz}$; 1H ; H_d) ; 4,79 (dd ; $^3J_{\text{H-F}} = 2,5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-F}} = 7,5 \text{ Hz}$; 1H ; H_d) ; 6,91 (dt ; $^4J_{\text{H-H}} = 1,5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 5 \text{ Hz}$; 1H ; H_n) ; 7,15-7,2 (m ; 3H ; H_{i+j}) ; 7,30 (dd ; $^4J_{\text{H-H}} = 3 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = 5 \text{ Hz}$; 1H ; H_o) ; 7,33-7,36 (m ; 3H ; H_{j+k}).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 30,6 (C_g) ; 32,0 (C_e) ; 58,1 (t ; J = 3 Hz ; C_d) ; 65,0 (dd ; $^2J_{\text{C-F}} = 24 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{C-F}} = 27,5 \text{ Hz}$; C_e) ; 119,8 (dd ; $^1J_{\text{C-F}} = 289 \text{ Hz}$, $^1J_{\text{C-F}} = 293 \text{ Hz}$; C_b) ; 126,6 (C_o) ; 126,7 (C_n) ; 127,2 (C_i) ; 127,6 (C_j) ; 128,9 (C_k) ; 129,1 (C_l) ; 132,3 (C_h) ; 136,4 (C_n) ; 160,9 (t ; $^2J_{\text{C-F}} = 31 \text{ Hz}$; C_a) ; 194,8 (C_f).

RMN ^{19}F (CDCl_3) : -105,2 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 7,5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{F-F}} = 226 \text{ Hz}$) ; -121,2 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 2 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{F-F}} = 226 \text{ Hz}$).

Masse (IC+) : 368 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) ; 326 ; 289 ; 278 ; 222 ; 190 ; 180 ; 142 ; 132 ; 93.

HRMS (IC+) : calc $C_{17}H_{15}F_2NO_2S_2$: 368,0591. Trouvé : 368,0624.

Rf : 0,22 dans cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2.

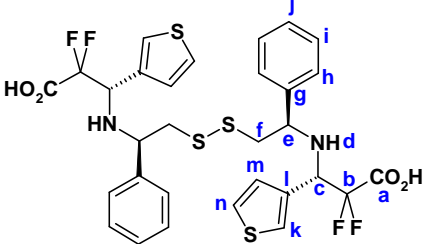
Microanalyse : théorique : C = 55,57%, H = 4,11%, N = 3,81%, S = 17,45%.

obtenue : C = 55,52%, H = 3,89%, N = 3,79%, S = 17,16%.

IR : 1768 (C=O amide) ; 1687 (C=O thioester) ; 1302 (CF_2) ; 700 (C-F).

$[\alpha]_D^{25} = +1,2^\circ \cdot \text{mL} \cdot \text{cg}^{-1} \cdot \text{dm}^{-1}$ ($c = 0,52$; CHCl_3).

$P_f = 95^\circ\text{C}$.

339	(S)-3-{(R)-2-[(R)-2-((S)-2-Carboxy-2,2-difluoro-1-thiophen-3-yl-ethylamino)-2-phenyl-ethylsulfanyl]-1-phenyl-ethylamino}-2,2-difluoro-3-thiophen-3-yl-propionic acid
	
$C_{30}H_{28}F_4N_2O_4S_4$ $M = 684,82 \text{ g.mol}^{-1}$ Lyophilisat blanc 8%	

Dans un ballon, solubiliser le thioester **287b** (0,70 g ; 1,9 mmol) dans 5 mL de THF et ajouter 6 mL (6 mmol ; 3 équ.) d'une solution aqueuse de soude 1 N. Agiter 2 heures à 0°C puis concentrer. La phase aqueuse est extraite par 2 fois 30 mL d'éther puis acidifiée par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1 N jusqu'à pH 2. La phase aqueuse est alors extraite par 2 fois 70 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur $MgSO_4$, filtrées et concentrées. Le produit est purifié sur Biogel (gel d'exclusion stérique avec $H_2O/MeCN/HCl$ 1 N : 500/500/10) puis lyophilisé pour donner le produit **339** sous forme d'un lyophilisat blanc.

RMN 1H (MeOD- d^4) : 3,18 (dd ; $^3J_{H-H} = 7 \text{ Hz}$, $^2J_{H-H} = 14 \text{ Hz}$; 1H ; H_f) ; 3,41 (dd ; $^3J_{H-H} = 7 \text{ Hz}$, $^2J_{H-H} = 14 \text{ Hz}$; 1H ; H_f) ; 4,45 (t ; $^3J_{H-H} = 7 \text{ Hz}$; 1H ; H_e) ; 4,88 (dd ; $^3J_{H-F} = 9 \text{ Hz}$, $^3J_{H-F} = 14,5 \text{ Hz}$; 1H ; H_j) ; 7,07 (d ; $^3J_{H-H} = 5 \text{ Hz}$; 1H ; H_m) ; 7,25-7,35 (m ; 2H ; H_h) ; 7,35-7,40 (m ; 3H ; H_{i+j}) ; 7,43 (dd ; $^4J_{H-H} = 3 \text{ Hz}$, $^3J_{H-H} = 5 \text{ Hz}$; 1H ; H_n) ; 7,44 (d ; $^4J_{H-H} = 3 \text{ Hz}$; 1H ; H_k).

RMN ^{13}C (MeOD- d^4) : 43,4 (C_f) ; 59,6 (t ; $^2J_{C-F} = 28,5 \text{ Hz}$; C_e) ; 62,9 (C_e) ; 115,2 (t ; $^1J_{C-F} = 260 \text{ Hz}$; C_b) ; 128,05 (C_m) ; 128,25 (C_n) ; 128,5 (C_l) ; 129,4 (C_j) ; 130,3 (C_h) ; 130,5 (C_i) ; 132,4 (C_g) ; 137,1 (C_g) ; 165,0 (t ; $^2J_{C-F} = 30 \text{ Hz}$; C_a).

RMN ^{19}F (MeOD- d^4) : -110,3 (d ; $^2J_{F-F} = 268 \text{ Hz}$) ; -113,7 (d ; $^2J_{F-F} = 268 \text{ Hz}$).

Masse (ESI-) : 682,9 ($[M-H]^-$) ; 465,2 ; 367,3 ; 340,9 ($[M-2H]^{2-}$) ; 281,2 ; 255,2.

Microanalyse : théorique : C = 52,62%, H = 4,12%, N = 4,09%, S = 18,73%.

corrigée (6,40% d'eau) : C = 49,25%, H = 4,57%, N = 3,83%, S = 17,53%.

obtenue : C = 48,86%, H = 4,28%, N = 4,15%, S = 17,78%.

IR : 3402 (él. O-H et N-H) ; 1656 (C=O) ; 1587 (δ N-H) ; 1414 (él. O-H) ; 1185 (él. C-O) ; 759 (δ N-H) ; 700 (C-F).

Pureté HPLC (220 nm) : 90%.

<u>340</u>	(S)-1-((R)-2-Bromo-1-phenyl-ethyl)-3,3-difluoro-4-thiophen-3-yl-azetidin-2-one
$C_{15}H_{12}BrF_2NOS$ $M = 372,23 \text{ g.mol}^{-1}$ Huile incolore Quantitatif	

Dans un ballon, l'alcool **159b** (2 g ; 6,45 mmol) et le tétrabromure de carbone (2,36 g ; 7,1 mmol ; 1,1 équ.) sont dissous dans 20 mL de dichlorométhane anhydre. Agiter la solution à 0°C et ajouter par portions la triphénylphosphine (2,2 g ; 8,4 mmol ; 1,3 équ.). Le milieu réactionnel est agité 30 minutes à 0°C. Ajouter 50 mL d'éther et filtrer le précipité d'oxyde de triphénylphosphine obtenu. Le filtrat est concentré à sec. Le produit est purifié sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : gradient de 95/5 à 90/10) pour donner le produit **340** sous forme d'une huile incolore.

RMN 1H ($CDCl_3$) : 3,54 (dd ; $^3J_{H-H} = 5,5 \text{ Hz}$, $^2J_{H-H} = 10,5 \text{ Hz}$; 1H ; H_i) ; 3,96 (t ; $^3J_{H-H} = ^2J_{H-H} = 10,5 \text{ Hz}$; 1H ; H_j) ; 4,87 (dd ; $^3J_{H-H} = 5,5 \text{ Hz}$, $^2J_{H-H} = 10,5 \text{ Hz}$; 1H ; H_h) ; 4,95 (dd ; $^3J_{H-F} = 2,5 \text{ Hz}$, $^3J_{H-F} = 7,5 \text{ Hz}$; 1H ; H_c) ; 6,98 (dd ; $^4J_{H-H} = 1 \text{ Hz}$, $^3J_{H-H} = 5 \text{ Hz}$; 1H ; H_e) ; 7,2-7,5 (2 m ; 7H ; $H_{e+f+k+l+m}$).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 32,2 (C_i) ; 61,1 (C_h) ; 66,2 (dd ; $^2J_{C-F} = 24 \text{ Hz}$, $^2J_{C-F} = 27,5 \text{ Hz}$; C_c) ; 120,2 (dd ; $^1J_{C-F} = 289 \text{ Hz}$, $^1J_{C-F} = 291,5 \text{ Hz}$; C_b) ; 126,0 (C_{e+f}) ; 126,05 (C_m) ; 127,6 (C_g) ; 127,9 (C_k) ; 129,7 (C_n) ; 132,7 (C_d) ; 136,0 (C_j) ; 161,2 (dd ; $^2J_{C-F} = 30,5 \text{ Hz}$, $^2J_{C-F} = 31,5 \text{ Hz}$; C_a).

RMN ^{19}F ($CDCl_3$) : -115,0 (dd ; $^3J_{F-H} = 9 \text{ Hz}$, $^2J_{F-F} = 230 \text{ Hz}$) ; -121,4 (d ; $^2J_{F-F} = 230 \text{ Hz}$).

Rf : 0,4 dans cyclohexane/acétate d'éthyle : 7/3.

Microanalyse : théorique : C = 48,40%, H = 3,25%, N = 3,76%, S = 8,61%.

obtenue : C = 48,65%, H = 2,58%, N = 3,61%, S = 8,38%.

IR : 1786 (C=O amide) ; 1302 (CF_2) ; 1201 ; 1119 ; 700 (C-F).

<u>163b</u>	Trifluoro-methanesulfonic acid (R)-2-((S)-3,3-difluoro-2-oxo-4-thiophen-3-yl-azetidin-1-yl)-2-phenyl-ethyl ester
$C_{16}H_{12}F_5NO_4S_2$ $M = 441,40 \text{ g.mol}^{-1}$ Huile jaune pâle 74%	

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **161** en utilisant : la pyridine (1,14 mL ; 14,1 mmol ; 3,8 équ.), l'anhydride trifluorométhanesulfonique (2,4 mL ; 14,3 mmol ; 3,8 équ.), l'alcool

159b (1,16 g ; 3,75 mmol) dans du dichlorométhane (70 mL). Le produit est purifié sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : gradient de 10/0 à 9/1) pour donner le produit **163b** sous forme d'une huile jaune pâle.

RMN ^1H (CDCl_3) : 4,81 (dd ; $^3J_{\text{H-H}} = 11$ Hz, $^2J_{\text{H-H}} = 18$ Hz ; 1H ; H_e) ; 5,15 (m ; 2H ; H_{e+d}) ; 5,20 (dd ; $^3J_{\text{H-F}} = 3$ Hz, $^3J_{\text{H-F}} = 7,5$ Hz ; 1H ; H_j) ; 7,13 (dt ; $^4J_{\text{H-H}} = 1,5$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 5$ Hz ; 1H ; H_m) ; 7,44-7,49 (m ; 3H ; H_{h+k}) ; 7,57 (dd ; $^4J_{\text{H-H}} = 3$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 5$ Hz ; 1H ; H_n) ; 7,63 (m ; 3H ; H_{i+l}).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 57,7 (C_d) ; 65,6 (dd ; $^2J_{\text{C-F}} = 24$ Hz, $^2J_{\text{C-F}} = 28$ Hz ; C_d) ; 73,3 (C_e) ; 119,8 (t ; $^1J_{\text{C-F}} = 291$ Hz ; C_b) ; 120,6 (t ; $^1J_{\text{C-F}} = 320$ Hz ; C_l) ; 126,3 (C_n) ; 126,4 (C_m) ; 126,9 (C_j) ; 127,8 (C_i) ; 129,5 (C_h) ; 129,9 (C_k) ; 131,7 (C_g) ; 132,2 (C_l) ; 160,9 (t ; $^2J_{\text{C-F}} = 31$ Hz ; C_a).

RMN ^{19}F (CDCl_3) : -74,8 (s ; CF_3) ; -114,9 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 7,5$ Hz, $^2J_{\text{F-F}} = 227$ Hz) ; -121,3 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 2$ Hz, $^2J_{\text{F-F}} = 227$ Hz).

Rf : 0,29 dans cyclohexane/acétate d'éthyle : 9/1.

164b	(S)-3,3-Difluoro-1-(1-phenyl-vinyl)-4-thiophen-3-yl-azetidin-2-one
$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{NOS}$ $M = 291,32 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Huile jaune opalescente 40%	

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **164a** en utilisant : le triflate **163b** (0,45 g ; 1,05 mmol), le DBU (190 μL ; 1,27 mmol ; 1,2 éq.) dans 10 mL de dichlorométhane anhydre. Le produit est purifié sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : gradient de 10/0 à 9/1) pour donner le produit **164b** sous forme d'une huile jaune.

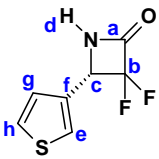
RMN ^1H (CDCl_3) : 4,91 (d ; $^2J_{\text{H-H}} = 1$ Hz ; 1H ; H_d) ; 5,11 (d ; $^2J_{\text{H-H}} = 1$ Hz ; 1H ; H_e) ; 5,21 (dd ; $^3J_{\text{H-F}} = 2,5$ Hz, $^3J_{\text{H-F}} = 7,5$ Hz ; 1H ; H_j) ; 6,88 (dt ; $^4J_{\text{H-H}} = 1,5$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 5$ Hz ; 1H ; H_k) ; 7,09 (dd ; $^4J_{\text{H-H}} = 1,5$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 5$ Hz ; 1H ; H_i) ; 7,1-7,2 (m ; 6H ; $\text{H}_{g+k+i+m}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 65,4 (dd ; $^2J_{\text{C-F}} = 24,5$ Hz, $^2J_{\text{C-F}} = 27,5$ Hz ; C_d) ; 106,0 (C_e) ; 119,4 (dd ; $^1J_{\text{C-F}} = 287$ Hz, $^1J_{\text{C-F}} = 289$ Hz ; C_b) ; 125,7 (C_l) ; 125,9 (C_k) ; 127,0 (C_i) ; 127,1 (C_g) ; 128,4 (C_h) ; 129,3 (C_m) ; 131,4 (C_j) ; 133,8 (C_l) ; 140,2 (C_a) ; 158,1 (t ; $^2J_{\text{C-F}} = 31,5$ Hz ; C_a).

RMN ^{19}F (CDCl_3) : -114,0 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 7,5$ Hz, $^2J_{\text{F-F}} = 228$ Hz) ; -120,7 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 2$ Hz, $^2J_{\text{F-F}} = 228$ Hz).

Rf : 0,6 dans cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2.

IR : 1773 (C=O) ; 1626 (C=C).

165b	(S)-3,3-Difluoro-4-thiophen-3-yl-azetid-2-one
	
$C_7H_5F_2NOS$ $M = 189,18 \text{ g.mol}^{-1}$ Solide blanc 42%	

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **165a** en utilisant : l'énamide **164b** (1,45 g ; 5 mmol) dans de l'éther (50 mL) et de l'acide sulfurique (30 N, 8,5 mL). Le produit est purifié sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : gradient de 9/1 à 8/2) pour donner le produit **165b** sous forme d'un solide blanc.

RMN 1H ($CDCl_3$) : 5,11 (dd ; $^3J_{H-F} = 2,5 \text{ Hz}$, $^3J_{H-H} = 7 \text{ Hz}$; 1H ; H_c) ; 6,73 (sl ; 1H ; H_d) ; 7,08 (dt ; $^4J_{H-H} = 1 \text{ Hz}$, $^3J_{H-H} = 5 \text{ Hz}$; 1H ; H_g) ; 7,35 (dd ; $^4J_{H-H} = 1 \text{ Hz}$, $^4J_{H-H} = 3 \text{ Hz}$; 1H ; H_e) ; 7,41 (dd ; $^4J_{H-H} = 3 \text{ Hz}$, $^3J_{H-H} = 5 \text{ Hz}$; 1H ; H_h).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) : 61,2 (dd ; $^2J_{C-F} = 24,5 \text{ Hz}$, $^2J_{C-F} = 27 \text{ Hz}$; C_c) ; 121,1 (t ; $^1J_{C-F} = 290 \text{ Hz}$; C_b) ; 125,0 (C_e) ; 126,0 (C_g) ; 127,4 (C_h) ; 133,5 (C_f) ; 161,2 (t ; $^2J_{C-F} = 31 \text{ Hz}$; C_a).

RMN ^{19}F ($CDCl_3$) : -114,5 (dd ; $^3J_{F-H} = 2 \text{ Hz}$, $^2J_{F-F} = 225 \text{ Hz}$) ; -119,8 (dd ; $^3J_{F-H} = 7 \text{ Hz}$, $^2J_{F-F} = 225 \text{ Hz}$).

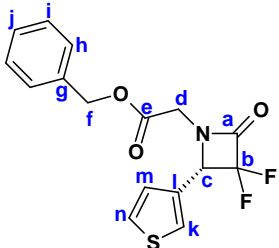
Rf : 0,23 dans cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2.

Microanalyse : théorique : C = 44,44%, H = 2,66%, N = 7,40%, S = 16,95%.

obtenue : C = 44,58%, H = 2,59%, N = 7,31%, S = 16,89%.

IR : 3235 (él. N-H) ; 1755 (C=O amide) ; 1321 (él. C-N amide) ; 1293 (CF₂) ; 677 (C-F).

$[\alpha]_D^{25} = +21,4^\circ \cdot \text{mL} \cdot \text{cg}^{-1} \cdot \text{dm}^{-1}$ ($c = 0,37$; $CHCl_3$).

335b	((S)-3,3-Difluoro-2-oxo-4-thiophen-3-yl-azetid-1-yl)-acetic acid benzyl ester
	
$C_{16}H_{13}F_2NO_3S$ $M = 337,35 \text{ g.mol}^{-1}$ Solide crème Quantitatif	

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **291b** en utilisant : le β -lactame **165b** (0,4 g ; 2,1 mmol), le bromoacétate de benzyle **292b** (5 mL ; 31,6 mmol ; 15 équ.), l'iodure de tétra *n*-butylammonium (0,4 g ; 1,1 mmol ; 0,5 équ.) et la 1,1,3,3-tétraméthylguanidine (0,5 g ; 4,3 mmol ; 2 équ.) dans 5 mL d'acétonitrile anhydre. Le produit est purifié sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : gradient de 10/0 à 8/2) pour donner le produit **335b** sous forme d'un solide crème.

RMN ^1H (CDCl_3) : 3,64 (d ; $^2J_{\text{H-H}} = 18$ Hz ; 1H ; H_d) ; 4,44 (d ; $^2J_{\text{H-H}} = 18$ Hz ; 1H ; H_d) ; 5,11 (d ; $^2J_{\text{H-H}} = 12$ Hz ; 1H ; H_l) ; 5,18 (d ; $^2J_{\text{H-H}} = 12$ Hz ; 1H ; H_l) ; 5,32 (dd ; $^3J_{\text{H-F}} = 2,5$ Hz, $^3J_{\text{H-F}} = 7$ Hz ; 1H ; H_d) ; 7,01 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 5$ Hz ; 1H ; H_m) ; 7,3-7,4 (m ; 7H ; $\text{H}_{\text{h+i+j+k+n}}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 41,0 (C_d) ; 65,1 (dd ; $^2J_{\text{C-F}} = 24$ Hz, $^2J_{\text{C-F}} = 27,5$ Hz ; C_e) ; 67,9 (C_l) ; 121,0 (t ; $^1J_{\text{C-F}} = 291$ Hz ; C_b) ; 126,4 (C_k) ; 126,8 (C_m) ; 127,7 (C_n) ; 128,7 (C_i) ; 128,9 (C_h) ; 129,0 (C_j) ; 131,1 (C_l) ; 134,7 (C_g) ; 161,0 (t ; $^2J_{\text{C-F}} = 31$ Hz ; C_a) ; 166,7 (C_e).

RMN ^{19}F (CDCl_3) : -114,4 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 6,5$ Hz, $^2J_{\text{F-F}} = 226$ Hz) ; -121,4 (d ; $^2J_{\text{F-F}} = 226$ Hz).

Rf : 0,39 dans cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2.

IR : 1784 (C=O amide) ; 1739 (C=O ester) ; 1338 (él. C-N lactame) ; 1309 (CF_2) ; 1198 (él. C-O de C-C(=O)-O) ; 1062 (él. C-O de C-O-C) ; 697 (C-F).

$[\alpha]_D^{25} = +39,9^\circ \cdot \text{mL} \cdot \text{cg}^{-1} \cdot \text{dm}^{-1}$ ($c = 1,09$; CHCl_3).

P_f = 106°C.

III) Synthèses d'inhibiteurs dérivés du 4-pyridyle

A- Accès aux composés 345a-b

<u>337</u>	(S)-3-((R)-2-Acetylsulfanyl-1-phenyl-ethylamino)-2,2-difluoro-3-pyridin-4-yl-propionic acid ethyl ester
$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ $M = 408,47 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ Huile orange Quantitatif	

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **287a** en utilisant : l'alcool **186a** (2 g ; 6,55 mmol ; 1 éq.), la triphénylphosphine (3,46 g ; 13,2 mmol ; 2 éq.), le DIAD (2,65 g ; 13,1 mmol ; 2 éq.), l'acide thiolacétique (1,17 g ; 15,4 mmol ; 2,35 éq.) dans 160 mL de THF anhydre. Le produit est purifié sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol/ NH_4OH : 99/1/0,1) pour donner le produit **337** sous forme d'une huile orangée.

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,35 (t ; $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz ; 3H ; H_a) ; 2,29 (s ; 3H ; H_i) ; 2,95 (dd ; $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz, $^2J_{\text{H-H}} = 13,5$ Hz ; 1H ; H_h) ; 3,28 (dd ; $^3J_{\text{H-H}} = 6$ Hz, $^2J_{\text{H-H}} = 13,5$ Hz ; 1H ; H_h) ; 3,65 (dt ; $^3J_{\text{H-H}} = 3$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 6$ Hz ; 1H ; H_g) ; 4,3-4,4 (m ; 3H ; $\text{H}_{\text{b+e}}$) ; 7,08 (m ; 2H ; H_m) ; 7,14 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 6$ Hz ; 2H ; H_p) ; 7,21 (m ; 3H ; $\text{H}_{\text{i+n}}$) ; 8,51 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 6$ Hz ; 2H ; H_q).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 14,0 (C_a) ; 30,6 (C_i) ; 35,1 (C_h) ; 61,0 (C_g) ; 61,4 (dd ; $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 22$ Hz, $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 26,5$ Hz ; C_e) ; 63,1 (C_b) ; 114,8 (t ; $^1\text{J}_{\text{C-F}} = 258$ Hz ; C_d) ; 123,6 (C_p) ; 127,0 (C_m) ; 128,2 (C_n) ; 128,6 (C_l) ; 141,0 (C_k) ; 143,7 (C_o) ; 149,8 (C_q) ; 163,25 (t ; $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 30,5$ Hz ; C_c) ; 195,5 (C_j).

RMN ^{19}F (CDCl_3) : -107,8 (dd ; $^3\text{J}_{\text{F-H}} = 6,5$ Hz, $^2\text{J}_{\text{F-F}} = 260$ Hz) ; -120,0 (dd ; $^3\text{J}_{\text{F-H}} = 20$ Hz, $^2\text{J}_{\text{F-F}} = 260$ Hz).

338a	(S)-2,2-Difluoro-3-((R)-2-mercapto-1-phenyl-ethylamino)-3-pyridin-4-yl-propionic acid
$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$ $M = 374,84 \text{ g.mol}^{-1}$ Lyophilisat jaune 5%	

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **338** en utilisant : le thioester **337** (2 g ; 5,05 mmol) et 12 mL (12 mmol ; 2,35 éq.) d'une solution aqueuse de lithine 1 N dans un mélange de 12 mL de THF et de 12 mL de méthanol. Le produit est purifié sur Biogel (gel d'exclusion stérique avec $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}/\text{HCl}$ 1 N : 500/500/10) puis lyophilisé pour donner le produit **338a** sous forme d'un lyophilisat blanc.

RMN ^1H (MeOD-d^4) : 2,73 (dd ; $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 5,5$ Hz, $^2\text{J}_{\text{H-H}} = 14$ Hz ; 1H ; H_f) ; 2,99 (dd ; $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 8,5$ Hz, $^2\text{J}_{\text{H-H}} = 14$ Hz ; 1H ; H_e) ; 3,83 (dd ; $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 5,5$ Hz, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 8,5$ Hz ; 1H ; H_c) ; 4,84 (dd ; $^3\text{J}_{\text{H-F}} = 5$ Hz, $^3\text{J}_{\text{H-F}} = 22$ Hz ; 1H ; H_d) ; 7,10-7,20 (m ; 5H ; H_{i+j+k}) ; 7,99 (d ; $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 6$ Hz ; 2H ; H_m) ; 8,65 (d ; $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 6$ Hz ; 2H ; H_n).

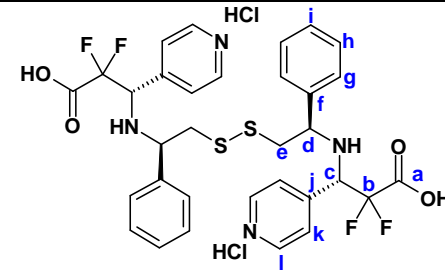
RMN ^{13}C (MeOD-d^4) : 31,2 (C_f) ; 64,1 (dd ; $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 22$ Hz, $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 27,5$ Hz ; C_e) ; 67,9 (C_b) ; 114,8 (t ; $^1\text{J}_{\text{C-F}} = 260$ Hz, C_d) ; 128,9 (C_{i+m}) ; 129,1 (C_k) ; 129,5 (C_j) ; 141,7 (C_n) ; 143,3 (C_{h+i}) ; 159,3 (t ; $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 30$ Hz ; C_a).

RMN ^{19}F (MeOD-d^4) : -107,8 (dd ; $^3\text{J}_{\text{F-H}} = 4$ Hz, $^2\text{J}_{\text{F-F}} = 260$ Hz) ; -121,7 (dd ; $^3\text{J}_{\text{F-H}} = 21$ Hz, $^2\text{J}_{\text{F-F}} = 260$ Hz).

Masse (ESI-) : 337,0 ($[\text{M-H}]^-$) ; 281,2 ; 253,0.

IR : 3415 (él. N-H et O-H) ; 2357 (él. S-H) ; 1640 (él. C=O) ; 1416 (δ O-H) ; 1319 (CF_2) ; 1189 (él. C-O) ; 763 (δ N-H) ; 702 (C-F).

Pureté HPLC (220 nm) : >91%.

338b	((S)-3-{(R)-2-[(R)-2-((S)-2-Carboxy-2,2-difluoro-1-pyridin-4-yl-ethylamino)-2-phenyl-ethylsulfanyl]-1-phenyl-ethylamino}-2,2-difluoro-3-pyridin-4-yl-propionic acid
 <div style="float: right; text-align: right;"> $C_{32}H_{30}F_4N_4O_4S_2 \cdot 2HCl$ $M = 747,66 \text{ g.mol}^{-1}$ Poudre jaune clair 11% </div>	

Le produit est obtenu par la même synthèse que **338a**.

RMN 1H (DMSO- d_6) : 2,86 (m ; 1H ; H_d) ; 3,17 (m ; 1H ; H_d) ; 4,35-4,40 (m ; 1H ; H_d) ; 7,10-7,20 (m ; 5H ; H_{g+i+j}) ; 7,33 (m ; 2H ; H_k) ; 8,39 (m ; 2H ; H_i).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6) : 31,2 (C_e) ; 55,3 (C_d) ; 62,2 (m ; C_d) ; 113,0 (t ; $^1J_{C-F} = 260 \text{ Hz}$, C_b) ; 125,3 (C_m) ; 127,9 (C_i) ; 128,2 (C_h) ; 128,6 (C_g) ; 129,4 (C_f) ; 142,0 (C_j) ; 147,8 (C_l) ; 159,5 (t ; $^2J_{C-F} = 30 \text{ Hz}$; C_a).

RMN ^{19}F (DMSO- d_6) : -106,3 (d ; $^2J_{F-F} = 258 \text{ Hz}$) ; -117,8 (d ; $^2J_{F-F} = 258 \text{ Hz}$).

Masse (ESI) : 673,0 ($[M-H]$) ; 283,2 ; 255,2 ; 168,0.

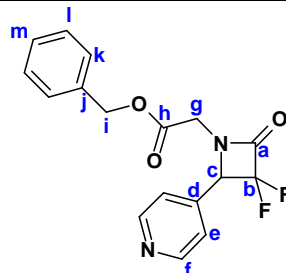
Microanalyse : théorique : C = 51,41%, H = 4,31%, N = 7,49%, S = 8,58%.

obtenue : C = 51,68%, H = 3,85%, N = 7,43%, S = 8,21%.

IR : 3433 (él. O-H) ; 3313 (él. N-H) ; 2544 (él. NH^+ de pyridinium) ; 1640 (él. C=O) ; 1395 (δ O-H) ; 1123 (él. C-O) ; 812 (δ N-H) ; 704 (C-F).

Pureté HPLC (220 nm) : >94%.

B- Accès aux composés **340a-b**

339	(3,3-Difluoro-2-oxo-4-pyridin-4-yl-azetid-1-yl)-acetic acid benzyl ester
 <div style="float: right; text-align: right;"> $C_{17}H_{14}F_2N_2O_3$ $M = 332,31 \text{ g.mol}^{-1}$ Huile jaune clair 29% </div>	

Dans un ballon, le β -lactame **229** (5,15 g ; 28 mmol), le bromoacétate de benzyle **292b** (7 g ; 30,6 mmol ; 1,1 équ.) et l'iodure de tétra *n*-butylammonium (10,3 g ; 27,9 mmol ; 1 équ.) sont dissous dans 150 mL d'acétonitrile anhydre. La 1,1,3,3-tétraméthylguanidine (6,4 g ; 55,6 mmol ; 2 équ.) est ajoutée goutte à goutte à la solution à température ambiante. Le milieu réactionnel est agité 12 heures à

température ambiante puis concentré à sec. Le produit est purifié sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol/NH₄OH : gradient de 99,5/0,5/0,05 à 98/2/0,2) pour donner le produit **339** sous forme d'une huile jaune clair.

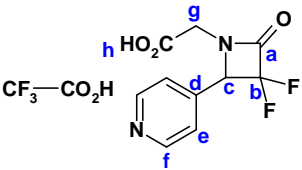
RMN ¹H (CDCl₃) : 3,67 (dd ; J = 1,5 Hz, ²J_{H-H} = 18 Hz ; 1H ; H_g) ; 4,54 (d ; ²J_{H-H} = 18 Hz ; 1H ; H_g) ; 5,11 (d ; ²J_{H-H} = 12 Hz ; 1H ; H_i) ; 5,17 (d ; ²J_{H-H} = 12 Hz ; 1H ; H_i) ; 5,22 (dd ; ³J_{H-F} = 2 Hz, ³J_{H-F} = 7 Hz ; 1H ; H_j) ; 7,18 (d ; ³J_{H-H} = 6 Hz ; 2H ; H_o) ; 7,25-7,40 (m ; 5H ; H_{k+l+m}) ; 8,66 (d ; ³J_{H-H} = 6 Hz ; 2H ; H_l).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 41,3 (C_g) ; 67,9 (C_i) ; 68,0 (dd ; ²J_{C-F} = 23,5 Hz, ²J_{C-F} = 27 Hz ; C_j) ; 120,7 (dd ; ¹J_{C-F} = 291 Hz, ¹J_{C-F} = 293 Hz ; C_b) ; 122,5 (C_o) ; 128,5 (C_l) ; 128,7 (C_k) ; 128,9 (C_m) ; 134,3 (C_i) ; 138,8 (C_l) ; 150,6 (C_d) ; 160,7 (t ; ²J_{C-F} = 31 Hz ; C_a) ; 166,3 (C_b).

RMN ¹⁹F (CDCl₃) : -113,3 (dd ; ³J_{F-H} = 7,5 Hz, ²J_{F-F} = 225,5 Hz) ; -120,6 (d ; ²J_{F-F} = 225,5 Hz).

Masse (EI+) : 332 (M⁺) ; 281 ; 232 ; 198 ; 169 ; 141 ; 91 ; 65.

Rf : 0,73 dans CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH : 97/3/0,3.

340a	(3,3-Difluoro-2-oxo-4-pyridin-4-yl-azetidin-1-yl)-acetic acid
	
<p>C₁₀H₈F₂N₂O₃ · C₂HF₃O₂ M = 356,20 g.mol⁻¹ Lyophilisat jaune clair 44%</p>	

Dans un ballon, le β-lactame **229** (1,9 g ; 10,3 mmol), le bromoacétate de *tert*-butyle **292c** (2 g ; 10,3 mmol ; 1 éq.) et l'iodure de sodium (1,8 g ; 12 mmol ; 1,15 éq.) sont dissous dans 100 mL d'acétonitrile anhydre. La 1,1,3,3-tétraméthylguanidine (2,37 g ; 20,6 mmol ; 2 éq.) est ajoutée goutte à goutte à la solution à température ambiante. Le milieu réactionnel est agité 12 heures à température ambiante puis concentré à sec. Le produit est purifié sur gel de silice (dichlorométhane /méthanol/NH₄OH : gradient de 99/1/0,1 à 98/2/0,2) pour donner le produit **341** sous forme d'une huile brune, avec un rendement de 47%.

Déprotection :

L'ester **341** est solubilisé dans 8 mL de dichlorométhane. A 0°C, 6 mL d'acide trifluoroacétique sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité 1 heure à 0°C et 1 heure à température ambiante puis est concentré à sec. L'excès d'acide trifluoroacétique est éliminé par coévaporation au cyclohexane. Le produit est purifié sur Biogel (gel d'exclusion stérique avec H₂O/MeCN/HCl 1 N : 500/500/10) puis lyophilisé pour donner le produit **340a** sous forme d'un lyophilisat jaune clair.

RMN ^1H (MeOD- d^4) : 4,05 (dd ; $J = 1,5$ Hz, $^2J_{\text{H-H}} = 18$ Hz ; 1H ; H_g) ; 4,53 (d ; $^2J_{\text{H-H}} = 18$ Hz ; 1H ; H_g) ; 5,74 (dd ; $^3J_{\text{H-F}} = 2$ Hz, $^3J_{\text{H-F}} = 7,5$ Hz ; 1H ; H_c) ; 8,18 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 6$ Hz ; 2H ; H_e) ; 8,95 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 6$ Hz ; 2H ; H_f).

RMN ^{13}C (MeOD- d^4) : 43,3 (C_g) ; 68,9 (dd ; $^2J_{\text{C-F}} = 23$ Hz, $^2J_{\text{C-F}} = 27$ Hz ; C_c) ; 122,3 (t ; $^1J_{\text{C-F}} = 293$ Hz ; C_b) ; 127,4 (C_e) ; 144,4 (C_f) ; 152,4 (C_d) ; 164,1 (t ; $^2J_{\text{C-F}} = 30,5$ Hz ; C_a) ; 169,8 (C_h).

RMN ^{19}F (MeOD- d^4) : -77,9 (CF_3) ; -115,6 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 7,5$ Hz, $^2J_{\text{F-F}} = 224$ Hz) ; -121,6 (d ; $^2J_{\text{F-F}} = 224$ Hz).

Masse (ESI+) : 242,9 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

IR : 3422 (él. O-H) ; 2350 (NH^+ pyridinium) ; 1801 (C=O lactame) ; 1730 (C=O acide) ; 1643 (NH^+ pyridinium) ; 1420 (él. O-H) ; 1324 (CF_2) ; 1193 (él. C-O acide) ; 720 (C-F).

340b	3-(Carboxymethyl-amino)-2,2-difluoro-3-pyridin-4-yl-propionic acid
$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$ $M = 374,22 \text{ g.mol}^{-1}$ Lyophilisat jaune clair 11%	

Le produit est obtenu par la même synthèse que **340a**.

RMN ^1H (D_2O) : 3,80 (s ; 2H ; H_g) ; 5,32 (dd ; $^3J_{\text{H-F}} = 8,5$ Hz, $^3J_{\text{H-F}} = 15$ Hz ; 1H ; H_c) ; 8,19 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 6$ Hz ; 2H ; H_e) ; 8,89 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 6,5$ Hz ; 2H ; H_f).

RMN ^{13}C (D_2O) : 47,5 (C_g) ; 62,6 (dd ; $^2J_{\text{C-F}} = 24$ Hz, $^2J_{\text{C-F}} = 26$ Hz ; C_c) ; 114,0 (t ; $^1J_{\text{C-F}} = 261$ Hz ; C_b) ; 128,4 (C_e) ; 142,6 (C_f) ; 149,8 (C_d) ; 165,8 (t ; $^2J_{\text{C-F}} = 26$ Hz ; C_a) ; 170,3 (C_h).

RMN ^{19}F (D_2O) : -108,3 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 8,5$ Hz, $^2J_{\text{F-F}} = 254,5$ Hz) ; -112,4 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 15$ Hz, $^2J_{\text{F-F}} = 254,5$ Hz).

Masse (ESI+) : 260,9 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

IR : 3412 (él. O-H + él. N-H) ; 1740 (C=O des 2 acides) ; 1644 (NH^+ pyridinium + δ N-H) ; 1510 ; 1407 (él. O-H) ; 1295 (CF_2) ; 1243 et 1194 (él. C-O acide).

C- Accès au composé **347a**

343	Acetylsulfanyl-acetic acid
$\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_3\text{S}$ $M = 134,15 \text{ g.mol}^{-1}$ Huile jaune pâle 65%	

Dans un ballon, l'acide mercaptoacétique **342** (20 mL ; 287 mmol) et la triéthylamine (80 mL ; 569 mmol ; 2 éq.) sont mélangés. A 0°C, sous agitation, l'anhydride acétique (30 mL ; 317 mmol ; 1,1 éq.) est ajouté goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité une nuit à température ambiante. 20 mL d'eau sont ajoutés et le milieu est concentré à sec. Le résidu est solubilisé dans 100 mL de dichlorométhane et lavé par 2 fois 100 mL d'eau. La phase organique est extraite par 100 mL d'une solution aqueuse de soude 1 N. La phase aqueuse est ensuite acidifiée par une solution d'acide chlorhydrique 4 N jusqu'à pH 1 puis extraite par 2 fois 150 mL d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées. Le produit est purifié par distillation fractionnée sous pression réduite (120°C sous 1 mm Hg) pour donner le produit **343** sous forme d'une huile jaune pâle.

RMN ¹H (CDCl₃) : 2,38 (s ; 3H ; H_d) ; 4,09 (s ; 2H ; H_b) ; 10,17 (sl ; 1H ; H_a).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 30,1 (C_d) ; 31,3 (C_b) ; 174,7 (C_a) ; 193,9 (C_c).

Microanalyse : théorique : C = 35,81%, H = 4,51%, S = 23,90%.

obtenue : C = 36,02%, H = 4,99%, S = 23,59%.

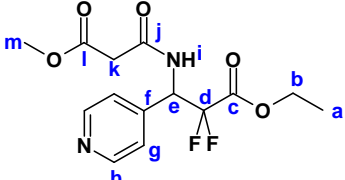
IR : 3450 (él. O-H), 1697 (C=O).

344	Thioacetic acid S-chlorocarbonylmethyl ester
C ₄ H ₅ ClO ₂ S	
M = 152,60 g.mol ⁻¹	
Huile orangée	
67%	

Dans un ballon, l'acide **343** (8 g ; 59,6 mmol) et le DMF (0,6 mL ; 7,7 mmol) sont dissous dans 100 mL de dichlorométhane anhydre. A 0°C, sous atmosphère d'argon, le chlorure d'oxalyde (7,5 mL ; 88,4 mmol ; 1,5 éq.) est additionné goutte à goutte en 1 heure. Le milieu réactionnel est agité une nuit à température ambiante puis concentré à sec. Le produit est purifié par distillation fractionnée sous pression réduite (62°C sous 7 mbars) pour donner le produit **344** sous forme d'une huile orangée.

RMN ¹H (CDCl₃) : 2,40 (s ; 3H ; H_d) ; 4,15 (s ; 2H ; H_b).

RMN ¹³C (CDCl₃) : 30,4 (C_d) ; 42,4 (C_b) ; 169,6 (C_a) ; 192,9 (C_c).

346a	2,2-Difluoro-3-(2-methoxycarbonyl-acetylamino)-3-pyridin-4-yl-propionic acid ethyl ester
<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  </div> <div style="text-align: right;"> <p>$C_{14}H_{16}F_2N_2O_5$ $M = 330,29 \text{ g.mol}^{-1}$ Huile brun clair 43%</p> </div> </div>	

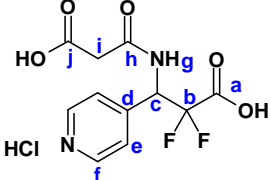
Dans un ballon, le β -aminoester **228** (1 g ; 3,75 mmol) et la diisopropyléthylamine (1,7 mL ; 9,85 mmol ; 2,6 éq.) sont dissous dans 12 mL de dichlorométhane. La solution de chlorure de méthylmalonyle **345** (0,7 mL ; 6,05 mmol ; 1,6 éq.) dans 3 mL de dichlorométhane est ajoutée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité 12 heures à température ambiante. 20 mL d'une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite avec 2 fois 80 mL de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée. Le produit est purifié sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol/ NH_4OH : gradient de 98/2/0,2 à 96/4/0,4) pour donner le produit **346a** sous forme d'une huile brune.

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,25 (t ; $^3J_{\text{H-H}} = 7 \text{ Hz}$; 3H ; H_a) ; 3,34 (d ; $^2J_{\text{H-H}} = 18,5 \text{ Hz}$; 1H ; H_k) ; 3,42 (d ; $^2J_{\text{H-H}} = 18,5 \text{ Hz}$; 1H ; H_k) ; 3,76 (s ; 3H ; H_m) ; 4,26 (q ; $^3J_{\text{H-H}} = 7 \text{ Hz}$; 2H ; H_b) ; 5,75 (dt ; $^3J_{\text{H-F}} = 9,5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-F}} = 16 \text{ Hz}$; 1H ; H_e) ; 8,30 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 6 \text{ Hz}$; 2H ; H_g) ; 8,54 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 9,5 \text{ Hz}$; 1H ; H_i) ; 8,61 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 6 \text{ Hz}$; 2H ; H_h).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 13,7 (C_a) ; 40,0 (C_k) ; 52,7 (C_m) ; 54,2 (dd ; $^2J_{\text{C-F}} = 24,5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{C-F}} = 26 \text{ Hz}$; C_c) ; 63,6 (C_b) ; 113,1 (t ; $^1J_{\text{C-F}} = 258 \text{ Hz}$; C_d) ; 123,1 (C_g) ; 141,8 (C_f) ; 150,2 (C_h) ; 162,2 (t ; $^2J_{\text{C-F}} = 31 \text{ Hz}$; C_j) ; 164,8 (C_i) ; 169,8 (C_l).

RMN ^{19}F (CDCl_3) : -110,7 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 8,5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{F-F}} = 262 \text{ Hz}$) ; -114,5 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 16 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{F-F}} = 262 \text{ Hz}$).

Rf : 0,49 dans $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 90/10/1.

347a	3-(2-Carboxy-acetylamino)-2,2-difluoro-3-pyridin-4-yl-propionic acid
<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  </div> <div style="text-align: right;"> <p>$C_{11}H_{10}F_2N_2O_5 \cdot \text{HCl}$ $M = 324,67 \text{ g.mol}^{-1}$ Lyophilisat jaune clair</p> </div> </div>	

Dans un ballon, le β -aminoester **346a** (0,54 g ; 1,63 mmol) est dissous dans un mélange de 5 mL de méthanol et 5 mL d'eau. Une solution aqueuse de soude 1 N (1,65 mL ; 1,65 mmol) est ajoutée à 0°C. Le milieu réactionnel est agité 2 heures à température ambiante. Ajouter 30 mL d'eau. La phase aqueuse est lavée par 2 fois 30 mL d'éther puis lyophilisée. Le produit est purifié sur Biogel (gel

d'exclusion stérique avec H₂O/MeCN/HCl 1 N : 500/500/10) pour donner le produit **347a** sous forme d'un lyophilisat jaune clair.

RMN ¹H (D₂O) : 3,47 (d ; ²J_{H-H} = 16,5 Hz ; 1H ; H_i) ; 3,56 (d ; ²J_{H-H} = 16,5 Hz ; 1H ; H_j) ; 5,8 (t ; ³J_{H-F} = 13 Hz ; 1H ; H_l) ; 8,10 (d ; ³J_{H-H} = 6,5 Hz ; 2H ; H_o) ; 8,78 (d ; ³J_{H-H} = 6,5 Hz ; 2H ; H_p).

RMN ¹³C (D₂O) : (Perte de la partie amide) 56,0 (t ; ²J_{C-F} = 26 Hz ; C_d) ; 114,6 (C_b) ; 127,1 (C_o) ; 114,7 (C_f) ; 154,9 (C_d) ; 169,4 (C_a).

RMN ¹⁹F (D₂O) : -110,9 (dd ; ³J_{F-H} = 13 Hz, ²J_{F-F} = 256 Hz) ; -111,8 (dd ; ³J_{F-H} = 13 Hz, ²J_{F-F} = 256 Hz).

Masse (ESI+) : 288,9 ([M+H]⁺).

Pureté HPLC (254 nm) : 94%.

IV) Synthèses d'inhibiteurs dérivés du 3-pyridyle

A- Accès au composé **349**

349	(S)-2,2-Difluoro-3-((R)-2-hydroxy-1-phenyl-ethylamino)-3-pyridin-3-yl-propionic acid
C ₁₆ H ₁₆ F ₂ N ₂ O ₃ M = 322,31 g.mol ⁻¹ Solide blanc Quantitatif	

Dans un ballon, le β-aminoester **186b** (1,23 g ; 3,5 mmol) est dissous dans 30 mL de méthanol. Ajouter 4 mL d'une solution d'acide chlorhydrique 5-6 N dans l'*isopropanol*. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 heure puis concentré à sec. Le produit est purifié sur Biogel (gel d'exclusion stérique avec H₂O/MeCN : 500/500) puis lyophilisé pour donner le produit **349** sous forme d'un lyophilisat blanc.

RMN ¹H (MeOD-d⁴) : 3,71 (dd ; ³J_{H-H} = 5 Hz, ²J_{H-H} = 11,5 Hz ; 1H ; H_o) ; 3,83 (dd ; ³J_{H-H} = 8 Hz, ²J_{H-H} = 11,5 Hz ; 1H ; H_o) ; 4,10 (dd ; ³J_{H-H} = 5 Hz, ³J_{H-H} = 8 Hz ; 1H ; H_d) ; 5,11 (dd ; ³J_{H-F} = 8 Hz, ³J_{H-F} = 18 Hz ; 1H ; H_l) ; 7,15-7,20 (m ; 5H ; H_{g+h+i}) ; 7,96 (dd ; ³J_{H-H} = 6 Hz, ³J_{H-H} = 8 Hz ; 1H ; H_m) ; 8,60 (d ; ³J_{H-H} = 8 Hz ; 1H ; H_i) ; 8,74 (d ; ³J_{H-H} = 6 Hz ; 1H ; H_n) ; 8,82 (s ; 1H ; H_j).

RMN ¹H (D₂O) : 3,36 (dd ; ³J_{H-H} = 6,5 Hz, ²J_{H-H} = 11 Hz ; 1H ; H_o) ; 3,48 (dd ; ³J_{H-H} = 7 Hz, ²J_{H-H} = 11 Hz ; 1H ; H_o) ; 3,62 (t ; ³J_{H-H} = 7 Hz ; 1H ; H_d) ; 4,13 (t ; ³J_{H-F} = 13,5 Hz ; 1H ; H_l) ; 6,75-6,85 (m ; 5H ; H_{g+h+i}) ; 7,16 (dd ; ³J_{H-H} = 5,5 Hz, ³J_{H-H} = 8 Hz ; 1H ; H_m) ; 7,65 (d ; ³J_{H-H} = 8 Hz ; 1H ; H_i) ; 7,95 (s ; 1H ; H_j) ; 8,05 (d ; ³J_{H-H} = 5,5 Hz ; 1H ; H_n).

RMN ^{13}C (D_2O) : 61,7 (t ; $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 23,5$ Hz ; C_c) ; 64,4 (C_e) ; 65,3 (C_d) ; 117,1 (t ; $^1\text{J}_{\text{C-F}} = 267$ Hz ; C_b) ; 124,3 (C_m) ; 128,1 (C_i) ; 128,3 (C_g) ; 128,8 (C_h) ; 132,8 (C_f) ; 138,1 (C_k) ; 139,9 (C_l) ; 148,3 (C_n) ; 149,0 (C_j) ; 169,3 (t ; $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 27$ Hz ; C_a).

RMN ^{19}F (MeOD-d^4) : -112,1 (dd ; $^3\text{J}_{\text{F-H}} = 13$ Hz, $^2\text{J}_{\text{F-F}} = 242$ Hz) ; -113,8 (dd ; $^3\text{J}_{\text{F-H}} = 14$ Hz, $^2\text{J}_{\text{F-F}} = 242$ Hz).

RMN ^{19}F (D_2O) : -107,5 (dd ; $^3\text{J}_{\text{F-H}} = 7$ Hz, $^2\text{J}_{\text{F-F}} = 265$ Hz) ; -120,0 (dd ; $^3\text{J}_{\text{F-H}} = 20$ Hz, $^2\text{J}_{\text{F-F}} = 265$ Hz).

Masse (FAB+) : 323 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) ; 246 ; 226 ; 135.

HRMS (FAB+) : calc $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$: 323,1207. Trouvé : 323,1178.

Microanalyse : théorique : C = 58,00%, H = 5,17%, N = 8,46%.

obtenue : C = 58,61%, H = 4,67%, N = 8,40%.

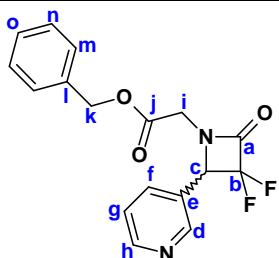
IR : 3336 (él. O-H alcool et acide + él. N-H) ; 1657 (C=O acide) ; 1190 (él. C-O acide) ; 1062 (él. C-O alcool) ; 704 (C-F).

$[\alpha]_D^{25} = +1,3^\circ \cdot \text{mL} \cdot \text{cg}^{-1} \cdot \text{dm}^{-1}$ ($c = 0,27$; MeOH).

$\text{P}_f = \text{collant}$.

Pureté HPLC (220 nm) : 97%.

B- Accès aux composés 353a-b

352a	(3,3-Difluoro-2-oxo-4-pyridin-4-yl-azetid-1-yl)-acetic acid benzyl ester
	
$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$ $\text{M} = 332,31 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ Huile jaune 50%	

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **339** en utilisant : le β -lactame **244** (0,5 g ; 2,7 mmol), le bromoacétate de benzyle **292b** (0,68 g ; 3,0 mmol ; 1,1 éq.), l'iodure de tétra *n*-butylammonium (0,5 g ; 3,3 mmol ; 1,2 éq.) et la 1,1,3,3-tétraméthylguanidine (0,62 g ; 5,4 mmol ; 2 éq.) dans 50 mL d'acétonitrile anhydre. Le produit est purifié sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol/ NH_4OH : gradient de 100/0/0 à 98/2/0,2) pour donner le produit **352a** sous forme d'une huile jaune.

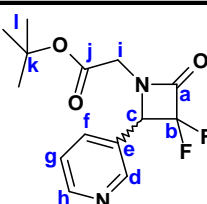
RMN ^1H (CDCl_3) : 3,63 (dd ; J = 1,5 Hz, $^2\text{J}_{\text{H-H}} = 18$ Hz ; 1H ; H_i) ; 4,49 (d ; $^2\text{J}_{\text{H-H}} = 18$ Hz ; 1H ; H_j) ; 5,11 (d ; $^2\text{J}_{\text{H-H}} = 12$ Hz ; 1H ; H_k) ; 5,17 (d ; $^2\text{J}_{\text{H-H}} = 12$ Hz ; 1H ; H_l) ; 5,26 (dd ; $^3\text{J}_{\text{H-F}} = 2,5$ Hz, $^3\text{J}_{\text{H-F}} = 7$ Hz ; 1H ; H_d) ; 7,2-7,4 (m ; 6H ; $\text{H}_{\text{g+m+n+o}}$) ; 7,61 (dd ; $^4\text{J}_{\text{H-H}} = 1$ Hz, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 8$ Hz ; 1H ; H_f) ; 8,49 (s ; 1H ; H_a) ; 8,65 (d ; $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 4$ Hz ; 1H ; H_h).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 41,1 (C_i) ; 67,0 (dd ; $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 24$ Hz, $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 27$ Hz ; C_j) ; 67,9 (C_k) ; 120,8 (t ; $^1\text{J}_{\text{C-F}} = 292$ Hz ; C_b) ; 123,8 (C_g) ; 124,6 (C_d) ; 128,5 (C_m) ; 128,7 (C_n) ; 128,8 (C_o) ; 134,3 (C_l) ; 135,6 (C_f) ; 149,6 (C_d) ; 151,3 (C_h) ; 160,8 (t ; $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 30,5$ Hz ; C_a) ; 166,3 (C_i).

RMN ^{19}F (CDCl_3) : -113,8 (dd ; $^3\text{J}_{\text{F-H}} = 7,5$ Hz, $^2\text{J}_{\text{F-F}} = 226$ Hz) ; -121,2 (d ; $^2\text{J}_{\text{F-F}} = 226$ Hz).

Rf : 0,48 dans $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 98/2/0,2.

IR : 1800 (C=O lactame) ; 1747 (C=O ester) ; 1312 (CF_2) ; 1206 (él. C-O de C-C(=O)-O) ; 1067 (él. C-O de C-O-C) ; 699 (C-F).

352b	(3,3-Difluoro-2-oxo-4-pyridin-3-yl-azetidin-1-yl)-acetic acid tert-butyl ester
	
$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$ $M = 298,29 \text{ g.mol}^{-1}$ Solide jaune clair 50%	

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **341** en utilisant : le β -lactame **244** (0,65 g ; 3,5 mmol), le bromoacétate de *tert*-butyle **292c** (0,69 g ; 3,5 mmol ; 1 éq.), l'iodeure de sodium (0,6 g ; 4 mmol ; 1,15 éq.) et la 1,1,3,3-tétraméthylguanidine (0,81 g ; 7 mmol ; 2 éq.) dans 50 mL d'acétonitrile anhydre. Le produit est purifié sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol/ NH_4OH : gradient de 99,5/0,5/0,05 à 98/2/0,2) pour donner le produit **352b** sous forme d'une huile jaune clair qui cristallise.

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,39 (s ; 9H ; H_i) ; 3,47 (dd ; $J = 1$ Hz, $^2\text{J}_{\text{H-H}} = 18$ Hz ; 1H ; H_j) ; 4,33 (d ; $^2\text{J}_{\text{H-H}} = 18$ Hz ; 1H ; H_i) ; 5,25 (dd ; $^3\text{J}_{\text{H-F}} = 2,5$ Hz, $^3\text{J}_{\text{H-F}} = 7$ Hz ; 1H ; H_j) ; 7,36 (dd ; $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 5$ Hz, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 8$ Hz ; 1H ; H_g) ; 7,63 (d ; $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 8$ Hz ; 1H ; H_f) ; 8,54 (s ; 1H ; H_d) ; 8,65 (d ; $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 5$ Hz ; 1H ; H_h).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 27,8 (C_i) ; 41,8 (C_j) ; 66,9 (dd ; $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 23,5$ Hz, $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 27$ Hz ; C_j) ; 83,6 (C_k) ; 120,8 (t ; $^1\text{J}_{\text{C-F}} = 291,5$ Hz ; C_b) ; 123,8 (C_g) ; 125,9 (C_d) ; 135,5 (C_f) ; 149,6 (C_d) ; 151,3 (C_h) ; 160,8 (t ; $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 31$ Hz ; C_a) ; 165,4 (C_i).

RMN ^{19}F (CDCl_3) : -114,1 (dd ; $^3\text{J}_{\text{F-H}} = 7,5$ Hz, $^2\text{J}_{\text{F-F}} = 225,5$ Hz) ; -121,3 (d ; $^2\text{J}_{\text{F-F}} = 225,5$ Hz).

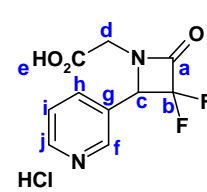
Rf : 0,75 dans $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 95/5/0,5.

Microanalyse : théorique : C = 56,37%, H = 5,41%, N = 9,39%.

obtenue : C = 56,45%, H = 5,54%, N = 9,46%.

IR : 1797 (C=O lactame) ; 1733 (C=O ester) ; 1416 ; 1374 ; 1315 (CF_2) ; 1248 (él. C-O de C-C(=O)O) ; 1166 ; 1066 (él. C-O de C-O-C) ; 720 (C-F).

P_f = 85°C.

353a	(3,3-Difluoro-2-oxo-4-pyridin-4-yl-azetidin-1-yl)-acetic acid
	
$C_{10}H_8F_2N_2O_3 \cdot HCl$ $M = 278,64 \text{ g.mol}^{-1}$ Lyophilisat jaune clair 56%	

L'ester **352b** (0,3 g ; 1 mmol) est solubilisé dans 2,5 mL de dichlorométhane. A 0°C, 2,5 mL d'acide trifluoroacétique sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité 1 heure à 0°C et 30 minutes à température ambiante puis est concentré à sec. L'excès d'acide trifluoroacétique est éliminé par coévaporation au cyclohexane. Le produit est purifié sur Biogel (gel d'exclusion stérique avec H₂O/MeCN/HCl 1 N : 500/500/10) puis lyophilisé pour donner le produit **353a** sous forme d'un lyophilisat jaune clair.

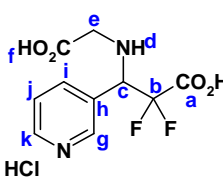
RMN ¹H (D₂O) : 4,05 (d ; ²J_{H-H} = 18,5 Hz ; 1H ; H_d) ; 4,45 (d ; ²J_{H-H} = 18,5 Hz ; 1H ; H_d) ; 5,74 (dd ; ³J_{H-F} = 2 Hz, ³J_{H-F} = 6,5 Hz ; 1H ; H_d) ; 8,15 (t ; ³J_{H-H} = 6,5 Hz ; 1H ; H_i) ; 8,76 (d ; ²J_{H-H} = 7,5 Hz ; 1H ; H_i) ; 8,85 (d ; ³J_{H-H} = 5,5 Hz ; 1H ; H_i) ; 8,97 (s ; 1H ; H_j).

RMN ¹³C (D₂O) : 42,8 (C_d) ; 66,6 (dd ; ²J_{C-F} = 23,5 Hz, ²J_{C-F} = 27 Hz ; C_d) ; 128 (C_i) ; 131,7 (C_g) ; 141,9 (C_f) ; 142,6 (C_i) ; 147,4 (C_h) ; 166,0 (t ; ²J_{C-F} = 23,5 Hz ; C_a) ; 170,5 (C_d).

RMN ¹⁹F (D₂O) : -115,2 (dd ; ³J_{F-H} = 6,5 Hz, ²J_{F-F} = 226,5 Hz) ; -125,5 (d ; ²J_{F-F} = 226,5 Hz).

Masse (ESI+) : 242,9 ([M+H]⁺).

IR : 3412 (él. O-H) ; 1802 (C=O lactame) ; 1736 (C=O acide) ; 1637 (NH⁺ pyridinium) ; 1400 (δ O-H) ; 1313 (CF₂) ; 1203 (él. C-O acide).

353b	3-(Carboxymethyl-amino)-2,2-difluoro-3-pyridin-4-yl-propionic acid
	
$C_{10}H_{10}F_2N_2O_4 \cdot HCl$ $M = 296,66 \text{ g.mol}^{-1}$ Lyophilisat jaune clair 44%	

Le produit est obtenu par la même synthèse que **353a**.

RMN ¹H (D₂O) : 3,84 (s ; 2H ; H_e) ; 5,36 (dd ; ³J_{H-F} = 8 Hz, ³J_{H-F} = 16 Hz ; 1H ; H_e) ; 8,18 (dd ; ³J_{H-H} = 6 Hz, ³J_{H-H} = 8 Hz ; 1H ; H_i) ; 8,76 (d ; ³J_{H-H} = 8 Hz ; 1H ; H_i) ; 8,92 (d ; ³J_{H-H} = 6 Hz ; 1H ; H_k) ; 8,98 (s ; 1H ; H_g).

RMN ¹³C (D₂O) : 47,3 (C_e) ; 60,8 (dd ; ²J_{C-F} = 23,5 Hz, ²J_{C-F} = 26 Hz ; C_e) ; 114,0 (t ; ¹J_{C-F} = 260 Hz ; C_b) ; 128,5 (C_i) ; 129,9 (C_h) ; 142,8 (C_g) ; 143,7 (C_k) ; 147,8 (C_i) ; 165,7 (t ; ²J_{C-F} = 25 Hz ; C_a) ; 169,9 (C_f).

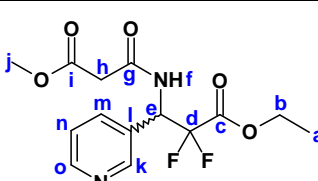
RMN ^{19}F (D_2O) : -108,3 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 8,5$ Hz, $^2J_{\text{F-F}} = 256$ Hz) ; -113,0 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 16$ Hz, $^2J_{\text{F-F}} = 256$ Hz).

Masse (ESI+) : 282,9 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) ; 260,9 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Masse (ESI-) : 258,7 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

IR : 3416 (él. O-H + él. N-H) ; 1740 (C=O des 2 acides) ; 1637 (NH^+ pyridinium + δ N-H) ; 1406 (δ O-H) ; 1297 (CF_2) ; 1196 (él. C-O acide).

C- Accès au composé **347b**

346b	2,2-Difluoro-3-(2-methoxycarbonyl-acetyl-amino)-3-pyridin-3-yl-propionic acid ethyl ester
	
$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$ $M = 330,29 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Huile jaune 56%	

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **346a** en utilisant : le β -aminoester **243** (1,04 g ; 3,9 mmol), la diisopropyléthylamine (1,7 mL ; 9,85 mmol ; 2,5 éq.), le chlorure de méthylmalonyle **345** (0,7 mL ; 6,05 mmol ; 1,5 éq.) dans 10 mL de dichlorométhane. Le produit est purifié sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol/ NH_4OH : gradient de 99/1/0,1 à 96/4/0,4) pour donner le produit **346b** sous forme d'une huile jaune.

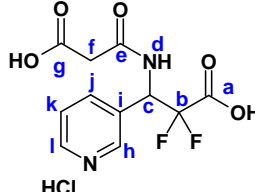
RMN ^1H (CDCl_3) : 1,26 (t ; $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz ; 3H ; H_j) ; 3,33 (d ; $^2J_{\text{H-H}} = 18$ Hz ; 1H ; H_d) ; 3,40 (d ; $^2J_{\text{H-H}} = 18$ Hz ; 1H ; H_b) ; 3,76 (s ; 3H ; H_i) ; 4,26 (q ; $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz ; 2H ; H_c) ; 5,79 (dt ; $^3J_{\text{H-F}} = 10$ Hz, $^3J_{\text{H-F}} = 16$ Hz ; 1H ; H_e) ; 7,31 (dd ; $^3J_{\text{H-H}} = 5$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 7,5$ Hz ; 1H ; H_n) ; 7,72 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 8$ Hz ; 1H ; H_m) ; 8,50 (dl ; $^3J_{\text{H-H}} = 10$ Hz ; 1H ; H_l) ; 8,55 (dd ; $^4J_{\text{H-H}} = 1,5$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 5$ Hz ; 1H ; H_o) ; 8,63 (d ; $^4J_{\text{H-H}} = 2$ Hz ; 1H ; H_k).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 13,8 (C_a) ; 40,0 (C_h) ; 52,7 (C_i) ; 53,1 (dd ; $^2J_{\text{C-F}} = 25$ Hz, $^2J_{\text{C-F}} = 27$ Hz ; C_e) ; 63,6 (C_b) ; 113,3 (t ; $^1J_{\text{C-F}} = 257$ Hz ; C_d) ; 123,6 (C_n) ; 129,0 (C_l) ; 135,8 (C_m) ; 149,7 (C_o) ; 150,3 (C_k) ; 162,3 (dd ; $^2J_{\text{C-F}} = 31$ Hz, $^2J_{\text{C-F}} = 32,5$ Hz ; C_g) ; 164,6 (C_f) ; 169,9 (C_j).

RMN ^{19}F (CDCl_3) : -110,7 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 8,5$ Hz, $^2J_{\text{F-F}} = 262$ Hz) ; -114,5 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 16$ Hz, $^2J_{\text{F-F}} = 262$ Hz).

Rf : 0,5 dans $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 90/10/1.

IR : 3293 (él. N-H) ; 1770 (C=O β -aminoester) ; 1748 (C=O ester) ; 1671 (C=O amide) ; 1550 (δ N-H) ; 1330 (CF_2) ; 1292 (él. C-N) ; 1203 (él. C-O de C-C(=O)O) ; 1133 (él. C-O de C-C(=O)O) ; 1073 (él. C-O de C-O-C) ; 713 (C-F).

347b	3-(2-Carboxy-acetylamino)-2,2-difluoro-3-pyridin-3-yl-propionic acid
	
$C_{11}H_{10}F_2N_2O_5 \cdot HCl$ $M = 324,67 \text{ g.mol}^{-1}$ Lyophilisat blanc	

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **347a** en utilisant : le β -aminoester **346b** (0,65 g ; 1,95 mmol), une solution aqueuse de lithine 1 N (6 mL ; 6 mmol) dans un mélange de 6 mL de méthanol, 6 mL de THF et 6 mL d'eau. Le produit est purifié sur Biogel (gel d'exclusion stérique avec H₂O/MeCN/HCl 1 N : 500/500/10) pour donner le produit **347b** sous forme d'un lyophilisat blanc.

RMN ¹H (D₂O) : 3,41 (d ; ²J_{H-H} = 16,5 Hz ; 1H ; H_i) ; 3,50 (d ; ²J_{H-H} = 16,5 Hz ; 1H ; H_j) ; 5,79 (t ; ³J_{H-F} = 13 Hz ; 1H ; H_c) ; 8,06 (dd ; ³J_{H-H} = 6 Hz, ³J_{H-H} = 8,5 Hz ; 1H ; H_k) ; 8,62 (d ; ³J_{H-H} = 8,5 Hz ; 1H ; H_l) ; 8,75 (d ; ³J_{H-H} = 6 Hz ; 1H ; H_l) ; 8,82 (s ; 1H ; H_h).

RMN ¹H (DMSO-d₆) : 3,25 (d ; ²J_{H-H} = 15,5 Hz ; 1H ; H_i) ; 3,32 (d ; ²J_{H-H} = 15,5 Hz ; 1H ; H_j) ; 5,84 (dt ; ³J_{H-H} = ³J_{H-F} = 10 Hz, ³J_{H-F} = 18 Hz ; 1H ; H_c) ; 7,78 (dd ; ³J_{H-H} = 5 Hz, ³J_{H-H} = 8 Hz ; 1H ; H_k) ; 8,26 (d ; ³J_{H-H} = 8 Hz ; 1H ; H_l) ; 8,76 (d ; ³J_{H-H} = 5 Hz ; 1H ; H_l) ; 8,86 (s ; 1H ; H_h) ; 9,39 (d ; ³J_{H-H} = 9,5 Hz ; 1H ; H_l).

RMN ¹³C (DMSO-d₆) : 42,6 (C_f) ; 52,0 (dd ; ²J_{C-F} = 24 Hz, ²J_{C-F} = 27,5 Hz ; C_e) ; 113,7 (t ; ¹J_{C-F} = 255,5 Hz ; C_b) ; 126,2 (C_k) ; 132,9 (C_h) ; 142,8 (C_i) ; 144,5 (C_h) ; 145,1 (C_l) ; 163,4 (t ; ²J_{C-F} = 31 Hz ; C_a) ; 166,3 (C_e) ; 169,0 (C_g).

RMN ¹⁹F (DMSO-d₆) : -109,8 (dd ; ³J_{F-H} = 9,5 Hz, ²J_{F-F} = 254,5 Hz) ; -114,6 (dd ; ³J_{F-H} = 19 Hz, ²J_{F-F} = 254,5 Hz).

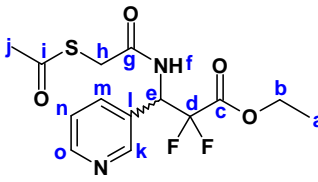
Masse (ESI⁺) : 310,9 ([M+H]⁺) ; 288,9 ([M+H]⁺).

Microanalyse : théorique : C = 40,69%, H = 3,42%, N = 8,63%.

obtenue : C = 40,64%, H = 3,37%, N = 8,66%.

Pureté HPLC (254 nm) : 99%.

D- Acès au composé **361**

348b	3-(2-Acetylsulfanyl-acetylamino)-2,2-difluoro-3-pyridin-3-yl-propionic acid ethyl ester
	
$C_{14}H_{16}F_2N_2O_4S$ $M = 346,36 \text{ g.mol}^{-1}$ Solide jaune clair 69%	

Dans un ballon, le β -aminoester **243** (1 g ; 3,75 mmol) et la triéthylamine (1,8 mL ; 12,8 mmol ; 3,4 équ.) sont dissous dans 5 mL de dichlorométhane. La solution de chlorure de chlorure d'(acétylthio)acétyle **344** (0,73 g ; 4,8 mmol ; 1,25 équ.) dans 5 mL de dichlorométhane est ajoutée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité 12 heures à température ambiante. 20 mL d'une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite avec 2 fois 80 mL de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée. Le produit est purifié sur gel de silice (dichlorométhane/méthanol/ NH_4OH : gradient de 98/2/0,2 à 96/4/0,4) pour donner le produit **348b** sous forme d'une huile jaune qui cristallise.

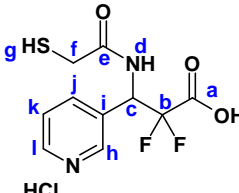
RMN ^1H (CDCl_3) : 1,27 (t ; $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz ; 3H ; H_a) ; 2,40 (s ; 3H ; H_i) ; 3,50 (d ; $^2J_{\text{H-H}} = 18$ Hz ; 1H ; H_b) ; 3,57 (d ; $^2J_{\text{H-H}} = 18$ Hz ; 1H ; H_b) ; 4,26 (dq ; $J = 1,5$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz ; 2H ; H_b) ; 5,70 (m ; 1H ; H_c) ; 7,29 (dd ; $^3J_{\text{H-H}} = 5$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 7,5$ Hz ; 1H ; H_d) ; 7,40 (dl ; $^3J_{\text{H-H}} = 9,5$ Hz ; 1H ; H_d) ; 7,66 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 8$ Hz ; 1H ; H_m) ; 8,58 (d ; $^4J_{\text{H-H}} = 1,5$ Hz ; 1H ; H_k) ; 8,60 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 1,5$ Hz ; 1H ; H_o).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 13,8 (C_a) ; 30,2 (C_j) ; 32,7 (C_h) ; 53,2 (dd ; $^2J_{\text{C-F}} = 24$ Hz, $^2J_{\text{C-F}} = 27,5$ Hz ; C_d) ; 63,6 (C_b) ; 113,2 (t ; $^1J_{\text{C-F}} = 257,5$ Hz ; C_d) ; 123,5 (C_n) ; 128,8 (C_l) ; 135,8 (C_m) ; 149,6 (C_k) ; 150,3 (C_o) ; 162,2 (dd ; $^2J_{\text{C-F}} = 31$ Hz, $^2J_{\text{C-F}} = 32,5$ Hz ; C_d) ; 168,0 (C_g) ; 196,7 (C_i).

RMN ^{19}F (CDCl_3) : -110,7 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 8,5$ Hz, $^2J_{\text{F-F}} = 261$ Hz) ; -115,7 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 18,5$ Hz, $^2J_{\text{F-F}} = 261$ Hz).

Rf : 0,43 dans $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 90/10/1.

P_f = 117°C.

349b	2,2-Difluoro-3-(2-mercapto-acétylamino)-3-pyridin-3-yl-propionique acid
	
$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl}$	
$M = 312,72 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$	
Lyophilisat blanc	
20%	

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **347a** en utilisant : le β -aminoester **348b** (0,9 g ; 2,6 mmol), une solution aqueuse de lithine 1 N (7 mL ; 7 mmol ; 3 équ.) dans un mélange de 6 mL de méthanol, 6 mL de THF et 6 mL d'eau. Le produit est purifié sur Biogel (gel d'exclusion stérique avec $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}/\text{HCl}$ 1 N : 500/500/10) pour donner le produit **349b** sous forme d'un lyophilisat blanc.

RMN ^1H (D_2O) : 3,11 (d ; $^2J_{\text{H-H}} = 15$ Hz ; 1H ; H_d) ; 3,17 (d ; $^2J_{\text{H-H}} = 15$ Hz ; 1H ; H_d) ; 5,70 (dd ; $^3J_{\text{H-F}} = 11$ Hz, $^3J_{\text{H-F}} = 15,5$ Hz ; 1H ; H_c) ; 7,95 (dd ; $^3J_{\text{H-H}} = 6$ Hz, $^3J_{\text{H-H}} = 8$ Hz ; 1H ; H_k) ; 8,52 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 8$ Hz ; 1H ; H_i) ; 8,65 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 6$ Hz ; 1H ; H_i) ; 8,82 (s ; 1H ; H_b).

RMN ^{13}C (D_2O) : 27,2 (C_f) ; 53,4 (dd ; $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 25,5$ Hz, $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 28$ Hz ; C_e) ; 114,2 (dd ; $^1\text{J}_{\text{C-F}} = 256$ Hz, $^1\text{J}_{\text{C-F}} = 261$ Hz ; C_b) ; 127,9 (C_k) ; 134,5 (C_i) ; 141,2 (C_h) ; 142,0 (C_l) ; 147,0 (C_j) ; 165,3 (dd ; $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 26$ Hz, $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 27$ Hz ; C_a) ; 174,1 (C_o).

RMN ^{19}F (D_2O) : -111,4 (d ; $^2\text{J}_{\text{F-F}} = 256$ Hz) ; -112,6 (d ; $^2\text{J}_{\text{F-F}} = 256$ Hz).

Masse (ESI-) : 275,0 ($[\text{M-H}]^-$) ; 190,9 ; 117,0.

IR : 3404 (él. O-H et N-H) ; 2360 (él. S-H) ; 1756 (C=O amide) ; 1669 (C=O acide) ; 1547 (δ N-H) ; 1409 (δ O-H) ; 1325 (él. C-N de C(=O)-N) ; 1194 (él. C-O) ; 682 (C-F).

V) Synthèses d'inhibiteurs dérivés de la pipéridine

A- Accès au composé 353

<u>352</u>	4-(1-Benzyloxycarbonylmethyl-3,3-difluoro-4-oxo-azetidin-2-yl)-piperidine-1-carboxylic acid benzyl ester
$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$ $M = 472,49 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Huile orangée 30%	

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour 291b en utilisant : le β -lactame 257 (0,56 g ; 1,7 mmol), le bromoacétate de benzyle 292b (10 mL ; 63 mmol ; 37 équ.), l'iodure de tétra *n*-butylammonium (0,3 g ; 0,8 mmol ; 0,5 équ.) et la 1,1,3,3-tétraméthylguanidine (0,39 g ; 3,4 mmol ; 2 équ.) dans 10 mL d'acétonitrile anhydre. Le produit est purifié sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : gradient de 95/5 à 80/20) pour donner le produit 352 sous forme d'une huile orangée.

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,10-1,30 (m ; 2H ; H_i) ; 1,45-1,60 (m ; 1H ; H_j) ; 1,65-1,75 (m ; 1H ; H_k) ; 1,85-2,00 (m ; 1H ; H_l) ; 2,60-2,85 (m ; 2H ; H_m) ; 3,87 (d ; $^2\text{J}_{\text{H-H}} = 18$ Hz ; 1H ; H_d) ; 3,96 (dt ; $^3\text{J}_{\text{H-F}} = 2,5$ Hz, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = ^3\text{J}_{\text{H-F}} = 11$ Hz ; 1H ; H_e) ; 4,05-4,30 (m ; 2H ; H_m) ; 4,43 (d ; $^2\text{J}_{\text{H-H}} = 18$ Hz ; 1H ; H_d) ; 5,10 (s ; 2H ; H_o) ; 5,15 (d ; $^2\text{J}_{\text{H-H}} = 12$ Hz ; 1H ; H_f) ; 5,20 (d ; $^2\text{J}_{\text{H-H}} = 12$ Hz ; 1H ; H_f) ; 7,25-7,40 (m ; 10H ; $\text{H}_{h+i+j+q+r+s}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 27,6 et 28,1 (C_i) ; 35,7 (C_k) ; 43,1 et 43,2 (C_m) ; 43,3 (C_d) ; 67,2 (C_o) ; 67,8 (C_l) ; 69,8 (dd ; $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 22$ Hz, $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 25$ Hz ; C_e) ; 127,9 (C_q) ; 128,1 (C_s) ; 128,5 (C_r) ; 128,6 (C_h) ; 128,7 (C_j) ; 128,9 (C_l) ; 134,5 (C_g) ; 136,5 (C_p) ; 155,0 (C_n) ; 161,2 (t ; $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 31$ Hz ; C_a) ; 166,6 (C_o).

RMN ^{19}F (CDCl_3) : -113,5 (dd ; $^3\text{J}_{\text{F-H}} = 8$ Hz, $^2\text{J}_{\text{F-F}} = 234$ Hz) ; -114,5 (dd ; $^3\text{J}_{\text{F-H}} = 21$ Hz, $^2\text{J}_{\text{F-F}} = 234$ Hz).

Rf : 0,40 dans cyclohexane/acétate d'éthyle : 8/2.

353	(3,3-Difluoro-2-oxo-4-piperidin-4-yl-azetid-1-yl)-acetic acid
$C_{10}H_{14}F_2N_2O_3 \cdot HCl$ $M = 284,69 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Lyophilisat jaune clair 50%	

Dans un ballon, le β -lactame protégé **352** (0,23 g ; 0,5 mmol) est dissous dans 5 mL d'éthanol. Le palladium sur charbon à 10% (50 mg) est ajouté et le ballon est mis sous vide avant de mettre sous atmosphère d'hydrogène. Le milieu réactionnel est agité pendant 24 heures à température ambiante. La solution est filtrée sur Celite. Le filtrat est concentré. Le produit est purifié sur Biogel (gel d'exclusion stérique avec $H_2O/MeCN/HCl$ 1 N : 500/500/10) pour donner le produit **353** sous forme d'un lyophilisat jaune clair.

RMN 1H (D_2O) : 1,45-1,65 (m ; 2H ; H_d) ; 1,85-2,00 (m ; 2H ; H_d) ; 2,10-2,30 (m ; 1H ; H_d) ; 2,85-3,00 (m ; 2H ; H_d) ; 3,35-3,45 (m ; 2H ; H_f) ; 3,82 (d ; $^2J_{H-H} = 17,5 \text{ Hz}$; 1H ; H_b) ; 4,06 (d ; $^2J_{H-H} = 17,5 \text{ Hz}$; 1H ; H_b) ; 4,13 (dt ; $^3J_{H-F} = 2,5 \text{ Hz}$, $^3J_{H-F} = 9 \text{ Hz}$; 1H ; H_d).

RMN ^{13}C (D_2O) : 24,6 et 25,5 (C_d) ; 33,6 (C_d) ; 44,1 et 44,2 (C_d) ; 49,8 (C_b) ; 70,5 (dd ; $^2J_{C-F} = 22 \text{ Hz}$, $^2J_{C-F} = 24,5 \text{ Hz}$; C_d) ; 120,5 (t ; $^1J_{C-F} = 290 \text{ Hz}$; C_b) ; 163,6 (t ; $^2J_{C-F} = 30,5 \text{ Hz}$; C_d) ; 174,0 (C_j).

RMN ^{19}F (D_2O) : -115,2 (dd ; $^3J_{F-H} = 8,5 \text{ Hz}$, $^2J_{F-F} = 232,5 \text{ Hz}$) ; -125,3 (d ; $^2J_{F-F} = 232,5 \text{ Hz}$).

Masse (ESI-) : 247,0 ($[M-H]^-$) ; 183,0.

B- Accès au composé **355**

354	4-[1-(2-Acetylsulfanyl-acetylamino)-2,2-difluoro-2-methoxycarbonyl-ethyl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester
$C_{18}H_{28}F_2N_2O_6S$ $M = 438,49 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Huile jaune 74%	

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour **348b** en utilisant : le β -aminoester **263** (0,79 g ; 2,4 mmol), la diisopropyléthylamine (0,87 mL ; 5 mmol ; 2,1 éq.), le chlorure d'(acétylthio)acétyle **344** (0,75 g ; 4,9 mmol ; 2,05 éq.) dans 8 mL de dichlorométhane. Le produit est purifié sur gel de silice (dichlorométhane/acétate d'éthyle : gradient de 90/10 à 75/25) pour donner le produit **354** sous forme d'une huile jaune.

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,2-1,7 (m ; 4H ; H_k) ; 1,36 (s ; 9H ; H_o) ; 1,80-1,95 (m ; 1H ; H_i) ; 2,5-2,7 (m ; 2H ; H_l) ; 3,43 (d ; $^2\text{J}_{\text{H-H}} = 14,5$ Hz ; 1H ; H_g) ; 3,49 (d ; $^2\text{J}_{\text{H-H}} = 14,5$ Hz ; 1H ; H_g) ; 3,77 (s ; 3H ; H_a) ; 3,95-4,15 (m ; 2H ; H_l) ; 4,40-4,55 (m ; 1H ; H_d) ; 6,59 (d ; $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 10$ Hz ; 1H ; H_c).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 26,6 (C_k) ; 28,2 (C_o) ; 29,1 (C_k) ; 30,0 (C_i) ; 32,6 (C_g) ; 35,3 (C_i) ; 43,2 (C_l) ; 53,5 (C_a) ; 53,9 (dd ; $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 22,5$ Hz, $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 27$ Hz ; C_d) ; 79,4 (C_n) ; 114,5 (t ; $^1\text{J}_{\text{C-F}} = 257$ Hz ; C_c) ; 154,4 (C_m) ; 163,1 (dd ; $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 31$ Hz, $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 33,5$ Hz ; C_b) ; 168,5 (C_f) ; 196,2 (C_h).

RMN ^{19}F (CDCl_3) : -109,7 (dd ; $^3\text{J}_{\text{F-H}} = 6$ Hz, $^2\text{J}_{\text{F-F}} = 265$ Hz) ; -115,6 (dd ; $^3\text{J}_{\text{F-H}} = 18,5$ Hz, $^2\text{J}_{\text{F-F}} = 265$ Hz).

Rf : 0,78 dans CH_2Cl_2 /acétate d'éthyle : 7/3.

355	2,2-Difluoro-3-(2-mercapto-acétylamino)-3-piperidin-4-yl-propionic acid
$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S} \cdot \text{HCl}$ $M = 318,77 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Lyophilisat jaune 59%	

Dans un ballon, le β -aminoester **354** (0,78 g ; 2,4 mmol) est dissous dans 10 mL de dichlorométhane. A 0°C , ajouter 1 mL d'eau puis 10 mL d'acide trifluoroacétique goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité 1 heure à 0°C puis concentré à sec. L'excès d'acide trifluoroacétique est éliminé par coévaporation au cyclohexane. L'huile est dissoute dans un mélange de 10 mL de méthanol et 30 mL d'eau. Une solution aqueuse de soude 2 N est ajoutée jusqu'à obtenir pH 9. Le milieu réactionnel est agité 12 heures à 0°C puis concentré. La phase aqueuse est lavée par 30 mL d'éther puis acidifiée par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1 N jusqu'à pH 1. La phase aqueuse est lavée par 30 mL d'éther puis lyophilisée. Le produit est purifié sur Biogel (gel d'exclusion stérique avec $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}/\text{HCl}$ 1 N : 500/500/10) pour donner le produit **355** sous forme d'un lyophilisat jaune.

RMN ^1H (D_2O) : 1,45-1,65 (m ; 2H ; H_j) ; 1,95-2,05 (m ; 2H ; H_i) ; 2,05-2,20 (m ; 1H ; H_b) ; 2,90-3,05 (m ; 2H ; H_l) ; 3,26 (s ; 2H ; H_f) ; 3,35-3,45 (m ; 2H ; H_l) ; 4,46 (dt ; $^3\text{J}_{\text{H-F}} = 5,5$ Hz, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = ^3\text{J}_{\text{H-F}} = 14,5$ Hz ; 1H ; H_c).

RMN ^{13}C (D_2O) : 21,7 et 2,8 (C_j) ; 25,0 (C_l) ; 31,2 (C_h) ; 41,4 et 41,5 (C_l) ; 52,3 (t ; $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 24,5$ Hz ; C_c) ; 113,8 (t ; $^1\text{J}_{\text{C-F}} = 257$ Hz ; C_b) ; 166,0 (t ; $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 28$ Hz ; C_a) ; 172,5 (C_d).

RMN ^{19}F (D_2O) : -110,1 (dd ; $^3\text{J}_{\text{F-H}} = 14,5$ Hz, $^2\text{J}_{\text{F-F}} = 249,5$ Hz) ; -111,0 (dd ; $^3\text{J}_{\text{F-H}} = 14,5$ Hz, $^2\text{J}_{\text{F-F}} = 249,5$ Hz).

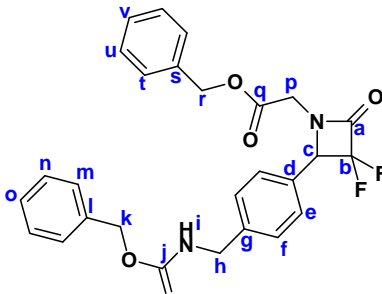
Masse (ESI $^+$) : 304,9 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) ; 283,0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

IR : 3390 (él. N-H amide, N-H ammonium, O-H acide) ; 2496 (él. S-H) ; 1756 (C=O acide) ; 1666 (C=O amide) ; 1545 (δ N-H de NH_2^+) ; 1422 (δ O-H acide) ; 1202 (él. C-O acide + C-N amide) ; 959 (δ O-H acide) ; 682 (δ N-H amide).

Pureté HPLC (220 nm) : 97%.

VI) Synthèses d'inhibiteurs dérivés de la benzylamine

A- Accès aux composés 357 et 358

<u>356</u>	{2-[4-(Benzyloxycarbonylamino-méthyl)-phényl]-3,3-difluoro-4-oxo-azétidin-1-yl}-acetic acid benzyl ester
	
$\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$ $M = 494,50 \text{ g.mol}^{-1}$ Huile incolore 95%	

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour 291b en utilisant : le β -lactame 279 (1,28 g ; 3,7 mmol), le bromoacétate de benzyle 292b (9,2 g ; 40 mmol ; 10,8 équ.), l'iodure de tétra *n*-butylammonium (1,38 g ; 3,7 mmol ; 1 équ.) et la 1,1,3,3-tétraméthylguanidine (0,84 g ; 7,3 mmol ; 2 équ.) dans 80 mL d'acétonitrile anhydre. Le produit est purifié sur gel de silice (dichlorométhane/acétate d'éthyle : gradient de 100/0 à 98/2 pour donner le produit 356 sous forme d'une huile incolore.

RMN ^1H (CDCl_3) : 3,61 (dd ; $J = 1,5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{H-H}} = 18 \text{ Hz}$; 1H ; H_p) ; 4,38 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 6 \text{ Hz}$; 2H ; H_h) ; 4,50 (d ; $^2J_{\text{H-H}} = 18 \text{ Hz}$; 1H ; H_p) ; 5,10 (d ; $^2J_{\text{H-H}} = 11,5 \text{ Hz}$; 1H ; H_k) ; 5,12 (sl ; 3H ; H_{i+r}) ; 5,17 (d ; $^2J_{\text{H-H}} = 12 \text{ Hz}$; 1H ; H_k) ; 5,21 (dd ; $^3J_{\text{H-F}} = 2,5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-F}} = 7,5 \text{ Hz}$; 1H ; H_c) ; 7,21 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 8 \text{ Hz}$; 2H ; H_j) ; 7,25-7,40 (m ; 12H ; $\text{H}_{f+m+n+o+t+u+v}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 40,9 (C_p) ; 44,5 (C_h) ; 66,9 (C_k) ; 67,7 (C_r) ; 68,9 (dd ; $^2J_{\text{C-F}} = 23,5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{C-F}} = 26,5 \text{ Hz}$; C_c) ; 120,8 (t ; $^1J_{\text{C-F}} = 291 \text{ Hz}$; C_b) ; 128,0 ; 128,1 ; 128,2 ; 128,4 ; 128,5 ; 128,7 ; 128,8 ; 134,5 (C_d) ; 136,2 (C_l) ; 140,7 (C_g) ; 156,4 (C_i) ; 161,1 (t ; $^2J_{\text{C-F}} = 31 \text{ Hz}$; C_a) ; 166,5 (C_q).

RMN ^{19}F (CDCl_3) : -114,1 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 7,5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{F-F}} = 225 \text{ Hz}$) ; -121,8 (d ; $^2J_{\text{F-F}} = 225 \text{ Hz}$).

Rf : 0,75 dans dichlorométhane/acétate d'éthyle : 95/5.

Microanalyse : théorique : C = 65,58%, H = 4,89%, N = 5,67%.

obtenue : C = 65,97%, H = 5,06%, N = 5,57%.

<u>357</u>	[2-(4-Aminométhyl-phenyl)-3,3-difluoro-4-oxo-azétidin-1-yl]-acetic acid
$C_{12}H_{12}F_2N_2O_3 \cdot HCl$ $M = 306,70 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Lyophilisat blanc 25%	

Le produit est obtenu selon le protocole décrit pour 353 en utilisant : le β -lactame protégé 356 (1,71 g ; 3,4 mmol), le palladium sur charbon à 10% (200 mg) dans 60 mL de méthanol. Le produit est purifié sur Biogel (gel d'exclusion stérique avec $H_2O/MeCN/HCl$ 1 N : 500/500/10) pour donner le produit 357 sous forme d'un lyophilisat blanc.

RMN 1H (D_2O) : 4,04 (d ; $^2J_{H-H} = 18 \text{ Hz}$; 1H ; H_i) ; 4,32 (s ; 2H ; H_h) ; 4,58 (d ; $^2J_{H-H} = 18 \text{ Hz}$; 1H ; H_i) ; 5,58 (dd ; $^3J_{H-F} = 2 \text{ Hz}$, $^3J_{H-F} = 7 \text{ Hz}$; 1H ; H_c) ; 7,61 (d ; $^3J_{H-H} = 8 \text{ Hz}$; 2H ; H_d) ; 7,65 (d ; $^3J_{H-H} = 8 \text{ Hz}$; 2H ; H_e).

RMN ^{13}C (D_2O) : 42,3 (C_j) ; 43,0 (C_h) ; 69,4 (dd ; $^2J_{C-F} = 24 \text{ Hz}$, $^2J_{C-F} = 26,5 \text{ Hz}$; C_c) ; 120,3 (t ; $^1J_{C-F} = 288 \text{ Hz}$; C_b) ; 129,4 (C_e) ; 129,7 (C_f) ; 130,8 (C_d) ; 134,8 (C_g) ; 163,4 (t ; $^2J_{C-F} = 31 \text{ Hz}$; C_a) ; 170,9 (C_i).

RMN ^{19}F (D_2O) : -115,8 (dd ; $^3J_{F-H} = 6,5 \text{ Hz}$, $^2J_{F-F} = 225,5 \text{ Hz}$) ; -123,0 (d ; $^2J_{F-F} = 225,5 \text{ Hz}$).

Masse (ESI+) : 292,9 ($[M+Na]^+$) ; 270,9 ($[M+H]^+$) ; 254,0 ($[M+H-NH_3]^+$).

IR : 3042 (él. N-H de NH_2 et NH_3^+ ; él. O-H acide) ; 1752 (C=O acide) ; 1518 (δ N-H de NH_3^+) ; 1412 (δ O-H acide) ; 1220 (él. C-O acide).

Pureté HPLC (254 nm) : 99%.

<u>358</u>	[3-(4-Aminométhyl-phenyl)-2,2-difluoro-propionylamino]-acetic acid
$C_{12}H_{14}F_2N_2O_3 \cdot HCl$ $M = 308,71 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Lyophilisat blanc 10%	

Le produit est obtenu par la même synthèse que 357.

RMN 1H (D_2O) : 3,43 (dt ; $^3J_{H-H} = 3 \text{ Hz}$, $^3J_{H-F} = 16,5 \text{ Hz}$; 2H ; H_e) ; 3,91 (s ; 2H ; H_b) ; 4,14 (s ; 2H ; H_i) ; 7,35-7,40 (m ; 4H ; H_{g+h}).

RMN ^{13}C (D_2O) : 40,2 (t ; $^2J_{C-F} = 24,5 \text{ Hz}$; C_e) ; 41,1 (C_b) ; 43,0 (C_i) ; 117,4 (t ; $^1J_{C-F} = 252 \text{ Hz}$; C_d) ; 129,3 (C_g) ; 131,5 (C_h) ; 132,3 (C_f) ; 132,6 (C_i) ; 166,6 (t ; $^2J_{C-F} = 30 \text{ Hz}$; C_c) ; 172,6 (C_a).

RMN ^{19}F (D_2O) : -106,4 (t ; $^2J_{F-F} = 16,5 \text{ Hz}$).

Masse (ESI+) : 294,9 ($[M+Na]^+$) ; 273,0 ($[M+H]^+$) ; 256,0 ($[M+H-NH_3]^+$).

IR : 3330 (él. N-H de NH_2 , NH_3^+ et N-H amide + él. O-H acide) ; 2038 (NH_3^+) ; 1697 (C=O acide et amide) ; 1551 (δ N-H de $\text{NHC}(=\text{O})$) ; 1407 (δ O-H) ; 1230 (él. C-N de $\text{NHC}(=\text{O})$ et C-O acide) ; 902 (δ O-H) ; 770 (δ N-H amine).

Pureté HPLC (254 nm) : 90%.

B- Accès aux composés 372 et 373

<u>359a</u> et <u>359b</u>	3-(2-Acetylsulfanyl-acetylamino)-3-[4-(tert-butoxycarbonylamino-méthyl)-phenyl]-2,2-difluoro-propionique acid ethyl ester 3-(2-Acetylsulfanyl-acetylamino)-3-[4-(tert-butoxycarbonylamino-méthyl)-phenyl]-2,2-difluoro-propionique acid methyl ester
$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ $M = 474,53 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ et $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ $M = 460,50 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Huile jaune 34%	

Dans un ballon, le mélange de β -aminoesters 283a et 283b (0,91 g ; 2,6 mmol), de DMAP (50 mg) et de diisopropyléthylamine (0,5 mL ; 2,9 mmol ; 1,2 éq.) sont dissous dans 10 mL de dichlorométhane. La solution de chlorure d'(acétylthio)acétyle 344 (0,79 g ; 5,1 mmol ; 2 éq.) dans 3 mL de dichlorométhane est ajoutée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité 12 heures à température ambiante. 20 mL d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl sont ajoutés. La phase aqueuse est extraite avec 2 fois 100 mL de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée et concentrée. Le produit est purifié sur gel de silice (dichlorométhane/acétate d'éthyle : gradient de 95/5 à 90/10) pour donner le mélange de β -aminoesters 359a et 359b sous forme d'une huile jaune.

➤ Ester éthylique 359a (51%) :

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,25 (t ; $^3J_{\text{H-H}} = 7 \text{ Hz}$; 3H ; H_a) ; 1,43 (s ; 9H ; H_n) ; 2,41 (s ; 3H ; H_s) ; 3,53 (m ; 2H ; H_q) ; 4,23 (2 q ; $^3J_{\text{H-H}} = 7 \text{ Hz}$; 2H ; H_b) ; 4,28 (d ; $^3J_{\text{H-H}} = 6,5 \text{ Hz}$; 2H ; H_i) ; 4,86 (sl ; 1H ; H_k) ; 5,58 (td ; $^3J_{\text{H-F}} = 2,5 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-H}} = ^3J_{\text{H-F}} = 9,5 \text{ Hz}$; 1H ; H_e) ; 7,15-7,30 (m ; 5H ; H_{g+h+o}).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 13,8 (C_a) ; 28,4 (C_n) ; 30,2 (C_s) ; 32,8 (C_q) ; 55,0 (t ; $^2J_{\text{C-F}} = 24 \text{ Hz}$; C_d) ; 63,3 (C_b) ; 79,6 (C_m) ; 117,0 (t ; $^2J_{\text{C-F}} = 258 \text{ Hz}$; C_f) ; 127,7 (C_g) ; 128,5 (C_h) ; 131,5 (C_j) ; 140,1 (C_l) ; 155,9 (C_i) ; 162,8 (t ; $^2J_{\text{C-F}} = 25 \text{ Hz}$; C_c) ; 167,9 (C_p) ; 196,6 (C_o).

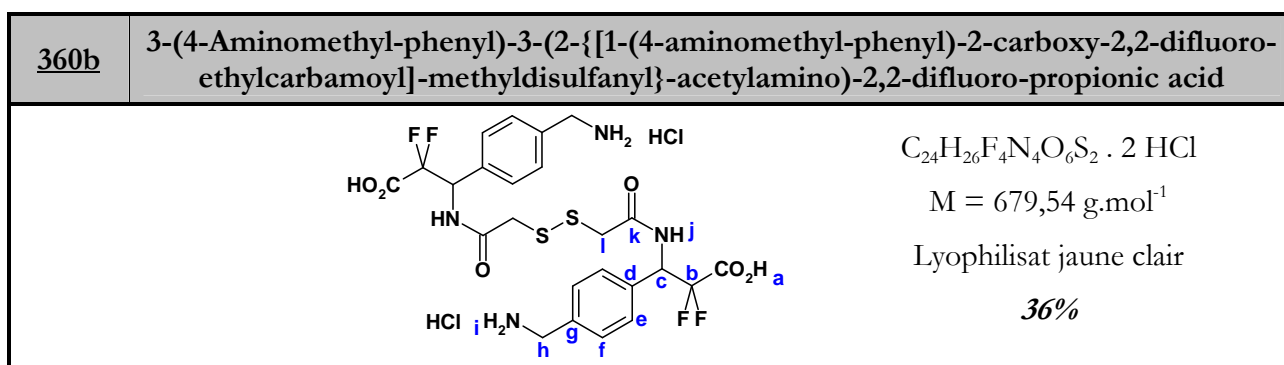
RMN ^{19}F (CDCl_3) : -111,8 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 9,5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{F-F}} = 258 \text{ Hz}$) ; -115,6 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 17 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{F-F}} = 258 \text{ Hz}$).

➤ Ester méthylique **359b** (49%) :

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,43 (s ; 9H ; H_n) ; 2,41 (s ; 3H ; H_s) ; 3,53 (m ; 2H ; H_q) ; 3,79 (s ; 3H ; H_b) ; 4,28 (d ; $^3\text{J}_{\text{H-H}} = 6,5$ Hz ; 2H ; H_i) ; 4,86 (sl ; 1H ; H_k) ; 5,63 (td ; $^3\text{J}_{\text{H-F}} = 2,5$ Hz, $^3\text{J}_{\text{H-H}} = ^3\text{J}_{\text{H-F}} = 9,5$ Hz ; 1H ; H_j) ; 7,15-7,30 (m ; 5H ; $\text{H}_{\text{g+h+o}}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) : 28,4 (C_n) ; 30,2 (C_s) ; 32,8 (C_q) ; 53,6 (C_b) ; 55,0 (t ; $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 24$ Hz ; C_d) ; 79,6 (C_m) ; 117,0 (t ; $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 258$ Hz ; C_d) ; 127,6 (C_g) ; 128,5 (C_h) ; 131,5 (C_f) ; 140,1 (C_i) ; 155,9 (C_l) ; 162,9 (t ; $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 25$ Hz ; C_d) ; 167,8 (C_p) ; 196,5 (C_r).

RMN ^{19}F (CDCl_3) : -111,3 (dd ; $^3\text{J}_{\text{F-H}} = 8,5$ Hz, $^2\text{J}_{\text{F-F}} = 259$ Hz) ; -115,2 (dd ; $^3\text{J}_{\text{F-H}} = 17$ Hz, $^2\text{J}_{\text{F-F}} = 259$ Hz).



Dans un ballon, le mélange de β -aminoesters **359a-b** (0,42 g ; 0,9 mmol) est dissous dans 30 mL de méthanol. Faire passer un courant de chlorure d'hydrogène pendant 10 minutes. Le milieu réactionnel est agité 3 heures à température ambiante puis est concentré à sec. L'huile jaune est dissoute dans un mélange de 10 mL de méthanol et de 10 mL de THF. A 0°C, une solution aqueuse de soude 2 N est ajoutée jusqu'à obtenir pH 9. Le milieu réactionnel est agité 12 heures à 0°C puis concentré. La phase aqueuse est diluée dans 30 mL d'eau, lavée par 30 mL d'éther puis acidifiée par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1 N jusqu'à pH 1. La phase aqueuse est lavée par 30 mL d'éther puis lyophilisée. Le produit est purifié sur Biogel (gel d'exclusion stérique avec $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}/\text{HCl}$ 1 N : 500/500/10) pour donner le produit **360b** sous forme d'un lyophilisat jaune clair.

RMN ^1H (D_2O) (2 couples de diastéréomères) : 3,24 (d ; $^2\text{J}_{\text{H-H}} = 14,5$ Hz ; 1H ; H_i) ; 3,31 (s ; 2H ; H_i) ; 3,34 (d ; $^2\text{J}_{\text{H-H}} = 14,5$ Hz ; 1H ; H_l) ; 4,05 (s ; 2H ; H_b) ; 4,08 (s ; 2H ; H_b) ; 5,53 (dd ; $^3\text{J}_{\text{H-F}} = 13$ Hz, $^3\text{J}_{\text{H-F}} = 15,5$ Hz ; 2H ; H_o) ; 7,35-7,45 (m ; 8H ; $\text{H}_{\text{e+f}}$).

RMN ^{13}C (D_2O) : 41,1 (C_l) ; 42,9 (C_h) ; 56,0 (t ; $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 24,5$ Hz ; C_d) ; 115,2 (t ; $^1\text{J}_{\text{C-F}} = 257$ Hz ; C_b) ; 129,4 (C_d) ; 129,5 (C_f) ; 133,8 (C_g) ; 134,3 (C_d) ; 167,4 (t ; $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 28,5$ Hz ; C_a) ; 171,8 (C_k).

RMN ^{19}F (D_2O) (2 couples de diastéréomères) : -111,6 (dd ; $^3\text{J}_{\text{F-H}} = 12,5$ Hz, $^2\text{J}_{\text{F-F}} = 250,5$ Hz) ; -111,8 (dd ; $^3\text{J}_{\text{F-H}} = 13$ Hz, $^2\text{J}_{\text{F-F}} = 250,5$ Hz) ; -114,3 (dd ; $^3\text{J}_{\text{F-H}} = 16$ Hz, $^2\text{J}_{\text{F-F}} = 250,5$ Hz) ; -114,5 (dd ; $^3\text{J}_{\text{F-H}} = 16$ Hz, $^2\text{J}_{\text{F-F}} = 250,5$ Hz).

Masse (ESI+) : 628,9 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) ; 607,0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) ; 589,8 ($[\text{M}+\text{H}-\text{NH}_3]^+$)

IR : 3500-3000 (él. O-H, él. N-H amide, él. N-H amine) ; 1753 (C=O acide) ; 1656 (C=O amide) ; 1543 (δ N-H de NH_3^+) ; 1420 (δ O-H) ; 1190 (él. C-O acide + C-N amide) ; 971 (δ O-H) ; 685 (δ N-H amide).

Pureté HPLC (220 nm) : 97%.

<u>361</u>	3-Amino-3-(4-aminomethyl-phenyl)-2,2-difluoro-propionic acid
$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ $M = 266,68 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Lyophilisat blanc 20%	

Le produit est obtenu par la même synthèse que **360b**.

RMN ^1H (D_2O) : 4,19 (s ; 2H ; H_i) ; 5,05 (dd ; $^3J_{\text{H-F}} = 6 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-F}} = 9 \text{ Hz}$; 1H ; H_c) ; 7,51 (s ; 4H ; $\text{H}_{\text{f+g}}$).

RMN ^1H (DMSO-d_6) : 4,01 (s ; 2H ; H_i) ; 5,09 (dd ; $^3J_{\text{H-F}} = 10 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{H-F}} = 16 \text{ Hz}$; 1H ; H_c) ; 7,57 (s ; 4H ; $\text{H}_{\text{f+g}}$) ; 8,70 (sl ; 3H ; H_j) ; 9,43 (sl ; 1H ; H_d).

RMN ^{13}C (D_2O) : 42,9 (C_i) ; 57,0 (dd ; $^2J_{\text{C-F}} = 22,5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{C-F}} = 26 \text{ Hz}$; C_c) ; 114,6 (dd ; $^1J_{\text{C-F}} = 257,5 \text{ Hz}$, $^1J_{\text{C-F}} = 261 \text{ Hz}$; C_b) ; 129,4 (C_f) ; 129,8 (C_g) ; 130,0 (C_e) ; 135,2 (C_h) ; 166,5 (t ; $^2J_{\text{C-F}} = 26 \text{ Hz}$; C_a).

RMN ^{19}F (D_2O) : -107,8 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 5,5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{F-F}} = 245 \text{ Hz}$) ; -117,4 (dd ; $^3J_{\text{F-H}} = 18,5 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{F-F}} = 245 \text{ Hz}$).

Masse (ESI+) : 253,0 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) ; 231,0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$) ; 214,0 ($[\text{M}+\text{H}-\text{NH}_3]^+$)

IR : 3020 (él. N-H de NH_2 et NH_3^+ + él. O-H acide) ; 2044 (NH_3^+) ; 1682 (C=O acide) ; 1592 (δ N-H de NH_2 et NH_3^+) ; 1410 (δ O-H acide) ; 1217 (él. C-O acide) ; 817 (δ N-H).

Pureté HPLC (220 nm) : 95%.

Références Bibliographiques

Références Bibliographiques

- 1 - Moissan, H. R. *Acad. Sciences* **1886**, *102*, 1543.
- 2 - Swarts, F. *Bull. Soc. Chem. Belg.* **1896**, *15*, 1134.
- 3 - Heidelberger, C.; Danenberg, P.V.; Moran, R.G. *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.* **1983**, *54*, 119.
- 4 - Fried, J.; Saba, E. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1455.
- 5 - O'Hagan, D.; Harper, D. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *100*, 127.
- 6 - Welch, J. T. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3123.
- 7 - Kirk, K. L. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1013.
- 8 - (a) Sutherland, A.; Willis, C. L. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 621. (b) Qiu, X.-L.; Meng, W.-D.; Qing, F.-L. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6711.
- 9 - Ohba, T.; Ikeda, E.; Takei, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1875.
- 10 - Schirlin, D.; Baltzer, S.; Altenburger, J. M.; Tarnus, C.; Remy, J. M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 305.
- 11 - Couturier, O.; Chantal, J. F.; Hustinx, R. *Bull. Cancer.* **2004**, *91*, 695.
- 12 - Braun, C.; Brayers, G.; Withers, S. J. *Biol. Chem.* **1995**, *270*, 26778.
- 13 - Halazy, S.; Danzin, C.; Ehrhard, A.; Gerhart, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3484.
- 14 - (a) Yokohama, M. *Carbohydr. Res.* **2000**, *327*, 5. (b) Dax, K.; Albert, M.; Ortner, J.; Paul, B. J. *Carbohydr. Res.* **2000**, *327*, 47. (c) Plantier-Royon, R.; Portella, C. *Carbohydr. Res.* **2000**, *327*, 119.
- 15 - Dembitsky, V. M.; Srebnik, M. *Prog. Lip. Res.* **2002**, *41*, 315.
- 16 - Yokomatsu, T.; Murano, T.; Akiyama, T.; Koizumi, J.; Shibuya, S.; Tsuji, Y.; Soeda, S.; Shimeno, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 229.
- 17 - (a) Yuan, W.; Berman, R.; Gelb, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 8071. (b) Calvo, F.; Bruzzoni- Giovanelli, H. *L'Actualité Chimique* **2003**, *11-12*, 150.
- 18 - Krafft, M. P. *Adv. Drug Del. Rev.* **2001**, *47*, 209.
- 19 - Gaucheron, J.; Boulanger, C.; Santaella, C.; Sbirrazzuoli, N.; Boussif, O.; Vierling, P. *Bioconjugate Chem.* **2001**, *12*, 949.
- 20 - (a) Kong, X.; Zhu, Q.; Vidal, P. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1992**, *36*, 808. (b) Kotra, L. P.; Newton, M. G.; Chu, C. K. *Carbohydr. Res.* **1998**, *306*, 69.
- 21 - (a) Hertel, L. W.; Kroin, J. S.; Misner, J. W.; Tustin, J. M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2406. (b) Meng, W.-D.; Qing, F.-L. *Curr. Top. Med. Chem.* **2006**, *6*, 1499.
- 22 - Bégué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D. *"Chimie bioorganique et médicinale du fluor"*; Paris, CNRS Editions, **2005**.
- 23 - Mikami, K.; Itoh, Y.; Yamanaka, M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1-16.
- 24 - Smart, B. E. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *109*, 3.
- 25 - Smart, B. E.; Tatlow, J. C. *Organofluorine Chemistry. Principles and Commercial Applications*, Plenum Press, New York, **1994**, 55.
- 26 - Wells, P. R. *Prog. Phys. Org. Chem.* **1968**, *6*, 111.
- 27 - Blackburn, G. M.; Kent, D. E.; Kolkmann, F. J. *Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1984**, 1119.
- 28 - (a) Gordeev, M. F.; Patel, D. V.; Barker, P. L.; Gordon, E. M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7585. (b) Smyth, M.; Burke, T.R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 551.
- 29 - (a) Smyth, M. S.; Burke, T. R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6445. (b) Otaka, A.; Miyoshi, K.; Burke, T. R.; Roller, P.; Kubota, H.; Tanamura, H.; Fujii, N. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 927. (c) Berkowitz, D.; Shen, Q.; Maeng, J.-H. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6445.
- 30 - Schlosser, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *110*, 1496.
- 31 - (a) Kukhar, V. P. *J. Fluorine Chem.* **1994**, *69*, 194. (b) Kokschi, B.; Mutze, K.; Osipov, S. N.; Golubev, A. S.; Burger, K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3825.
- 32 - Howard, J. A. K.; Hoy, V. J.; O'Hagan, D.; Smith, G. T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12613.
- 33 - Dunitz, J. D.; Tylor, R. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 89.
- 34 - Dixon, D. A.; Smart, B. E. *J. Phys. Chem.* **1991**, *95*, 1602.
- 35 - Parsch, J.; Engels, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5664.

- 36 - Olsen, J. A.; Banner, D. W.; Seiler, P.; Sander, U. O.; D'Arcy, A.; Stihle, M.; Muller, K.; Diederich, F. *Angew. Chem. Int.* **2003**, *42*, 2507.
- 37 - Smart, B. E. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *109*, 3.
- 38 - Thomas, C. J. *Curr. Top. Med. Chem.* **2006**, *6*, 1529.
- 39 - (a) Imperali, B.; Abeles, R. H. *Biochemistry* **1986**, *25*, 3760. (b) Imperali, B.; Abeles, R. H. *Biochemistry* **1987**, *26*, 4474. (c) Thaisrivongs, S.; Pals, D. T.; Kati, W. M.; Turner, S. R.; Thomasco, L. M.; Watt, W. J. *Med. Chem.* **1986**, *29*, 2080.
- 40 - (a) Card, R. J.; Hitz, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5348. (b) Walsh, C. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 871.
- 41 - Humphreys, A. *Med. Ad News* **2006**, *25(6)*, 20.
- 42 - (a) Ma, J.-A.; Cahard, D. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6119. (b) Shimizu, M.; Hiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 214.
- 43 - Spronk, H. M. H.; Govers-Riemslog, J. W. P.; Ten Cate, H. *BioEssays* **2003**, *25*, 1220.
- 44 - (a) Triplett, D. A. *Clin. Chem.* **2000**, *46:8(B)*, 1260. (b) Monroe, D. M.; Hoffman, M.; Roberts, H. R. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **2002**, *22*, 1381.
- 45 - (a) Weitz, J. I. *Thromb. Res.* **2003**, *109*, 17. (b) Esmon, C. T. *BBA* **2000**, *1477*, 349.
- 46 - Monroe, D. M.; Hoffman, M. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **2006**, *26*, 41.
- 47 - Bajzar, L.; Manuel, R.; Nesheim, M. E. *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 14477.
- 48 - Mosnier, L. O.; Meijers, J. C. M.; Bouma, B. N. *Thromb. Haemost.* **2001**, *85*, 5.
- 49 - Wolberg, A. S. *Blood Rev.* **2007**, *21*, 131.
- 50 - (a) Boffa, M. B.; Reid, T. S.; Joo, E.; Nesheim, M. E.; Koschinsky, M. L. *Biochemistry* **1999**, *38*, 6547. (b) Hoylaerts, M.; Rijken, D. C.; Lijnen, H. R.; Collen, D. *J. Biol. Chem.* **1982**, *257*, 2912.
- 51 - Suenson, E.; Lutzen, O.; Thorsen, S. *Eur. J. Biochem.* **1984**, *140*, 513.
- 52 - Mannucci, P. M.; Levi, M. N. *Engl. J. Med.* **2007**, *356:22*, 2301.
- 53 - (a) Boffa, M. B.; Reid, T. S.; Joo, E.; Nesheim, M. E.; Koschinsky, M. L. *Biochemistry* **1999**, *38*, 6547. (b) Hoylaerts, M.; Rijken, D. C.; Lijnen, H. R.; Collen, D. *J. Biol. Chem.* **1982**, *257*, 2912.
- 54 - Suenson, E.; Lutzen, O.; Thorsen, S. *Eur. J. Biochem.* **1984**, *140*, 513.
- 55 - Wiman, B.; Collen, D. *Eur. J. Biochem.* **1978**, *84*, 573.
- 56 - Alessi, M. C. *Resuscitation* **2002**, *11*, 591.
- 57 - Boffa, M. B.; Koschinsky, M. L. *Clinical Biochemistry* **2007**, *40*, 431.
- 58 - Adler, M.; Bryant, J.; Buckman, B.; Islam, I.; Larsen, B.; Finster, S.; Kent, L.; May, K.; Mohan, R.; Yuan, S.; Whitlow, M. *Biochemistry* **2005**, *44*, 9339.
- 59 - Polla, M. O.; Tottie, L.; Norden, C.; Linschoten, M.; Musil, D.; Trumpp-Kallmeyer, S.; Aukrust, I. R.; Ringom, R.; Holm, K. H.; Neset, S. M.; Sandberg, M.; Thurmond, J.; Yu, P.; Hategan, G.; Anderson, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *12*, 1151.
- 60 - Nicole, O.; Docagne, F.; Ali, C.; Margail, I.; Carmeliet, P.; McKenzie, E. T.; Vivien, D.; Buisson, A. *Nat. Med.* **2001**, *7*, 59.
- 61 - Klement, P.; Liao, P.; Bajzar, L. *Blood* **1999**, *94*, 2735.
- 62 - Juhan-Vague, I.; Alessi, M.-C. *STV* **1998**, *5*, 314.
- 63 - Leung, D.; Abbenante, G.; Fairlie, D. P. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 305.
- 64 - Fear, G.; Komarnytsky, S.; Raskin, I. *Pharmacol. Ther.* **2007**, *113*, 354.
- 65 - Lazoura, E.; Campbell, W.; Yamaguchi, Y.; Kato, K.; Okada, N.; Okada, H. *Chem. Biol.* **2002**, *9*, 1129.
- 66 - Lipscomb, W. N.; Sträter, N. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2375.
- 67 - (a) Avilès, F. X.; Vendrell, J.; Guasch, A.; Coll, M.; Huber, R. *Eur. J. Biochem.* **1993**, *211*, 381. (b) Vendrell, J.; Avilès, F.X.; Fricker, L. D., Metalloproteases; In: Messerschmidt, A.; Bode, W.; Cygler, M., *Handbook of metalloproteins*, **2004**, *3*, Wiley, 176-189. (c) Fernandez, D.; Vendrell, J.; Avilès, F. X.; Fernandez-Recio, J. *Proteins* **2007**, *68*, 131.
- 68 - Bouma, B. N.; Marx, P. F.; Mosnier, L. O.; Meijers, J. C. M. *Thromb. Res.* **2001**, *101*, 329.
- 69 - (a) Vendrell, J.; Querol, E.; Avilès, F. X. *BBA* **2000**, *1477*, 284. (b) Arolas, J. L.; Vendrell, J.; Avilès, F. X.; Fricker, L. D. *Curr. Pharm. Des.* **2007**, *13*, 349.
- 70 - Mao, S.-S.; Colussi, D.; Bailey, C. M.; Bosserman M.; Burlein, C.; Gardell, S. J.; Carroll, S. S. *Anal. Biochem.* **2003**, *319*, 159.
- 71 - Christianson, D. W.; Lipscomb, W. N. *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 62.
- 72 - Álvarez-Santos, S.; González-Lafont, À; Lluch, J. M.; Oliva, B.; Avilès, F. X. *New J. Chem.* **1998**, *22*, 319.
- 73 - Marx, P. F.; Bouma, B. N.; Meijers, J. C. M. *Biochemistry* **2002**, *41*, 1211.
- 74 - (a) Bentley, L.; Nakabayashi, K.; Monk, D.; Beechey, C.; Peters, J.; Birjandi, Z.; Khayat, F. E.; Patel, M.; Preece, M. A.; Stanier, P.; Scherer, S. W.; Moore, G. E. *J. Med. Genet.* **2003**, *40*, 249. (b) Lee, K. J.; Joo, K. C.; Kim, E.-J.; Lee, M.; Kim,

- D. H. *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 1989. (c) Murakami, M.; Suzuki, S.; Itou, Y.; Kodani, S.; Ishida, K. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1280. (d) Park, J. D.; Kim, D. H. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 911. (e) Park, J. D.; Kim, D. H.; Kim, S.-J.; Woo, J.-R.; Ryu, S. E. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 5295.
- 75 - (a) Brouwers, G. J.; Leebeek, F. W.; Tanck, M. W.; Wouter Jukema, J.; Kluft, C.; de Maat, M. P. *Thromb. Haemost.* **2003**, *90*, 92. (b) Montaner, J.; Ribo, M.; Monasterio, J.; Molina, C. A.; Alvarez-Sabin, J. *Stroke* **2003**, *34*, 1038. (c) Muto, Y.; Suzuki, K.; Sato, E.; Ishii, H. *Eur. J. Pharmacol.* **2003**, *461*, 181. (c) van Tilburg, N. H.; Rosendaal, F. R.; Bertina, R. M. *Blood* **2000**, *95*, 2855.
- 76 - Hendriks, D.; Scharpé, S.; van Sande, M.; Lommaert, M. P. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* **1989**, *27*, 277.
- 77 - Campbell, W.; Okada, H. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1989**, *162*, 933.
- 78 - Eaton, D. L.; Malloy, B. E.; Tsai, S. P.; Henzel, W.; Drayna, D. *J. Biol. Chem.* **1991**, *266*, 21833.
- 79 - Wang, W.; Hendriks, D. F.; Scharpé, S. S. *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 15937.
- 80 - Bajzar, L.; Manuel, R.; Nesheim, M. E. *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 14477.
- 81 - Bouma, B.N.; Meijers, J. C. M. *J. Thromb. Haemost.* **2003**, *1*, 1566.
- 82 - Pereira, P. J. B.; Segura-Martin, S.; Oliva, B.; Ferrer-Orta, C.; Avilés, F. X.; Coll, M.; Gomis-Rüth, F. X.; Vendrell, J. *J. Mol. Biol.* **2002**, *321*, 537.
- 83 - (a) Valnickova, Z.; Thøgersen, I. B.; Potempa, J.; Enghild, J. J. *J. Biol. Chem.* **2007**, *282*, 3066. (b) Valnickova, Z.; Thøgersen, I. B.; Christensen, S.; Chu, C. T.; Pizzo, S. V.; Enghild, J. J. *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 12937.
- 84 - Leurs, J.; Hendriks, D. *Thromb. Haemost.* **2005**, *94*, 471.
- 85 - Boffa, M. B.; Bell, R.; Stevens, W. K.; Nesheim, M. E. *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 12868.
- 86 - Fleury, V.; Angles-Cano, E. *Biochemistry* **1991**, *30*, 7630.
- 87 - Schatteman, K. A.; Goossens, F. J.; Scharpé, S. S.; Neels, H. M.; Hendriks, D. F. *Clin. Chem.* **1999**, *45*, 807.
- 88 - Light, D.; Morser, M. J.; Nagashima, M. **US6632791B1**.
- 89 - Redlitz, A.; Tan, A. K.; Eaton, D. L.; Plow, E. F. *J. Clin. Invest.* **1995**, *96*, 2534.
- 90 - Walker, J. B.; Nesheim, M. E. *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 3138.
- 91 - Walker, J. B.; Nesheim, M. E. *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 3138.
- 92 - Schneider, M.; Brufatto, N.; Neill, E.; Nesheim, M. E. *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 13340.
- 93 - Mao, S. S.; Cooper, C. M.; Wood, T.; Shafer, J. A.; Gardell, S. J. *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 35046.
- 94 - van Thiel, D. H.; George, M.; Fareed, J. *Thromb. Haemost.* **2001**, *85*, 667.
- 95 - (a) van Tilburg, N. H.; Rosendaal, F. R.; Bertina, R. M. *Blood* **2000**, *95*, 2855. (b) Franco, R. F.; Fagundes, M. G.; Meijers, J. C.; Reitsma, P. H.; Lourenco, D.; Morelli, V.; Maffei, F. H.; Ferrari, I. C.; Piccinato, C. E.; Silva, W. A. Jr; Zago, M. A. *Haematologica* **2001**, *86*, 510. (c) Silveira, A.; Schatteman, K.; Goossens, F.; Moore, E.; Scharpe, S.; Stromqvist, M.; Hendriks, D.; Hamsten, A. *Thromb. Haemost.* **2000**, *84*, 364.
- 96 - Mosnier, L. O.; Meijers, J. C. M.; Bouma, B. N. *Thromb. Haemost.* **2001**, *85*, 5.
- 97 - (a) Campbell, W.; Okada, N.; Okada, H. *Immunol. Rev.* **2001**, *180*, 162. (b) Nishimura, T.; Myles, T.; Philiposky, A. M.; Kao, P. N.; Berry, G. J.; Leung, L. L. K. *Blood* **2007**, *109*, 1992.
- 98 - Bouma, B. N.; Mosnier, L. O. *Annal. Med.* **2006**, *38*, 378.
- 99 - (a) Nagashima, M.; Yin, Z.-F.; Zhao, L.; White, K.; Zhu, Y.; Lasky, N.; Halks-Miller, M.; Broze, G. J.; Fay, W. P.; Morser, J. *J. Clin. Invest.* **2002**, *109*, 101; (b) Nagashima, M.; Yin, Z.-F.; Broze, G. J.; Morser, J. *Front. Biosci.* **2002**, *7*, 556. (c) Wang, Y.X.; da Cunha, V.; Vincelette, J.; Zhao, L.; Nagashima, M.; Kawai, K.; Yuan, S.; Emayan, K.; Islam, I.; Hosoya, J.; Sullivan, M. E.; Dole, W.P.; Morser, J.; Buckman, B. O.; Vergona, R. *Thromb. Haemost.* **2007**, *97*, 54.
- 100 - Willemse, J. L.; Hendriks, D. F. *Front. Biosci.* **2007**, *12*, 1973.
- 101 - Okada, H.; Lazoura, E.; Campbell, W.; Okada, N. **US2005/0130898**.
- 102 - Reverter, D.; Vendrell, J.; Canals, F.; Horstmann, J.; Avilés, F. X.; Fritz, H.; Sommerhoff, C. P. *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 32927.
- 103 - Boffa, M. *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 2127.
- 104 - Hendriks, D.; Wang, W.; Scharpe, S.; Lommaert, M.-P.; van Sande, M. *BBA* **1990**, *1034*, 86.
- 105 - Ondetti, M. A.; Condon, M. E.; Reid, J.; Sabo, E. F.; Cheung, H. S.; Cushman, D. W. *Biochemistry* **1979**, *18*, 1427.
- 106 - (a) Abrahamsson, T.; Viveca, N.; Polla, M. **WO00/66152**. (b) Polla, M. **WO03/027128**. (c) Polla, M. O.; Tottie, L. et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1151.
- 107 - Do, Y. H.; Gifford-Moore, D. S.; Beight, D. W.; Rathnachalam, R.; Klimkowski, V. J.; Warshawsky, A. M.; Lu, D. *Thromb. Res.* **2005**, *116*, 265.
- 108 - (a) Buckman, B. O.; Emayan, K. et al. **WO 03/080631-A2**. (b) McCarrick, M. A.; Morser, M. J. et al. **WO 2004/020587-A2**. (c) Gabazza, E. C.; Taguchi, O. et al. **WO 2006/041808**.

- 109 - (a) Barrow, J. C.; Selnick, H. G.; Nantermet, P. G.; Rittle, K. E.; McMasters, D. R.; Stauffer, S. R.; Bolinger, S. **WO 03/013526**. (b) Barrow, J. C.; Nantermet, P. G. et al. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 5294. (c) Nantermet, P. G.; Barrow, J. C. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1141.
- 110 - (a) Allerton, C. M. N.; Blagg, J.; Bunnage, M. E.; Steele, J. **WO02/14285**. (b) Allerton, C. M. N.; Bull, D. J.; Bunnage, M. E.; Maguire, R. J.; Steele, J. **WO03/061652**. (c) Allerton, C. M. N.; Bunnage, M. E.; Steele, J. **WO03/061653**.
- 111 - Suzuki, K.; Muto, Y.; et al. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2004**, *309*, 607.
- 112 - (a) Islam, I.; Bryant, J. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1349. (b) Wang, Y.-X.; Zhao, L. et al. *Thromb. Haemost.* **2007**, *97*, 45.
- 113 - (a) Rich, D. H.; in *Comprehensive Medicinal Chemistry*; Sammes, P. G. Ed. Pergamon Press: Oxford, U. K., **1990**, 391. (b) Sham, H. L. in *Biomedical Frontiers of Fluorine Chemistry*, Ojima, I.; MacCarthy, J. R.; Welch, J. T. Eds American Chemical Society, Washington, DC, **1996**, 184.
- 114 - Brodbeck, U.; Schweickert, K.; Gentinetta, R.; Rottenberg, M. *Biochim. Biophys. Acta* **1979**, *567*, 357.
- 115 - Altenburger, J. M.; Schirlin, D. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7255.
- 116 - Brady, K.; Wei, A.; Ringe, D.; Abeles, R. H. *Biochemistry* **1990**, *29*, 7600.
- 117 - Angelastro, M. R.; Bey, P.; Mehdi, S.; Peet, N. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, *2*, 1235.
- 118 - Thaisrivongs, S.; Schostarez, H.; Pals, D. T.; Turner, S. R. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1837.
- 119 - Hook, D. F.; Gessier, F.; Noti, C.; Kast, P.; Seebach, D. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 691.
- 120 - (a) Uoto, K.; Ohsuki, S.; Takenoshita, H.; Ishiyama, T.; Imura, S.; Hirota, Y.; Mitsui, I.; Terasawa, H.; Soga, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 1793. (b) Terasawa, H.; Soga, T.; Uoto, K. **JP07233159**.
- 121 - (a) Nakayama, K.; Kawato, H. C.; Inagaki, H.; Nakajima, R.; Kitamura, A.; Someya, K.; Ohta, T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 977. (b) Agematsu, H.; Chiba, H.; Kaneto, R.; Ohta, T.; Nakayama, K. **WO9526978**.
- 122 - (a) Joyeau, R.; Molines, H.; Labia, R.; Wakselman, M. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 370. (b) Wakselman, M.; Joyeau, R.; Kobaiter, R.; Boggetto, N.; Vergely, I.; Maillard, J.; Okochi, V.; Montagne, J. J.; Reboud-Ravaux, M. *FEBS* **1991**, 282, 377. (c) Vergely, I.; Boggetto, N.; Okochi, V.; Golpayegani, S.; Reboud-Ravaux, M.; Kobaiter, R.; Joyeau, R.; Wakselman, M. *Eur. J. Med. Chem.* **1995**, *30*, 199.
- 123 - Tozer, M.; Herpin, T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8619.
- 124 - Olah, G.A.; Nojima, M.; Kerekes, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 925.
- 125 - Mathey, F.; Bensoam, J. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 391.
- 126 - Wang, C.-L. *J. Org. React.* **1985**, *34*, 319.
- 127 - Middleton, W. J. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 574.
- 128 - Lal, G. S.; Pez, G. P.; Pesaresi, R. J.; Prozonc, F. M.; Cheng, H. J. *Org. Chem.* **1999**, *64*, 7048.
- 129 - Singh, R. P.; Shreeve, J. M. *Synthesis* **2002**, 2561.
- 130 - (a) Bunnelle, W.; McKinnis, B.; Narayanan, B. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 768. (b) Singh, R. P.; Shreeve, J. M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6063. (c) Jolliffe, K. A. *Aus. J. Chem.* **2001**, *54*, 75.
- 131 - Wielgat, J.; Domagala, Z.; Kolinski, R. *J. Fluorine Chem.* **1987**, *35*, 643.
- 132 - Chambers, R.; Sandford, G.; Atherton, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 177.
- 133 - (a) Prakash, G.; Reddy, V.; Li, X.-Y.; Olah, G. *Synlett* **1990**, 594. (b) Frogier, P.; Tran, T.; Viani, C.; Condom, R.; Guedj, R. *Antiviral Chem. and Chemotherapy* **1994**, *5*, 372.
- 134 - Rozen, S.; Mishani, E.; Bar-Haim, A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2918.
- 135 - Bloodworth, A.; Bowyer, K.; Mitchell, J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5347.
- 136 - Praly, J.; Descotes, G. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1405.
- 137 - (a) Kuroboshi, M.; Hiyama, T. *Synlett* **1991**, 909. (b) Kuroboshi, M.; Hiyama, T. *Synlett* **1994**, 251.
- 138 - Brigaud, T.; Laurent, E. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2287.
- 139 - Olah, G.; Li, X.-Y.; Wang, Q.; Prakash, G. *Synthesis* **1993**, 693.
- 140 - Tamura, M.; Shibakami, M.; Kurosawa, S.; Arimura, T.; Sekiya, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1891.
- 141 - Sondej, S.C.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3508.
- 142 - Singh, R. P.; Chakraborty, D.; Shreeve, J. M. *J. Fluorine Chem.* **2002**, *111*, 153.
- 143 - Lal, G. S.; Lobach, E.; Evans, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4830.
- 144 - Taylor, S. D.; Kotoris, C. C.; Hum, G. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12431.
- 145 - Rozen, S. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1717.
- 146 - Rozen, S. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 243.
- 147 - Purrington, S. T.; Bradley, S. K.; Patrick, T. B. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 997.

- 148 - (a) Differding, E.; Ofner, H. *Synlett* **1991**, 187. (b) Resnati, G.; DesMarteau, D. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4281. (c) Ying, W.; DesMarteau, D.; Gotoh, Y. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 15. (d) Singh, S.; DesMarteau, D.; Zuberi, S. S.; Witz, M.; Huang, H. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7194.
- 149 - Differding, E.; Lang, R. W. *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 1248.
- 150 - Umemoto, T.; Fukami, S.; Tomizawa, G.; Harasawa, K.; Kawada, K.; Tomita, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8563.
- 151 - (a) Nyffeler, P. T.; Duron, S. G.; Burkart, M. D.; Vincent, S. P.; Wong, C. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *44*, 192. (b) Singh, R. P.; Shreeve, J. M. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 31.
- 152 - Garrett, G.; Emge, T.; Lee, S.; Fischer, E.; Dyehouse, K.; McIver, J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4823.
- 153 - Manandhar, S.; Singh, R. P.; Eggers, G. V.; Shreeve, J. M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6415.
- 154 - Sylvain, L.; Wilson, M.; Peric, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2640.
- 155 - Brigaud, T.; Doussot, P.; Portella, C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2117.
- 156 - Yang, Z.-Y.; Burton, D. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1037.
- 157 - Obayashi, M.; Ito, E.; Matsui, K.; Kondo, K. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2323.
- 158 - Burton, D. J.; Flynn, R. M. *J. Fluorine Chem.* **1977**, *10*, 329.
- 159 - Kitagawa, O.; Taguchi, T.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1803.
- 160 - Braun, M.; Vonderhagen, A.; Waldmüller, D. *Liebigs Ann.* **1995**, 1447.
- 161 - Ishihara, T.; Miwatashi, S.; Kuroboshi, M.; Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1069.
- 162 - (a) Blackburn, G. M.; Jakeman, D. L.; Ivory, A. J.; Williamson, M. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 2573. (b) Williams, D. M.; Jakeman, D. L.; Vyle, J. S.; Williamson, M. P.; Blackburn, G. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2603.
- 163 - Rico, I.; Cantacuzene, D.; Wakselman, C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1979.
- 164 - Iseki, K.; Asada, D.; Takahashi, M.; Nagai, T.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3711.
- 165 - Motherwell, W. B.; Ross, B. C.; Tozer, M. J. *Synlett* **1989**, 68.
- 166 - J.L. Roberts, J. Borgese, C. Chan, D.D. Keith and C.-C. Wei. *Heterocycles* **1993**, *35*, 115.
- 167 - Hook, D. F.; Gessier, F.; Noti, C.; Kast, P.; Seebach, D. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 691.
- 168 - Cardillo, G.; Gentilucci, L.; Qasem, A. R.; Sgarzi, F.; Spamp S. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2571.
- 169 - (a) Appella, D.H.; Christianson, L.A.; Klein, D.A.; Powell, D.R.; Huang, X.; Barchi, J. J. Jr.; Gellman, S. H. *Nature* **1997**, *387*, 381. (b) Kritzer, J.A.; Tirado-Rives, J.; Hart, S. A.; Lear, J. D.; Jorgensen, W. L.; Schepartz, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 167.
- 170 - (a) Abele, S.; Seebach, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1. (b) Cardillo, G.; Tomasini, C. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 117. (c) Cole, D.C. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9517. (d) Liu, M.; Sibi, M. P. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7991. (e) Ma, J.-A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4290. (f) Sewald, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5794.
- 171 - Yang, H.; Foster, K.; Stephenson, C. R. X.; Brown, W.; Roberts, E. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2177.
- 172 - Caavedra, C. J.; Hernández, R.; Boto, A.; Álvarez, E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8757.
- 173 - Liljeblad, A.; Kanerva, L. T. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5831.
- 174 - Lee, D. ; Kim, M.-J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2163.
- 175 - Juaristi, E. *Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids*, Wiley-VCH, **1997**, *11*, 13.
- 176 - Cardillo, G.; Tolomelli, A.; Tomasini, C. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 155.
- 177 - Sibi, M.P.; Deshpande, P.K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1461.
- 178 - (a) Davis, F.A.; Zhou, P.; Chen, B.-C. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 13. (b) Tang, T.P.; Ellman, J.A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 12. (c) Maison, W.; Kosten, M.; Charpy, A.; Kintscher-Langenhagen, J.; Schlemminger, I.; Lützen, A.; Westerhoff, O.; Martens, J. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2433. (d) Dondoni, A.; Massi, A.; Sabbatini, A. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 7110.
- 179 - (a) Sivakumar, A. V.; Babu, G. S.; Bhat, S. V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1095. (b) Saito, S.; Hatanaka, K.; Yamamoto, H. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1891. (c) Saito, S.; Hatanaka, K.; Yamamoto, H. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 875. (d) Hata, S.; Iwasawa, T.; Yamada, K.-i.; Tomioka, K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1721.
- 180 - Córdova, A.; Watanabe, S.-I.; Tanaka, F.; Notz, W.; Barbas, III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1866.
- 181 - (a) Kawecky, R. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8724. (b) Kunz, H.; Burgard, A.; Schanzenbach, D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *3*, 386. (c) Lebouvier, N.; Laroche, C.; Huguenot, F.; Brigaud, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2827.
- 182 - Ishitani, H.; Ueno, M.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8180.
- 183 - Awasthi, A. K.; Boys, M. L.; Cain-Janicki, K. J.; Colson, P.-J.; Doubleday, W. W.; Duran, J. E.; Farid, P. N. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5387.
- 184 - (a) Ojida, A.; Yamano, T.; Taya, N.; Tasaka, A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3051. (b) Bernardi, L.; Gothelf, A. S.; Hazell, R. G.; Jørgensen, A. K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2583. (c) Fujiwara, Y.; Fatagiri, T.; Uneyama, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6161. (d) Akiyama, T.; Itoh, J.; Yokota, K.; Fuchibe, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566. (e) Josephsohn, N. S.; Carswell,

- E. L.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2711. (f) Cozzi, P. G.; Rivalta, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3600. (g) Cozzi, P. G. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2075.
- 185 - (a) Enders, D.; Wahl, H.; Bettray, W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 455. (b) Enders, D.; Wiedemann, J.; Bettray, W. *Synlett* **1995**, 369.
- 186 - (a) Davies, S. G.; Ichihara, O.; Walters, I. A. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 1141. (b) Brackenridge, I.; Davies, S. G.; Fenwick, D. R.; Ichihara, O.; Polywka, M. E. C. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 533.
- 187 - (a) Falborg, L.; Jørgensen, K. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2823. (b) Sibi, M. P.; Shay, J. J.; Liu, M.; Jasperse, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6615. (c) Cardillo, G.; Gentilucci, L.; Gianotti, M.; Kim, H.; Perciaccante, R.; Tolomelli, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2395. (d) Sibi, M. P.; Liu, M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4181. (e) Xu, L.-W.; Xia, S.-G. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *4*, 633.
- 188 - Sakai, T.; Doi, H.; Tomioka, K. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8351.
- 189 - (a) Zhu, G.; Chen, Z.; Zhang, X. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6907. (b) Zhou, Y.-G.; Tang, W.; Wang, W.-B.; Li, W.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4952. (c) Saylik, D.; Campi, E. M.; Donohue, A. C.; Jackson, W. R.; Robinson, A. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 657. (d) Hoen, R.; Tiemersma-Wegman, T.; Procuranti, B.; Lefort, L.; de Vries, J. G.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 267.
- 190 - Lee, J.-C.; Kim, G. T.; Shim, Y. K.; Kang, S. H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4519.
- 191 - Bhalla, A.; Venugopalan, P.; Bari, S. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4943.
- 192 - (a) Ojima, I.; Delalogue, F. *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 377. (b) Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C. *Chem. Rev.* **2007**, ASAP, DOI: 10.1021/cr0307300.
- 193 - (a) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Ganboa, I.; Oiarbide, M. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3223. (b) Singh, G. S. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7631. (c) France, S.; Weatherwax, A.; Taggi, A. E.; Lectka, T. *Acc. Chem. Rev.* **2004**, *37*, 592. (d) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Ganboa, I.; Oiarbide, M. *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 1837.
- 194 - Lee, E. C.; Hodous, B. L.; Bergin, E.; Shih, C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11586.
- 195 - (a) Bose, A. K.; Manhas, M. S.; van der Veen, J. M.; Bari, S. S.; Wagle, D. R. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4831. (b) Georg, G. I.; Wu, Z. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *35*, 381.
- 196 - Gunda, T. E.; Sztaricskai, F. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7985.
- 197 - (a) Brown, A. D.; Colvin, E. W. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5187. (b) Saito, S.; Ishikawa, T.; Morikawa, T. *Synlett* **1993**, 139. (c) Wagle, D. R.; Garai, C.; Monteleone, M. G.; Bose, A. K. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1649. (d) Evans, D. A.; Williams, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5065.
- 198 - Jayaraman, M.; Deshmukh, A. R. A. S.; Bhawal, B. M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8989.
- 199 - Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Garcia, J. M.; Galarza, R.; Legido, M.; Urchegui, R.; Roman, P.; Luque, A.; Server-Carrio, J.; Linden, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2070.
- 200 - Gilman, H.; Speeter, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 2250.
- 201 - Texier-Boullet, F.; Latouche, R.; Hamelin, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2123.
- 202 - (a) Hart, D. J.; Ha, D.-C. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1447. (b) Ocampo, R.; Dolbier, W. R. Jr. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9325. (c) Benaglia, M.; Cinquini, M.; Cozzi, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 563.
- 203 - (a) Shimizu, M.; Teramoto, Y.; Fujisawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 729. (b) Shankar, B. B.; Kirkup, M. P.; McCombie, S. W.; Clader, J. W.; Ganguly, A. K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4095. (c) Ojima, I.; Kuduk, S. D.; Slater, J. C.; Gimi, R. H.; Sun, C. M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 209.
- 204 - Fukuzawa, S.-I.; Matsuzawa, H.; Yoshimitsu, S.-I. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1702.
- 205 - Pyun, D. K.; Jeong, W. J.; Jung, H. J.; Kim, J. H.; Lee, J. S.; Lee, C. H.; Kim, B. J. *Synlett* **2001**, *12*, 1950.
- 206 - Yuan, Q.; Jian, S.-Z.; Wang, Y.-G. *Synlett* **2006**, *7*, 1113.
- 207 - (a) Enders, D.; Reinhold, U. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1895. (b) Bloch, R. *Chem. Rev.*, **1998**, *98*, 1407. (c) Kobayashi, S.; Ishitani, H. *Chem. Rev.*, **1999**, *99*, 1069.
- 208 - (a) Palomo, C.; Cossio, F. P.; Arrieta, A.; Odrizola, J. M.; Oiarbide, M.; Ontoria, J. M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5736. (b) Periasamy, M.; Suresh, S.; Ganesan, S. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1323.
- 209 - (a) Annunziata, R.; Benaglia, M.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Raimondi, L. *Tetrahedron Lett.* **34**, 1993, 6921. (b) Huguenot, F.; Brigaud, T. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2159.
- 210 - (a) Overman, L. E.; Osawa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1698. (b) Yamada, T.; Suzuki, H.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1987**, 293.
- 211 - (a) Ojima, I.; Inaba, S.-i. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2081. (b) van Maanen, H. L.; Kleijn, H.; Jastrzebski, J. T. B. H.; Verweij, J.; Kieboom, A. P. G.; van Koten, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4331.

- 212 - (a) Cogan, D. A.; Liu, G.; Kim, K.; Backes, B. J.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8011. (b) Kaweck, R. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8724.
- 213 - Jacobsen, M. F.; Skrydstrup, T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7112.
- 214 - (a) Fujieda, H.; Kanai, M.; Kambara, T.; Iida, A.; Tomioka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2060. (b) Kambara, T.; Hussein, M. A.; Fujieda, H.; Iida, A.; Tomioka, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9055. (c) Fujieda, H.; Yamada, K.-i.; Tomioka, K. *Heterocycles* **2005**, *66*, 603.
- 215 - Escalante, J.; González-Totozin, M. A.; Aviña, J.; Muñoz-Muñiz, O.; Juaristi, E. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1883.
- 216 - Sharma, S. D.; Anand, R. D.; Kaur, G. *Synthetic Commun.* **2004**, *34*, 1855.
- 217 - Murayama, T.; Kobayashi, T.; Miura, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3703.
- 218 - Lee, J.-C.; Kim, G. T.; Shim, Y. K.; Kang, S. H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4519.
- 219 - (a) Gerona-Navarro, G.; Bonache, M. A.; Heranz, R.; Garcia-Lopez, M. T.; Gonzalez-Muniz, R. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3538. (b) Bonache, M. A.; Gerona-Navarro, G.; García-Aparicio, C.; Aliás, M.; Martín-Martínez, M.; García-López, M. T.; López, P.; Cativiela, C.; González-Muñiz, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2161.
- 220 - Ishibashi, H.; Kameoka, C.; Kodama, K.; Ikeda, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 489.
- 221 - Gois, P. M. P.; Afonso, C. A. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3773.
- 222 - Miller, M. J. *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 49.
- 223 - (a) Araki, K.; Wichtowski, J. A.; Welch, J. T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5461. (b) Welch, J. T.; Araki, K.; Kaweck, R.; Wichtowski, J. A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2454.
- 224 - Fokina, N.; Kornilov, A.; Kulik, I.; Kukhar, V. *Synthesis* **2002**, *17*, 2589.
- 225 - Fokina, N.; Kornilov, A.; Kukhar, V. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *111*, 69.
- 226 - (a) Uneyama, K.; Mizutani, G.; Maeda, K.; Kato, T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6717. (b) Amii, H.; Kobayashi, T.; Uneyama, K. *Synthesis* **2000**, *14*, 2001.
- 227 - (a) Iseki, K.; Kuroki, Y.; Asada, D.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1447. (b) Iseki, K.; Kuroki, Y.; Asada, D.; Takahashi, M.; Kishimoto, S.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 10271.
- 228 - (a) Soai, K.; Kawase, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 781. (b) Andrés, M. J.; Martínez, M. A.; Pedrosa, R.; Pérez-Encabo, A. *Synthesis* **1996**, 1070. (c) Kloetzing, R. J.; Thaler, T.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1125.
- 229 - Kuroki, Y.; Asada, D.; Iseki, K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9853.
- 230 - Kaneda, T.; Komura, S.; Kitazume, T. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 17.
- 231 - Chung, W. J.; Omote, M.; Welch, J. T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7784.
- 232 - (a) Uneyama, K.; Amii, H. *J. Fluor. Chem.* **2002**, *114*, 127. (b) Bordeau, M.; Frébault, F.; Gobet, M.; Picard, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4147.
- 233 - Taguchi, T.; Kitagawa, O.; Suda, Y.; Ohkawa, S.; Hashimoto, A.; Iitaka, Y.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5291.
- 234 - (a) Katritzky, A.; Nichols, D.; Qi, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7063. (b) Vidal, A.; Nefzi, A.; Houghten, R. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8268.
- 235 - (a) Staas, D. D.; Savage, K. L.; Homnick, C. F.; Tsou, N. N.; Ball, R. G. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8276. (b) Soloshonok, V. A.; Ohkura, H.; Sorochinsky, A.; Voloshin, N.; Markovsky, A.; Belik, M.; Yamazaki, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5445. (c) Sorochinsky, A.; Voloshin, N.; Markovsky, A.; Belik, M.; Yasuda, N.; Uekusa, H.; Ono, T.; Berbasov, D. O.; Soloshonok, V. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7448.
- 236 - (a) Marcotte, S.; Pannecoucke, X.; Feasson, C.; Quirion, J.-C. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8461-8464. (b) Thèse de S. Marcotte, Synthèse de composés *gem*-difluorés d'intérêt biologique, soutenue le 09/07/2001, Université de Rouen.
- 237 - (a) Baldwin, J. E.; Lynch, G. P.; Schofield, C. J. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9085. (b) Otaka, A.; Watanabe, J.; Yukimasa, A.; Sasaki, Y.; Watanabe, H.; Kinoshita, T.; Oishi, S.; Tamamura, H.; Fujii, N. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1634.
- 238 - (a) Doyle, M. P.; Hu, W.; Phillips, I. **WO2002045853**. (b) Doyle, M. P.; Phillips, I. M.; Hu, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5366. (c) Doyle, M. P.; Hu, W. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8839.
- 239 - Lacroix, S.; Cheguillaume, A.; Gérard, S.; Marchand-Brynaert, J. *Synthesis* **2003**, *16*, 2483-2486.
- 240 - Van Brabant, W.; De Kimpe, N. *Synlett* **2006**, *13*, 2039.
- 241 - Sato, K.; Tarui, A.; Matsuda, S.; Omote, M.; Ando, A.; Kumadaki, I. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7679.
- 242 - Reformatsky, S. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 1210.
- 243 - Fürstner, A. *Synthesis* **1989**, 571.
- 244 - (a) Orsini, F.; Pelizzoni, F.; Ricca, G. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2781. (b) Dekker, J.; Budzelaar, P. H. M.; Boersma, J.; van der Kerk, G. J. M.; Speek, A. L. *Organometallics* **1984**, *3*, 1403. (c) Hörner, W.; Bertagnolli, H. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *649*, 128.

- 245 - Maiz, J.; Arrieta, A.; Lopez, X.; Ugalde, J. M.; Cossío, F. P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6111.
- 246 - Burton, D. J.; Easdon, J. C. J. *Fluorine Chem.* **1988**, *38*, 125.
- 247 - Erdik, E. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2203.
- 248 - (a) Rieke, R. D.; Li, P. T. J.; Burns, T. P.; Uhm, S. T. J. *Org. Chem.* **1981**, *46*, 4323. (b) Boudjouk, P.; Thompson, D. P.; Ohrbom, W. H.; Han, B. H. *Organometallics* **1986**, *5*, 1257.
- 249 - Zhao, Z.; Ding, Y.; Zhao, G. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2089.
- 250 - Sánchez, M.; Bermejo, F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5057.
- 251 - Horiuchi, Y.; Taniguchi, M.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5353.
- 252 - (a) Shen, Y.; Qi, M. J. *Fluorine Chem.* **1994**, *67*, 229. (b) Ocampo, R.; Dolbier Jr., W. R.; Abboud, K. A.; Zuluaga, F. J. *Org. Chem.* **2002**, *67*, 72.
- 253 - Lombardo, M.; Gualandi, A.; Pasi, F.; Trombini, C. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 465.
- 254 - Podlech, J.; Maier, T. C. *Synthesis* **2003**, 633.
- 255 - Mcharek, S.; Sibille, S.; Nédélec, J.-Y.; Périchon, J. J. *Organomet. Chem.* **1991**, *401*, 211.
- 256 - Imamoto, T.; Kusumoto, T.; Tawarayama, Y.; Sugiura, Y.; Mita, T.; Hatanaka, Y.; Yokoyama, M. J. *Org. Chem.* **1984**, *49*, 3904.
- 257 - Burkhardt, E.; Rieke, R. D. J. *Org. Chem.* **1985**, *50*, 416.
- 258 - Moriwake, T. J. *Org. Chem.* **1966**, *31*, 983.
- 259 - (a) Fürstner, A. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 991. (b) Wessjohann, L. A.; Scheid, G. *Synthesis* **1999**, *1*, 1.
- 260 - (a) Krief and, A.; Laval, A.-M. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 745. (b) Molander, G. A.; Harris, C. R. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3321.
- 261 - (a) Kanai, K.; Wakabayashi, H.; Honda, T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2549. (b) Kanai, K.; Wakabayashi, H.; Honda, T. *Heterocycles* **2002**, *58*, 47. (c) Sato, K.; Tarui, A.; Kita, T.; Ishida, Y.; Tamura, H.; Omote, M.; Ando, A.; Kumadaki, I. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5735. (d) Honda, T.; Wakabayashi, H.; Kanai, K. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 307.
- 262 - (a) Tanaka, K.; Toda, F. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1025. (b) Li, C. J. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2023.
- 263 - (a) Ross, N. A.; Bartsch, R. A. J. *Org. Chem.* **2003**, *68*, 360. (b) Coe, P. L.; Löhr, M.; Rochin, C. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2803.
- 264 - Cozzi, P. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2568.
- 265 - Pyun, D. K.; Jeong, W. J.; Jung, H. J.; Kim, J. H.; Lee, J. S.; Lee, C.H.; Kim, B. J. *Synlett* **2001**, 1950.
- 266 - Quirion, J.-C.; Castlot-Deliencourt-Godefroy, G. **WO2006059227**.
- 267 - Andrés, J. M.; Pedrosa, R.; Pérez, A.; Pérez-Encabo, A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8521.
- 268 - Ribeiro, C. M. R.; de Farias, F. M. C. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, **2006**, *3*, 1.
- 269 - Ukaji, Y.; Yoshida, Y.; Inomata, K. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 733.
- 270 - Ribeiro, C. M. R.; de S. Santos, E.; H. de O. Jardim, A. H.; Maia, M. P.; da Silva, F. C.; Moreira, A. P. D.; Ferreira, V. T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1703.
- 271 - Soai, K.; Kawase, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 781.
- 272 - (a) Johar, P. S.; Araki, S.; Butsugan, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 711. (b) Soai, K.; Oshio, A.; Saito, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 811. (c) Mi, A.; Wang, Z.; Chen, Z.; Jiang, Y.; Chan, A. S. C.; Yang, T.-K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2641.
- 273 - (a) Andrés, J. M.; Martín, Y.; Pedrosa, R.; Encabo, A. P. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3787. (b) Andrés, J. M.; Pedrosa, R.; Pérez-Encabo, A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1217.
- 274 - Boyer, N.; Gloanec, P.; de Nanteuil, G.; Jubault, P.; Quirion, J.-C. *J. Org. Chem.* **soumis**.
- 275 - Eleved, M. B.; Hogeven, H.; Schudde, E. P. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3635.
- 276 - Miao, C. K.; Sorcek, R.; Jones, P.-J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2259.
- 277 - (a) Takahashi, H.; Chida, Y.; Yoshii, T.; Suzuki, T.; Yanaura, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 12071. (b) Higashiyama, K.; Inoue, H.; Takahashi, H. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 235. (c) Higashiyama, K.; Fujikura, H.; Takahashi, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 722.
- 278 - (a) Wu, M.-J.; Pridgen, L. N. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1340. (b) Mokhallalati, M. K.; Wu, M. J.; Pridgen, L. N. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 47.
- 279 - Agami, C.; Pizk, T. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 537.
- 280 - Andrés, C.; Gonzalez, A.; Pedrosa, R.; Pérez-Encabo, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2895.
- 281 - (a) Yamauchi, T.; Higashiyama, K.; Kubo, H.; Ohmiya, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3003. (b) Vilaivan, T.; Winotapan, C.; Banphavichit, V.; Shinada, T.; Ohfuné, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3464.
- 282 - Gosselin, F.; Roy, A.; O'Shea, P. D.; Chen, C.; Volante, R. P. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 641.
- 283 - Huguenot, F.; Brigaud, T. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7075.

- 284 - (a) Alvaro, G.; Savoia, D.; Valentinetti, M. R. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12571. (b) Periasamy, M.; Suresh, S.; Ganesan, S. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1323.
- 285 - Davis, F. A.; Szemczyk, J. M.; Reddy, R. E. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2222.
- 286 - Ellman, J. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 984.
- 287 - Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Taber, T. R. "*Topics in Stereochemistry*"; Allinger, N. L., Eliel, E. L., Wilen, S. H., Eds.; Academic Press: New York, **1982**, *13*, 1-115.
- 288 - Wu, M.-J.; Pridgen, L. N. *Synlett* **1990**, 636.
- 289 - Jakubec, P.; Berkes, D.; Siska, R.; Gardianova, M.; Povazanec, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1629.
- 290 - Julina, R.; Herzig, T.; Bernet, B.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 368.
- 291 - Nyzam, V.; Belaud, C.; Zammattio, F.; Villieras, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1835.
- 292 - Agami, C.; Couty, F.; Evano, G. *Tetrahedron Letters* **1999**, *40*, 3709.
- 293 - (a) Santa, Z.; Nagy, J.; Nyitrai, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3111. (b) Takeda, Y.; Uoto, K.; Iwahana, M.; Jimbo, T.; Nagata, M.; Atsumi, R.; Ono, C.; Tanaka, N.; Terasawa, H.; Soga, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3209.
- 294 - Fox, B. A.; Threlfall, T. L. *Organic Syntheses* **1973**, *Coll. Vol. 5*, 346.
- 295 - (a) Tschae, D. M.; Desmond, R.; King, A. O.; Fortin, M. C.; Pipik, B.; King, S.; Verhoeven, T. R. *Synth. Comm.* **1994**, *24*, 887. (b) Maligres, P. E.; Waters, M. S.; Fleitz, F.; Askin, D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8193.
- 296 - (a) Piper, J. R.; McCaleb, G. S.; Montgomery, J. A.; Kisliuk, R. L.; Gaumont, Y.; Thorndike, J.; Sirotnak, F. M. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2164. (b) Kato, Y.; Niiyama, K.; Jona, H.; Okada, S.; Akao, A.; Hiraga, S.; Tsuchiya, Y.; Tomimoto, K.; Mase, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 1066.
- 297 - Pitts, W. J.; Wityak, J.; Smallheer, J. M.; Tobin, A. E.; Jetter, J. W.; Buynitsky, J. S.; Harlow, P. P.; Solomon, K. A.; Corjay, M. H.; Mousa, S. A.; Wexler, R. R.; Jadhav, P. K. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 27.
- 298 - Trofimenko, S. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3243.
- 299 - Schiavi, B.; Ahond, A.; Al-Mourabit, A.; Poupat, D.; Chiaroni, D.; Gaspard, C.; Potier, P. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4201.
- 300 - (a) Conan, A.; Sibille, S. Périchon, J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2018. (b) Hansen, M. M.; Barlett, P. A.; Heathcock, C. H. *Organometallics* **1987**, *6*, 2069.
- 301 - Adrian Jr., J. C.; Snapper, M. L. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2143.
- 302 - (a) Ding, Y.; Zhao, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 941. (b) Ding, Y.; Zhao, Z.; Zhou, C. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2899.
- 303 - Chen, L.; Zhao, G.; Ding, Y. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2611.
- 304 - Pérez, E.; Négrel, J.-C.; Chanon, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12601.
- 305 - Kobayashi, S.; Iiomori, T.; Izawa, T.; Ohno, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2406.
- 306 - Huang, H.; Iwasawa, N.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1984**, 1465.
- 307 - Ogilvie, W. W.; Yoakim, C.; Dô, F.; Haché, B.; Lagacé, L.; Naud, J.; O'Meara, J. A.; Déziel, R. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 1521.
- 308 - (a) Katritzky, A. R.; Rachwal, S.; Rachwal, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 799. (b) Cheguillaume, A.; Lacroix, S.; Marchand-Brynaert, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2375.
- 309 - Katritzky, A. R.; Nichols, D. A.; Qi, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7063.
- 310 - Dardoize, F.; Moreau, J.-L.; Gaudemar, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1972**, *10*, 3841.
- 311 - Adrian Jr., J. C.; Barkin, J. L.; Hassib, L. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2457.
- 312 - Dekker, J.; Boersma, J.; van der Kerk, G. J. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 553.
- 313 - (a) Ehrenson, S.; Brownlee, R. T. C.; Taft, R. W. *Prog. Phys. Org. Chem.* **1973**, *10*, 1. (b) Yoder, C. H.; Sheffy, F. H.; Howell, R.; Hess, R. E.; Pacala, L.; Schaeffer, Jr., C. D.; Zuckerman, J. J. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1511.
- 314 - Ross, N. A.; McGregor, R. R.; Bartsch, R. A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2035.
- 315 - Hu, X. E.; Cassady, J. M. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 907.
- 316 - Smith, III, A.B.; Yager, K. M.; Phillips, B. W.; Taylor, C. M. *Organic Syntheses* **2004**, *Coll. Vol. 10*, 282.
- 317 - Adams, H.; Anderson, J. C.; Peace, S.; Pennell, A. M. K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9932.
- 318 - Dyker, G.; Hölzer, B. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12557.
- 319 - Watson, S. E.; Markavich, A. *Heterocycles* **1998**, *48*, 2149.
- 320 - (a) Karimi, B.; Seradj, H.; Ebrahimian, G.-R. *Synlett* **1999**, *9*, 1456. (b) Hamada, N.; Kazahaya, K.; Shimizu, H.; Sato, T. *Synlett* **2004**, *6*, 1074.
- 321 - Zoppellaro, G.; Ivanova, A.; Enkelmann, V.; Geies, A.; Baumgarten, M. *Polyhedron* **2003**, *22*, 2099.
- 322 - Wright, J. A.; Yu, J.; Spencer, J. B. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4033.
- 323 - Sørensen, M. D.; Khalifa, N. M.; Pedersen, E. B. *Synthesis* **1999**, *11*, 1937.

- 324 - (a) Ting, P. C.; Lee, J. F.; Anthes, J. C.; Shih, N.-Y.; Piwinski, J. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 491. (b) Yoneda, Y.; Kawajiri, S.; Sugimura, M.; Osanai, K.; Kito, F.; Ota, E.; Mimura, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2663.
- 325 - Lloyd, R. C.; Smith, M. E. B.; Brick, D.; Taylor, S. J. C.; Chaplin, D. A.; McCague, R. *Org. Proc. Res. Dev.* **2002**, *6*, 762.
- 326 - Ouari, O.; Chaliier, F.; Bonaly, R.; Pucci, B.; Tordo, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1998**, 2299.
- 327 - Sterzycki, R. *Synthesis* **1979**, 724.
- 328 - (a) Gavin, J. A.; Garcia, M. E.; Benesi, A. J.; Mallouk, T. E. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7663. (b) Lee, J.; Lee, J.; Kang, M.; Shin, M.; Kim, J.-M.; Kang, S.-U. et al. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3116.
- 329 - Durand, G.; Polidori, A.; Ouari, O.; Tordo, P.; Geromel, V.; Rustin, P.; Pucci, B. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 5230.
- 330 - Rougnon-Glasson, S.; Tratrat, C.; Canet, J.-L.; Chalard, P.; Troin, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1561.
- 331 - Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1.
- 332 - Zanini, D.; Park, W. K. C.; Roy, R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7383.
- 333 - Hwu, J. R.; Hakimelahi, S.; Lu, K.-L.; Tsay, S.-C. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8039.
- 334 - (a) Bauer, L.; Suresh, K. S.; Ghosh, B. K. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 949. (b) Savarin, C.; Srogl, J.; Liebeskind, L. S. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3229.
- 335 - Mattingly, P. G.; Miller, M. J. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1557.
- 336 - Du, Y.; Wiemer, D. F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5709.
- 337 - Kaluza, Z.; Park, S.-H. *Synlett* **1996**, 895.
- 338 - Brown, G. A.; Martel, S. R.; Wisedale, R.; Charmant, J. P. H.; Hales, N. J.; Fishwick, C. W. G.; Gallagher, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 1281.
- 339 - (a) Carland, M. W.; Martin, R. L.; Schiesser, C. H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4737. (b) Carland, M. W.; Martin, R. L.; Schiesser, C. H. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2612.
- 340 - Cainelli, G.; Galletti, P.; Garbisa, S.; Giacomini, D.; Sartor, L.; Quintavalla, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 5391.
- 341 - Guzzo, P. R.; Miller, M. J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4862.
- 342 - Durham, T. B.; Miller, M. J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 27.
- 343 - Takahashi, Y.; Yamashita, H.; Kobayashi, S.; Ohno, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 2732.
- 344 - Begley, M. J.; Crombie, L.; Haigh, D.; Jones, R. C. F.; Osborne, S.; Webster, R. A. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 2027.
- 345 - (a) Kahn, M.; Wilke, S.; Chen, B.; Fujita, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1639. (b) Tarling, C. A.; Holmes, A. B.; Markwell, R. E.; Pearson, N. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1695.
- 346 - Reuschling, D.; Pietsch, H.; Linkies, A. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 615.
- 347 - Shindo, M.; Ohtsuki, K.; Shishido, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2821.
- 348 - Van Brabant, W.; De Kimpe, N. *Synlett* **2006**, *13*, 2039.
- 349 - Basile, T.; Bocoum, A.; Savoia, D.; Umani-Ronchi, A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7766.
- 350 - (a) Dembele, Y. A.; Belaud, C.; Hitchcock, P.; Villieras, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 351. (b) Nyzam, V.; Belaud, C.; Zammattio, F.; Villieras, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1835.
- 351 - Sekiguchi, T.; Sato, K.; Ishihara, T.; Konno, T.; Yamanaka, H. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 666.
- 352 - (a) Fouchet, B.; Joucla, M.; Hamelin, J. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3397. (b) Joucla, M.; Fouchet, B.; Hamelin, J. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 2707.
- 353 - Salowe, S. P.; Krol, W. J.; Iwata-Reuyl, D.; Townsend, C. A. *Biochemistry* **1991**, *30*, 2281.
- 354 - Cabedo, N.; Andreu, I.; Ramírez de Arellano, M. C.; Chagraoui, A.; Serrano, A.; Bermejo, A.; Protais, P.; Cortes, D. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1794.
- 355 - Kang, J.; Kim, D. S.; Kim, J. I. *Synlett* **1994**, 842.
- 356 - Zhang, X.; Xia, H.; Dong, X.; Jin, J.; Meng, W.-D.; Qing, F.-L. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9026.
- 357 - Isomura, S.; Wirsching, P.; Janda, K. D. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4115.
- 358 - Moghaddam, F. M.; Taimoory, S. M. D.; Bardajee, G. R. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 22.
- 359 - Appleton, D.; Duguid, A. B.; Lee, S.-K.; Ha, Y.-J.; Hab, H.-J.; Leeper, F. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 89.
- 360 - Brunner, H.; Schmidt, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *11*, 2119.
- 361 - Wasserman, H. H.; Matsuyama, H.; Robinson, R. P. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7177.
- 362 - Weber, K.; Gmeiner, P. *Synlett* **1998**, 885.
- 363 - Geron-Navarro, G.; García-López, M. T.; González-Muñiz, R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6145.
- 364 - Klapars, A.; Parris, S.; Anderson, K. W.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3529.

En collaboration avec les Laboratoires Servier, nous présentons la synthèse d'une nouvelle famille d'inhibiteurs portant un groupe thiol ou carboxyle, développé comme antagoniste du TAFIa en vue d'une nouvelle thérapie antithrombotique et thrombolytique. L'étape clé de cette synthèse consiste en la formation de motifs β -lactames *gem*-difluorés. Dans ce but, la synthèse chimio- et stéréosélective de β -aminoesters et de β -lactames *gem*-difluorés à partir du bromodifluoroacétate d'éthyle et d'imines par réaction de Reformatsky a été étudiée. L'influence de paramètres réactionnels variés, la nature de l'amine et de l'aldéhyde, la nature de l'auxiliaire chiral ont été évaluées. De hauts degrés de stéréosélectivité (jusqu'à 98%) ont été obtenus pour les *gem*-difluoro- β -aminoesters et les *gem*-difluoro-azétidin-2-ones en employant soit le (R)-phénylglycinol soit le (R)-méthoxyphénylglycinol. Nous avons également développé une procédure efficace pour effectuer la synthèse de *gem*-difluoro- β -lactames racémiques. Ces composés ont été obtenus par réaction de Reformatsky entre le bromodifluoroacétate d'éthyle et diverses imines de la *p*-méthoxybenzylamine. La synthèse de *gem*-difluoro- β -aminoesters racémiques est accomplie par réaction de Gilman-Speeter entre un sel d'iminium généré selon la procédure de Katritzky et le bromodifluoroacétate d'éthyle. Après une déprotection efficace de ces *gem*-difluoro- β -aminoesters et *gem*-difluoro- β -lactames, nous avons étudié la *N*-alkylation et la *N*-acylation pour l'introduction du groupe chélateur du zinc, e.g. un groupe portant un acide carboxylique ou un thiol, ainsi qu'un groupe espaceur. Après déprotection, ces composés ont été évalués pour l'inhibition de la carboxypeptidase U par la Division Angiologie de l'IdRS. Malheureusement tous ces dérivés n'ont présenté qu'une IC₅₀ supérieure à 33 μ M. Néanmoins, nous avons développé une méthode générale et efficace pour synthétiser des dérivés pseudo-peptidiques *gem*-difluorés comme des building blocks originaux, avec une large gamme d'application.

Mots-clés :

α,α -difluoro- β -aminoacides
réaction de Gilman-Speeter
coagulation

3,3-difluoroazétidin-2-ones
TAFIa
chélateur du zinc

réaction de Reformatsky
inhibiteur
***gem*-difluorométhylène**

With the collaboration of Servier Laboratories, we report the synthesis of a new family of thiol- and carboxyl-based inhibitors that were developed as antagonists of activated thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFIa) for potential antithrombotic and thrombolytic therapy. The key step in the synthesis consists in the formation of *gem*-difluoro- β -lactam scaffolds. In this purpose, the chemoselective and stereoselective synthesis of *gem*-difluoro- β -aminoesters and *gem*-difluoro- β -lactams was investigated using a Reformatsky reaction between ethyl bromodifluoroacetate and imines. Influence of various reaction parameters, nature of the amine and aldehyde parts, nature of the chiral auxiliary were evaluated. High levels of stereoselectivity (up to 98%) were obtained for *gem*-difluoro- β -aminoesters and *gem*-difluoro-azetidin-2-ones using either (R)-phenylglycinol or (R)-methoxyphenylglycinol. We also developed a very efficient process to perform the synthesis of racemic *gem*-difluoro- β -lactams. These targets were obtained by a Reformatsky reaction between ethyl bromodifluoroacetate and *p*-methoxybenzylamine imines. The synthesis of racemic *gem*-difluoro- β -aminoester compounds was accomplished by Gilman-Speeter reaction between iminium salts generated using Katritzky's process and ethyl bromodifluoroacetate. After an effective deprotection of these *gem*-difluoro- β -aminoesters and *gem*-difluoro- β -lactams, we investigated *N*-alkylation and *N*-acylation reactions for the introduction of the zinc-chelating group, e.g. a group bearing a carboxylic acid or thiol functionality, and a spacer group. After deprotection, compounds were assayed for carboxypeptidase U inhibition by IdRS angiology group. Unfortunately, all of them have showed an IC₅₀ superior to 33 μ M. Nevertheless, we have developed an efficient and general method to synthesize *gem*-difluoro pseudo-peptide derivatives as original building blocks with a wide range of use.

Key words :

α,α -difluoro- β -aminoacids
Gilman-Speeter reaction
coagulation

3,3-difluoroazetidin-2-ones
TAFIa
zinc-chelating group

Reformatsky reaction
inhibitor
***gem*-difluoromethylene**