



HAL
open science

Nouvelles méthodologies pour la synthèse asymétrique de peptides aldéhydiques β 3-C-terminaux et de dérivés d'acides aminés disubstitués via hétérocycloaddition

Pavlo Shpak-Kraievskyi

► **To cite this version:**

Pavlo Shpak-Kraievskyi. Nouvelles méthodologies pour la synthèse asymétrique de peptides aldéhydiques β 3-C-terminaux et de dérivés d'acides aminés disubstitués via hétérocycloaddition. Autre. Le Mans Université, 2013. Français. NNT : 2013LEMA1002 . tel-00793512

HAL Id: tel-00793512

<https://theses.hal.science/tel-00793512>

Submitted on 22 Feb 2013

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.



THÈSE

Présentée à

Université du Maine – UFR des Sciences et Techniques

Pour obtenir le grade de

Docteur de l'Université du Maine

Spécialité : Chimie fine – Chimie organique

Par

SHPAK-KRAIEVSKYI Pavlo

**Nouvelles méthodologies pour la synthèse asymétrique de peptides
aldéhydiques β^3 -C-terminaux et de dérivés d'acides aminés
disubstitués via hétérocycloaddition**

Membres du jury :

Dr. Muriel AMBLARD	Université de Montpellier I	Rapporteur
Pr. David AITKEN	Université Paris Sud	Rapporteur
Dr. Sandrine PY	Université J. Fourier, Grenoble	Examineur
Pr. Vincent DALLA	Université du Havre	Examineur
Dr. Gilles DUJARDIN	Université du Maine	Directeur de thèse
Dr. Mathieu LAURENT	Université du Maine	Encadrant de thèse
Dr. Arnaud MARTEL	Université du Maine	Encadrant de thèse

REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé au laboratoire de Méthodologie et Synthèse Organique (MSO) de l'IMMM UMR CNRS 6283 de l'Université du Maine, sous la direction de Gilles DUJARDIN, Directeur de Recherche CNRS, et de Mathieu LAURENT, Maître de Conférences. Il m'est difficile d'exprimer toute ma gratitude pour leur patience infinie, leurs précieux conseils et leur soutien tout au long de ce doctorat. Je tiens à leur exprimer ma profonde reconnaissance, ainsi qu'à Arnaud MARTEL, Maître de Conférences, pour leur accueil, leur confiance apportée et leur soutien continu non seulement au cours de ce travail mais aussi au cours de mon stage de M2. Finalement, c'est grâce à eux que j'ai découvert de nouveaux horizons de la chimie et de la France entière. Enfin, pour la pleine expression de ma gratitude, il serait nécessaire d'écrire un nouveau mémoire de mille pages !

Je remercie vivement Madame Muriel AMBLARD, Directeur de Recherche CNRS à l'Université de Montpellier, ainsi qu'à Monsieur David AITKEN, Professeur à l'Université Paris Sud, pour avoir accepté de juger ce travail en tant que rapporteurs.

Ma gratitude va également à Monsieur Vincent DALLA, Professeur à l'Université du Havre, tout d'abord pour avoir accepté de participer à ce jury, et également pour m'avoir accueilli dans son équipe pendant mon stage d'apprentissage pour la synthèse des phosphoramides chiraux. Pour cette raison également, je tiens à remercier le Docteur Alice Devineau.

Je remercie aussi Madame Sandrine PY, Chargée de Recherche CNRS à l'Université J. Fourier à Grenoble, pour avoir aimablement accepté de participer à ce jury, ainsi que pour de nombreuses discussions fructueuses et utiles sur les nitrones chirales (fourni par elle-même pour certaines d'entre elles).

Je remercie tous les doctorants de l'équipe MSO de l'IMMM (anciennement UCO2M), pour leurs conseils avisés, ainsi que pour leur amitié et leur bonne humeur, et particulièrement Paul Setzer, mon partenaire de bureau, pour toutes les complicités et les joies parfois à la limite de délires que nous avons partagés.

Je tiens également à remercier tous les membres du département MS ayant participé de près ou de loin à l'élaboration de ma thèse, en particulier Patricia Gangnery, Frédéric Legros et Amélie Durand dont l'aide efficace et le professionnalisme ont permis d'effectuer ce travail dans de bonnes conditions.

Моїм батькам
Моїм рідним, друзям та Юлі

« Nos échecs sont les meilleurs enseignants de nos victoires »

N.N.

Liste des abréviations

Ac : Acétyle	CMPI : 2-chloro-1-methylpyridinium iodide
Ad : Adamantyle	DCC : N,N'-Dicyclohexylcarbodiimide
AB : Acide de Brønsted	DCM : dichlorométhane
5-AISO : 5-alcoxy isoxazolidine	dba : dibenzylidèneacétone
AL : Acide de Lewis	dia(s) : diastéréoisomère(s)
<i>al. (coll.)</i> : <i>alumni</i> (collaborateurs)	DIPEA : Base de Hünig (diisopropyl éthyl amine)
Alk : Alkyle	DMAP : 4- <i>N,N</i> -diméthylaminopyridine
Ar : Aryle	DMF : <i>N,N</i> -diméthylformamide
APTS : acide <i>p</i> -toluènesulfonique	DMSO : diméthylsulfoxyde
ATF : acide trifluoroacétique	ed : excès diastéréomérique
6-ATO : 6-alcoxy tetrahydrooxazinone	EDCI HCl : 1-Ethyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride
BINOL : 1,1'-bi-2-naphtol	ee : excès énantiomérique
BINOL H8 : 5,5',6,6',7,7',8,8'-octahydro-[1,1'-binaphthalene]-2,2'-diol	éq : équivalent
Bn : benzyle	Et : éthyle
Boc : <i>tert</i> -butyloxy-carbonyle	Eu(fod) ₃ : tris(6,6,7,7,8,8,8-heptafluoro-2,2-diméthyle-3,5-octanedionato)europium
BOX : bisoxazoline	Fmoc : fluorénylméthoxy-carbonyle
BOP : (Benzotriazole-1-yl-oxy-tris-(diméthylamino)-phosphonium hexafluorophosphate	GED : groupement électrodonneur
BOP-Cl : Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl) phosphonic chloride	GEE : groupement électroattracteur
Bu : butyle	Gp : groupement protecteur
Bz : benzoyle	h : heure(s)
BV : orbitale moléculaire la plus basse vacante	HATU : 2-(7-Aza-1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetraméthyluronium hexafluorophosphate
cat. : catalyseur	HBTU : <i>O</i> -benzotriazol-1-yl- <i>N,N,N',N'</i> -tétraméthyluronium hexafluorophosphate
CBz : benzyloxy-carbonyle	HIV : virus de l'immunodéficience humaine
Cy : cyclohexane	HO : orbitale moléculaire la plus haute occupée
CCM : chromatographie sur couche mince	
CI : ionisation chimique	

HPLC : chromatographie liquide haute pression

HRMS : spectrométrie de masse haute performance

Hz : hertz

HOBt : Hydroxybenzotriazole

IBCF : Isobutyle chloroformate

IEFPCM : Integral equation formalism polarized continuum model

IR : infrarouge

KHMDS : bis(triméthylsilyl)amidure de potassium

j : jour(s)

LiAlH₄/LAH : aluminohydrure de lithium

mCPBA : acide *m*-chloroperbenzoïque

Me : méthyle

min. : minute(s)

Ms : méthanesulfonyle ou mésyle

NMM : *N*-méthylmorpholine

NOESY : nuclear Overhauser enhancement 2D spectroscopy

Nu : nucléophile

OMF : orbitale moléculaire frontière

Ph : phényle

Phe : phénylalanine

Phg : phénylglycine

Pro : proline

Prod. Dép. : produit de départ

pyBOP : Benzotriazole-1-yl-oxy-tris-pyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate

Pyr. : pyridine

quant. : quantitatif

rd : rapport des diastéréoisomères

Rdt. : rendement

RMN : résonance magnétique nucléaire

T : température

t : temps réactionnel

tBu : *tert*-butyle

TBAF : fluorure de tétrabutylammonium

TBDPS : *tert*-butyldiphénylsilyle

Tf : trifluorométhanesulfonyle

TM : tamis moléculaire

TMS : triméthylsilyle

Ts : *p*-toluènesulfonyle

Val : valine

vs : versus

Introduction Générale	1
CHAPITRE I	5
1. Les peptides aldéhydiques. Intérêt et potentiel synthétique.	5
1.1. Introduction.....	5
1.2. Inhibiteurs de protéase	5
1.2.1. Généralités et principe d'action.....	6
Protéolyse	6
Contrôle de la protéolyse.....	6
Protéases	7
Le principe d'action.....	8
1.2.2. Inhibiteurs aldéhydiques naturels et synthétiques	9
Inhibiteurs de protéases à sérine (serpins).....	9
Les inhibiteurs de la protéase aspartique.....	10
Les inhibiteurs de la protéase à cystéine.	11
1.3. Ligation chimique	12
2. Méthodes de préparation des aldéhydes peptidiques.....	14
2.1. Voie A.....	15
Oxydation des alcools peptidiques	15
Réduction des amides de Weinreb.....	16
Réduction des amides de morpholine.....	17
2.2. Voie B.....	18
2.3. Limitations. Intérêt d'une homologation C-terminale	21
Epimérisation.....	21
3. Méthodes de préparation des β^3 -peptides aldéhydiques.....	22
3.1. Voie A-1	22
3.2. Voie A-2	24
3.3. Voie B.....	25
3.4. Synthèse de β^3 -aminoaldéhydes.....	27
β^3 -monosubstituées.....	27
β^3, β^3 disubstituée	29
4. Conclusion.....	30
CHAPITRE II	31
1. Introduction	31

2.	Recherche bibliographique sur les cycloadditions de <i>N</i> -acylimines et de <i>N</i> -acyl- <i>N,O</i> -acétals	32
3.	Résultats antérieurs	34
3.1.	Introduction.....	34
3.2.	Cycloaddition de <i>N</i> -acylimines avec des diénophiles chiraux.....	35
4.	Objectifs	38
5.	Préparation des 6-ATO	40
5.1.	Synthèse des <i>N,O</i> -acétals	40
5.2.	Synthèse du diénophile	41
5.3.	Cycloaddition.....	41
6.	Utilisation de 6-ATO dans la stratégie <i>N</i> -terminale	44
6.1.	Survol bibliographique	44
6.2.	Résultats antérieurs	46
6.3.	Stratégie indirecte de couplage peptidique	48
6.3.1.	Transformation en aminoacétals mixtes	48
Libération de la fonction amine via transacétalisation	48	
Couplage peptidique des aminoacétals mixtes	49	
Analyse de cette séquence	52	
6.3.2.	Aminoacétals symétriques.....	53
Transacétalisation par des diols.....	53	
Couplage peptidique avec différents aminoacides	54	
6.3.3.	Maraviroc.....	56
Synthèses décrites du Maraviroc	56	
Notre synthèse formelle du Maraviroc	59	
7.	Conclusion et perspectives	60
CHAPITRE III.....		63
1.	Stratégie : Utilisation de la voie [3+2] via les 5-alkoxyisoxazolidines pour une extension à la synthèse de β3- peptides aldéhydiques fonctionnels et incluant des dérivés β3,β3-disubstitués	
Introduction.....		63
1.1.	Stratégie envisagée	63
1.2.	Généralités concernant la cycloaddition 1,3-dipolaire entre nitrones et dipolarophiles éthyléniques (aldonitrones et cétonitrones)	65
1.2.1.	Interaction des orbitales moléculaires frontières.....	65
1.2.2.	Régiosélectivité de la cycloaddition 1,3 dipolaire.....	67

1.2.3.	Stéréosélectivité de la réaction 1,3 dipolaire	69
2.	Validation de la stratégie en série racémique	71
2.1.	Cadre de l'étude	71
2.2.	Préparation des nitrones 3-1 – 3-4	72
2.3.	Cycloaddition entre nitrones et dipolarophiles hétérosubstitués	75
2.4.	N-déprotection chimiosélective	76
2.4.1.	Recherche bibliographique	77
2.4.2.	Résultats antérieurs de l'équipe	80
2.4.3.	Mes propres travaux	80
2.5.	Couplage pseudo-peptidique en série racémique	83
2.5.1.	Recherche bibliographique sur le couplage acylant d'isoxazolidines ou de systèmes voisins	83
2.5.2.	Premiers essais selon les conditions « classiques »	90
2.5.3.	Couplage pseudo-peptidique utilisant un chlorure d'acide. Résultats	93
2.6.	Ouverture de la liaison N-O du cycle. Aldéhyde peptidique	93
2.6.1.	Contexte bibliographique	93
2.6.2.	Résultats	95
2.6.3.	Conclusion	96
3.	Extension asymétrique de la cycloaddition dipolaire entre une cétonitrone ester et un éther vinylique par catalyse énantiosélective	97
3.1.	Étude bibliographique	97
3.1.1.	Catalyse par un acide de Lewis chiral	97
3.1.2.	Organocatalyse asymétrique	99
3.1.3.	Conclusion	102
3.2.	Version énantiosélective de la cycloaddition dipolaire impliquant une cétonitrone fonctionnelle et un dipolarophile hétérosubstitué : nos résultats	102
3.2.1.	Problématique spécifique	102
3.2.2.	Utilisation d'acides de Lewis chiraux	103
3.2.3.	Utilisation des acides de Bronsted (chiraux et non chiraux)	105
3.2.4.	Mécanisme proposé pour la réaction catalysée par les acides de Bronsted	119
3.2.5.	Conclusion et perspectives	123
4.	Extension asymétrique diastéréosélective	125
4.1.	Étude bibliographique	125

4.1.1. Nitrones chirales avec l'ester ou une fonction carboxylée et la position azotée deprotégable.....	125
4.1.2. Travaux antérieurs de l'équipe en série cétonitronne.....	130
4.2. Les présents travaux.....	133
4.2.1. Dipolarophiles chiraux.....	133
4.2.2. Nitrones chirales acycliques.....	133
4.3. Nitrones cycliques.....	138
4.3.1. Aldo et cétonitrones de cycliques dérivées du phénylglycinol.....	138
4.3.2. Aldo et cétonitrones homologues, dérivées du 1,1-diméthyl-phénylglycinol.....	145
4.3.3. Ouverture du cycle lactonique et <i>N</i> -déprotection.....	147
4.4. Couplage psuedo-peptidique des isoxazolidines.....	151
5. Conclusion et Perspectives.....	154
Conclusion Générale.....	157
PARTIE EXPÉRIMENTALE.....	161

Introduction générale

Les aminoacides sont des constituants élémentaires d'un très grand nombre d'objets biochimiques (enzymes, récepteurs, substrats, etc.). A ce titre, les biochimistes sont toujours à la recherche de composés ayant une structure analogue et pouvant servir de mimes utiles comme régulateurs, modulateurs des processus biologiques. Ces analogues peuvent également être intégrés dans une molécule de plus grande taille et contribuer à son activité biologique.

Dans ce cadre, les aminoaldéhydes protégés sont de petites molécules très fonctionnelles qui présentent certaines particularités propres.

D'un point de vue biochimique, la fonction aldéhyde est une fonction intéressante qui peut former des interactions avec des résidus nucléophiles pouvant être exploités dans le cadre d'une stratégie d'inhibition. Ainsi, nous montrerons, dans le premier chapitre, l'intérêt de l'emploi de peptides aldéhydes¹ comme inhibiteurs de protéases.

D'un point de vue chimique, les deux fonctions amines et aldéhydes étant incompatibles entre elles, ces molécules ne sont pas d'un accès synthétique aisé et de nouvelles méthodes de synthèse sont toujours les bienvenues. Nous montrons, dans la suite du premier chapitre, les principales méthodes donnant accès à ces motifs ainsi que leurs principales limitations liées à la sensibilité à l'épimérisation du centre α . Pour pallier à ce problème, il a été proposé, dans la littérature, d'introduire des résidus aminoaldéhydes β pour lesquels ce problème ne se pose pas².

Dans le cadre de ce travail de thèse, nous souhaitons contribuer à élargir l'emploi de β -aminoaldéhydes protégés en proposant de nouvelles méthodes d'accès à ces synthons dans le cadre général de la synthèse peptidique. L'idée centrale de ces nouvelles voies méthodologiques est d'accéder au motif aminoaldéhyde sous une forme doublement masquée avec un groupe protecteur cyclique unique. La structure cyclique de l'intermédiaire principal permettra également de favoriser le contrôle de la stéréochimie (Schéma 1).

¹ Peptides dont le résidu C-terminal contient un aldéhyde à la place de l'acide carboxylique.

² Les acides aminés homologues sont nommés acide aminés β . La position de la substitution est indiquée par un chiffre en exposant (comme sur le schéma 1)

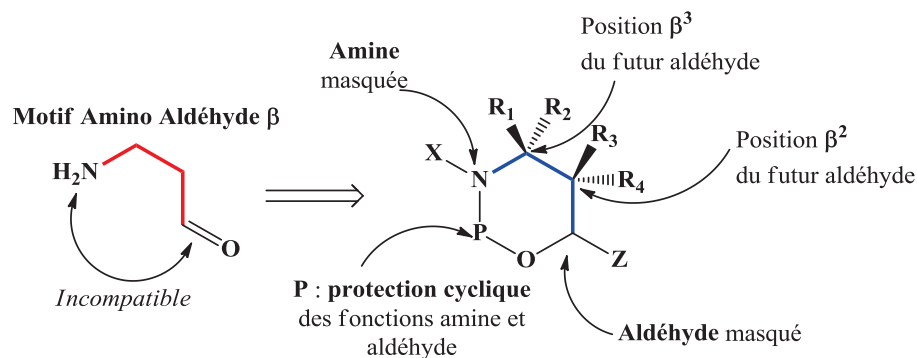


Schéma 1

En raison de l'expérience acquise au sein de l'équipe dans les réactions d'hétérocycloaddition de Diels-Alder et dans les cycloadditions dipolaires 1,3 de nitrones, nous proposons deux axes méthodologiques principaux pour l'accès à ces intermédiaires-clefs suivant la taille du cycle masquant les fonctions amine et aldéhyde (Schéma 2). Dans l'absolu, ces deux stratégies permettent la construction des deux centres stéréogènes (β^2 et β^3) du futur amino aldéhyde au cours de la même étape de cycloaddition.

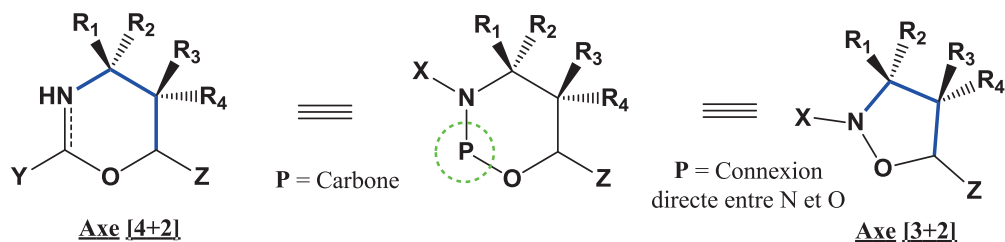


Schéma 2

AXE [4+2]. Cet axe est basé sur l'expérience acquise en hétérocycloaddition [4+2] diastéréosélective de *N*-acylimines et de leurs précurseurs directs. Dans ce travail de thèse, cet axe a été particulièrement développé pour l'accès à des peptides aldéhydiques β^3 -monosubstitués (Schéma 3). La réussite de cette stratégie est conditionnée à l'obtention du meilleur contrôle possible du centre stéréogène formé. Elle nécessite également de montrer la possibilité d'effectuer un couplage peptidique sur l'azote à partir du cycloadduit formé. Enfin, il s'agit d'être capable de libérer la fonction aldéhyde en fin de synthèse. Tous ces aspects seront discutés dans le chapitre deux de ce mémoire.

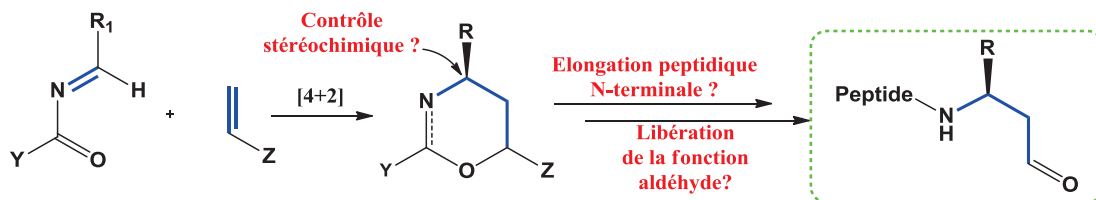


Schéma 3

AXE [3+2]. Cet axe, constituant la partie principale de ce travail de thèse, fera l'objet de la troisième partie de ce manuscrit (Schéma 4). Il fait suite aux travaux méthodologiques de notre laboratoire en cycloaddition stéréocontrôlée [3+2] de nitrones et rassemblera nos résultats aussi bien dans l'approche énantiosélective (Voie A, Chapitre III, partie 2) que l'approche diastéréosélective (Voie B, Chapitre III, partie 3) pour l'accès asymétrique aux isoxazolidines cibles. Auparavant, nous avons souhaité valider l'intégralité de la séquence en version racémique (Chapitre III, partie 1), ce qui nécessite notamment de maîtriser la *N*-élévation peptidique et de libérer la fonction aldéhyde en fin de synthèse.

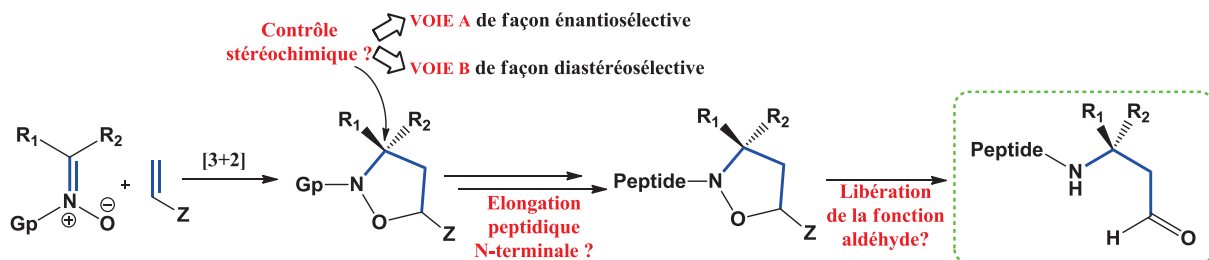


Schéma 4

1. Les peptides aldéhydiques. Intérêt et potentiel synthétique.

1.1. Introduction

Les peptides aldéhydiques sont connus pour leur propriétés inhibitrices de diverses enzymes. Ce type d'activité biologique, indispensable pour la régulation du fonctionnement des organismes vivants, ouvre de nombreuses voies pour le traitement de différentes maladies. C'est ainsi que je développerai leur utilité en tant qu'inhibiteurs de protéases.

De plus, la fonction aldéhyde étant très réactive, les peptides aldéhydes C-terminaux sont également utilisés dans plusieurs stratégies de ligation chimique – instrument primordial pour la synthèse des peptides à haut poids moléculaire.

La préparation de ces peptides aldéhydes est l'objet de nombreuses recherches et a été traité par plusieurs revues. C'est un vrai challenge synthétique principalement à cause de la fonction aldéhyde, qui possède elle-même une forte réactivité chimique.

La recherche bibliographique suivante mettra l'accent sur les caractéristiques de ces composés en fonction de leurs propriétés biologiques et chimiques, ainsi que sur la recherche de méthodes pour leur synthèse.

1.2. Inhibiteurs de protéase

Les inhibiteurs de protéases sont des polypeptides qui inhibent l'action des protéases^{3,4}. L'existence d'inhibiteurs de protéases dans la nature a d'abord été rapportée par Fermi et Pernossi⁵. Les inhibiteurs de protéases sont largement distribués dans les différents tissus d'animaux, les plantes et les microorganismes. Ainsi, les inhibiteurs de protéases sont divisés en 4 classes principales : les inhibiteurs de protéases à sérine, les inhibiteurs de protéases à cystéine, les inhibiteurs de protéases aspartiques et les inhibiteurs de métalloprotéases.

³ Laskowski M. J., Kato I. *Annu. Rev. Biochem.* **1980**, 49, 593-626.

⁴ Travis J., Salvesen G. *Behring. Inst. Mitt.* **1983**, 73, 56-65.

⁵ Birk, J. *Plant protease inhibitors: Significance in nutrition, plant protection, cancer prevention, and genetic engineering*. Published by Springer, **2003**, 111-120.

1.2.1. Généralités et principe d'action

Protéolyse

La protéolyse est la dégradation des protéines en acides aminés à travers l'action de diverses protéases. La protéolyse est impliquée dans divers processus cellulaires et biologiques telles que la réplication d'ADN, la progression du cycle cellulaire, la prolifération cellulaire, la morphogenèse, l'excroissance neuronale, l'hémostase, la cicatrisation, l'immunité, l'angiogenèse et l'apoptose dans tous les organismes vivants⁶. Il existe deux formes de protéolyse : les protéolyses limitées et non limitées⁷. La protéolyse limitée conduit à l'activation des protéines par clivage d'un nombre limité de liaisons peptidiques. La protéolyse non-limitée est un processus où les peptides biologiquement actifs sont rendus inactifs par hydrolyse de nombreuses liaisons peptidiques. Les acides aminés générés par cette hydrolyse sont recyclés dans la synthèse des protéines ou ces acides aminés peuvent être utilisés par le métabolisme pour produire de l'énergie. Les protéolyses limitées et non limitées sont les deux principaux outils d'une cellule pour activer, désactiver, ou générer des protéines à un moment donné pour contrôler ses processus biologiques.

Contrôle de la protéolyse

La protéolyse joue un rôle essentiel dans divers processus cellulaires ; elle doit donc être strictement contrôlée. La mauvaise régulation protéolytique peut conduire à de graves pathologies comme le cancer, l'arthrite, les maladies neurodégénératives et les maladies cardio-vasculaires⁸. La protéolyse peut être régulée par des mécanismes différents tels que:

- La spécificité des protéases à leurs substrats
- L'activation enzymatique.^{9,10,11}
- Le tagging ou marquage, réalisé par une ubiquitine, une protéine de 76 acides aminés.
- La compartimentation. Les deux compartiments supérieurs connus pour la protéolyse sont la vacuole dans la levure et le lysosome chez les mammifères, qui contiennent deux protéases hydrolytiques différentes.

⁶ Sternlicht M. D., Werb Z. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, 2001, 17, 463-516.

⁷ Thumm, M., *Biological control through proteolysis. Yeast as a model of the eukaryotic cell. In Innovations in Proteases and Inhibitors*. 1993, 63-80.

⁸ Sternlicht M. D., Werb Z. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, 2001, 17, 463-516.

⁹ Khan, A. R., James, M. N. *Protein Sci.* 7, 1998,815-836.

¹⁰ Friedrich R., Panizzi P., Fuentes-Prior P., Richter K., Verhamme I., Anderson P. J., Kawabata S., Huber R., Bode W., Bock, P. E. *Nature*, 2003, 425, 535-539.

¹¹ Spiess C., Beil A., Ehrmann, M., *Cell*, 1999, 97, 339-347.

- L'inhibition. Un autre moyen important de régler la protéolyse est l'inhibition de l'activité par le réseau des inhibiteurs de protéases. Les exemples les plus connus d'inhibiteurs de protéases, présents dans la cellule, sont les inhibiteurs présents dans le sang. Le sang contient diverses protéases à sérine qui sont impliquées dans la coagulation du sang.

Protéases

Les protéases sont des enzymes qui catalysent la rupture irréversible de liaisons peptidiques dans la protéolyse. Basées sur les groupes fonctionnels présents dans le site actif et intervenant dans le mécanisme catalytique, les protéases sont classées en quatre groupes: les protéases à sérine, à cystéine, à acide aspartique, et les métalloprotéases¹². Selon la nomenclature de l'International Union of Biochemistry and Molecular Biology, les enzymes protéiniques appartiennent à l'un des six groupes reconnus : 1) oxydoréductases, 2) transférases, 3) hydrolases, 4) lyases, 5) isomérases et 6) ligases. Ces six groupes sont en outre classés dans différentes sous-classes en fonction du type de liens qu'ils coupent. Les protéases appartiennent au groupe 3 (hydrolases) et sous-groupe 4 (peptidases, agissent sur des liaisons peptidiques)¹³. Les sous-classes de peptidases se divisent en deux types, exopeptidases et endopeptidases. Les exopeptidases coupent les liaisons proximales à l'extrémité terminale du substrat. Les endopeptidases coupent des liaisons internes du substrat. Selon les séquences des acides aminés, les protéases sont classées en différentes familles¹⁴. Celles-ci sont des groupes de peptidases qui ont la même structure primaire. Chaque famille de peptidases est marquée par une lettre de code indiquant le type de catalyse.¹⁵ Ces familles sont divisées à leur tour en macro-familles pour associer des ensembles de peptidases qui ont un ancêtre commun. Actuellement, il y a plus de 30 familles de protéases différentes.

¹² Hartley, B. S. *Annu. Rev. Biochem.*, **1960**, 29, 45-72.

¹³ International Union of Biochemistry. **1992**, Enzyme nomenclature. *Academic Press Inc., Orlando*

¹⁴ Rawlings N. D., Barrett A. J., *Biochem. J.*, **1993**, 290, 205-218.

¹⁵ c.a. S, C, A, M, T ou U pour la peptidase à sérine, cystéine, aspartique, métallo, thréonine ou inconnue (*unknown*), respectivement.

Le principe d'action

Le principe de l'hydrolyse d'une séquence peptidique sera examiné sur l'exemple simplifié du fonctionnement d'une protéase à sérine. Naturellement, la chaîne peptidique s'installe dans le site actif de la protéase. D'abord, l'alcool, qui provient de la sérine, attaque la fonction amide avec l'aide de l'imidazole en tant que base, pour former un intermédiaire tétraédrique. Ensuite, par réarrangement de cet intermédiaire, la liaison C-N subit une rupture. Le résidu du peptide *N*-terminal quitte le site actif, et la partie *C*-terminale forme l'ester intermédiaire facilement hydrolysable, qui à son tour après l'étape d'hydrolyse quitte le site actif de la protéase (Schéma 5).

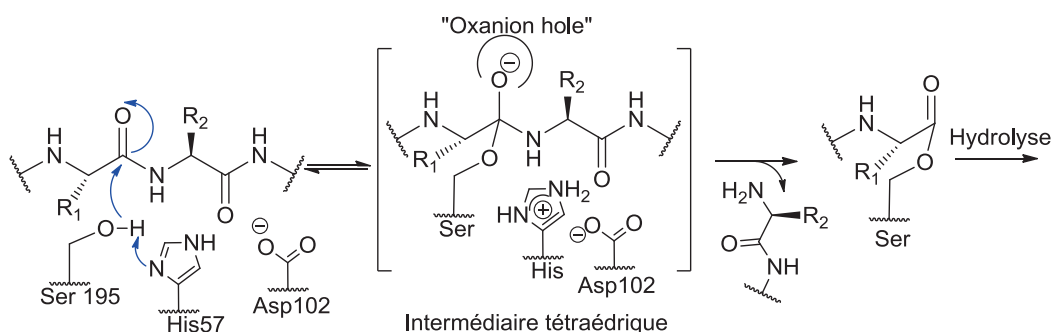


Schéma 5

Ce processus explique le fonctionnement normal de la protéase à savoir l'hydrolyse des liaisons amide dans le peptide. Il permet aussi de comprendre le mécanisme d'action des aldéhydes peptidiques en tant qu'inhibiteurs. En effet, un peptide contenant un groupe aldéhydique *C*-terminal sera également reconnu par la protéase et s'installera dans le site actif. Puis, par une réaction réversible, un intermédiaire pseudo-tétraédrique similaire va se former, mais, au contraire de la fonction amide, il ne sera pas soumis à une transformation ultérieure (Schéma 6).

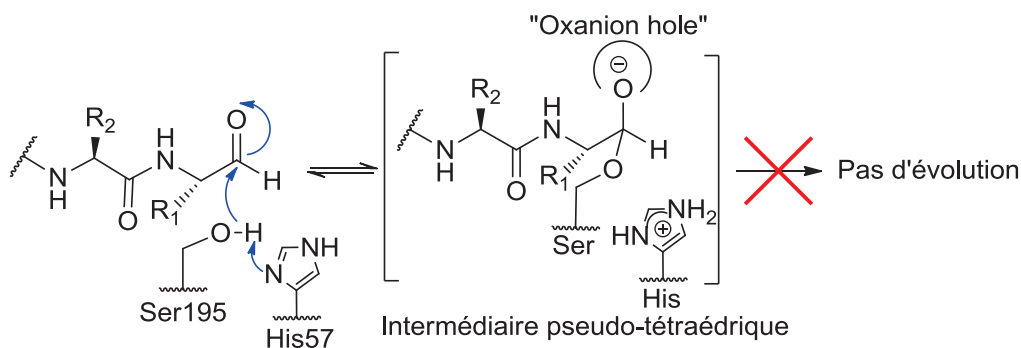


Schéma 6

Par ce processus, le site actif va être occupé sans évolution possible, ce qui conduit à l'inhibition de la protéase. Le seul moyen pour rendre la réactivité à la protéase est la régénération et la libération de l'aldéhyde dans la réaction inverse. C'est pourquoi ce type d'inhibiteurs est appelé « réversible ».

1.2.2. Inhibiteurs aldéhydiques naturels et synthétiques

Inhibiteurs de protéases à sérine

Typiquement, les protéases à sérine ont des sites actifs qui sont relativement exposés aux solvants, et permettent un accès facile à la boucle de polypeptide ou à des inhibiteurs.¹⁶ Souvent les inhibiteurs de protéases à sérine ont seulement 3-5 résidus d'acides aminés ou leurs équivalents et interagissent avec seulement une petite région de l'enzyme. Cela conduit à l'un des problèmes majeurs des inhibiteurs de protéases à sérine - la sélectivité. Les inhibiteurs qui ont été conçus à ce jour peuvent être classés comme étant soit réversibles ou irréversibles. Les inhibiteurs irréversibles sont habituellement des substrats possédant un groupe électrophile fonctionnel capable de réagir avec la sérine ou l'histidine pour former une liaison covalente entre l'enzyme et l'inhibiteur. La plupart des inhibiteurs réversibles qui ont été décrit forment des liaisons hydrogène, ioniques et Van der Waals avec les sites de l'enzyme pour former un état de transition tétraédrique réversible. En général, les inhibiteurs possèdent un groupe fonctionnel électrophile situé à l'extrémité C-terminale (e.g. les aldéhydes, les acides boroniques ou leurs esters, et les cétones activées telle que la cétone trifluorométhyle) (Schéma 7).^{17 18 19}

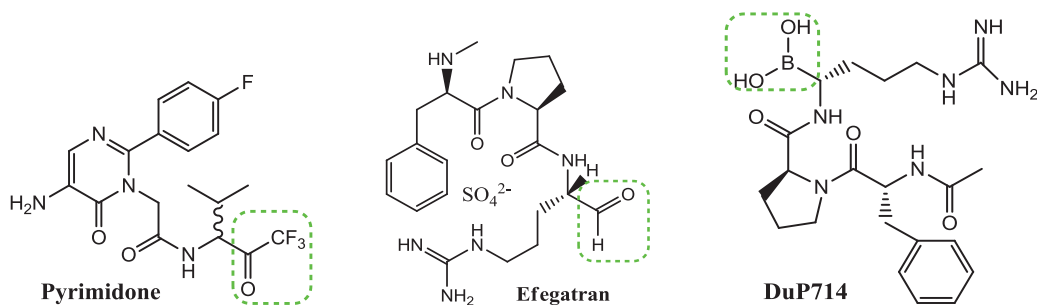


Schéma 7

¹⁶ Tyndall J. D., Fairlie, D. P., *J. Mol. Recognit.* **1999**, *12*, 1-8.

¹⁷ Powers J. C., Harper J. W., *Proteinase Inhib.*, **1986**, 55-152.

¹⁸ Edwards P. D., Bernstein P. R., *Med. Res. Rev.* **1994**, *14*, 127-94.

¹⁹ Edwards P.D., Andisik D.W., Bryant C.A., Ewing B., Gomes B., Lewis J.J., Rakiewicz D., Steelman G., Strimpler A., Trainor D.A., Tuthill P.A., Mauger R.C., Veale C.A., Wildonger R.A., Williams J.C., Wolanin D.J., Zottola M., *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1876-85.

Les inhibiteurs de la protéase aspartique.

La plupart ont été développés pour se lier avec leur enzyme cible par des interactions non covalentes (liaisons hydrogène, ionique ou de type de Van der Waals). Ces composés sont des inhibiteurs de protéases réversibles ayant une affinité beaucoup plus élevée grâce aux nombreuses interactions. L'avantage de ces inhibiteurs est leur grande sélectivité. Malheureusement, leur production synthétique est plus difficile ainsi que la polyvalence d'utilisation. Les plasmepsins I (Schéma 8) qui se trouvent dans le parasite *Plasmodium falciparum* du paludisme, sont des protéases aspartiques qui sont jugées comme essentielles pour la dégradation de leur cellule cible - l'hémoglobine humaine. L'inhibition de ces enzymes, qui ont 73% d'homologie de séquence avec la cathepsine D (protéase aspartique), est donc considérée comme une stratégie thérapeutique viable pour le traitement du paludisme.²⁰

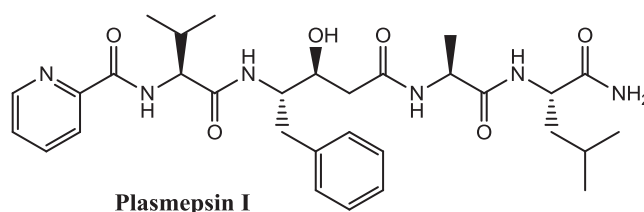


Schéma 8

Il est connu que les inhibiteurs spécifiques de la protéase aspartique du HIV-1 peuvent être des candidats intéressants pour développer des agents thérapeutiques efficaces dans le traitement du SIDA.²¹ Dans le cadre d'un programme de screening pour découvrir de nouveaux inhibiteurs de protéase de HIV-1 provenant de la fermentation microbienne, de nouvelles molécules ont été isolées. Ces produits microbiens tétrapeptidiques sont classés comme les **Inhibiteurs Microbiens de la Protéase Alcaline** (Microbial Alkaline Protease Inhibitors ou « MAPI ») (Schéma 9).

²⁰ Francis S. E., Sullivan D. J. Jr., Goldberg D. E. *Annu. Rev. Microbiol.*, **1997**, *51*, 97-123.

²¹ a) Meek, T. D, *J. Enzyme Inhib.*, **1992**, *6*, 65-98. b) Wlodawer, A. & J. W. Erickson, *Ann. Rev. Biochem.*, 1993, *62*, 543-585.

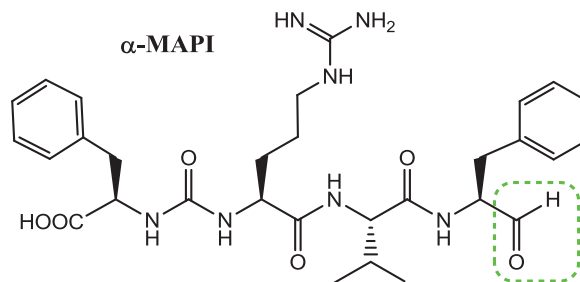


Schéma 9

Les résultats expérimentaux montrent que α -MAPI a une excellente propriété d'inhibition contre la protéase HIV-1 ($IC_{50}=2\mu M$).²²

Les inhibiteurs de la protéase à cystéine.

Les cystéine (thiol) protéases^{23,24} existent en trois classes distinctes qui sont : soit similaires à la papaïne (par exemple cathepsines), caspases, et picorno-virale (sérine-protéases avec la cystéine remplaçant la sérine). Les protéases à cystéine hydrolysent les liaisons amides de la même manière que les protéases à sérine ; c'est pourquoi le plus grand problème dans la conception d'inhibiteurs de protéases à cystéine est la similitude dans leurs affinités et dans leurs mécanismes protéolytiques avec les sérine-protéases. La plupart des inhibiteurs développés à ce jour ont tendance à être composés de 2-4 motifs d'acide aminé ou leur équivalent en longueur et se terminent avec divers électrophiles isostères. À ce jour, il y a quelques électrophiles isostères appropriés pour le développement d'inhibiteurs sélectifs, réversibles²⁵. Les aldéhydes et les cétones C-terminaux, qui réagissent avec la cystéine dans le site actif pour former des thioacétals intermédiaires, sont les inhibiteurs les plus utilisés pour les protéases de cystéine.

Par exemple, la leupeptine joue un rôle fondamental dans la stratégie de développement de l'inhibition de la cathepsine K pour le traitement de maladies caractérisées par une perte osseuse excessive (Schéma 10).²⁶

²² S. Stella et al., *J. Antibiotics*, **1991**, *44*, 1019-1022.

²³ Shaw E. *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.* **1990**, *63*, 271-347.

²⁴ Otto H.-H., Schirmeister T., *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 133-71.

²⁵ Matthews, D. A. P. S. Dragovich, S. E. Webber, S. A. Fuhrman, A. K. Patick, L. S. Zalman, T.F. Frendrickson, R. A. Love, T. J. Prins, J. T. Marakovits, R. Zhou, J. Tikhe, C. E. Ford, J. W. Meador, R. A. Ferre, E. L. Brown, S. L. inford,

M. A. Brothers, D. M. DeLisle, and S. T. Worlan *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1999**, *96*, 11000-7.

²⁶ Votta B. J., Gowen M. *J. Bone Miner. Res.*, **1997**, *12*, 1396-406.

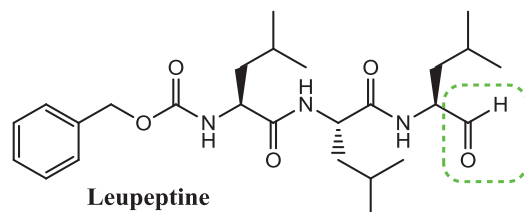


Schéma 10

Les rhinovirus sont de petits virus à ARN qui sont responsables du rhume. Du fait qu'ils existent dans plus d'une centaine de types, le développement d'un vaccin semble peu probable, alors que l'inhibition de leur composante protéases à cystéine 2A et 3C, essentielle pour leur réplication, représente une éventuelle stratégie thérapeutique.²⁷ De nombreux inhibiteurs peptidiques et non peptidiques ont été mis en évidence comme inhibiteurs de la protéase 3C du rhinovirus 3C (e.g. l'aldéhyde peptidique **AG6084**, Schéma 11).

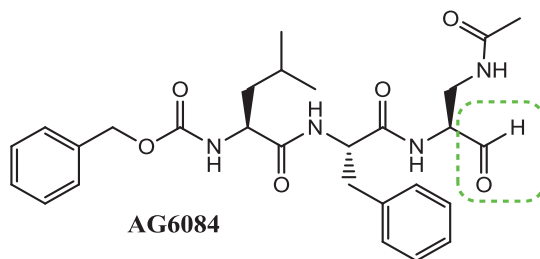


Schéma 11

1.3. Ligation chimique

Une autre application des aldéhydes peptidiques très recherchée dans le domaine de la synthèse de protéines est la ligation chimique. Grâce aux avancées considérables réalisées au cours du dernier siècle en synthèse peptidique, la synthèse de protéines est aujourd'hui possible. L'un des développements les plus remarquables est la synthèse sur support solide (« solid phase peptide synthesis ou SPPS, angl.) introduite par Merrifield en 1963 pour la synthèse d'un tétrapeptide. La SPPS a, en particulier, permis l'automatisation de la synthèse peptidique. Cependant, celle-ci reste dans la plupart des cas limitée à des peptides d'une cinquantaine de résidus. De plus, cette stratégie présente aussi la difficulté de devoir purifier les fragments protégés détachés du support solide.

La ligation chimique, consistant à condenser en milieu aqueux et de façon chimiosélective des fragments peptidiques non protégés spécifiquement fonctionnalisés, a permis de surmonter

²⁷ Diana G. D., Pevear D. C. *Antipicornavirus drugs: current status*; International Medical Press Ltd.: London, 1997, 401-408.

certaines de ces difficultés. La ligation chimique présente de nombreux avantages. Entre autres, elle dispense de l'utilisation de groupes protecteurs ou d'agents de couplage. Elle s'effectue en milieu aqueux et elle permet l'introduction d'acides aminés non naturels ou la formation de structures non naturelles telles que des dendrimères²⁸.

Deux fragments peptidiques totalement déprotégés peuvent être connectés par une liaison amide (ligation chimique native,²⁹ ligation exprimée,³⁰ et la ligation pseudoprolinique³¹), une liaison thioester,³² une liaison thioéther,³³ un cycle de thiazolidine³⁴ ou par formation d'une base de Schiff comme un oxime³⁵ ou une hydrazone.³⁶ (Schéma 12).

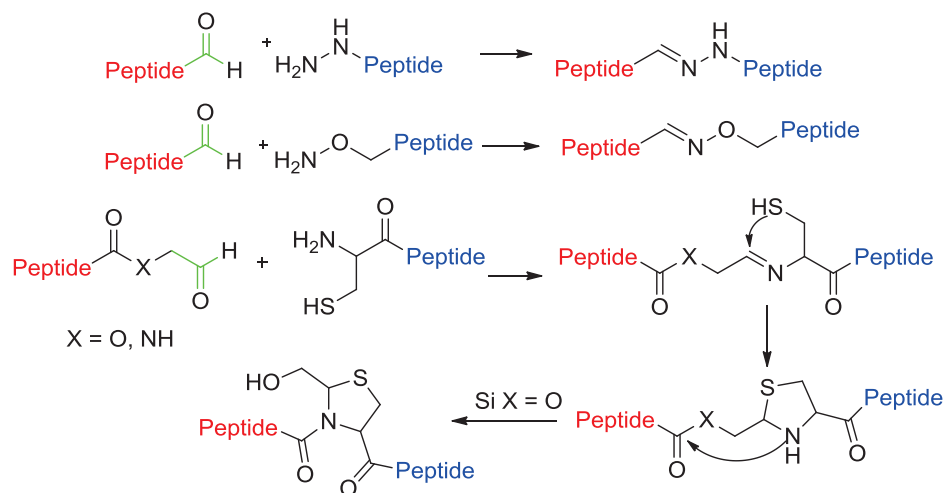


Schéma 12

Par exemple, l'équipe de A. Delmas³⁷ a pu montrer l'utilisation de peptides équipés d'une fonction aldéhyde en ligation chimique pour obtenir des peptides plus grands. La ligation chimique se fait par formation d'un oxime entre un peptide aldéhyde et un peptide terminé par un groupe aminoxy (Schéma 13). Le peptide composé de trois segments a été obtenu après deux étapes de

²⁸ L. Crespo, G. Sanclimens, M. Pons, E. Giralt, M. Royo, et F. Albericio, *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 1663–1681

²⁹ Dawson, P. E.; Muir, T. W.; Clark-Lewis, M.; Kent, S. B. H. *Science*, **1994**, *266*, 776.

³⁰ Severinov, K.; Muir, T. W., *J. Biol. Chem.*, **1998**, *273*, 16205

³¹ Tam, J. P.; Miao, Z., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 9013

³² Schnoizer, M.; Kent S. B. H., *Science*, **1992**, *256*, 221.

³³ Defoort, J.-P.; Nardelli, B.; Huang, W.; Tam, J. P., *Int. J. Peptide Protein Res.*, **1992**, *40*, 214.

³⁴ Spetzler, J. C.; Tam, J. P., *Int. J. Peptide Protein Res.*, **1995**, *45*, 78.

³⁵ a) Canne, L. E.; Ferré-D'Amaré, A. R.; Burley, S. K.; Kent, S. B. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 2998. b) A. Richard and L. Bourel-Bonnet, *Chem.-Eur. J.*, **2005**, *11*, 7315–7321

³⁶ a) Melnyk, O.; Bossus, M.; David, D.; Rommens, C.; Gras-Masse, H., *J. Peptide Res.*, **1998**, *52*, 180 b) P. Dubs, L. Bourel-Bonnet, G. Subra, A. Blanpain, O. Melnyk, A. Pinel, H. Gras-Masse, et J. Martinez, *J. Comb. Chem.*, **2007**, *9*, 973–981

³⁷ D. Lelièvre, C. Buré, F. Laot, et A. Delmas, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 235-238

ligation chimique. La fonction d'aldéhyde a été formée soit par déprotection d'un acétal (pour la ligation I) soit par oxydation d'un résidu de sérine (pour la ligation II).

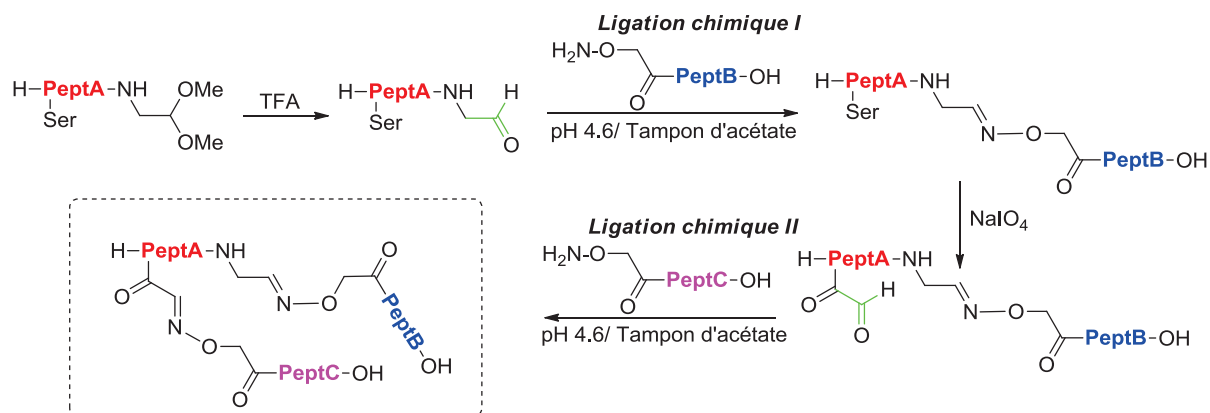


Schéma 13

Pour conclure, les peptides aldéhydiques ont un fort potentiel dans le domaine des inhibiteurs de protéines car la fonction aldéhyde leur confère une activité biologique intéressante (inhibiteurs de protéases) ainsi que comme précurseurs pour les méthodes de ligation chimique.

2. Méthodes de préparation des aldéhydés peptidiques

Vu l'intérêt des aldéhydés peptidiques, plusieurs études ont été consacrées à la synthèse de ces composés³⁸. Les méthodes de synthèse des aldéhydés peptidiques sont classées en deux catégories principales (Schéma 14). La première stratégie consiste en la synthèse préalable du peptide, suivie de l'introduction finale de la fonction aldéhydique pour obtenir le peptide aldéhyde. La deuxième stratégie utilise des α -aminoaldéhydés protégés comme produit de départ. Le groupement aldéhyde est présent dès le début de la synthèse sous une forme protégée. Après l'élongation du peptide par des méthodes classiques, la fonction aldéhydique masquée est déprotégée pour donner le peptide aldéhyde.

³⁸ A. Moulin, J. Martinez, J. Fehrentz, *J. Pept. Sci.*, **2007**, *13*, 1-15

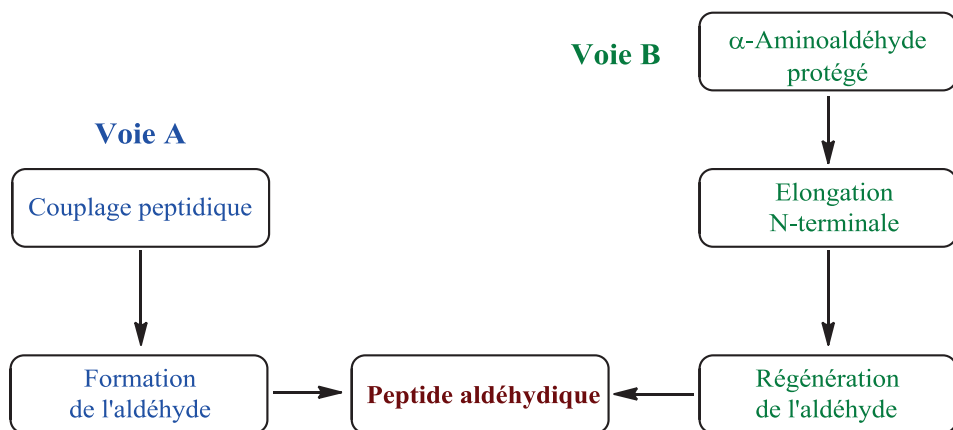


Schéma 14

2.1. Voie A

Une grande partie des synthèses de peptides aldéhydiques décrites dans la littérature fait intervenir l'interconversion du groupement fonctionnel C-terminal. Ainsi, les aldéhydes peuvent être préparés par oxydation des alcools peptidiques ou réduction des peptides C-fonctionnalisés par un ester, un thioester ou une amide de Weinreb.

Oxydation des alcools peptidiques.

L'oxydation des alcools peptidiques pour obtenir des aldéhydes peptidiques est un procédé bien connu. Ainsi, par exemple³⁹, le matériau de départ peut être un peptide ester, qui est réduit en alcool par le borohydrure de sodium. *Via* la méthode de Pfitzner-Moffatt, le DMSO et le dicyclohexylcarbodiimide sont utilisés comme système oxydant pour obtenir l'aldéhyde peptidique. Le trioxyde de soufre peut également être utilisé (réaction de Parikh-Doering). L'oxyde de sulfonium intermédiaire est déprotoné dans des conditions basiques et génère l'aldéhyde et le diméthylsulfure (Schéma 15).

³⁹ a) Hamada Y., Shioiri T. *Chem. Pharm. Bull.*, **1982**, *30*, 1921–1924 b) A. D. Abell, M. A. Jones, A. T. Neffe, S. G. Aitken, T. P. Cain, R. J. Payne, S. B. McNabb, J. M. Coxon, B. G. Stuart, D. Pearson, H. Y.-Y. Lee and J. D. Morton, *J. Med. Chem.*, **2007**, *50*, 2916–2920 c) M. A. Jones, J. D. Morton, J. M. Coxon, S. B. McNabb, H. Y.-Y. Lee, S. G. Aitken, J. M. Mehrtens, L. J. G. Robertson, A. T. Neffe, S. Miyamoto, R. Bickerstaffe, K. Gately, J. M. Wood and A. D. Abell, *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, *16*, 6911–6923;

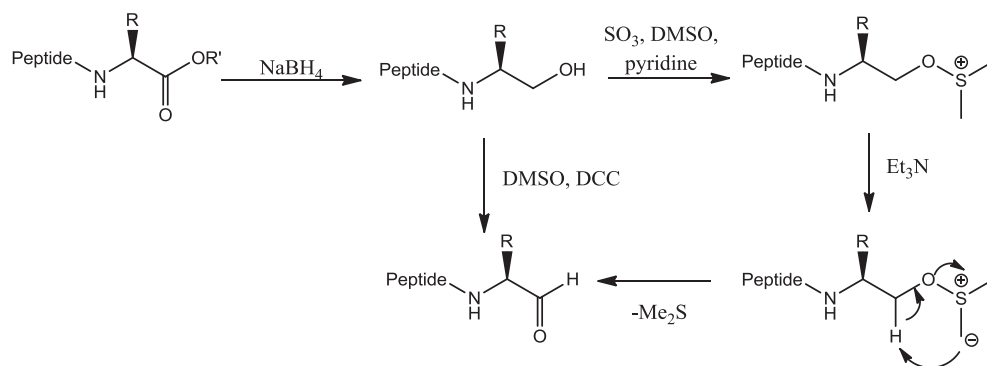


Schéma 15

Réduction des amides de Weinreb

Parmi toutes les préparations décrites à partir d'aldéhydes peptidiques *N*-protégés, la réduction des amides de Weinreb est l'une des méthodes les plus largement utilisées (Schéma 16). Elle a été appliquée avec succès à la synthèse des aldéhydes peptidiques *N*-protégés⁴⁰ avec un benzyloxycarbonate (*Z*), un *tert*-butyloxycarbonate (Boc) et un α -fluorénylméthoxycarbonyl (Fmoc)⁴¹. Les amides de Weinreb sont réduits par LiAlH₄ à 0°C dans le THF anhydre, pour former un complexe, qui est ensuite hydrolysé pour générer le peptide aldéhyde.

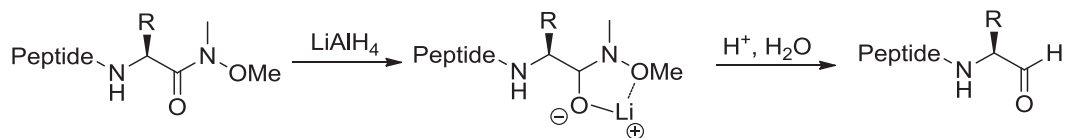


Schéma 16

Cette stratégie a été appliquée pour la synthèse sur support solide par l'équipe de Labaudiniere⁴² (Schéma 17). En première étape, la résine (Wang résine) est modifiée par amination réductrice avec la méthoxyamine et acylée avec l'acide aminé. Après l'élongation de la chaîne peptidique, l'aldéhyde a été libéré par coupure avec LiAlH₄. Cette étude a montré un faible taux d'épimérisation, mais la méthode reste toujours incompatible avec les fonctions potentiellement sensibles à la réduction (e.g. fonction acide pour l'acide aminé aspartique).

⁴⁰ Fehrentz J-A, Heitz A, Castro B. *Int. J. Pept. Protein Res.*, **1985**, 26, 236–241.

⁴¹ Guichard G, Briand JP, Friede M. *Pept. Res.*, **1993**, 6, 121–124.

⁴² Salvino J.M., Mervic M., Mason H.J., Kiesow T., Teager D., Airey J., Labaudiniere R., *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 1823–1830

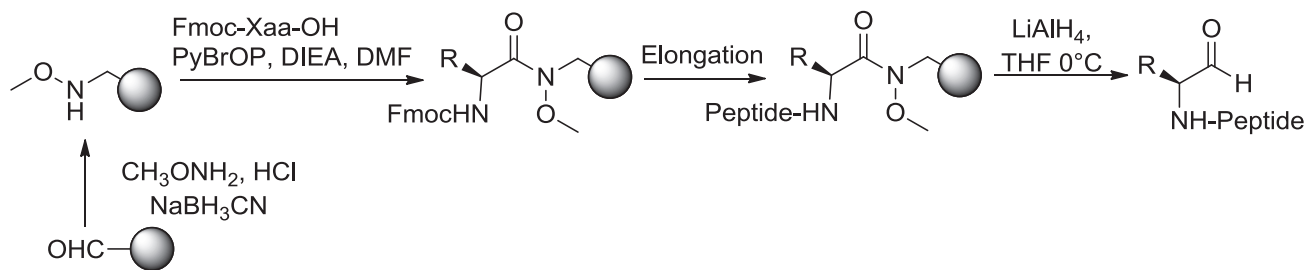


Schéma 17

Réduction des amides de morpholine.

Une alternative intéressante aux amides de Weinreb est l'utilisation d'amides de morpholine⁴³, qui peuvent être réduits par LiAlH_4 . Ils forment également un complexe stable, qui évite la deuxième réduction, et génère l'aldéhyde par hydrolyse (Schéma 18).

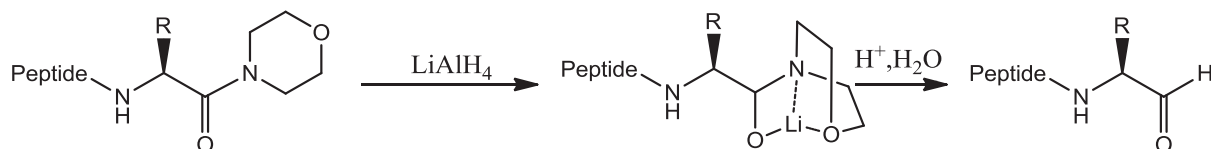


Schéma 18

En plus, d'autres méthodes de réduction peuvent être citées. Zlatoidsky P. *et coll.*⁴⁴ décrit la préparation de peptides aldéhydes *N*-protégés par réduction de l'ester de phényle avec l'hydrure de tri(*tert*-butoxy)lithium aluminium. Cette méthode est particulièrement recommandée pour les composés contenant des groupes fonctionnels potentiellement sensibles à un réducteur puissant. Aussi l'utilisation d'un peptidyl *N*-méthylthiazolidine comme précurseur d'aldéhyde peptidique a été décrit par Galeotti N. *et coll.*⁴⁵ (Schéma 19). Le composé de départ est constitué d'un peptide avec un ester méthylique de sérine supplémentaire *C*-terminal, protégé sur la chaîne latérale par un groupe TBDMS. Le traitement de ce dipeptide avec le réactif de Lawesson donne la thioamide correspondante. L'alcool de la chaîne latérale de la sérine est déprotégé et un dihydrothiazole est formée par réaction intramoléculaire de Mitsunobu. Après *N*-méthylation, réduction, et élongation peptidique, la thiazolidine est hydrolysée à l'aide de $\text{CuO} \cdot \text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ en l'aldéhyde.

⁴³ Douat C, Heitz A, Martinez J, Fehrentz J-A., *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 37–40.

⁴⁴ Zlatoidsky P., *Helv. Chim. Acta*, **1994**, 77, 150–154.

⁴⁵ Galeotti N, Giraud M, Jouin P., *Lett. Pept. Sci.*, **1997**, 4, 437–440.

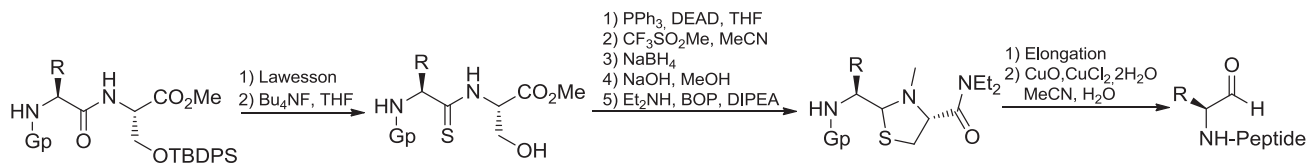


Schéma 19

Cette stratégie a été adoptée pour la synthèse sur support solide⁴⁵ (Schéma 20). Dans les deux cas l'inconvénient important de cette méthode est la présence de traces de sel de cuivre difficiles à enlever dans le produit final. Le nombre d'étapes est aussi un autre inconvénient, car le rendement global est assez faible.

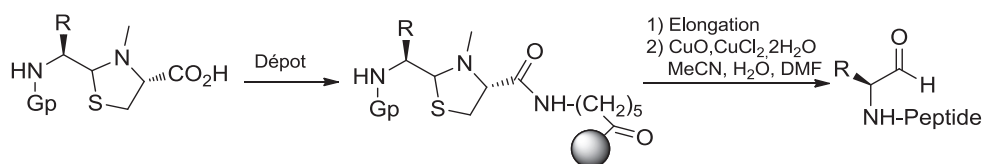


Schéma 20

Il faut remarquer que malgré une grande efficacité de toutes ces méthodes de formation de l'aldéhyde, il reste toujours un inconvénient majeur : l'épimérisation partielle du produit final en position α de l'aldéhyde qui est rapportée dans la plupart des cas.

2.2.Voie B.

Cette voie est basée sur la protection préliminaire du groupement aldéhydique, suivie par la synthèse peptidique par élongation de la partie N-terminale et la libération finale de l'aldéhyde. Pour la protection de l'aldéhyde il existe de nombreuses méthodes y compris celles qui utilisent la synthèse sur support solide. Cette technique est très couramment utilisée dans le domaine de la synthèse peptidique pour faciliter les étapes de purification des peptides intermédiaires.

Par exemple, la protection peut être faite par formation d'une semicarbazone, fonction stable⁴⁶ (Schéma 21). La protection est facile à enlever par traitement avec le formaldéhyde en milieu acide. Le taux d'épimérisation de cette étape est assez faible (autour de 2%).

⁴⁶ Basak A., Jean F., Seidah N.G., Lazure C., *Int. J. Pept. Protein Res.*, **1994**, 44, 253–261.

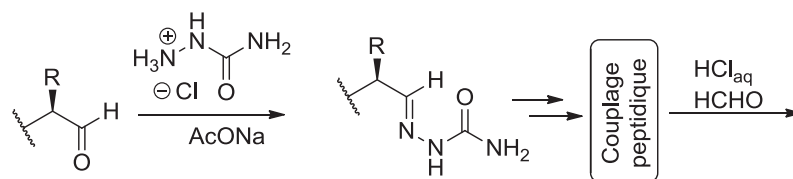


Schéma 21

Ce type de protection peut également être réalisé sur support solide⁴⁷. La méthode a été développée par l'équipe de T.R. Webb en 1992, qui a réalisé la synthèse de linker de type semicarbazone avec une fonction acide carboxylique (Schéma 22).

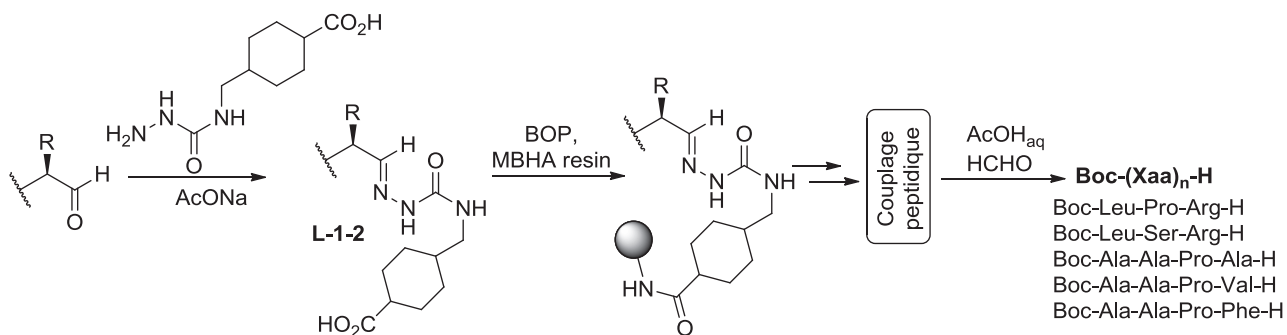


Schéma 22

La protection par formation d'une isoxazolidine a été rapporté par Gros *et al.*⁴⁸ (Schéma 23) à l'aide d'un β-aminoalcool supporté. L'α-aminoaldéhyde N-Fmoc est ancré sous la forme d'imine, qui subit une cyclisation avec le groupement OH pour donner l'isoxazolidine, forme protégée cyclique de l'aldéhyde. Après N-élongation classique, le peptide est libéré par hydrolyse en milieu acide. Il faut noter que l'épimérisation dans cette stratégie est assez importante dans l'étape de formation de l'oxazolidine : 50% à 60°C et 20% à 20°C. Récemment S. Al-Gharabli *et al.* ont confirmé ces résultats en reprenant cette stratégie⁴⁹.

⁴⁷ Murphy A.M., Dagnino R Jr., Vallar P.L., Trippe A.J., Sherman S.L., Lumpkin R.H., Tamura S.Y., Webb T.R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 3156–3157

⁴⁸ Gros C., Boulegue C., Galeotti N., Niel G., Jouin P. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 2673–2680.

⁴⁹ S. Al-Gharabli, S. Shah, S. Weik, M. Schmidt, J. Mesters, D. Kuhn, G. Klebe, R. Hilgenfeld et J. Rademann, *Chem. Bio. Chem.*, **2006**, *7*, 1048-1055

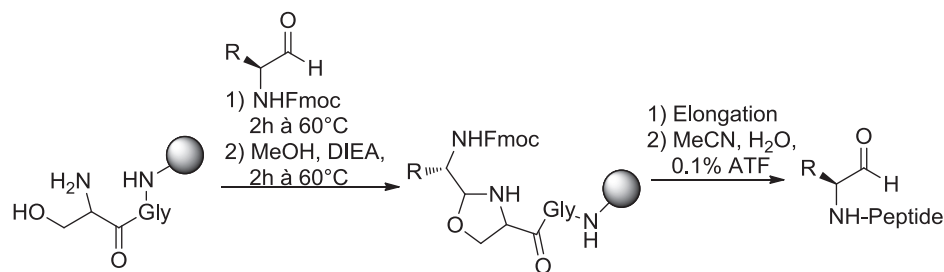


Schéma 23

Une protection de type thiazolidine utilisant l'ancrage d'un *N*-trityl α -aminoaldéhyde sur un β -aminothiols supporté a été également décrite par Gros *et al.*⁴⁸. Le peptide aldéhyde Tyr-Val-Ala-Asp-H (inhibiteur de caspase) a été préparé par cette méthode avec succès.

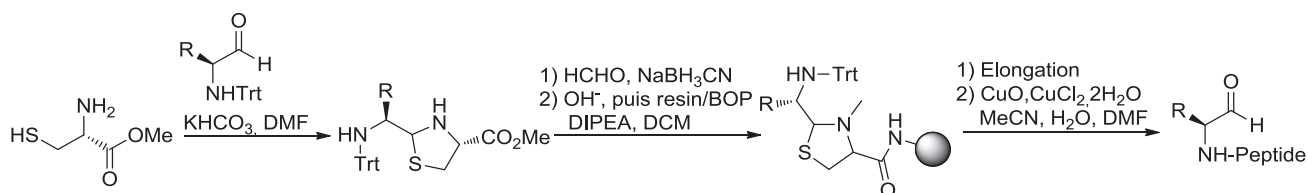


Schéma 24

La méthode qui utilise une simple protection d'aldéhyde par un diméthyl-acétal fixé au support solide a été rapportée par Jensen *et coll.*⁵⁰ (Schéma 25) La fixation d'un α -aminoacétal sur la résine aldéhydique a été faite par amination réductrice, suivi par la *N*-élongation peptidique sur l'amine secondaire. La libération de l'aldéhyde et le déverrouillage du support solide se fait en une seule étape en milieu acide.

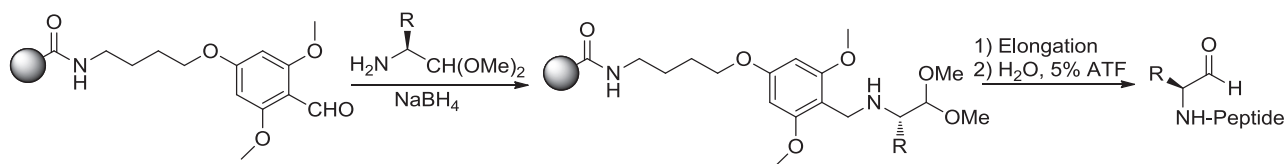


Schéma 25

⁵⁰ Jensen K.J., Alsina J., Songster M.F., Vagner J., Albericio F., Barany G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 5441–5452

D'autres groupes protecteurs⁵¹ pour la fonction aldéhyde ont été également utilisés en solution ou sur support solide (e.g. protection par double liaison par réaction de Wittig avec un ylure supporté, déprotégé par ozonolyse⁵²).

2.3. Limitations. Intérêt d'une homologation C-terminale

Épimérisation. Un des principaux inconvénients des α -aldéhydes aminés et peptides aldéhydiques est leur sensibilité à la racémisation/épimérisation au cours de leur formation, de leur manipulation ou pendant leur purification (Schéma 26). Par équilibre céto-énolique, la position α de l'aldéhyde est apte à épimériser dans des conditions basiques ou acides. Même au cours de leur purification sur silice neutralisée, un certain taux d'épimérisation est observé.⁵³ Le mécanisme général de ce processus peut être représenté comme suit. Dans ce contexte, les unités β^3 -amino aldéhydes présentent comme avantage de ne pas s'épimériser par équilibre céto-énolique. Dans leur cas, le centre chiral est suffisamment éloigné de la fonction aldéhyde et n'est pas soumis à l'épimérisation.

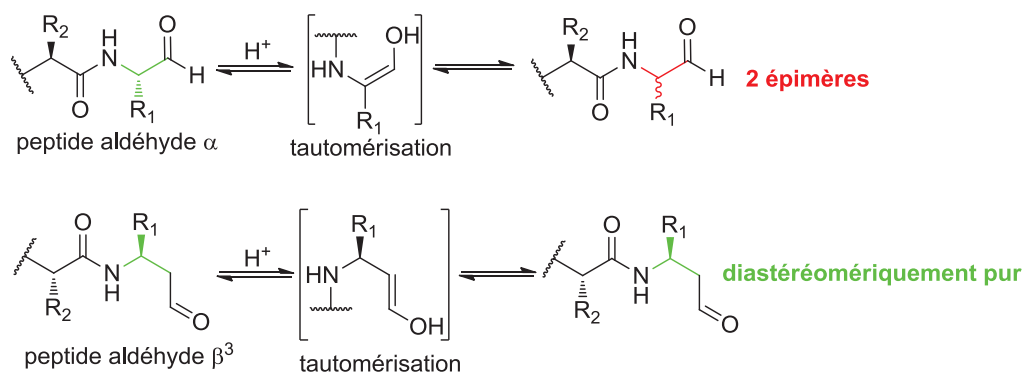


Schéma 26

Des études systématiques sur l'épimérisation des séquences à 2-4 aminoacides avec la fonction aldéhydique C-terminale ont été réalisées⁵⁴. Selon les conditions standardisées plusieurs méthodes de purification ont été testées, mais le substrat subit dans tous les cas une épimérisation, y compris dans les conditions « basiques » (Al_2O_3 ou silice pré-traitée par 0.1% de pyridine). Après deux heures en présence du gel chromatographique en solution, des mélanges de deux diastéréoisomères se forment dans un rapport de 25/75 à 50/50. De manière surprenante, le peptide

⁵¹ P.G.M. Wuts, T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, pub. 1.11.2006 by Wiley-Interscience

⁵² Hird N.W., Irie K., Nagai K., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 7111–7114.

⁵³ J.-A. Fehrentz, M. Paris, A. Heitz, L. Rocheblave, J. Velek, F. Winternitz, J. Martinez, *J. Org.Chem.*, **1997**, 38, 6792-6796

⁵⁴ C. Ganneau, A. Moulin, L. Demange, J. Martinez et J.-A. Fehrentz, *J. Pept. Sci.*, **2006**, 12, 497–501

aldéhydique subit une épimérisation même dans la solution de CDCl_3 à température ambiante. Ces résultats montrent que l'instabilité stéréochimique de ce type de composé est un réel obstacle.

3. Méthodes de préparation des β^3 -peptides aldéhydiques

Les méthodes de synthèse des aldéhydes peptidiques β par analogie avec les peptides aldéhydiques α sont classées en deux catégories principales (Schéma 27). La première stratégie consiste en la synthèse préalable du peptide contenant un motif *C*-terminal de type β -aminoacide ou dérivé, suivie par la formation finale de la fonction aldéhydique (voie A). Cette voie peut être divisée en deux selon que l'étape d'homologation vers le β^3 -peptide *C*-terminal a lieu avant l'élongation (voie A-1) ou après l'élongation (voie A-2). La deuxième stratégie (voie B) utilise la formation de β -aminoaldéhyde sous une forme *C*-protégée, la *N*-élongation du peptide et la libération de la fonction aldéhydique pour donner le β^3 -peptide aldéhydique.

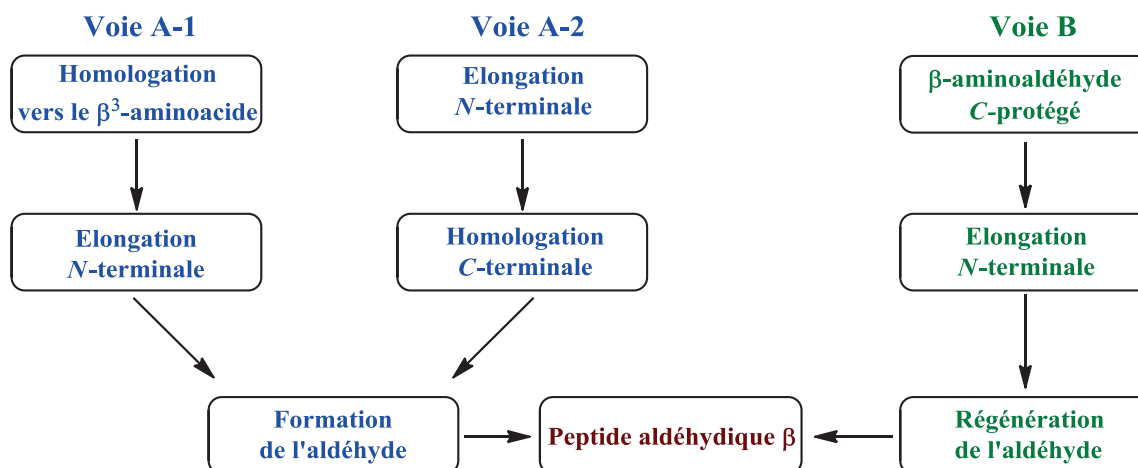


Schéma 27

3.1. Voie A-1

La préparation par des méthodes oxydatives ou réductrices a déjà été développée dans la partie des peptides aldéhydiques α . Dans cette partie, l'intérêt va être concentré sur la préparation de motif β -aminoacide α mono- et disubstitué sous une forme couplable sur l'azote. Notamment, pour la préparation des β^3 -aminoacides, il existe un grand nombre de méthodes, car leur fabrication est importante dans la synthèse de produits naturels et synthétiques. Ces composés ont un fort potentiel en activité biologique. Parmi les méthodes de synthèse les plus couramment utilisées, nous

retrouvons l'homologation de Arndt-Eistert⁵⁵, l'homologation par la séquence « réduction-substitution par CN⁻-hydrolyse »⁵⁶, les modifications à partir de l'acide aspartique⁵⁷ ou à partir de l'asparagine⁵⁸, le réarrangement de Curtius⁵⁹, la réduction des esters ou nitriles α,β -insaturés⁶⁰, l'amination réductrice⁶¹ et de nombreux exemples de l'addition de type Mannich⁶² et l'addition conjuguée de type Michael⁶³.

Pour les aminoacides β^3,β^3 -disubstitués, il y a beaucoup moins d'exemples. Néanmoins, ce type de substrat peut être obtenu par la réaction de Mannich avec des imines disubstituées⁶⁴. En outre, Fuller *et coll.*⁶⁵ ont développé une approche intéressante employant des isoxazolines chirales comme intermédiaires-clé pour la préparation d'une large gamme de β -aminoacides, y compris les β -aminoacides cycliques particulièrement difficiles à synthétiser ainsi que les β -aminoacides très substitués.⁶⁶ Les isoxazolines sont facilement accessibles sous forme d'un stéréoisomère pur par une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre un oxyde de nitrile et un alcool allylique chiral utilisant les conditions décrites à l'origine par Kanemasa *et coll.*⁶⁷ Ensuite, l'addition nucléophile sur la liaison C=N de l'isoxazoline dirigée par le substituant en position 5 est effectuée. L'addition d'hydrure à ce stade va fournir des intermédiaires clés pour la synthèse de β^3 et $\beta^{3,2}$ -aminoacides, alors que l'addition inter-ou intramoléculaire sur la position 3 va créer les précurseurs des β^3,β^3 -aminoacides acycliques ou cycliques. La conversion vers le β -aminoacide est réalisée par clivage

⁵⁵ *Named Organic Reactions*. Laue, T., Plagens, A., Eds.; Wiley: Chichester, **2000**.

⁵⁶ Caputo R., Cassano E., Longobardo L., *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 12337–12350.

⁵⁷ Jefford C. W., McNulty J., Lu Z.-H., Wang J. B., *Helv. Chim. Acta*, **1996**, *79*, 1203–1216.

⁵⁸ Juaristi, E.; Quintana, D.; Balderas, M.; Garcia-Pérez, E. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, *7*, 2233–2246. Pour la préparation des β -aminoacides disubstitués : a) E. Juaristi, H. López-Ruiz, D. Madrigal, Y. Ramírez-Quirós, et J. Escalante, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4706–4710 b) E. Juaristi, M. Balderas, H. López-Ruiz, V. M. Jiménez-Pérez, M. Kaiser-Carril, Y. Ramírez-Quirós, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3493–3505.

⁵⁹ Sibi M. P., Deshpande P. K., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 1461–1466.

⁶⁰ Zhu, G.; Chen, Z.; Zhang, X. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 6907–6910.

⁶¹ Cohen, J. H.; Abdel-Magid, A. F.; Almond, Jr. H. R.; Maryanoff, C. A. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 1977–1981.

⁶² a) F. A. Davis, J. M. Szewczyk, et R. E. Reddy., *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 2222–2225. b) F. A. Davis, G. V. Reddy, C.-H. Liang., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 5139–5142 c) Sivakumar A. V., Babu G. S., Bhat S. V., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, *12*, 1095–1099 d) Ma Z., Zhao Y., Jiang N., Jin X., Wang J. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 3209–3212 e) Roos G. H. P., Balasubramaniam S., *Synth. Commun.*, **1999**, *29*, 755–762 f) Bravo P., Fustero S., Guidetti M., Alessandro V., Zanda M., *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8731–8735.

⁶³ a) Davies S.G., McCarthy T.D., *Synlett*, **1993**, 226–228 b) Matsuyama, H.; Itoh, N.; Yoshida, M.; Kamigata, N.; Sasaki, S.; Iyoda, M. *Chem. Lett.*, **1997**, 375–376 c) Sibi, M. P.; Shay, J. J.; Liu, M.; Jasperse, C. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 6615–6616

⁶⁴ a) Tang T. P., Ellman J. A., *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 7819–7832 b) S. Fustero, C. Pozo, S. Catalan, J. Aleman, A. Parra, V. Marcos, J.L.G. Ruano, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 641–644 c) G.T. Notte, J.L. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 6676–6677

⁶⁵ A.A. Fuller, B. Chen, A.R. Minter, A.K. Mapp, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 5376–5383

⁶⁶ a) Minter, A. R.; Fuller, A. A.; Mapp, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6846–6847; b) Fuller, A. A.; Chen, B.; Minter, A. R.; Mapp, A. K. *Synlett*, **2004**, 1409–1413.

⁶⁷ Kanemasa, S.; Nishiuchi, M.; Kamimura, A.; Hori, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 2324–2339.

réducteur de la liaison N-O suivie par la protection de l'amine résultante et la coupure oxydative du diol intermédiaire en acide (Schéma 28).

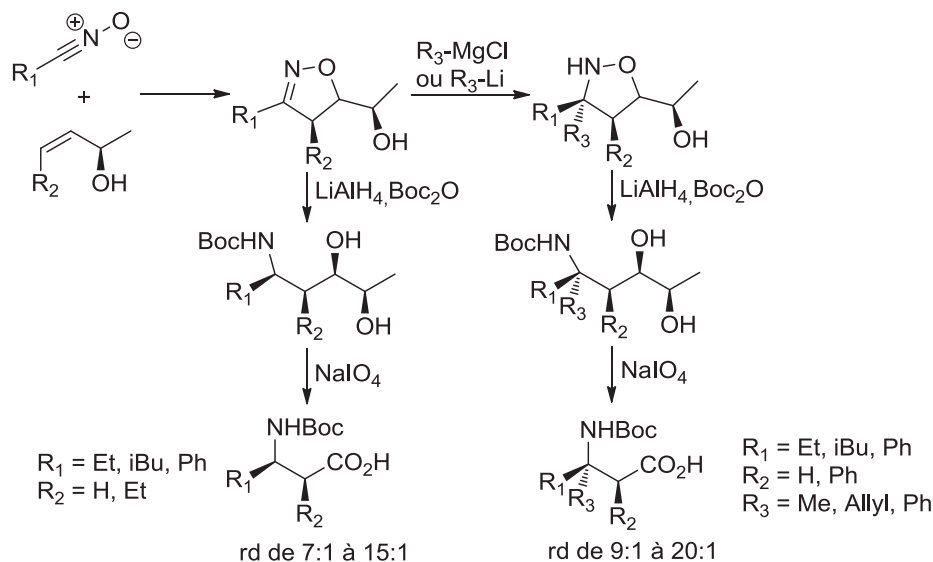


Schéma 28

3.2. Voie A-2

Pour la voie A-2 qui concerne l'homologation après l'élongation de la chaîne peptidique les exemples sont beaucoup moins développés.

La préparation des peptides β^2 -oxo substitués a été rapportée par J. F. Lynas *et al.*⁶⁸ Après introduction d'un ou de deux motifs aminoacide sur une leucine attachée sur le support solide, le peptide a été libéré. Ensuite, l'homologation a été réalisée en deux étapes en passant par un dérivé diazo.

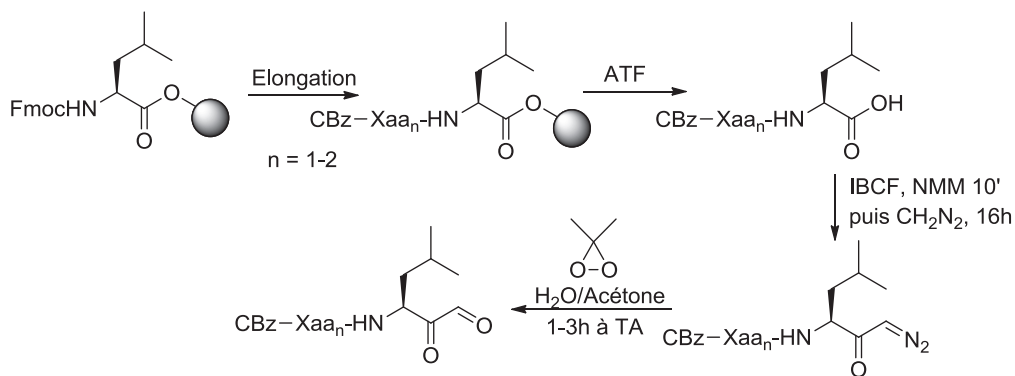


Schéma 29

⁶⁸ J.F. Lynas, P. Harriott, A. Healy, M.A. McKerverey, et B. Walker, *Bio. Med. Chem. Lett.*, **1998**, 8, 373-378

Saaverda *et coll.*⁶⁹ ont rapporté une voie efficace et douce pour la conversion des α -aminoacides en β -amidoaldéhydes et l'ont appliqué pour la modification sélective de l'extrémité C-terminale sur de petits peptides avec de bons rendements globaux. Avec cette procédure, un α -peptide peut être transformé en une bibliothèque de peptides aldéhydiques $\beta^2\beta^2,\beta^3$ -substitués (Schéma 30). Les dipeptides ont été traités avec le diacétoxyiodobenzène (DIB) et l'iode sous irradiation de la lumière visible, pour induire la décarboxylation. Le *N,O*-acétal généré n'a pas été isolé, mais traité avec un acide de Lewis et un nucléophile. Lorsque le 1-(triméthylsilyloxy)-2-méthyl-1-propène est utilisé comme nucléophile l' α,α -diméthyl- β -aminoaldéhyde est formé, tandis que l'utilisation du 1-(triméthylsilyloxy)-1-éthène ou de l'éther vinylique d'éthyle comme nucléophiles fourni le β -aminoaldéhyde « nu ». Malheureusement, le centre β^3 perd sa propre stéréogénie au cours de la réaction. Le meilleur rapport de diastéréoisomères obtenu est de l'ordre de 30/70.

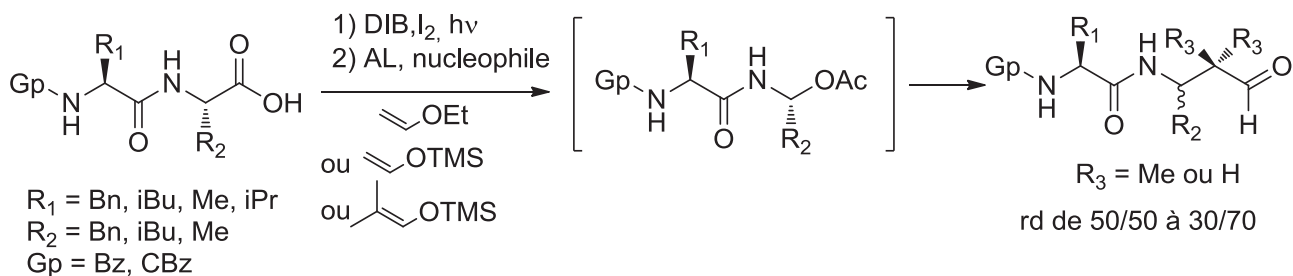


Schéma 30

3.3. Voie B

Cette voie serait basée sur la formation préliminaire du β -aminoaldéhyde sous une forme C-protégée et *N*-acylable, suivie par une élongation *N*-terminale et la libération finale de l'aldéhyde. A notre connaissance, aucune méthode de la littérature ne rapporte ce type de préparation de peptides aldéhydiques β^3 par cette voie. Par contre, les β^3 -aminoaldéhydes *N*-protégés peuvent être utiles comme matière de départ pour la séquence « protection-libération de la fonction azotée-*N*-élongation-libération de la fonction aldéhydique ». C'est pourquoi cette recherche bibliographique va être consacrée à leur synthèse.

⁶⁹ C.J. Saaverda, A. Boto, et R. Hernandez, *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, 4448-4461

En outre, les β -aminoaldéhydes chiraux sont utilisés dans plusieurs stratégies de synthèse de produits naturels et d'analogues. Les aminoaldéhydes libres étant instables et sujets aux réactions de condensation, leur utilisation nécessite une *N*- ou une *C*-protection préalable⁷⁰.

Les principales réactions faisant intervenir des β -aminoaldéhydes *N*-protégés et leur application dans la préparation des produits d'intérêt biologique sont indiquées dans le Schéma 31.

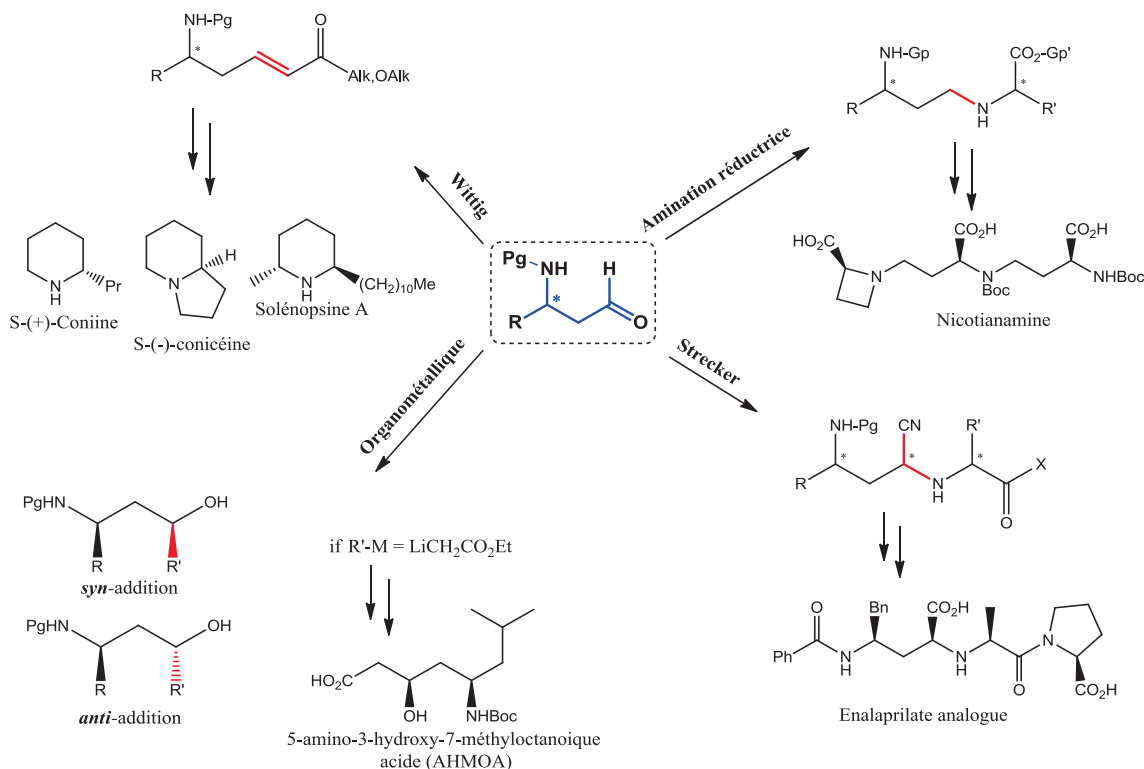


Schéma 31

L'objectif de nombreuses équipes est la synthèse d'alcaloïdes pipéridiniques mono ou 2,6-disubstitués. Ces pipéridines sont très répandues dans la nature et présentent de nombreuses activités biologiques.⁷¹ La plupart de stratégies sont basées sur la réaction de Wittig, pour former une double liaison, suivie d'une réduction (avec création une liaison carbone-carbone saturée) et d'une cyclisation en milieu acide. On peut mentionner ici la synthèse de la *S*-(-)-conicéine, *S*-(+)-coniine réalisé par McKervery⁷² ou de la solénopsine A par Jefford *et coll.*⁷³ Également, les aldéhydes sont très utilisés dans les réactions d'amination réductrice. Cette réaction permet de créer une liaison carbone-azote saturée. Shiori, Hamada *et coll.*⁷⁴ réalisent une amination réductrice

⁷⁰ J.L. Toujas, E. Jost, M. Vaultier, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1997**, 134, 713-717

⁷¹ F.A. Davis et J.M. Szweczyk, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 5951-5954

⁷² S.B. Davies et M.A. McKervery, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 1229-1232

⁷³ C.W. Jefford et J.B. Wang, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 1111-1114

⁷⁴ F. Matsuura, Y. Hamada et T. Shiori, *Tetrahedron*, **1994**, 50, 9457-9470

comme étape clé pour la synthèse de la nicotianamine. L'addition d'un organométallique sur un β -aminoaldéhyde donne directement accès à des 1,3-aminoalcools 1,3-disubstitués⁷⁵. L'enchaînement γ -aminoalcool est présent dans des composés biologiquement importants comme les antibiotiques nucléosidiques (spérabilines A-D, négamicine), ou les alcaloïdes. En appliquant cette stratégie, Johnson et coll.⁷⁶ ont préparé le motif de l'acide 5-amino-3-hydroxy-7-méthyl-octanoïque (AHMOA), qui a ensuite été incorporé dans la séquence peptidique angiotensinogène pour pouvoir inhiber la rénine, peptide impliqué dans la régulation de la pression sanguine. Par condensation de Strecker, l'équipe de Greenlee et coll.⁷⁷ a développé la synthèse de tripeptides analogues de l'énalapril et de l'énalaprilate (inhibiteurs de l'enzyme de métallopeptidase de conversion de l'angiotensine). Sans atteindre l'activité de l'énalaprilate, l'analogue issu du β -aminoaldéhyde est plus actif que celui issu de l' α -aminoaldéhyde.

3.4. Synthèse de β^3 -aminoaldéhydes N-protégés

β^3 -monosubstitués

Pour la préparation de ces aldéhydes, les méthodes sont assez proches de celles utilisées pour la synthèse des acides β^3 . Par exemple, la dernière étape d'homologation par la séquence « réduction-substitution par CN⁻-hydrolyse » peut être remplacée par la réduction pour fournir l'aldéhyde au lieu de l'acide⁷⁸. Suivant le même principe que pour les dipeptides, Saavedra et coll. ont synthétisé des aminoaldéhydes $\beta^3, \beta^2, \beta^2$ -trisubstitués⁶⁹ (Schéma 30). Cependant, l'addition de type Mannich reste la méthode la plus développée pour la formation des β -aminoaldéhydes. Notamment, les deux équipes de B. List⁷⁹ et A. Cordova⁸⁰ ont largement exploré cette approche par l'utilisation d'organocatalyseurs de type proline (Schéma 32). Une large gamme de substituants R₁, R₂ (groupement protecteur) et R₃ a été appliquée dans la synthèse, et les conditions de la réaction (solvant, température, catalyseur) ont été optimisées. Les β^3 - ou β^3, β^2 -aminoaldéhydes ont été obtenus avec des rendements élevés et des énantio-/diastéréo- sélectivités excellentes⁸¹. De plus, la

⁷⁵ J.L. Toujas, L. Toupet, et M. Vaultier, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 2665-2672

⁷⁶ R.L. Johnson et K. Verschoor, *J. Med. Chem.*, **1983**, 26, 1457-1462

⁷⁷ W. J. Greenlee, P. L. Allibone, D. S. Perlow, A. A. Patchett, E. H. U.C. Vassil., *J. Med. Chem.*, **1985**, 28, 434-442

⁷⁸ A. Roy, L.Reddy, N. Dwivedi, J. Naram, R. Swapna, G. Malakondaiah, M. Ravikumar, D. Bhalerao, T. Pratap, P. Reddy, A. Bhattacharya, R. Bandichhor, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 6968-6970

⁷⁹ a) J. W. Yang, C. Chandler, M. Stadler, D. Kampen et B. List, *Nature*, **2008**, 452, 453-455 b) C. Chandler, P. Galzerano, A. Michrowska, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, 48, 1978-1980

⁸⁰ Armando Cordova, *Chem. Eur. J.*, **2004**, 10, 1987-1997

⁸¹ a) I. Ibrahim et A. Cordova, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 2839-2843 b) J. Vesely, R. Rios, I. Ibrahim et A. Cordova, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 421-425

formation d'imines *in situ* à partir des sulfones correspondantes en présence d'une base a été mentionnée⁸².

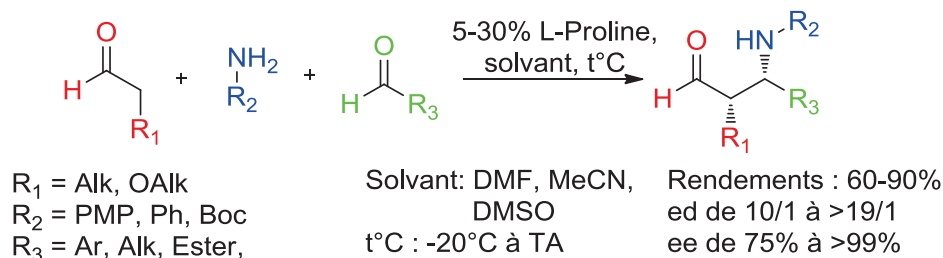


Schéma 32

L'addition nucléophile conjuguée d'une amine sur les dérivés d'acides α,β -insaturés est aussi l'une des méthodes utilisées. Dans cette approche, les amides lithiées, dérivées d'amines chirales facilement disponibles, ont été utilisées par Davies *et coll.*⁸³. Le lithium *N*-benzyl-phényléthylamide s'additionne stéréosélectivement sur le dérivé amide de Weinreb α,β -insaturé, qui, après réduction donne un β^3 -aminoaldéhyde. La sélectivité de la réaction s'explique par l'état de transition proposé (Schéma 33).

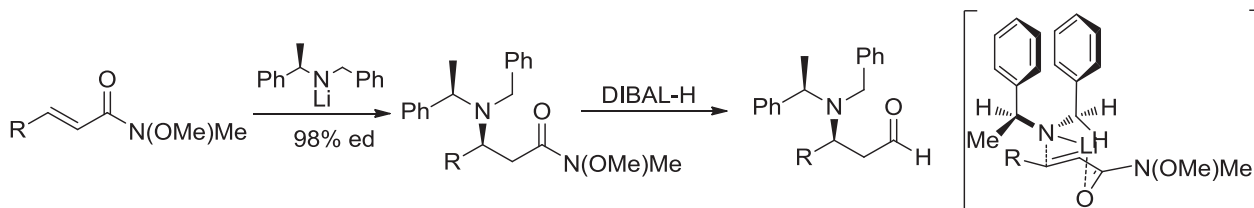


Schéma 33

La méthode de préparation des β -aminoaldéhydes à partir d'oxazolines chirales a été proposée par G.W. Coates *et coll.*⁸⁴ Les oxazolines 4-substituées, facilement préparées à partir des aminoacides naturels, ont été engagées dans la réaction en présence de monoxyde de carbone et d'hydrogène catalysée par $\text{Co}_2(\text{CO})_8$. Les aldéhydes β^3 -alkylés ont été obtenus avec de bons rendements et de bons excès énantiomériques, tandis que dans le cas des aldéhydes β^3 -arylés l'ee est considérablement diminué (Schéma 34).

⁸² L. Deiana, G. Zhao, P. Dziejdzic, R. Rios, J. Vesely, J. Ekstrom, A. Cordova, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, 51, 234–237

⁸³ Davies S.G., McCarthy T.D., *Synlett*, **1993**, 226-228

⁸⁴ D.S. Laitar, J.W. Kramer, B.T. Whiting, E.B. Lobkovsky et G.W. Coates, *Chem. Commun.*, **2009**, 5704-5706

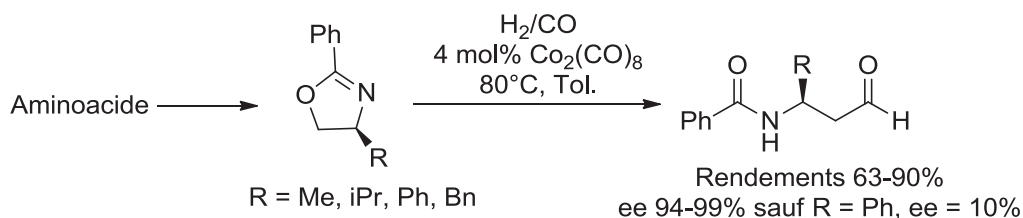


Schéma 34

β^3, β^3 disubstitués

Il existe très peu de méthodes permettant l'accès aux β^3, β^3 aminoaldéhydes dans la littérature. Fuchi *et coll.*⁸⁵ ont rapporté la synthèse racémique de ce type de composés par la double alkylation de la benzaldimine de l'ester méthylique de glycine. Premièrement, il y a alkylation par un bromure de benzyle substitué en présence de LDA. Le traitement avec KHMDS et un bromure d'allyle peut fournir les dérivés de type allylphénylalanine avec des rendements de 85% à 97%. Après hydrolyse de l'imine et protection de l'amine résultante par un groupement Boc, l'ozonolyse de l'oléfine suivie d'un traitement réducteur donne les β^3, β^3 -aminoaldéhydes disubstitués racémiques (Schéma 35).

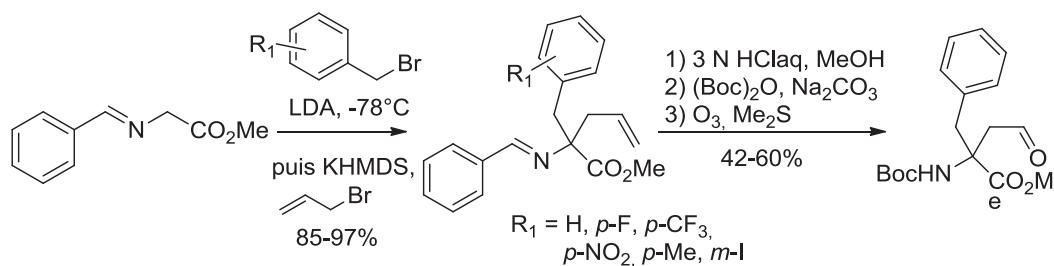


Schéma 35

⁸⁵ N. Fuchi, T. Doi, T. Harada, J. Urban, B. Cao, M. Kahn, T. Takahashi, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 1305–1308

L'équipe de Soderquist a proposé une voie basée sur une allylboration asymétrique de cétimines,⁸⁶ en passant par des complexes *syn*-cétimine d'allylborane, qui donne accès à des allylamine énantioenrichies après un traitement à la pseudoéphédrine (PE). Après acétylation et ozonolyse (CH₂Cl₂, -78 ° C), les β³,β³-aminoaldéhydes ont été obtenus avec de bons rendements.

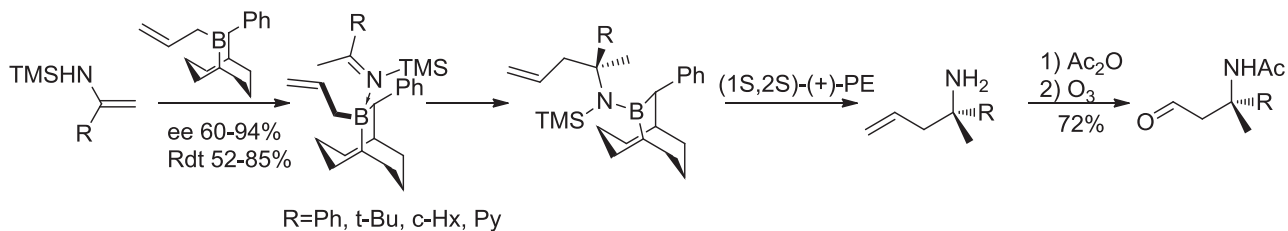


Schéma 36

4. Conclusion

Les peptides aldéhydiques sont des composés d'intérêt biologique comme inhibiteurs de protéases. Ils sont également à la base de certaines stratégies de ligation chimique de peptides. La plupart de ces peptides aldéhydes sont des peptides α présentant le même inconvénient majeur – le risque d'épimérisation du centre α de la fonction aldéhydique.

Cette difficulté peut être résolue par l'utilisation d'aminoaldéhydes homologues sur la partie C-terminale du peptide ce qui permettrait de conserver l'intégrité stéréochimique. Il existe peu de méthodes générales exploitables pour la synthèse de β³-peptides aldéhydiques, ainsi que pour les β³-aminoaldéhydes C-protégés. Cette absence de méthodes est encore plus marquée pour la synthèse d'amino aldéhydes β³, β³-disubstitués qui peuvent présenter un intérêt spécifique. De plus, les β³-aminoaldéhydes protégés sont aussi très recherchés comme précurseurs pour d'autres molécules à activité biologique.

L'objectif de mon travail sera le développement de stratégies de préparation de β peptides aldéhydes à partir de β-aminoaldéhyde C-protégés possédant une fonction azotée acylable.

⁸⁶ E. Canales, E. Hernandez, J.A. Soderquist, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 8712-8713

1. Introduction

Nous avons présenté l'intérêt des peptides aldéhydes en tant qu'inhibiteurs de protéases. Parmi ceux-ci, nous avons relevé le peu d'exemples de peptides terminés par un aminoaldéhyde β alors que ces composés seraient plus stables envers l'épimérisation du résidu terminal qui constitue un problème pour l'utilisation des peptides aldéhydes α . Ce synthon est peu développé parce qu'il existe peu d'accès direct, nous souhaitons évaluer une séquence réactionnelle qui permette d'accéder directement à des amino aldéhydes β .

Notre équipe travaille depuis de nombreuses années sur des réactions diastéréosélectives d'hétérocycloaddition de type Diels-Alder. Dans ce cadre, Patricia Gizecki a effectué sa thèse de doctorat sur la cycloaddition entre des *N*-acylimines et des éthers vinyliques équipés d'auxiliaires chiraux. Les adduits obtenus dans ce cadre présentent une fonction acétalique en position β d'un azote intégré dans un cycle.

Ces adduits peuvent être vus comme des précurseurs d'amino-aldéhydes β doublement protégés par un groupe cyclique (carbamate ou alcoxy-imine) (Schéma 1). Comme la manipulation d'aminoaldéhydes doit se faire sous forme protégée soit du côté de l'amine soit du côté de l'aldéhyde car ces deux groupes sont chimiquement incompatibles, l'utilisation d'un système de protection unique pour ces deux fonctions permettrait, s'il est possible de déprotéger sélectivement une fonction plutôt que l'autre, de disposer d'un synthon très modulable. Les cycloadduits obtenus par Patricia Gizecki sont dès lors très intéressants à évaluer sous cet aspect (Schéma 37).

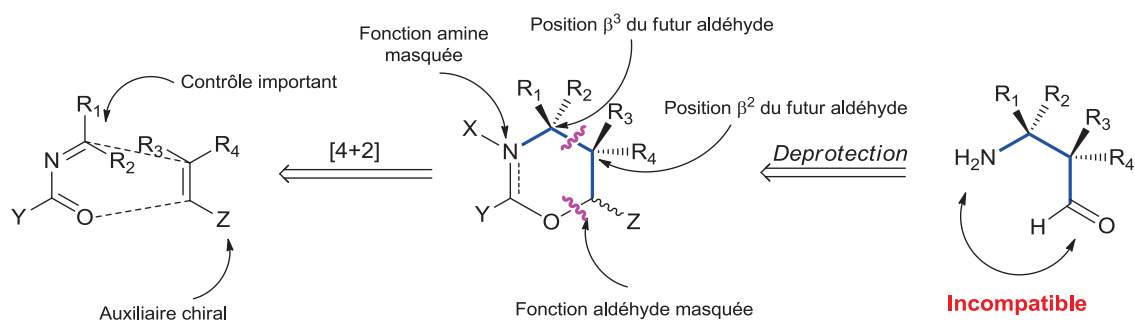


Schéma 37

Dans ce chapitre, nous ferons donc un point bibliographique sur les méthodes d'hétérocycloaddition [4+2] faisant usage de *N*-acylimines ou de leur précurseur direct. Cette discussion nous permettra de présenter les travaux effectués au laboratoire lors de la thèse de doctorat de Patricia Gizecki sur l'extension asymétrique de l'hétérocycloaddition de *N*-acylimines et de leurs dérivés.

La libération de la fonction aldéhyde a également été montrée par Patricia Gizecki. Pour exploiter la modularité de ce motif, il est nécessaire de pouvoir exploiter la fonction azotée pour pouvoir, par exemple, effectuer un couplage peptidique. Nous présenterons donc nos résultats et notre discussion autour de l'utilisation de la fonction azotée et de la libération de la fonction amine.

2. Recherche bibliographique sur les cycloadditions de *N*-acylimines et de *N*-acyl-*N,O*-acétals

Les *N*-acylimines sont des intermédiaires polyvalents en synthèse, car elles réagissent avec des nucléophiles différents, mais peuvent également subir des réactions de cycloaddition avec des composés insaturés.⁸⁷ Dans ce cadre les *N*-acylimines et les *N*-acyliminiums sont utilisés comme composants 4 π , déficients en électrons, dans les cycloaddition [4+2] avec des alcènes et des alcynes.⁸⁸ Dans certains cas, un mécanisme par étapes a été proposé parce que des produits non cyclisés sont également formés.⁸⁹

Un des premiers exemples de la cycloaddition entre des *N*-acylimines et des diénophiles de type vinyl éther a été rapporté par H. K. Hall et D. L. Miniutti⁹⁰ (Schéma 38). La réaction entre la triéthylazométhine tricarboxylate et des oléfines enrichies conduit à la formation de 2-éthoxy-5,6-dihydro-1,3-oxazines **L-2-1** dans des conditions douces.

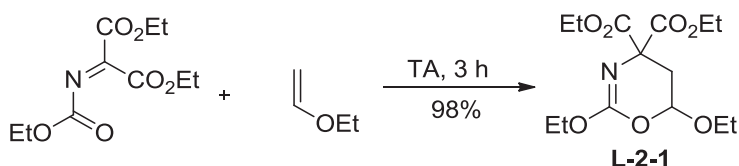


Schéma 38

Charles S. Swindell et Ming Tao⁹¹ ont rapporté une application intéressante des *N*-acylimines dans la préparation de composés d'intérêt biologique. L'acétal de cétène équipé d'un auxiliaire chiral et la *N*-benzoylbenzaldimine ont été engagés dans une réaction d'hétéro-Diels-Alder thermique *endo*- et facialement sélective qui est l'étape clé dans la synthèse de l'ester énantiomériquement pur de la chaîne latérale du Taxol (Schéma 39).

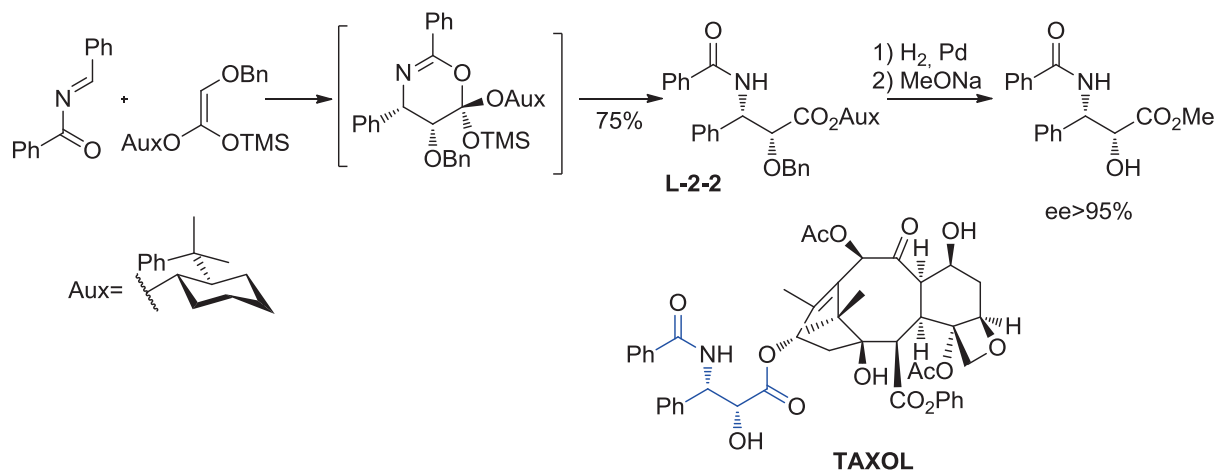
⁸⁷ Speckamp, W. N., Moolenaar, M. J., *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 3817

⁸⁸ Weinreb, S. M., Scola, P. M., *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 1525

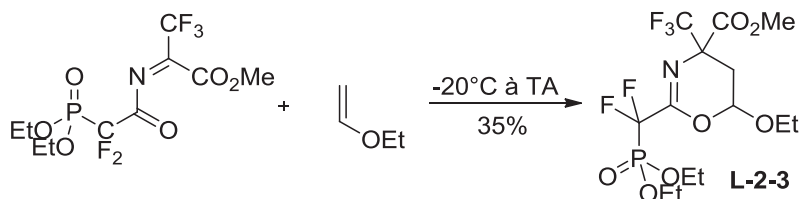
⁸⁹ Esch, P. M.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3445.

⁹⁰ H. K. Hall, D. L. Miniutti, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 943-946

⁹¹ C. S. Swindell et M. Tao, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 5889-5891



R. Pajkert et G.-V. Rösenthaler⁹² ont montré l'utilité d'une acylimine fluorée dans la réaction de cycloaddition avec l'éthyle vinyle éther (Schéma 40). Le cycloadduit **L-2-3** a été obtenu sous forme d'un mélange de produits provenant des approches *exo* et *endo* dans un rapport 1:1.



L'un des exemples d'hétérocycloaddition entre un diénophile et un dérivé *N*-acyliminium a été rapporté par P. A. Grieco et M. D. Kaufman⁹³. Un hémiaminal préparé dans une procédure one-pot a été utilisé dans la cycloaddition de type Diels-Alder intramoléculaire pour donner les cycloadduits **L-2-4a/b** correspondants avec de bons rendements (Schéma 41). Dans cet exemple, il faut noter que le groupe *tert*-butoxy ne se retrouve plus dans l'adduit final. Il a été éliminé en isobutène pour laisser un carbamate cyclique à six chaînons.

⁹² R. Pajkert^a, G. Rösenthaler, *J. of Fluorine Chem.*, **2010**, 1362–1367

⁹³ P. A. Grieco, M. D. Kaufman, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 6041-6048

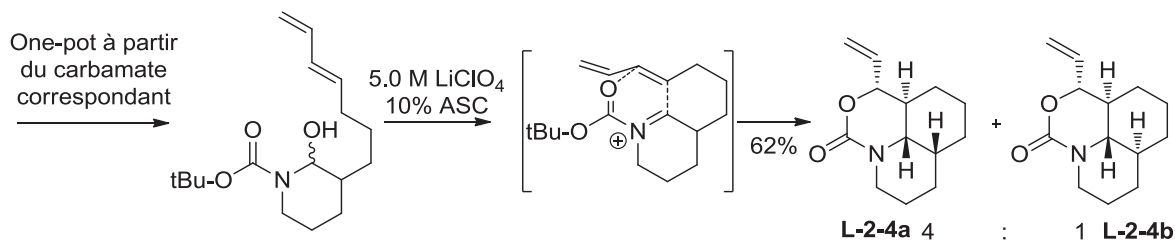


Schéma 41

Ce type de réarrangement avec élimination du *tert*-butyle a également été observé par N. Uddin *et coll.*⁹⁴. Dans cet exemple, les auteurs montrent la possibilité d'une réaction tandem, par laquelle les *N*-Boc imines se dégradent en amine, CO₂ et isobutène, qui peut à son tour réagir comme diénophile (Schéma 42).

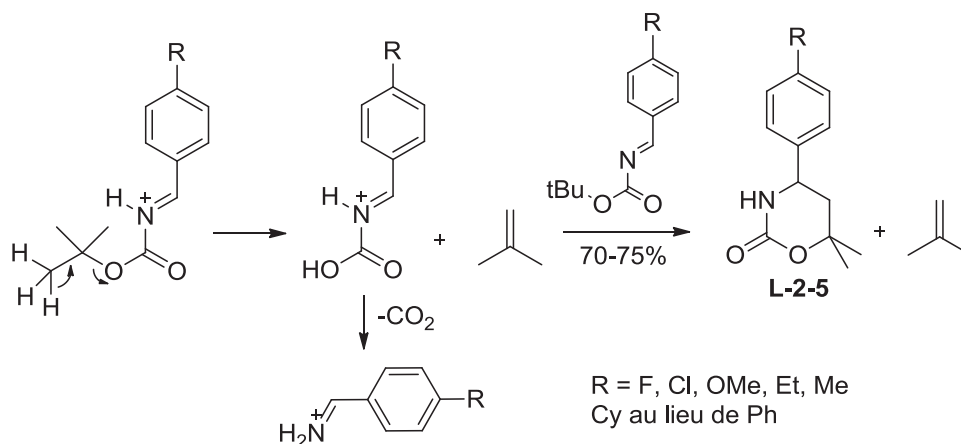


Schéma 42

Sur ce bref panorama de cycloaddition de *N*-acylimines, nous remarquons que cette réaction était relativement peu développée, qu'elle concernait surtout des réactions thermiques et non catalysées et qu'il n'existait pratiquement pas de version asymétrique. Néanmoins, cette réaction semble intéressante car elle permet un accès rapide à des hétérocycles fonctionnalisés.

3. Résultats antérieurs

3.1. Introduction

Les premiers résultats de notre équipe dans ce domaine ont été consacrés à la préparation de cycles de type dihydrooxazine par hétérocycloaddition de Diels-Alder. Dans la plupart des cas, les

⁹⁴ N. Uddin, J.S. Ulicki, F. H. Foersterling, M. M. Hossain, *Tetrahedron Letters*, **2011**, 52, 4353–4356.

hétéroadduits sont instables et souffrent d'isomérisation ou d'ouverture de cycle non contrôlée par hydrolyse acide. Patricia Gizecki au cours de sa thèse a examiné comment la nature du substituant du vinyl éther pouvait améliorer la stabilité de l'hétéroadduit souhaité et permettait sa formation en présence d'acide de Lewis. De plus, si le substituant choisi est chiral, il pourrait induire une discrimination faciale au cours de la cycloaddition.

3.2. Cycloaddition de *N*-acylimines avec des diénophiles chiraux

Une étude antérieure de la réaction entre la *N*-acylimine et l'éther vinylique de la pantolactone⁹⁵ a montré des résultats intéressants. L'utilisation de différents acides de Lewis permet de modifier la diastéréosélectivité. Enfin, les cycloadduits **L-2-6a-d** peuvent être hydrolysés en conditions acides pour donner l'aldéhyde correspondant.

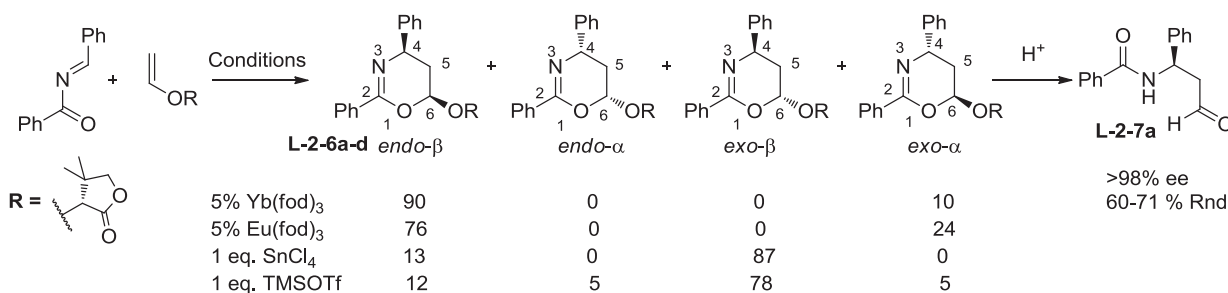


Schéma 43

Les acides de Lewis ont été utilisés de façon catalytique (Yb(fod)₃, Eu(fod)₃) ou en quantité stœchiométrique (SnCl₄, TMSOTf) comme promoteurs de la cycloaddition. On voit que l'utilisation du Eu(fod)₃ ou Yb(fod)₃ permet de contrôler parfaitement le centre 6 de la dihydrooxazine, tandis que SnCl₄ peut fournir le centre 4 de façon complètement stéréosélective. Ceci permet de choisir l'acide de Lewis et le diénophile approprié. De plus, ces résultats montrent que le caractère concerté de l'hétérocycloaddition est fortement dépendant de la nature de l'acide de Lewis utilisé. Avec SnCl₄, on suggère, par contre, une réaction tandem de Mannich suivi par une fermeture de cycle (Schéma 44).

⁹⁵ Le meilleur alcool chiral testé comme auxiliaire chiral sur cette réaction

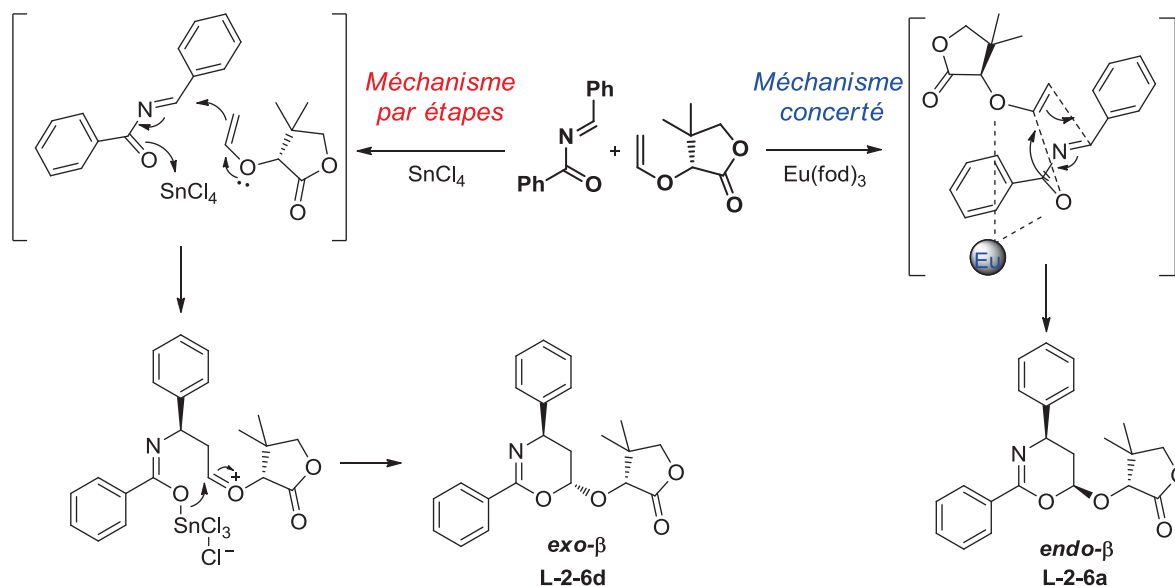


Schéma 44

P. Gizecki a consacré la suite de son travail à la diversification et à l'application de ces hétérocycloadditions avec des substrats divers.⁹⁶ Elle a montré que cette réaction fonctionne également au départ de *N*-acyl-*N,O*-acétals (plus stables que les *N*-acylimines correspondantes) qui génère probablement une *N*-acylimine ou un *N*-acyliminium en présence d'un acide de Lewis. Les aldéhydes finaux sont obtenus avec des ee allant de 90 à 97% (Schéma 45, Tableau 1).

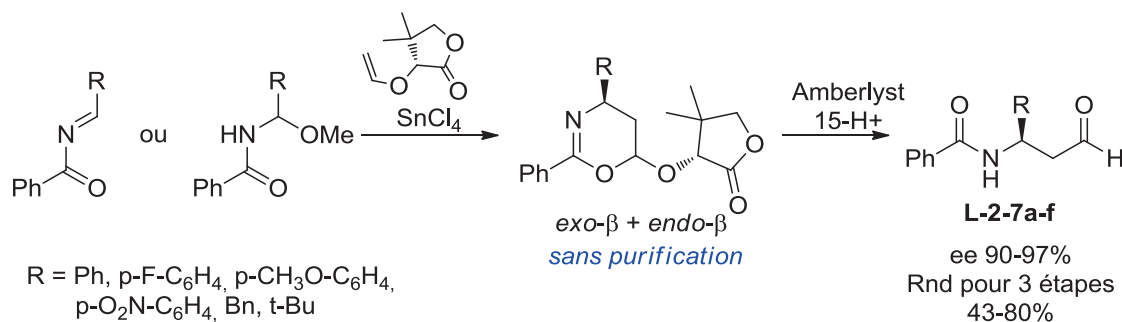


Schéma 45

⁹⁶ P. Gizecki, R. Dhal, C. Poulard, P. Gosselin et G. Dujardin, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 4338-4344

Tableau 1

	<i>R</i>	Rendement global, %	<i>ee</i> , %	Produit
1	Ph	63	96	L-2-7a
2	p-F-C ₆ H ₄	62	96	L-2-7b
3	p-OMe-C ₆ H ₄	62	93	L-2-7c
4	p-NO ₂ -C ₆ H ₄	45	90	L-2-7d
5	Bn	70	96	L-2-7e
6	tBu	43	97	L-2-7f

Le groupe benzoyle sur l'azote a ensuite été remplacé par un groupe *tert*-butoxycarbone⁹⁷. Dans des conditions réactionnelles similaires, les *N*-Boc benzaldimines ou *N*-Boc *N,O*-acétals ne fournissent pas la dihydrooxazine prévue, mais conduisent à une tétrahydrooxazinone en raison de l'élimination du groupement *tert*-butyle. La tétrahydrooxazinone obtenue est un représentant d'une nouvelle classe de composés hétérocycliques qui présentent à la fois une fonction aminée sous forme de carbamate cyclique et une fonction aldéhyde masquée sous forme d'acétal (Schéma 46, Tableau 2). Ces composés sont obtenus avec une sélectivité faciale β élevée ($98 \geq 2$). Ils peuvent être ensuite *N*-protégés ce qui permet de libérer ensuite la fonction aldéhyde.

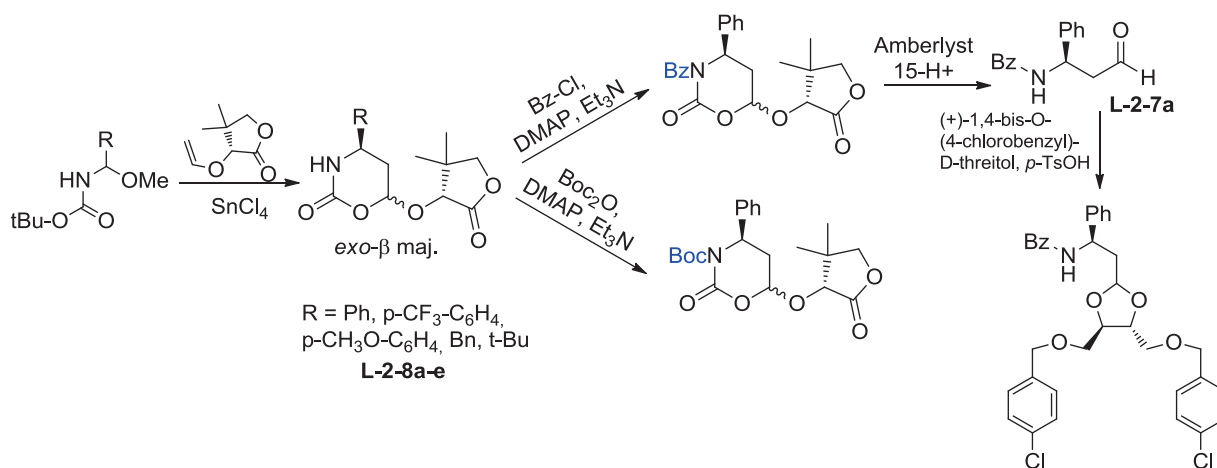


Schéma 46

⁹⁷ P. Gizecki, R. Dhal, C. Poulard, R.A. Youcef et G. Dujardin, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 9589–9592

Tableau 2

	<i>R</i>	<i>Rendement</i> <i>1^{er} étape, %</i>	exo- β	endo- β	exo- α	exo- α
1	Ph	70	93	6	1	0
2	p-CF ₃ -C ₆ H ₄	34	94	6	0	0
3	p-OMe-C ₆ H ₄	60	91	7	2	0
4	Bn	18	93	6	1	0
5	tBu	30	90	10	0	0

Dans des travaux récents publiés pendant la durée de cette thèse, la cycloaddition de *N*-benzoyl-*N,O*-acétals avec divers glycols et 3-désoxy glycols en présence de TMSOTf comme promoteur a été rapportée pour donner des 1,3-oxazines pyranosiques avec une grande sélectivité faciale⁹⁸ (Schéma 47).

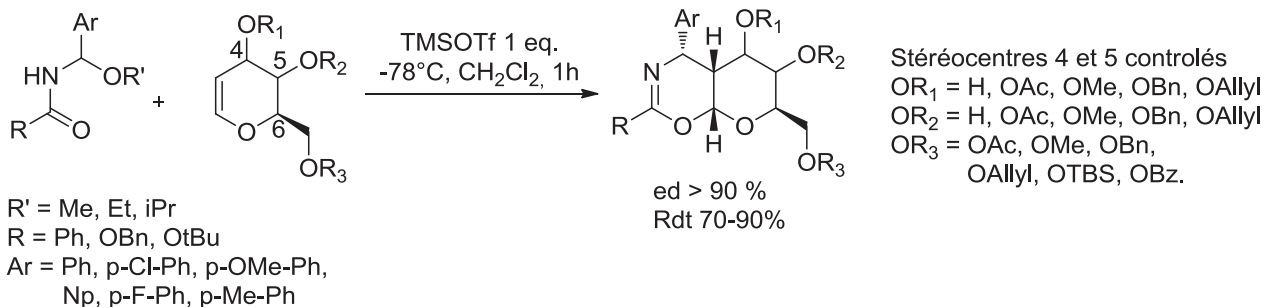


Schéma 47

4. Objectifs

Comme cela a été établi dans notre laboratoire avant le début de mon travail, les *N,O*-acétals et la (*R*)-*O*-vinylpantolactone conduisent à la formation de 6-alkoxy tétrahydrooxazinones (6-ATO) avec une sélectivité faciale β élevée ($\geq 98:2$). Les tétrahydrooxazinones obtenues peuvent être considérées comme des aminoaldéhydes doublement protégés sous forme de carbamate cyclique (Schéma 48).

⁹⁸ B.L. Yin, Z.R. Zhang, L.W. Xu et H. Jiang, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 5088–5091

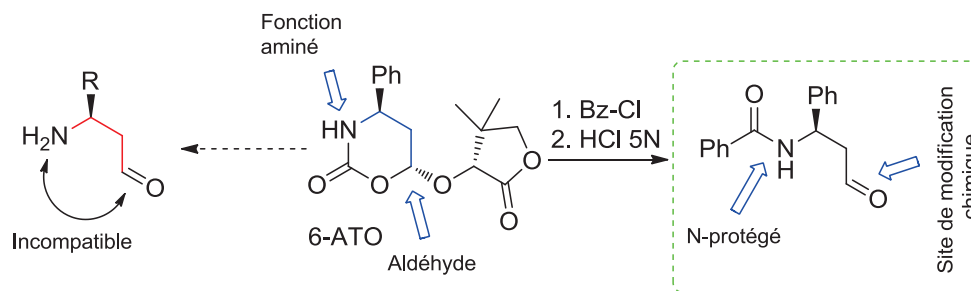


Schéma 48

Pour exploiter cette double fonctionnalité, nous souhaitons pouvoir travailler indépendamment sur la fonction azotée ou sur la fonction aldéhyde. Suivant le cas, deux stratégies sont envisagées :

- La *stratégie C-terminale* qui, après protection de la fonction amine et libération de l'aldéhyde, permet de modifier chimiquement la partie C-terminale. Cet aspect a été développé par P. Gizecki (exposé au Schéma 46).
- La *stratégie N-terminale* permettrait d'accéder à des peptides aldéhydiques. Comme l'aldéhyde est déjà préformé et protégé sous forme d'acétal, il s'agit de conserver cette protection et de travailler sur la fonction azotée. Il faut ainsi avoir la possibilité d'introduire la chaîne peptidique sur l'atome d'azote. C'est cet aspect qui constituera le premier objectif de ce travail (Schéma 49) qui se répartira en 2 tâches.

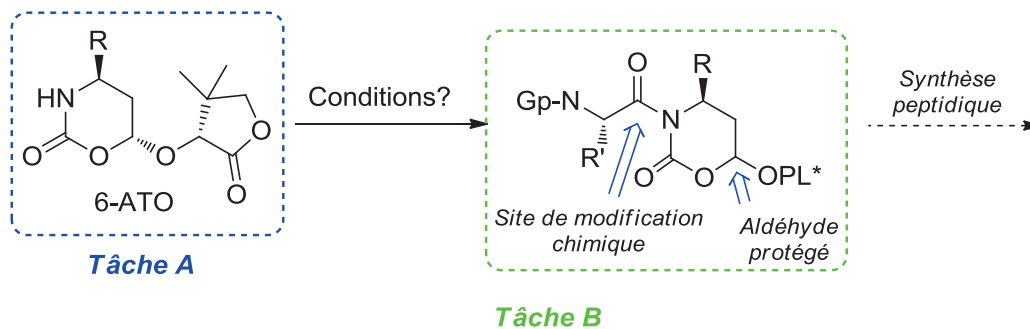


Schéma 49

- la *tâche A* : préparation de divers 6-ATO pour étendre cette méthode avec la vinylpantolactone comme diénophile chiral.
- la *tâche B* : recherche de conditions pour l'acylation de la fonction azotée par un acide aminé, ce qui permettra d'allonger la chaîne peptidique, et pour la libération de la fonction aldéhyde à la fin de la séquence.

5. Préparation des 6-ATO

La synthèse des précurseurs de 6-ATO s'est faite comme établi précédemment par P. Gizecki pendant sa thèse.

5.1. Synthèse des *N,O*-acétals

Les *N,O*-acétals sont synthétisés en deux étapes à partir des aldéhydes correspondants. Dans un premier temps, les sulfones **2-1a-d** sont obtenues par condensation de BocNH₂, PhSO₂Na et d'acide formique. Les groupements aryle (Ph – classique) et alkyles (tBu, Bn, iBu) ont été choisis pour montrer la généralité de cette méthode. Dans une deuxième étape, les sulfones sont transformées en *N,O*-acétals **2-2a-d** par réaction de substitution avec MeONa (Schéma 50, Tableau 3). Les rendements sont bons et tous les *N,O*-acétals ont été obtenus sous forme de composés purs sans purification supplémentaire.

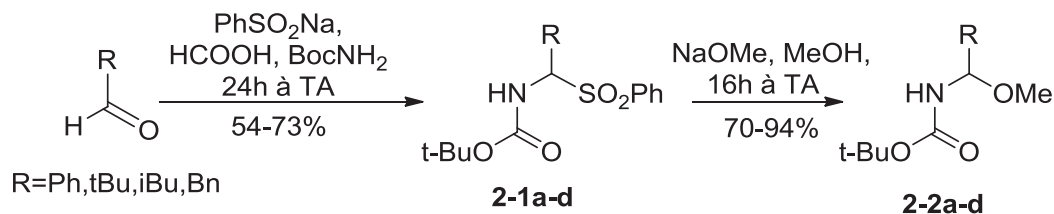


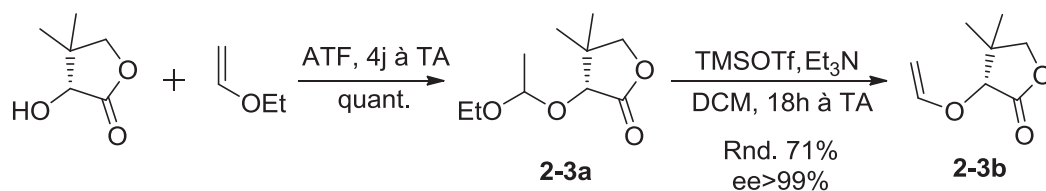
Tableau 3

	R	Rdt. 1 ^{er} étape, %	Produit	Rdt. 2 ^{ème} étape, %	Produit
1	Ph ^a	73	2-1a	94	2-2a
2	tBu ^b	54	2-1b	71	2-2b
3	iBu ^b	57	2-1c	80	2-2c
4	Bn ^a	65	2-1d	70	2-2d

^a Solvant MeOH/H₂O ^b Solvant THF/H₂O

5.2. Synthèse du diénophile

Selon la méthode développée dans l'équipe⁹⁹, le diénophile vinylpantolactone **2-3b** a été préparé en deux étapes (Schéma 51).



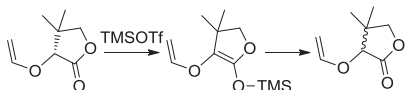
Dans la première étape, l'acétal mixte **2-3a** a été préparé à partir de la (*R*)-pantolactone et de l'éthyle vinyle éther, qui ensuite par réaction avec TMSOTf donne la vinylpantolactone **2-3b** par élimination d'éthanol. Cette synthèse, est une méthode efficace, permettant de fournir l'éther d'énol chiral d'un alcool secondaire sensible aux bases.¹⁰⁰ La vinylpantolactone a été préparée avec un excellent rendement global de 71%. L'excès énantiomérique est contrôlé par la mesure de l' α_D et par GC chirale. Le composé racémique a également été préparé de manière similaire avec 72% de rendement.

5.3. Cycloaddition

Les *N,O*-acétals et la *R*-vinylpantolactone sont alors mis en réaction en présence d'un équivalent de l'acide de Lewis SnCl_4 . La température est un paramètre important : une température trop élevée conduit à la dégradation des produits de départ, tandis que quand elle est trop faible la conversion est insuffisante. C'est pourquoi le 6-ATO **2-4a** substitué par un phényle est formé à -40 °C. Pour les *N,O*-acétals **2-4b-d** plus sensibles à la dégradation, comme les dérivés d'aldéhydes aliphatiques, la réaction doit se faire à plus basse température (-78 °C) (Schéma 52, Tableau 4).

⁹⁹ G. Dujardin, S. Rossignol et E. Brown, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 1653-1656

¹⁰⁰ Dans la deuxième étape, la quantité de TMSOTf est un paramètre crucial pour éviter la racémisation de la pantolactone. En effet, lors d'études précédentes dans notre laboratoire, il a été montré que le premier équivalent de TMSOTf sert à effectuer la réaction attendue mais l'excès ajouté provoque l'épimérisation du centre chiral par formation d'un éther d'énol silylé intermédiaire selon le schéma suivant :



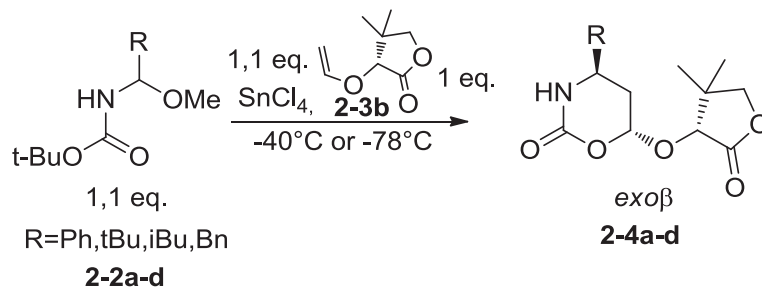


Tableau 4

	<i>R</i>	<i>T</i> , °C	<i>Rdt.</i> , %	<i>exoβ</i> : <i>endoβ</i> : <i>exoα</i> : <i>endoα</i>	<i>Produit</i>
1	Ph	-40	72	93:6:1:0	2-4a
2	tBu	-78	48	90:10:0:0	2-4b
3	iBu	-78	40	84:12:4:0	2-4c
4	Bn	-78	19	93:6:1:0	2-4d

Les résultats obtenus pour R=Ph sont en accord avec ceux décrits précédemment par Patricia Gizecki. Ce composé **2-4a** a été préparé à l'échelle de 5 g. De plus, la méthode de purification finale a été optimisée¹⁰¹.

Pour R=tBu, les résultats correspondent aussi à ceux déjà obtenus. La légère amélioration du rendement est attribuée à une addition plus lente de SnCl₄. Il est remarqué que l'usage d'une bouteille fraîchement ouverte permet également d'augmenter les rendements de 40 à 48%.

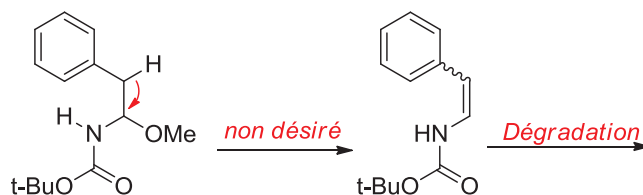
On peut constater, sur la base des résultats R=tBu et R=Ph, que le procédé est applicable en série alkyle aussi bien qu'en série aryle. La diminution de rendement est probablement liée à l'encombrement stérique plus important du groupement *tert*-butyle par rapport à l'aryle. Cela est également montré dans le cas de R=iBu, où le rendement se situe également autour de 40% tout en gardant une bonne sélectivité faciale β¹⁰². Le produit correspondant aux 4% d'*endo-α* est éliminé

¹⁰¹ L'éluant de la purification par chromatographie sur silice a été modifié : cyclohexane/acétate d'éthyle 1/1 (Rf=0.11) (à la place de toluène/MeOH 90/10, Rf<0.1) ce qui permet d'obtenir un produit de haute pureté

¹⁰² Le produit *exo-β* majeur est déterminé par similitude avec les spectres des produits semblables

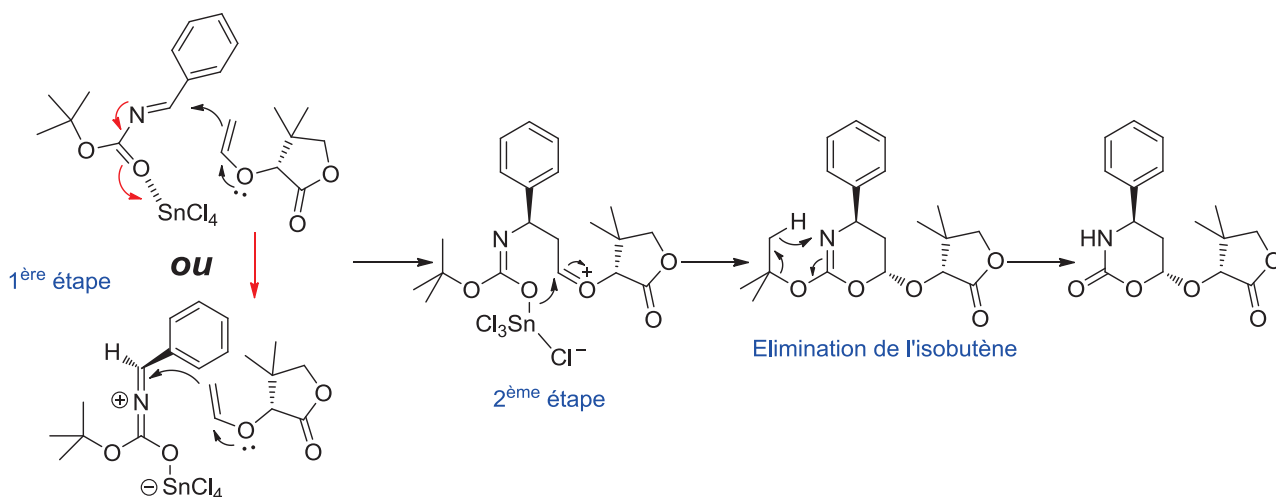
par chromatographie¹⁰³. La perte de rendement est liée aussi à l'effet de la plus basse température, qui diminue la réactivité des *N,O*-acétals.

Dans le cas de R=Bn, le faible rendement peut être expliqué par une réaction secondaire d'élimination du MeOH. Celle-ci est favorisée par la conjugaison possible entre la double liaison formée et le phényle adjacent qui a un impact dramatique sur le rendement (Schéma 53).¹⁰⁴



Comme postulé par Patricia Gizecki pendant sa thèse, les résultats expérimentaux suggèrent fortement que l'intervention du SnCl₄ pendant la formation d'adduits de type 6-ATO favorise un mécanisme par étapes : addition de l'éther d'énol sur l'imine et formation d'un intermédiaire acyclique stannique qui, après hydrolyse, cyclisera en acétal cyclique.

Le centre qui est parfaitement contrôlé (le centre β) est formé lors de la première étape. La première étape serait donc complètement diastéréosélective. Par contre, le caractère *cis* ou *trans* de l'adduit se produit lors de la cyclisation (2^e étape). C'est donc la deuxième étape qui est moins sélective



¹⁰³ Le rapport des produits *exo*-β/*endo*-β/ *endo*-α (H-2' du pantolactone ; singlet 1H à 4.41 ppm - maj./4.35/4.33) a été attribué par rapport aux signaux du 6-ATO en série Ph (singlet 1H à 4.50 ppm - maj. / 4.38).

¹⁰⁴ Malheureusement, les produits secondaires n'ont pas été déterminés à cause de la complexité du spectre RMN du mélange brut. Par contre, la formation de ce système non désiré est en accord avec ce qui a été observé précédemment par P. Gizecki lors des essais de préparation de l'acylimine.

Schéma 54). La séquence se termine avec la perte du *tert*-butyle qui a été observée dans les exemples précédents.

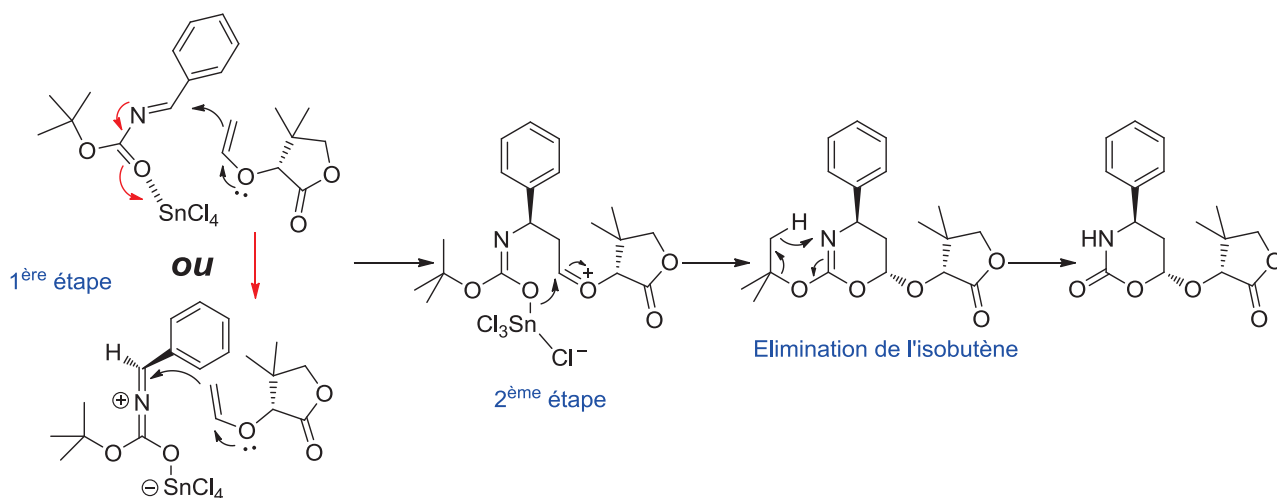


Schéma 54

Ce contrôle de l'acide de Lewis sur le caractère concerté ou non de la cycloaddition avait été précédemment illustré par l'équipe de Danishefsky.¹⁰⁵ De la même manière, dans notre cas, nous suggérons une réaction en cascade de type Mannich¹⁰⁶ suivie d'une cyclisation.

6. Utilisation de 6-ATO dans la stratégie *N*-terminale

Ensuite, les 6-ATO ont été utilisés dans la préparation de peptides aldéhydiques β C-terminaux en tant que synthon β^3 -aminoaldéhydique masqué. Dans notre cas, un verrou méthodologique important qui doit être abordé est la faible nucléophilie de la fonction azotée incorporée dans le carbamate cyclique.

6.1. Survol bibliographique

Notre attention s'est tournée vers la *N*-acylation d'oxazinones avec différents aminoacides afin d'évaluer leur utilité en couplage peptidique.

Tout d'abord, nous avons étudié des exemples généraux d'acylation de carbamates cycliques. Seuls quelques auteurs décrivent la réaction de couplage direct d'acides aminés activés avec des carbamates cycliques à cinq chaînons (oxazolidinone)¹⁰⁷ et il n'existe aucun exemple impliquant des carbamates cycliques à six chaînons dans le couplage avec des aminoacides. Ainsi, dans le Schéma

¹⁰⁵ Danishefsky, S. J.; Larson, E.; Askin, D.; Kato, N., *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 1246.

¹⁰⁶ Dujardin, G.; Martel, A.; Brown, E., *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 8647

¹⁰⁷ a) G. Luppi, D. Lanci, V. Trigari, M. Garavelli, A. Garelli, C. Tomasini, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1982–1993 b) G. Luppi, C. Soffrè, C. Tomasini, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1645–1650.

55, l'oxazolidinone réagit en présence d'une base DIPEA et DMAP avec la forme activée de l'acide (l'ester de pentafluorophénol) pour donner le produit acylé.

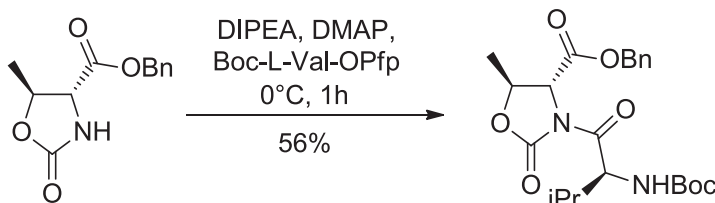


Schéma 55

Une autre méthode utilise Et_3N comme base organique avec l'anhydride comme agent d'acylation (une forme d'acide activé) pour la *N*-acylation d'oxazolidinones (Schéma 56).¹⁰⁸

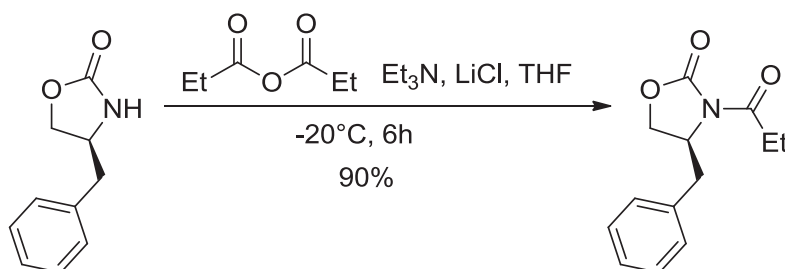


Schéma 56

Pour ce type de carbamates cycliques, fréquemment utilisés comme auxiliaires chiraux, les conditions de couplage sont optimisées depuis longtemps. Elles comprennent la déprotonation de la fonction azotée avec une base forte comme BuLi (formation d'une carbamate amidure), suivie par l'addition d'un chlorure d'acide (l'acide activé)¹⁰⁹ (Schéma 57).

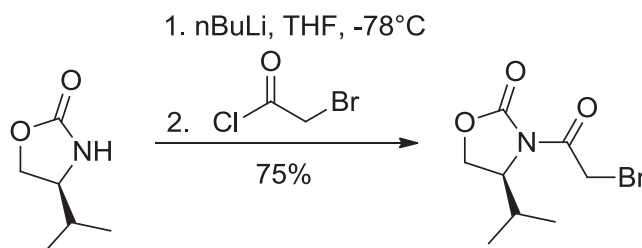


Schéma 57

¹⁰⁸ a) D. A. Evans et J. R. Gage, *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 1958 b) D. A. Evans, J. R. Gage et J. L. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 9434 c) G.-J. Ho et D. J. Mathre, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 2271 d) D. J. Ager, D. R. Allen, D. E. Froen et D. R. Schaad, *Synthesis*, **1996**, 1283.

¹⁰⁹ a) J. R. Gage et D. A. Evans, *Org. Synth.*, **1990**, *68*, 83 b) S. S. Koch et A. R. Chamberlin, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 2725.

En général, l'acylation du carbamate cyclique à cinq chaînons peut être mise en œuvre de différentes manières à l'aide d'un aminoacide activé et d'une base organique. Mais dans la plupart des cas, les auteurs utilisent des conditions dures (base lithiée/ chlorure d'acide) pour obtenir le produit désiré. Par contre, l'acylation d'oxazinones, carbamates cycliques à six chaînons, reste très peu étudiée. Quelques réactions décrites procèdent par déprotonation et acylation par un chlorure d'acyle (Schéma 58).¹¹⁰

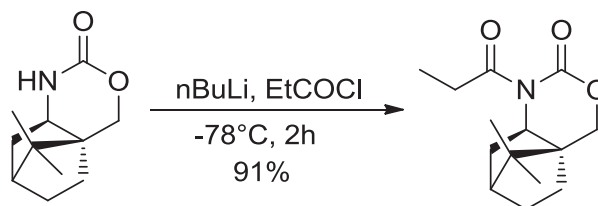


Schéma 58

On constate alors que la nucléophilie faible peut être surmontée en utilisant une acylation dans des conditions plus drastiques. Par contre, à ce jour, il n'existe à notre connaissance aucun exemple de couplage entre des carbamates cycliques à six chaînons et un électrophile porteur d'un centre chiral restant intact en cours de la réaction, ce qui est primordial pour notre stratégie.

6.2. Résultats antérieurs

Sur des composés modèles (carbamates à cinq et six chaînons), Biaolin Yin, au cours de son stage postdoctoral, a pu montrer que l'oxazolidinone réagit en conditions relativement douces (Tableau 5, Schéma 59).

Tableau 5

	<i>n</i> =	<i>Gp-Xaa-OH</i>	<i>Cond.</i>	<i>Rdt.,%</i>
1	0	Z-Gly-OH	EDCI, DMAP, NMM	68
2	1	Z-Gly-OH	EDCI, DMAP, NMM	21
3	0	Pht-Phe-OH	EDCI, DMAP, NMM	70
4	1	Pht-Phe-OH	EDCI, DMAP, NMM	65

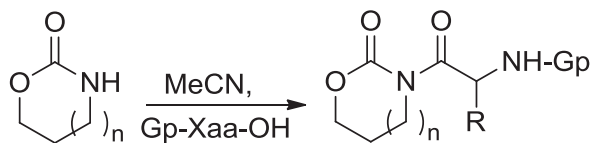


Schéma 59

¹¹⁰ a) K.H. Ahn, S. Lee, et A. Lim, *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 5065-5066 b) A.S. Kende, K. Koch, G. Dorey, I. Kaldor et K. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9842-9843

Après optimisation,¹¹¹ ces conditions (utilisation d'EDCI HCl (1,5 équiv.) et DMAP (1,1 équiv.) à 20°C dans CH₃CN) ont été appliquées entre la *L-N*-Phth-Phe-OH et le 6-ATO et permettent un couplage sans épimérisation avec 51% de rendement. Il a également montré que ce couplage direct n'était possible avec un rendement correct qu'avec des acides aminés protégés par un groupe phthalyle¹¹². L'application de cette méthode a ensuite été explorée avec différents *L-N*-Phth aminoacides (Phe, Ala, Val, Leu). Tous les produits de couplage ont été obtenus avec des rendements de moyens à bons et avec une grande diastéréopureté (>97:3). En même temps, aucun produit de couplage n'est isolé lorsque le substrat est *D-N*-Phth-Phe-OH. Ces résultats montrent une discrimination chirale dans la réaction de couplage, qui suggère qu'un dédoublement cinétique peut être obtenu avec des aminoacides *N*-Phth racémiques (Tableau 6, Schéma 60). Les aldéhydes ont ensuite été obtenus par hydrolyse en milieu acide.

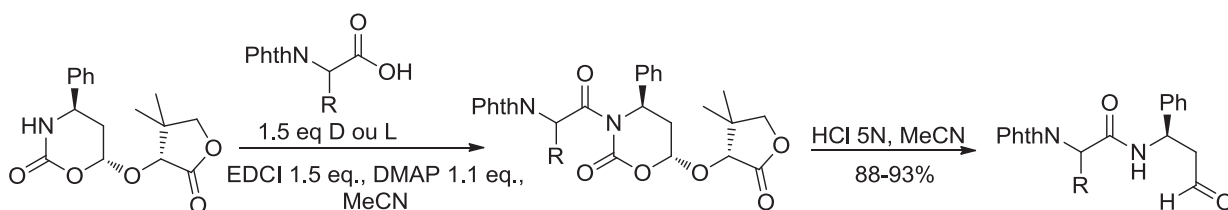


Schéma 60

Tableau 6

	<i>Aminoacide</i>	<i>Rendement de couplage, %</i>	<i>Rapport L-L/D-L, %, %</i>
1	<i>L</i> -(-)-Phth-Phe-OH	51	98 : 2
2	<i>L</i> -(-)-Phth-Leu-OH	64	97 : 3
3	<i>L</i> -(-)-Phth-Val-OH	67	99 : 1
4	<i>L</i> -(-)-Phth-Ala-OH	60	98 : 2
5	Phth-Gly-OH	43	-
6	<i>D</i> -(+)-Phth-Phe-OH	<i>trace</i>	-
7	<i>D</i> -(+)-Phth-Val-OH	<i>trace</i>	-

Cette séquence permet de libérer la fonction aldéhyde après un couplage peptidique. Néanmoins, il apparaît utile de disposer d'une méthode permettant de continuer la synthèse

¹¹¹ B. Yin, R. Dhal, V. Maisonneuve et G. Dujardin, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 3309–3313

¹¹² L'acide aminé utilisé dans le couplage ne doit pas posséder de nucléophile interne (e.g. NH-Bn). Ainsi, les couplages obtenus avec des acides aminés *N*-CBz donnent des rendements faibles. De même, les couplages avec des acides aminés *N*-dibenzylés ne fonctionnent pas. Voir référence précédente.

peptidique. Malheureusement, les tentatives pour déprotéger le groupe phthalyle dans des conditions classiques d'hydrazinolyse ont échoué (Schéma 61). Il se produit probablement une ouverture du cycle 6-ATO.

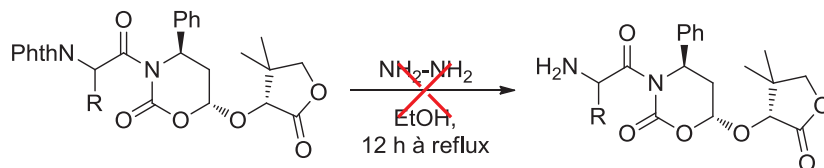


Schéma 61

La nécessité d'un groupe phthalyle sur l'acide aminé pour le couplage direct, ainsi que la difficulté de déprotection de ce groupe en présence du cycle 6-ATO constitue un verrou méthodologique pour l'utilisation de cette séquence en chimie peptidique. Nous avons repris à ce stade ce travail avec l'intention de lever cette difficulté.¹¹³

6.3. Stratégie indirecte de couplage peptidique

6.3.1. Transformation en aminoacétals mixtes

Libération de la fonction amine via transacétalisation

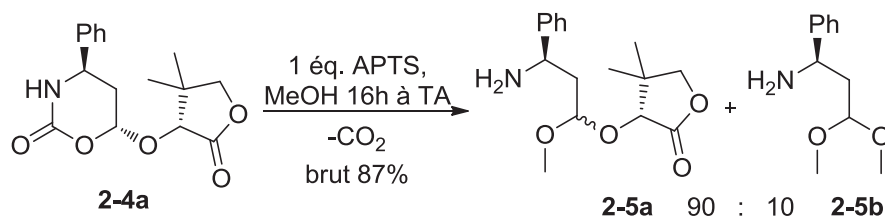
La préparation de peptides possédant un fragment β -aminoaldéhyde *C*-terminal a été poursuivie selon une autre stratégie *via* la formation de β -aminoacétals à partir du 6-ATO. Comme le couplage direct reste limité aux acides aminés *N*-phthaloylés, il est apparu absolument nécessaire d'augmenter la nucléophilie de l'azote en libérant la fonction amine pour permettre un couplage plus général.

Pour cela, la séquence partiellement validée (Schéma 46) fait intervenir une protection préalable de la fonction azote par un groupement benzoyle, une libération de la fonction aldéhyde en milieu acide, puis sa protection sous forme d'acétal ce qui permettrait de libérer la fonction aminée. Cette stratégie en quatre étapes est longue et nécessite une protection/déprotection de l'azote. Nous proposons ici de mettre en œuvre un changement de groupe protecteur par transacétalisation qui serait plus économe en nombre d'étapes. Le challenge est ici d'ouvrir le cycle en conservant l'aldéhyde sous forme masquée.

¹¹³ En outre, les résultats de couplage direct avec les aminoacides phthaloylés semblent être difficilement reproductibles. Certains résultats de la recherche sur cet aspect ainsi que la préparation des analogues de 6-ATO moins encombrés pour ces études sont abordés en partie annexe.

Alors que les réactions de transacétalisation¹¹⁴ sont parfois utilisées pour modifier le groupe protecteur d'un carbonyle, il existe peu d'exemples pour la transformation d'une lactone alcoxy acétal en dialcoxy acétal.¹¹⁵

En milieu acide dans le méthanol à température ambiante, des composés tels que le 6-ATO peuvent effectivement être transacétalisés (Schéma 62). Le dégagement gazeux de CO₂ favorise la réaction. Le produit **2-5**, obtenu avec 87% de rendement brut, est un mélange de deux diastéréoisomères d'acétals mixtes **2-5a** et d'un acétal symétrique diméthoxy **2-5b**. Ceux-ci sont identifiables à partir des spectres RMN par la position du proton acétalique (à 4,53 et 5,06 ppm pour les acétals mixtes et 4,38 ppm pour l'acétal symétrique). Le rapport acétals mixtes/acétal symétrique a été mesuré entre 90:10 et 50:50. L'acétal diméthoxy **2-5b** n'a jamais été obtenu comme produit majoritaire. Le mélange d'acétals n'est pas séparable et a donc été utilisé tel quel dans les étapes ultérieures.



La libération de l'amine du carbamate cyclique rend la fonction beaucoup plus nucléophile. Cela va nous permettre d'effectuer des couplages peptidiques dans des conditions classiques.

Couplage peptidique des aminoacétals mixtes

La réaction avec la *L*-(-)-*N*-Phth-Phe-OH a été faite en présence d'EDCI et d'HOBt dans un premier temps avec 43% de rendement. Le mélange de produits de couplage **2-6** entre l'acidoamine et les trois aminoacétals a été transformé en un seul dipeptide β-aldéhydique en milieu acide avec 64 % de rendement (Schéma 63). Un seul diastéréoisomère de l'aldéhyde final **2-7** est observé par RMN ce qui nous montre qu'il n'y a pas d'épimérisation lors du couplage.

¹¹⁴ Wutz, P. G. M.; Greene, T. W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed.; Wiley: New York, NY, **2007**; (b) Kocienski, P. J. *Protecting Groups*, 3rd ed.; Thieme : Stuttgart, **2004**.

¹¹⁵ a) Davini, E.; Iavarone, C.; Mataloni, F.; Trogolo, C., *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 2089-2091; b) Bernini, R.; Davini, E.; Iavarone, C.; Trogolo, C. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 4600-4603; c) Lubben, M.; Feringa, B. L. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1991**, *2*, 775-778; d) Nunez, A., Jr.; Martín, M. R.; Fraile, A.; García Ruano, J. L., *Chem.-Eur. J.*, **2010**, *16*, 5443-5453.

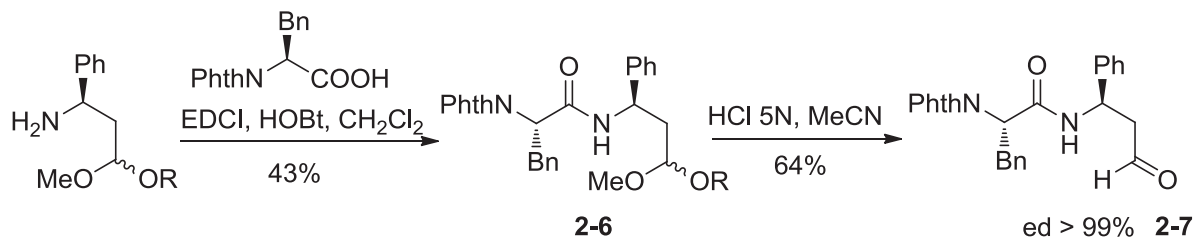


Schéma 63

Le groupement phthaloyle peut être déprotégé par hydrazinolyse et l'amine résultante peut être directement engagée dans un deuxième couplage peptidique. Cette séquence donne le produit de couplage **2-8** avec 43 % de rendement. La fonction aldéhyde est libérée par traitement acide avec un rendement de 71 % et un excès diastéréomérique supérieur à 99 % (Schéma 64).

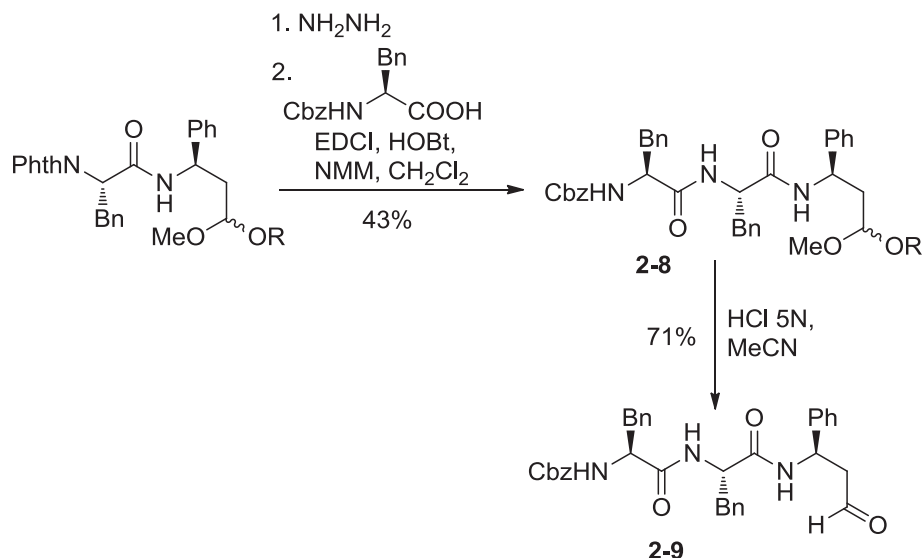


Schéma 64

Ensuite, ces synthons ont été utilisés en synthèse peptidique pour préparer des β -dipeptides aldéhydes C-terminaux avec différents aminoacides (Pro, Phe) et groupements protecteurs sur l'azote (CBz, Bz) **2-11** pour prouver l'applicabilité de cette méthode en synthèse peptidique classique (Schéma 65, Tableau 7).

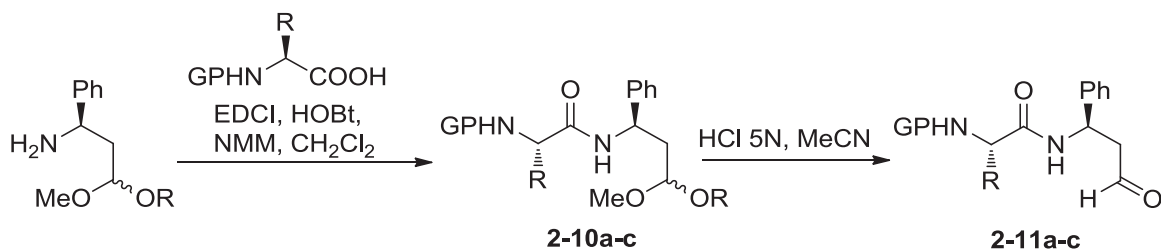


Schéma 65

Tableau 7

	<i>Aminoacide</i>	<i>Rendement de couplage, %</i>	<i>Produit</i>	<i>Rendement d'hydrolyse, %</i>	<i>Produit</i>
1	CBz-Phe-OH	35	2-10a	81	2-11a
2	Bz-Pro-OH	63	2-10b	78	2-11b
3	CBz-Gly-OH	Quant.	2-10c	--	2-11c

Les acides aminés équipés d'un groupement CBz ou Bz sont efficacement couplés avec les aminoacétals. Le produit de couplage type **2-10** est obtenu sous forme de mélange. Aucune épimérisation au cours de l'étape de couplage n'a été observée. La fonction aldéhyde peut être déprotégée dans des conditions acides et générer des aldéhydes dipeptidiques diastéréoisomériquement purs.

Il faut remarquer que, dans le cas de CBz-Gly-OH, le produit d'élimination a été observé au lieu du produit souhaité (Schéma 66). L'aldéhyde cinnamique correspondant a été clairement identifié par le spectre RMN du mélange brut (dd à 6,73 ppm caractéristique). L'aldéhyde cinnamique a également été observé dans le mélange brut des autres réactions mais à un niveau inférieur à 10%.

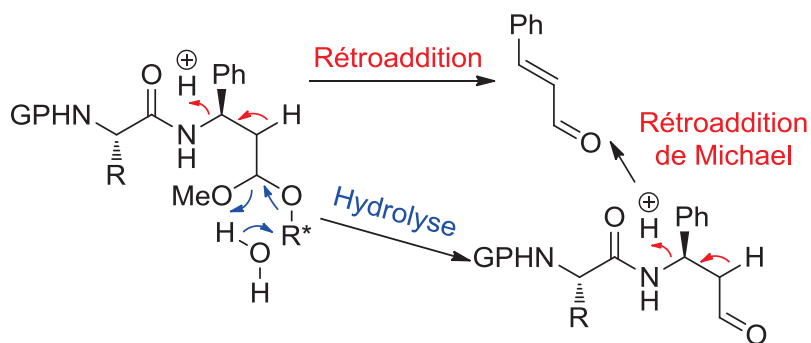
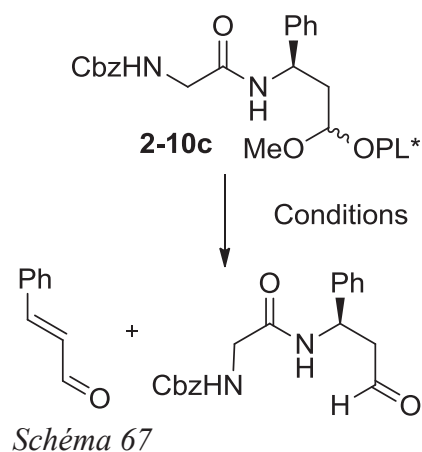


Schéma 66

De nombreuses conditions réactionnelles ont été testées pour optimiser l'étape d'hydrolyse afin d'éviter la dégradation non désirée. Pour cela, l'acidité du milieu a été modulée de conditions faiblement acides (silice humide) à des conditions de forte acidité (jusqu'à HCl 5N) (Tableau 8, Schéma 67).

Tableau 8

	<i>Conditions</i>	<i>Résultat</i>
1	Silice/H ₂ O/CH ₂ Cl ₂ , 16h	Prod. départ
2	Silice/H ₂ O/H ₂ SO ₄ : 15%/CH ₂ Cl ₂ , 16h	Prod. départ
3	APTS 0,2 éq/Acétone, 16h	Prod. départ
4	APTS 0,4 éq/Acétone/H ₂ O, 16h	Prod. départ
5	APTS 1 éq/Acétone/H ₂ O à 45°C	Cinnamaldéhyde
6	ATF/CHCl ₃ 1:1, 16h	Prod. départ
7	HCl 1N/MeCN, 16h	Prod. départ
8	HCl 3N/MeCN, 16h	Cinnamaldéhyde



En définitive, ce type de substrat est extrêmement sensible à la rétroaddition de Michael. La réaction de formation du cinnamaldéhyde est plus rapide que la formation de l'aldéhyde désiré en dépit de l'acidité de la solution.

- Analyse de cette séquence

Cette méthode nous a permis d'obtenir pour la première fois des dipeptides aldéhydes β . D'autre part, on conserve pendant la synthèse peptidique la pantolactone sur la fonction acétal. Un avantage potentiel de cette méthode serait donc de la faire évoluer de manière supportée. Des vinylpantolactames ont déjà été utilisés comme diénophiles¹¹⁶ et ceux-ci présentent un point d'ancrage potentiel sur un support¹¹⁷.

Par contre, l'obtention d'un mélange de produits après transacétalisation et couplage peptidique n'est pas désirée car cela rend plus complexe la caractérisation des produits obtenus ainsi que leur purification.

De plus, même si tous les acétals sont finalement déprotégés en un seul aldéhyde, on préférerait néanmoins travailler avec un composé unique dans une synthèse multiétapes. Nous avons donc essayé de favoriser la formation du composé symétrique diméthoxy. Malheureusement, alors que l'ouverture de la fonction carbamate est assez aisée, le groupe pantolactone est plus difficile à enlever quantitativement. Même dans le méthanol pur, l'acétal mixte reste le produit principal (le rapport d'acétals n'a jamais dépassé 80/20).

¹¹⁶ R. C. Clark, S. S. Pfeiffer, et D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 2587-2593

¹¹⁷ R. Akkari, M. Calmès, D. Di Malta, F. Escalé et J. Martinez, *Tetrahedron Asymm.*, **2003**, *14*, 1223-1228

6.3.2. Aminoacétals symétriques

- Transacétalisation par des diols

Les aminoacétals symétriques **2-12** ont été préparés à l'aide de diols. L'effet de cyclisation a permis de favoriser le départ du groupe pantolactone par l'attaque de l'hydroxyle de manière intramoléculaire. Comme ce groupe ne se retire pas quantitativement en série ouverte, nous pensions initialement utiliser un diol substitué qui favorise la cyclisation par effet Thorpe-Ingold. En définitive, avec différents diols, plusieurs acétals cycliques ont été synthétisés en faisant varier la taille du cycle et la substitution (Schéma 68)

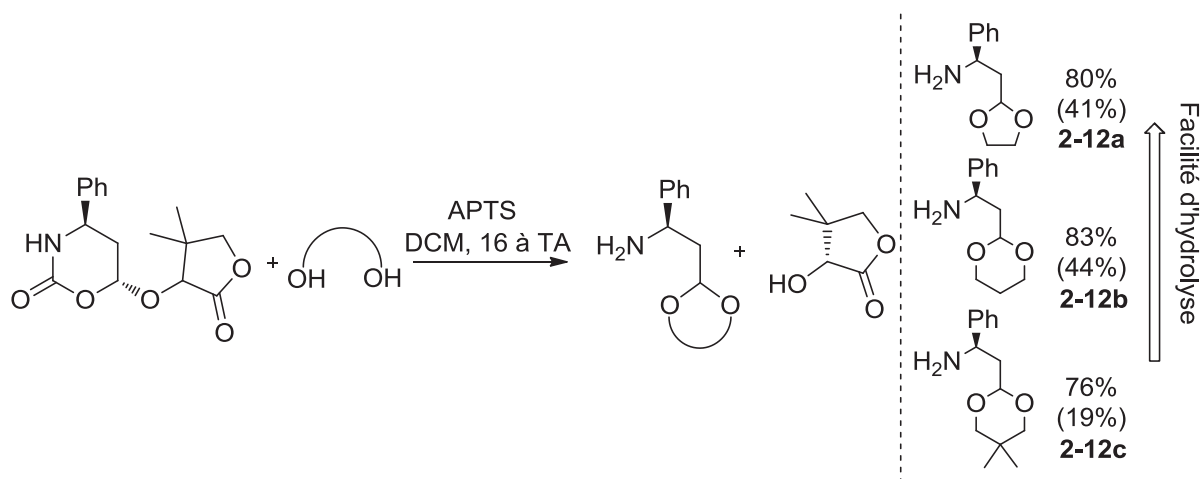


Schéma 68

Tous les acétals ont été obtenus avec de bons rendements bruts (76-83%). Les composés purs ont été obtenus par précipitation sous forme d'un sel d'acide oxalique avec des rendements modérés (19-44%). Les faibles rendements isolés sont principalement dus à la forte polarité des aminoacétals et à la difficulté d'éliminer complètement la pantolactone.

L'utilisation de 2,2-diméthyl-1,3-propanediol pour favoriser la fermeture du cycle par effet de Thorpe-Ingold donne un rendement très proche de la formation des deux autres acétals. L'effet intramoléculaire suffit donc à substituer le groupe pantolactone. L'éthylène glycol a donc été choisi pour les études suivantes car il est plus facile à hydrolyser par rapport au 1,3-dioxane acétal.

Ensuite, les aminoacétals cycliques avec différents substituants ont été obtenus par transacétalisation avec l'éthylène glycol (Schéma 69, Tableau 9).

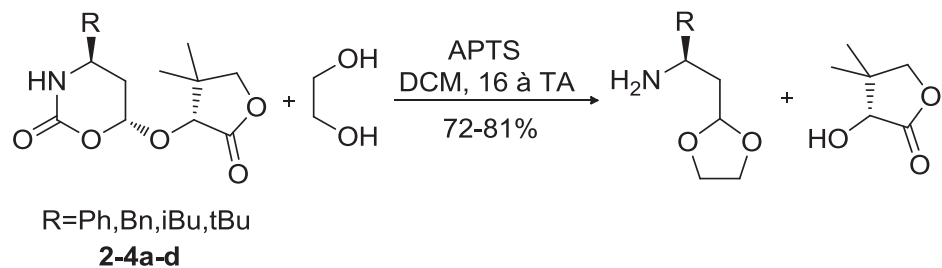


Schéma 69

Tableau 9

	<i>R</i>	<i>Conversion, %</i>	<i>Rendement isolé, %</i>	<i>ee, %</i>	<i>Produit</i>
1	Ph	80	41	>95	2-12a
2	tBu	72	39	>95	2-13
3	iBu	81	44	>95	2-14
4	Bn	--	33	>95	2-15

Les conversions (i.e. rendements bruts) sont toujours élevées (Tableau 9), mais les rendements isolés sont plus faibles. La pureté optique des nouveaux composés a été contrôlée par HPLC du mélange brut et a été comparée au mélange racémique correspondant. Dans tous les cas, la pureté énantiomérique est excellente, ce qui prouve l'excellente sélectivité faciale lors de la cyclisation. Dans le cas de R=Bn (**2-15**), la purification a été particulièrement délicate car de nombreux sous-produits non-identifiés se forment en cours de préparation et de purification.

Couplage peptidique avec différents aminoacides

La purification des produits de couplage avec les aminoacides reste toujours une étape peu efficace. Le produit obtenu contient un certain pourcentage de pantolactone résiduelle. Après optimisation, nous avons conclu que la séquence réactionnelle « transacétalisation-couplage peptidique-hydrolyse » peut être faite sans purification intermédiaire (Schéma 70).

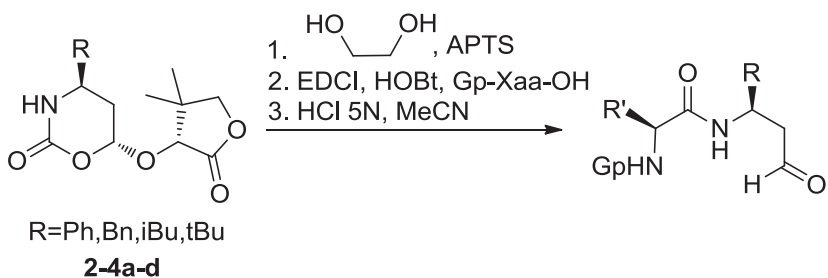


Schéma 70

A partir du 6-ATO correspondant, l'aminocétal s'obtient en mélange avec la pantolactone. La pantolactone reste présente dans l'étape de couplage avec l'acide aminé choisi. Ensuite, le mélange brut est hydrolysé et une seule purification par chromatographie est effectuée à la fin pour obtenir le dipeptide β -aldéhyde pur avec un rendement de 34-56% pour trois étapes. Aucun produit de couplage entre la pantolactone et l'acide aminé n'a été observé (Schéma 70, Tableau 10).

Tableau 10

	<i>R</i>	<i>Gp-Xaa-OH</i>	<i>R'</i>	<i>Rendement pour 3 étapes, %</i>	<i>Produit</i>
1	Ph	Phth-Phe-OH	CH ₂ Ph	56	2-7
2	Ph	Bz-Pro-OH	-(CH ₂) ₃ -	36	2-11b
3	tBu	Cbz-Phe-OH	CH ₂ Ph	36	2-16
4	tBu	Bz-Pro-OH	-(CH ₂) ₃ -	34	2-17
5	iBu	Cbz-Phe-OH	CH ₂ Ph	41	2-18
6	iBu	Bz-Pro-OH	-(CH ₂) ₃ -	42	2-19
7	Bn	Bz-Pro-OH	-(CH ₂) ₃ -	41	2-20

Les rendements globaux sont très satisfaisants. Par exemple, on peut comparer le rendement pour la préparation de l'aldéhyde **2-7** provenant de l'aminocétal Ph-substitué couplé avec la phénylalanine phtaloylé (56% soit environ 82% par étape) et le même aldéhyde **2-7** préparé par la méthode « aminocétal mixte » (24% pour trois étapes). En revanche, le problème de formation du cinnamaldéhyde est toujours inévitable dans cette méthode et on voit parfois sa présence dans le spectre du mélange brut.

6.3.3. Maraviroc

La méthode que nous venons de développer, nous donne accès à des β -amino aldéhydes *N*-acylés. La richesse synthétique de ces fragments peut être illustrée par la nouvelle synthèse formelle du Maraviroc que nous avons effectuée.

Synthèses décrites du Maraviroc

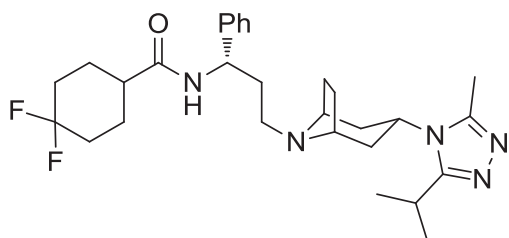


Schéma 71

Le Maraviroc (UK-427,857) est un médicament pour le traitement du VIH. C'est un antagoniste puissant du récepteur CCR5 dont l'inactivation confère une résistance à l'infection du VIH¹¹⁸. (Schéma 71). Le Maraviroc comprend une unité de 4,4-difluorocyclohexyle, un motif phénylpropyle avec un centre stéréogène benzylique et un triazole disposé en position équatoriale dans un système de tropane.

Une des premières synthèses a été réalisée par David A. Price *et coll.*¹¹⁹ selon la séquence décrite ci-dessous (Schéma 72). La structure du Maraviroc est déconnectée en trois parties : la partie « gauche » est constituée par des acides carboxyliques différemment substitués, la partie « droite » par l'amine utilisée en amination réductrice et la partie « centre » par une chaîne de β -aminoaldéhyde.

¹¹⁸ Dorr, P., Perros, M., *Drug Discovery*, **2008**, *3*, 1345–1361.

¹¹⁹ D. A. Price, S. Gayton, M. D. Selby, J. Ahman, S. Haycock-Lewandowski, B. L. Stammen et A. Warren *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5005–5007

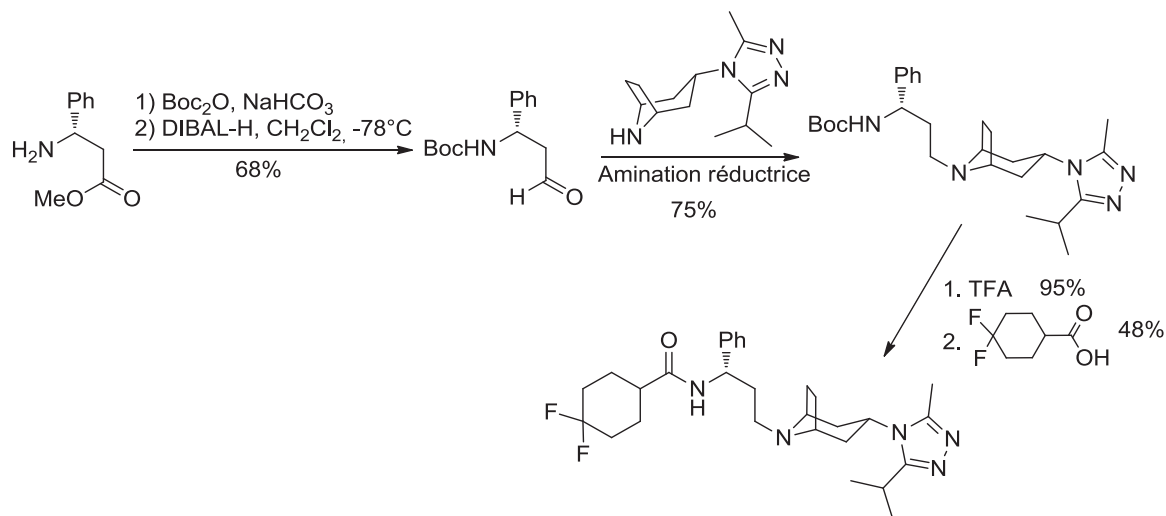


Schéma 72

L'aldéhyde correspondant a été préparé en deux étapes à partir du β -aminoester commercial avec un rendement global de 68 %. L'acide difluoré a été préparé à partir de l'ester méthylique de l'acide 4-oxocyclohexanecarboxylique en trois étapes avec un rendement global de 40 %.

Les études QSAR ont surtout été effectuées en modifiant les parties « gauche » et « droite ». Par exemple, dans leurs travaux ultérieurs, David A. Price¹²⁰ a notamment exploré l'utilisation de différents acides et d'hétérocycles azotés variés dans le but d'augmenter l'activité et la sélectivité du Maraviroc.

A ce jour, il n'y a que quelques publications sur la synthèse du maraviroc. Par exemple, Sha Lou, Philip N. Moquist, et Scott E. Schaus¹²¹ ont développé une allylboration d'imines acyle hautement énantiosélective catalysée par un dérivé chiral du BINOL (Schéma 73).

¹²⁰ D. A. Price *et al.*, *Bioorganic & Medicinal Chem. Lett.*, **2006**, *16*, 4633–4637

¹²¹ S. Lou, P.N. Moquist, et S. E. Schaus, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 15398-15404

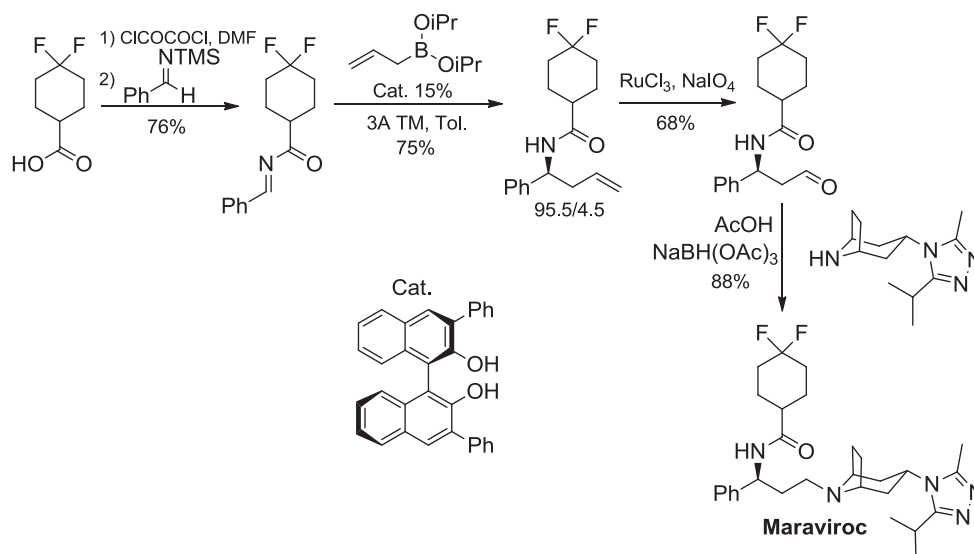


Schéma 73

La synthèse asymétrique du Maraviroc a été réalisée en utilisant cette réaction. L'imine correspondante a été préparée à partir de l'acide difluoré. L'allylation de l'imine donne le produit d'addition avec un rendement de 75% et un excès énantiomérique de 91%. L'oxydation de l'oléfine avec RuCl_3 et NaIO_4 dans une solution d'acétonitrile/ H_2O (6:1) donne l'aldéhyde avec 68% de rendement. Ensuite, l'amination réductrice avec le tropane donne le Maraviroc avec 88% de rendement.

En 2010, Cordova *et coll.*¹²² ont réalisé la synthèse de l'aldéhyde clé par deux voies différentes. Premièrement, ils ont utilisé la réaction tandem aza-Michael/fermeture du lactol entre l'hydroxylamine et l'aldéhyde cinnamique suivie d'une ouverture de cycle avec $\text{Mo}(\text{CO})_6$. Deuxièmement, une réaction de Mannich catalytique est mise en œuvre entre une aldimine CBz-protégée et l'acétaldéhyde (Schéma 74).

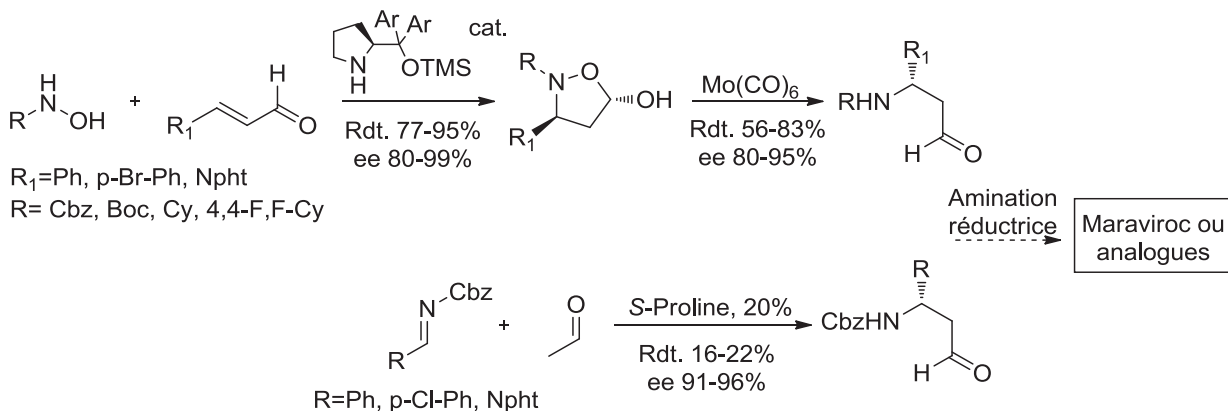


Schéma 74

¹²² G.-L. Zhao, S. Lim, A. Korotvicka, L. Deiana, M. Kullberg, A. Cordova, *Adv. Synth. Cat.*, **2010**, 352, 2291-2298

Les développements récents de l'équipe d'Anthony Wood *et coll.* ont montré une série de résultats sur la modification de la partie « droite » et « gauche » du Maraviroc afin d'identifier les analogues les mieux absorbés par l'organisme hôte et également actifs contre les souches de HIV résistantes au Maraviroc¹²³.

Notre synthèse formelle du Maraviroc

Notre stratégie a été appliquée à la synthèse de l'énantiomère du Maraviroc (*ent*-maraviroc)¹²⁴ (Schéma 75).

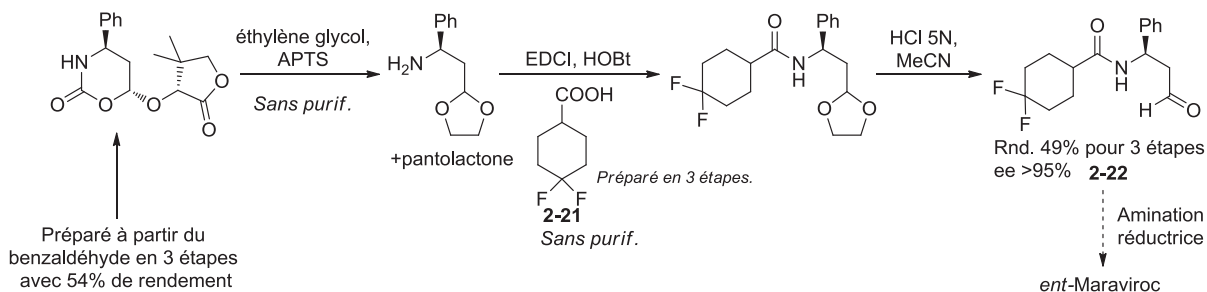


Schéma 75

La 6-ATO phényl-substituée **2-4a**, disponible en trois étapes à partir de l'aldéhyde correspondant, a été engagé dans la séquence en trois étapes : transacétalisation, couplage avec l'acide difluoré et dernière étape d'hydrolyse acide pour fournir l'aldéhyde **2-22** avec un rendement global de 52% avec une seule purification finale. Le composé obtenu est le précurseur direct d'*ent*-maraviroc qui peut être formé par une seule étape d'amination réductrice déjà décrite¹¹⁹.

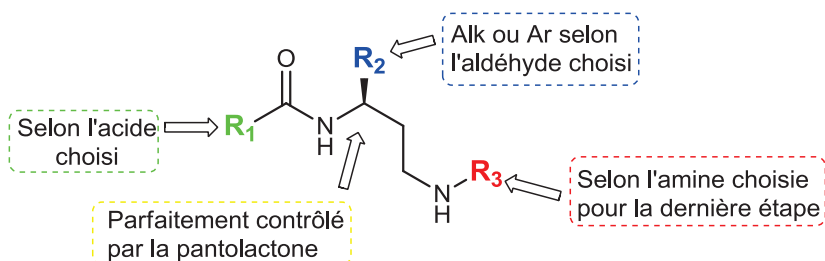


Schéma 76

Cette méthode permet un accès rapide à des analogues divers du maraviroc en fonction des précurseurs utilisés (Schéma 76). Ainsi, la partie « gauche » est introduite avec une étape de

¹²³ P.A. Stupple, D.V. Batchelor, M. Corless, P. K. Dorr, D.Ellis, Da.R. Fenwick, S. Galan, R.M. Jones, H.J. Mason, D.S. Middleton, M.Perros, F.Perruccio, M.Y. Platts, D.C. Pryde, D.Rodrigues, N.N. Smith, P.T. Stephenson, R. Webster, M.Westby, et A. Wood, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 67–77

¹²⁴ « *ent* » signifie que le composé préparé est l'énantiomère de l'original

couplage peptidique (modification en fonction de l'acide utilisé), la partie « droite » peut être choisie en fonction de l'amine appliquée dans l'amination réductrice et, en complément par rapport aux méthodes existantes, la partie « centrale » est facilement modifiable en fonction de l'aldéhyde de départ pour la préparation du 6-ATO correspondant (substituant alkyle ou aryle par exemple).

7. Conclusion et perspectives

Cette étude visait l'accès aux dipeptides β -aldéhydiques *via* une séquence en trois étapes sans purification intermédiaire à partir du 6-ATO. Tout d'abord les oxazinones ont été préparées par réaction entre un *N,O*-acétal en tant que précurseur d'hétérodiène et la vinyl pantolactone comme diéophile avec un contrôle total du centre stéréogène en position 4 et des rendements modérés à satisfaisants. Après avoir montré la difficulté du couplage direct du 6-ATO, cet adduit a été transformé par transacétalisation vers un aminoacétal – précurseur clé pour l'introduction du motif β -aminoaldéhydique C-terminal dans les chaînes peptidiques. (Schéma 77)

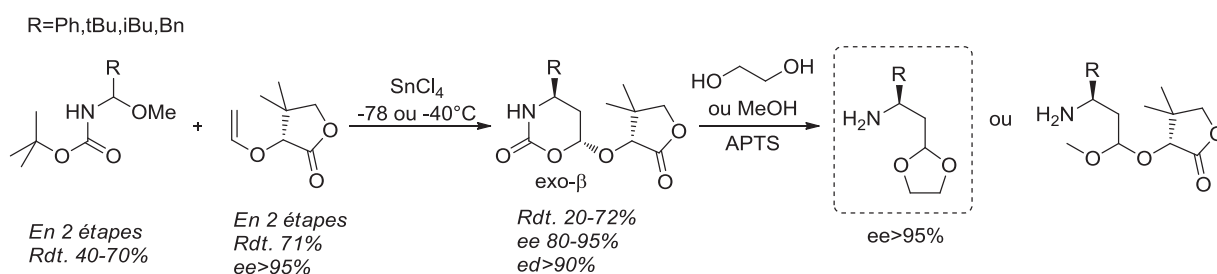


Schéma 77

Après le couplage peptidique en conditions « classiques » et l'hydrolyse acide, les aldéhydes désirés ont été obtenus avec de bons rendements et d'excellents excès diastéréoisomériques (Schéma 78).

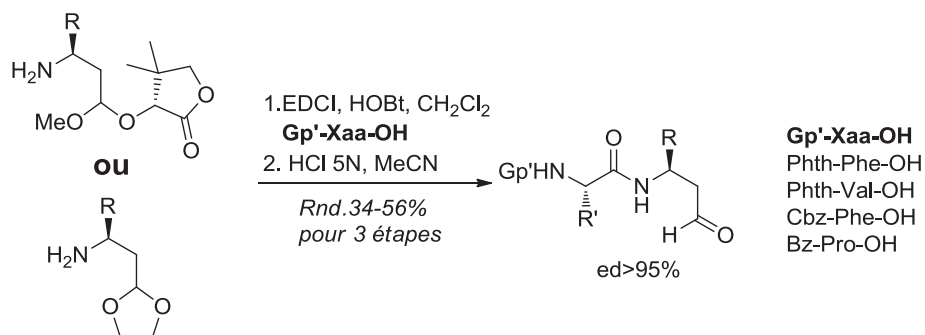


Schéma 78

La recherche de conditions optimales a été réalisée pour l'étape finale d'hydrolyse acide en vue d'éviter la formation du cinnamaldéhyde provenant de la réaction de *rétro*-Michael.

Cette stratégie a également été appliquée pour la préparation du précurseur direct de l'*ent*-Maraviroc avec 49% de rendement pour trois étapes (Schéma 79).

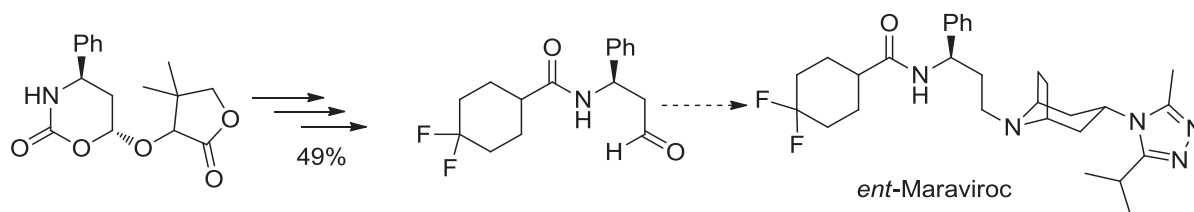


Schéma 79

L'ensemble de ces résultats a fait l'objet d'une publication récente.¹²⁵

La synthèse sur support solide a déjà été proposée comme une perspective de développement de la stratégie aminoacétals mixtes. Un diénophile de type vinyl pantolactame a déjà été utilisé comme diénophile et celui-ci pourrait être fixé sur support par l'azote du lactame. Il s'agirait alors de voir si l'on peut cycliser un 6-ATO sur support et s'il serait possible de transacétaliser en acétal mixte de telle manière à ce que le beta-aldéhyde masqué reste fixé au support. Cette modification permettra de simplifier le couplage peptidique et la croissance de la chaîne peptidique β -aldéhydrique C-terminal (Schéma 80).

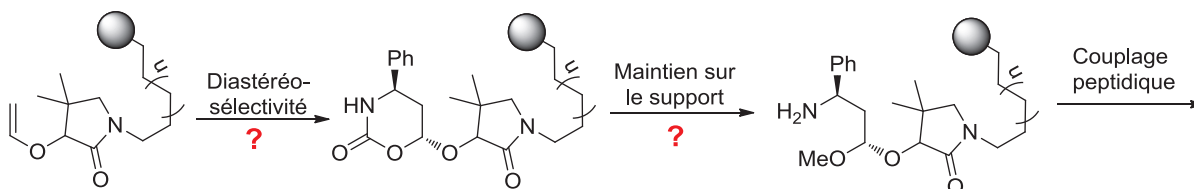


Schéma 80

De même, la synthèse des analogues β -aldéhydriques peut être envisagée pour les inhibiteurs de type peptides aldéhydiques existants en version α , afin d'étudier leur stabilité chimique et biologique ainsi que leur résistance à l'épimérisation (Schéma 81).

¹²⁵ Shpak-Kraievskiy P., B. Yin, A. Martel, R. Dhal, G. Dujardin et M.Y. Laurent, *Tetrahedron*, **2012**, 68, 2179-2188

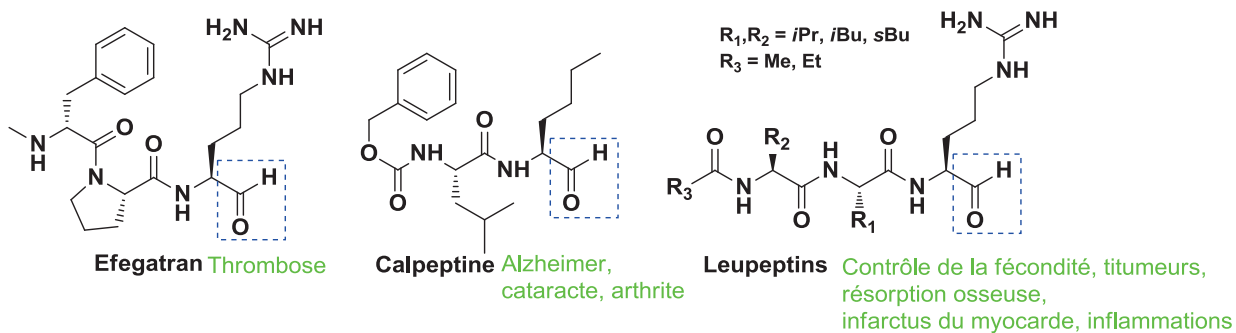


Schéma 81

La variation des substituants sur la vinylpantolactone peut fournir d'autres types d'aminoaldéhydes β , notamment β^3, β^2 . Ces modifications peuvent apporter des améliorations/changements positifs dans le comportement de la structure entière ou permettre des fonctionnalités supplémentaires.

1. Stratégie : Utilisation de la voie [3+2] via les 5-alkoxyisoxazolidines pour une extension à la synthèse de β^3 - peptides aldéhydiques fonctionnels et incluant des dérivés β^3, β^3 -disubstitués.

1.1. Stratégie envisagée

En fonction de la nature du précurseur hétérocyclique masquant l'aminaldéhyde cible, deux stratégies complémentaires étaient envisageables, comme cela a déjà été mentionné dans le premier chapitre : la stratégie [3+2] pour accéder à un cycle à cinq chaînons et la stratégie [4+2] pour l'homologue à six chaînons (Schéma 82).

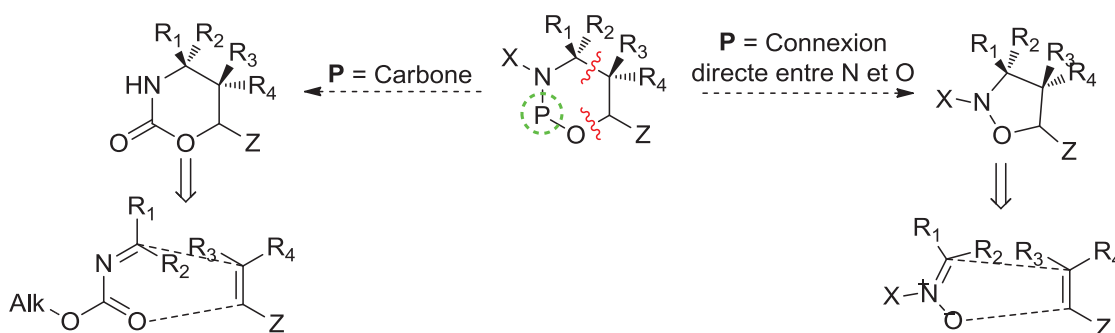


Schéma 82

Comme nous l'avons montré, les N,O-acétals et la (R)-O-vinylpantolactone conduisent à la formation de 6-alkoxy tetrahydrooxazinones (6-ATO) avec une sélectivité faciale β élevée ($\geq 98:2$). Ces composés hétérocycliques peuvent être transacétalisés vers les aminoacétals symétriques et ensuite être engagés dans le couplage peptidique. Ensuite, l'ouverture par hydrolyse acide libère l'unité β^3 -aminaldéhyde C-terminale (Schéma 83). Cette méthode permet d'accéder à des peptides β -aldéhydiques porteurs de groupements (R_1) aryle ou alkyle ($R_2 = H$) en position β^3 . Elle ne permet pas *a priori* d'envisager l'introduction directe d'un substituant ou d'une chaîne fonctionnelle ou encore de deux substituants géminés (fonctionnels ou non).

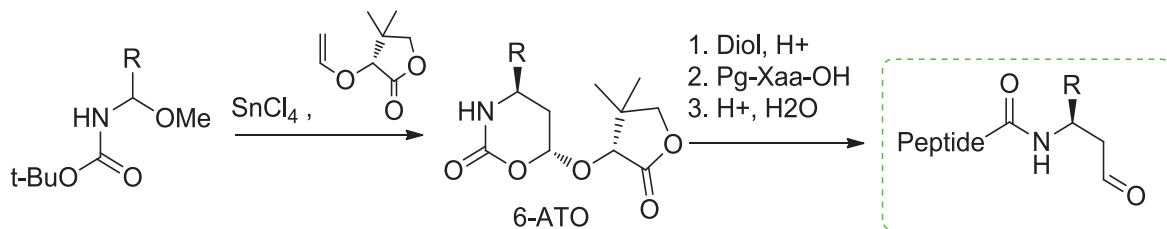


Schéma 83

L'application de cette stratégie à l'élaboration de β^3,β^3 -amidoaldéhydes nécessiterait en effet de réaliser la synthèse d'un précurseur de type N,O-cétal C,C-disubstitué et d'effectuer sa cycloaddition [4+2] avec la vinylpantolactone ou un autre diénophile chiral approprié. (Schéma 84)

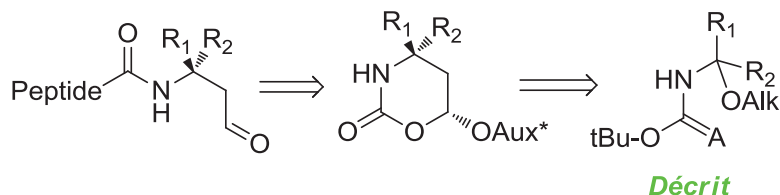


Schéma 84

La littérature rapporte qu'un tel N,O-cétal peut être préparé.^{126,127} Il n'y a par contre aucun exemple à ce jour de réaction d'Hétéro-Diels-Alder utilisant ce type de « pré-diène » ou bien la N-acylimine disubstituée correspondante (Schéma 85).

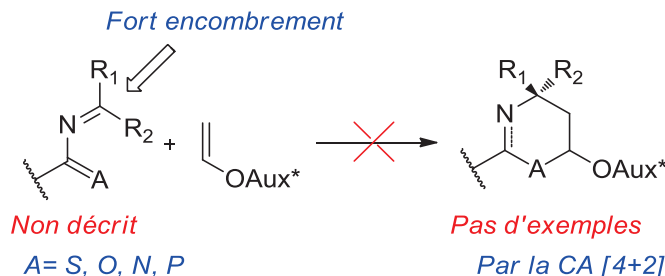


Schéma 85

En revanche, l'approche par cycloaddition 1,3-dipolaire entre une nitronne et un dipolarophile hétérosubstitué permet d'envisager une plus large diversification de la substitution en position α de l'azote et d'y introduire en particulier un centre quaternaire. Notre équipe possède une expérience récente pour ce type de cycloaddition appliquée aux cétonitrones (Schéma 86).

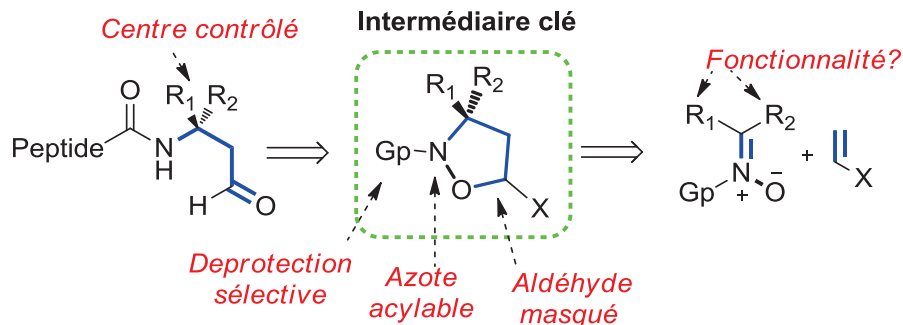


Schéma 86

¹²⁶ P. M. T. Ferreira, L. S. Monteiro, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 4495–4497

¹²⁷ P. M. T. Ferreira, L. S. Monteiro, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3226–3234

Comme avec les 6-alkoxy-tétrahydrooxazinones, l'intérêt réside ici en la possibilité de pouvoir travailler avec la partie *N*-terminale, en gardant l'aldéhyde sous une forme protégée. Ceci suppose que l'isoxazolidine 5-hétérosubstituée puisse être préalablement libérée de son substituant sur cette position azotée, ce qui requiert l'emploi d'une nitronne (aldo ou céto) porteuse d'un *N*-substituant pouvant jouer le rôle de groupement protecteur. Un autre aspect important est bien sûr le contrôle stéréochimique et asymétrique associé à la formation des isoxazolidines. De manière plus générale, la possibilité de créer de façon contrôlée un centre quaternaire stéréogène porteur de substituants fonctionnels présente un intérêt qui dépasse le cadre strict de l'objectif de cette thèse.

1.2. Généralités concernant la cycloaddition 1,3-dipolaire entre nitrones et dipolarophiles éthyléniques (aldonitrones et cétonitrones)

Bien que la cycloaddition 1,3-dipolaire (CD-1,3) ait été découverte en 1893 par Büchner^{128, 129} (environ 35 années avant la réaction de Diels-Alder), les premières études systématiques ont été réalisées par Huisgen en 1960.¹³⁰ L'intérêt de la CD-1,3 a augmenté au cours des vingt dernières années, et en particulier, celles mettant en jeu les nitrones vis à vis d'alcènes ou d'alcyne ont trouvé beaucoup d'applications générales en synthèse organique.^{131,132} Ces applications sont fortement conditionnées à la possibilité de contrôler la régio-, diastéréo- et énantiosélectivité de la CD-1,3. La stéréochimie de la réaction peut être contrôlée par le choix de substrats appropriés, de conditions, ou/et par la présence d'un catalyseur métallique ou organique agissant comme acide ou base de Lewis.

1.2.1. Interaction des orbitales moléculaires frontières.

La CD-1,3 entre dipôles-1,3 et alcènes ou alcyne implique 4 électrons π du dipôle et 2 électrons π du dipolarophile. Si la réaction se produit *via* un mécanisme concerté, celle-ci est thermiquement permise selon l'approche [$\pi 4_s + \pi 2_s$] décrite par les règles de Woodward-Hoffmann.¹³³ Cela signifie que les trois orbitales p_z du dipole-1,3 et les deux orbitales p_z de l'alcène se combinent de façon suprafaciale (Schéma 87).

¹²⁸ E. Büchner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1888**, 21, 2637

¹²⁹ E. Büchner, M. Fritsch, A. Papendieck and H. Witter, *Liebigs Ann. Chem.*, **1893**, 273, 214 (1893).

¹³⁰ R. Huisgen, *Angew. Chem.*, **1963**, 75, 604

¹³¹ M. Frederickson, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 403

¹³² J. J. Tufariello, "1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry", Vol. 2, p. 83–168, Chapter 9, Wiley-Interscience, New York, **1984**.

¹³³ Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *The Conservation of Orbital Symmetry*; Verlag Chemie: Weinheim, **1970**.

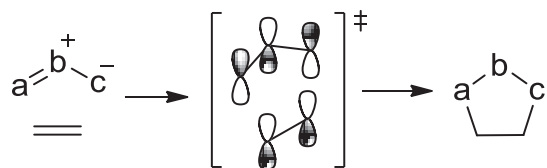


Schéma 87

L'état de transition de la réaction concertée est contrôlé par les orbitales moléculaires frontières (OMF) des substrats. La LUMO_{dipôle} (BV_{dipôle}) peut interagir avec l'HOMO_{alcène} (HO_{alcène}) et vice versa. Sustman a classé les DC-1,3 en trois types, sur la base des rapports des énergies des OMF entre le dipôle et l'alcène (Schéma 88).¹³⁴

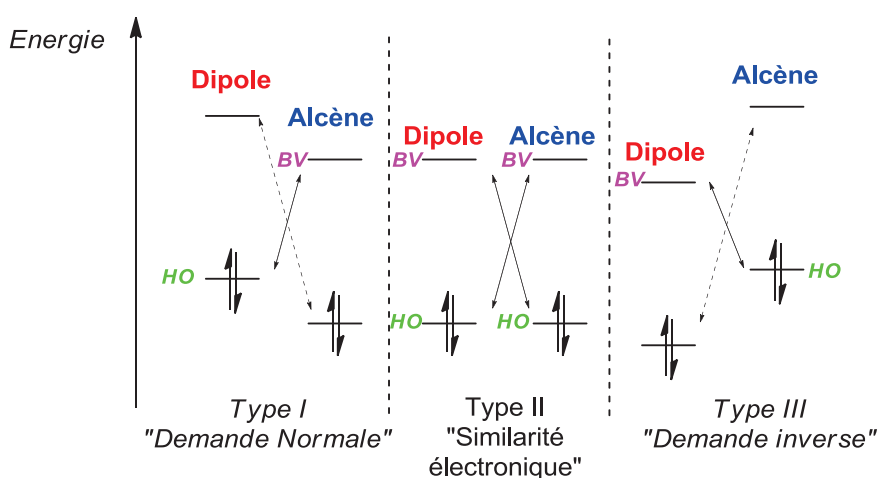


Schéma 88

Pour les CD-1,3 de « type I » (ou demande électronique normale) l'interaction prédominante fait intervenir la HO_{dipôle} avec la BV_{alcène}. Pour les CD-1,3 de « type II » (ou similarité électronique/double demande) la similarité entre l'écart d'énergie HO_{dipôle} - BV_{dipolarophile} et HO_{dipolarophile} - BV_{dipôle} implique que ces deux interactions HO-BV sont importantes. Pour les CD-1,3 de « type III » (ou demande électronique inverse), il y a interaction prédominante des OMF entre la BV_{dipôle} et la HO_{dipolarophile}. Les CD-1,3 de type I sont typiques pour des substrats comme les ylures d'azométhine et les imines d'azométhine, tandis que les réactions de nitrones sont considérées comme de type II ou de type III suivant la nature du dipolarophile. Les CD-1,3 d'oxydes de nitrile sont également classées en type II, mais sont mieux classées comme un cas limite de type III, car les

¹³⁴ a) Houk, K. N.; Sims, J.; Watts, C. R.; Luskus, L. J. *J. Am. Chem.Soc.* **1973**, *95*, 7301. b) Houk, K. N.; Yamaguchi, K. In *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*; Padwa, A., Ed.; Wiley: New York, **1984**; Vol. 2, 407. c) Sustmann, R. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 2717. d) Sustmann, R. *Pure Appl. Chem.* **1974**, *40*, 569.

oxydes de nitrile ont des énergies relativement faibles de HO. Les exemples typiques de CD-1,3 de type III sont les réactions impliquant l'ozone et l'oxyde d'azote en tant que dipôle.

Cependant, l'introduction de groupes donneurs ou attracteurs d'électrons sur le dipôle ou sur le dipolarophile peut modifier les rapports énergétiques des OMF, et donc le type de la réaction. De plus, la présence d'espèces métalliques à caractère acide de Lewis, peut modifier les coefficients orbitaux et l'énergie des orbitales frontières du 1,3-dipôle ou d'alcène en fonction des propriétés électroniques de ces réactifs ou de l'acide de Lewis (Schéma 89).

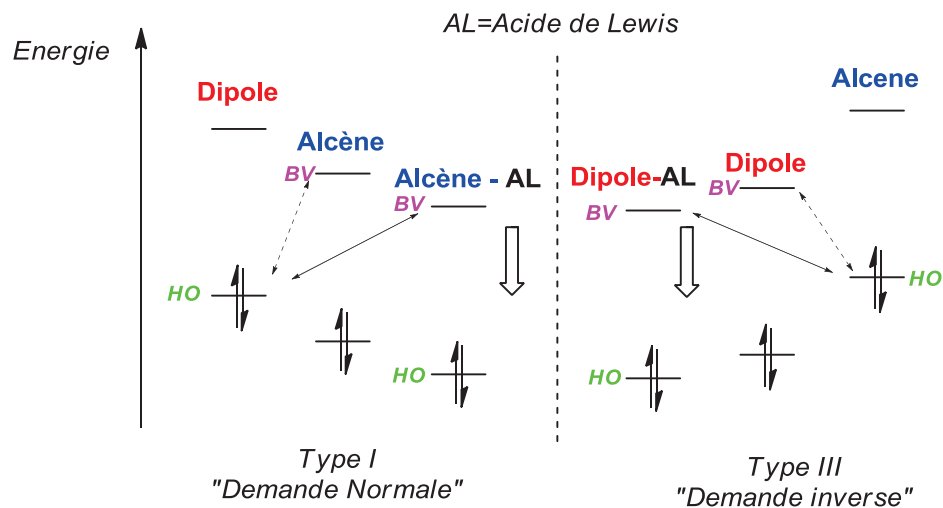


Schéma 89

1.2.2. Régiosélectivité de la cycloaddition 1,3 dipolaire

Sustmann¹³⁵ a été le premier à appliquer le concept des orbitales frontières à la réactivité dans CD-1,3. Les résultats de cette longue étude expliquent de façon satisfaisante les données accumulées par Huisgen en terme de réactivité et de régiosélectivité.

A partir de valeurs des coefficients mentionnés précédemment, la régiosélectivité de la plupart des cycloadditions dipolaires peut être rationalisée par le Schéma 90. Une interaction d'orbitale frontière favorise généralement l'un des régioisomères.

¹³⁵ a) Sustmann R., *Pure Appl. Chem.*, **1974**, *40*, 569 b) Sustmann R., *Tetrahedron Lett.*, **1971**, *12*, 2717

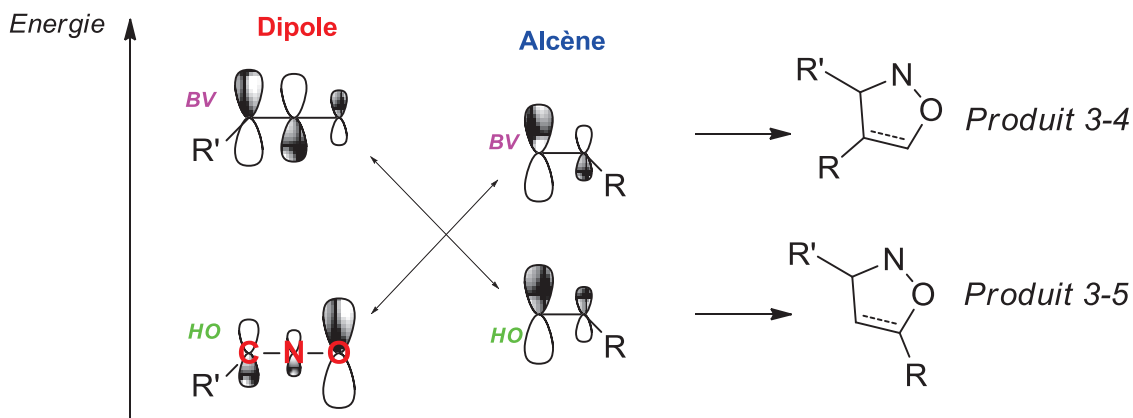


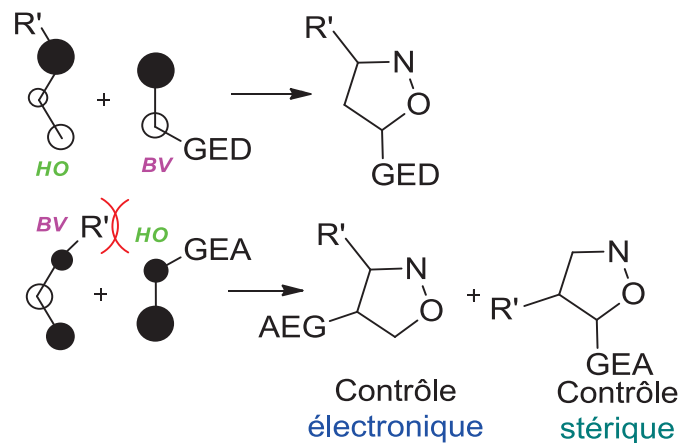
Schéma 90

Le plus grand coefficient de HO de la nitrone est sur l'oxygène, tandis que le plus grand coefficient de BV est sur le carbone. Pour les alcènes, les plus grands coefficients pour les HO et BV sont sur la position C-terminale non substituée. Si une des interactions prédomine les prédictions sont simples. La situation est un peu plus compliquée par le fait que l'écart entre HO et BV pour 1,3-dipôles est relativement faible, et par conséquent deux interactions peuvent être importantes.

De plus, il y a plusieurs effets qui interviennent pour diriger la régiosélectivité d'une cycloaddition 1,3-dipolaire. Pour la prédiction il faut prendre en compte les effets électroniques bien que les effets stériques soient souvent dominants.

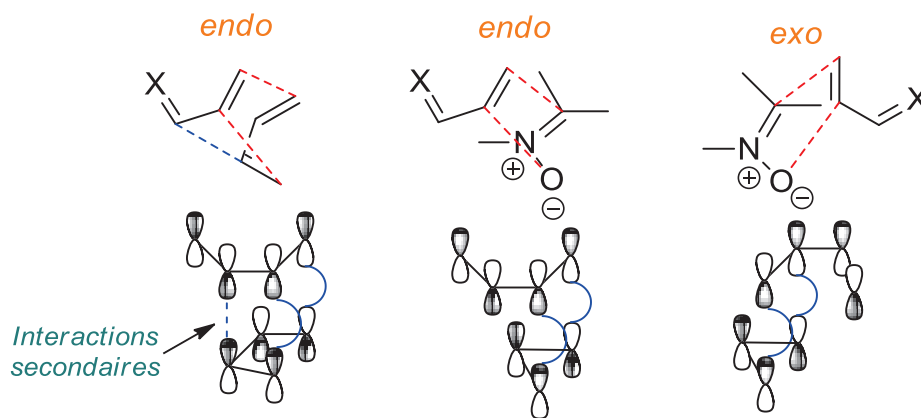
Pour la cycloaddition avec des alcènes comportant un groupement électro-donneur (GED, e.g. éthers vinyliques), la formation du produit est favorisée à la fois par les effets stériques et par les effets électroniques.

Pour la cycloaddition avec des alcènes comportant un groupement électro-attracteur (GEA, e.g. aldéhydes α,β -insaturés), la situation est plus compliquée car les effets stériques et électroniques sont contraires bien que l'effet stérique joue un rôle déterminant. (Schéma 91)



1.2.3. Stéréosélectivité de la réaction 1,3 dipolaire

En cycloaddition de Diels-Alder, l'approche *endo* est généralement privilégiée par des interactions orbitales secondaires favorables. De manière sensiblement différente, ces interactions sont moins importantes en cycloaddition 1,3-dipolaire et la stabilisation de l'approche *endo* est faible. La sélectivité *endo/exo* est donc contrôlée essentiellement par les substrats ou par un éventuel catalyseur (Schéma 92).



Dans les cycloadditions dipolaires où la nitroène peut subir une interconversion *Z/E*, la sélectivité *endo/exo* n'est qu'un des deux paramètres stéréochimiques déterminant la sélectivité *cis/trans*. D'une manière générale, la cycloaddition entre une nitroène et un alcène mono-substitué peut conduire aux 4 stéréoisomères possibles par la création de deux centres stéréogènes. Ces approches correspondent aux deux types de stéréosélectivité de la cycloaddition : la sélectivité *endo/exo* et la sélectivité faciale α/β . Le nombre de situations stéréochimiques possibles est doublé si la nitroène existe dans un équilibre entre deux isomères *Z* et *E*. En effet dans ce cas, l'adduit *trans*

issu d'une approche *endo* par la face α de la nitrone Z peut également provenir d'une approche *exo* par la face β de la nitrone E (Schéma 93).

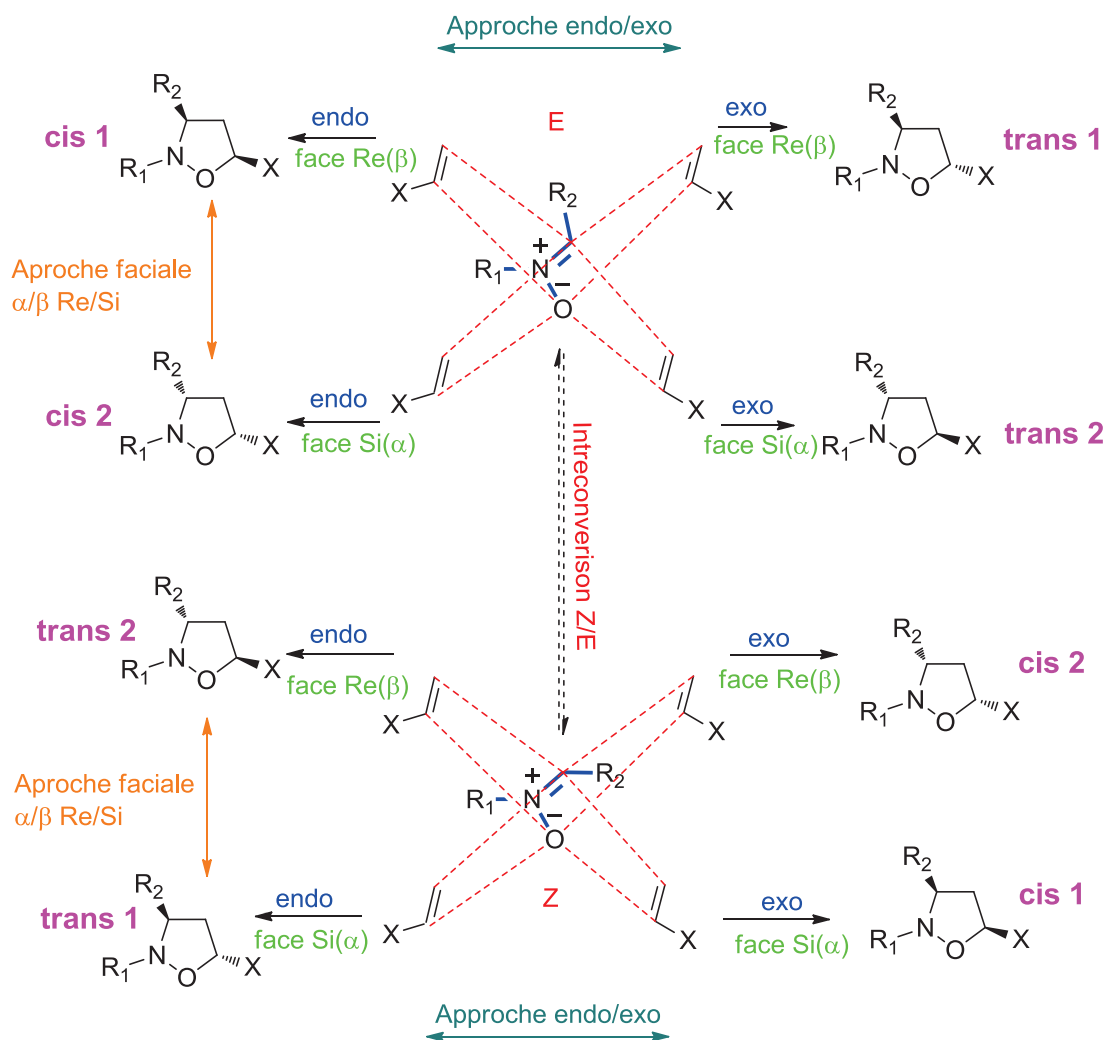


Schéma 93

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

- L'utilisation d'une nitrone ou/et d'un alcène portant un copule chirale qui encombre une face créant les conditions d'une diastéréosélectivité faciale (l'approche diastéréosélective).
- L'utilisation d'un catalyseur acide de Lewis ou d'un organocatalyseur chiral qui peut se chélater, complexer ou protoner la nitrone pour masquer sélectivement l'une des deux faces créant les conditions d'une énantiosélectivité faciale (l'approche énantiosélective).

Pour résumer, il est évident que malgré le fait que cycloaddition 1,3-dipolaire propose une méthode abordable et efficace pour créer 2 liaisons C-C et C-X il faut contrôler plusieurs facteurs

afin d'obtenir un produit diastéréo et énantio pur. Même si la régiosélectivité est relativement facile à contrôler par la nature des substituants, le contrôle simultané de la diastéréosélectivité *endo/exo* et de l'approche faciale reste souvent un véritable défi pour les chimistes

2. Validation de la stratégie en série racémique.

2.1. Cadre de l'étude

Dans le but de mettre au point une voie de synthèse élargie à des peptides présentant un fragment β^3 ou β^3,β^3 -aldéhydique C-terminal, nous avons donc d'abord cherché à valider la séquence suivante, sans nous préoccuper dans un premier temps du contrôle de la configuration absolue du centre en position β (Schéma 94).

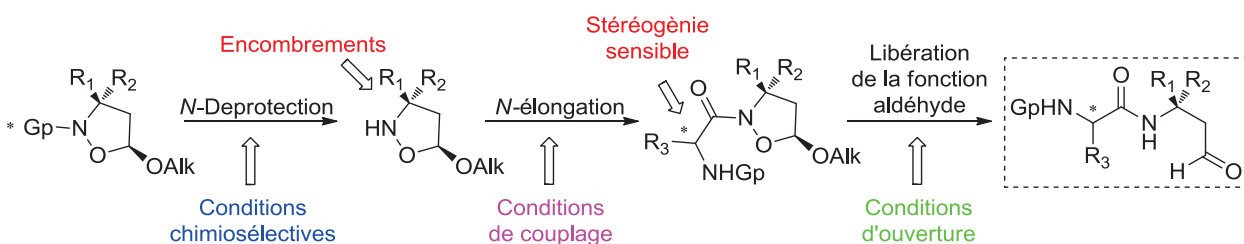


Schéma 94

Il convient de noter ici que la littérature ne comporte pas d'exemples à notre connaissance décrivant la formation directe d'isoaxazolidines non substituées sur l'atome d'azote (que ce soit par CD-1,3 ou par une autre voie), ce qui permettrait dans notre stratégie de gagner une étape. Une première partie de ce travail va donc consister à maîtriser les conditions de N-déprotection chimiosélective et vérifier leur applicabilité sur une gamme élargie d'hétérocycloadduits convenablement sélectionnés. Ensuite, une grande partie de ce travail va être consacré au couplage pseudo-peptidique du système « hydroxylamine cyclique encombrée » que constitue l'isoaxazolidine ainsi produite, dans des conditions qui doivent impérativement respecter le centre stéréogène de l'acide introduit. Enfin, les modes d'ouverture du cycle par rupture de la liaison N-O vont être examinés.

Compte tenu de l'examen de la littérature et des travaux antérieurs de notre équipe,¹³⁶ notre étude a été axée sur la mise en œuvre d'une séquence mettant en jeu un groupement N-protecteur de type benzyle (Bn) ou diphenylméthyle (DPM). Pour cette étude modèle, nous avons envisagé

¹³⁶ T.B.Nguyen, A.Beauseigneur, A.Martel, R.Dhal, M.Laurent, et G.Dujardin, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 610-620

différents types de C-substitution sur la nitronne en privilégiant les cas les plus accessibles: 1 substituant aryle avec l'aldonitronne **3-1**, 1 substituant alkoxy-carbonyle avec l'aldonitronne **3-2** formellement dérivée de la glycine, deux substituants dont 1 substituant alkoxy-carbonyle avec les deux cétonitronnes **3-3** et **3-4**, dérivant formellement de l'alanine et de l'acide aspartique.

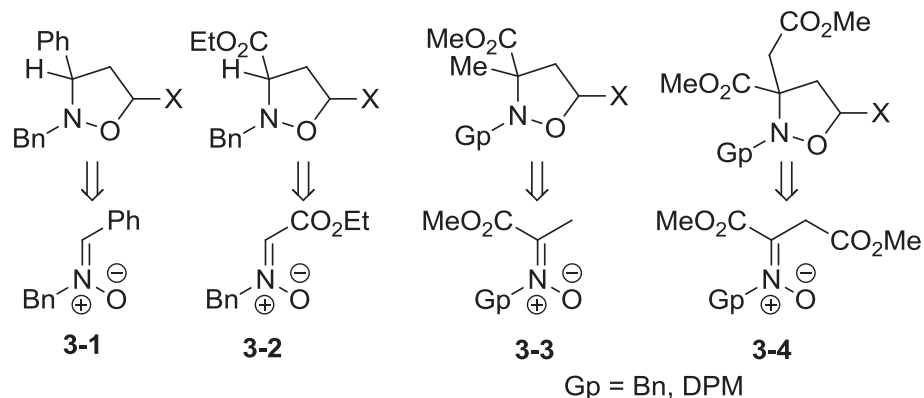


Schéma 95

2.2. Préparation des nitrones **3-1** – **3-4**

Les nitrones **3-1**, **3-2** et **3-3** sont obtenues par condensation de l'hydroxylamine avec l'aldéhyde ou la cétone¹³⁷ correspondante (Schéma 96).

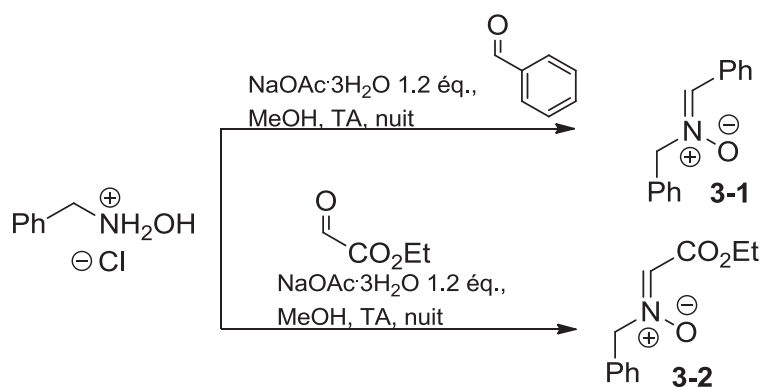


Schéma 96

La cétonitronne aspartique **3-4** est préparée à partir d'hydroxylamine *N*-benzylique¹³⁸ et du DMAD dans les conditions décrites par Winterfeldt.¹³⁹ Contrairement à l'aldonitronne **3-2**, les

¹³⁷ a) Hara, J., Inouye, Y., Kakisawa, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 3871. b) Toy, A., Thompson, W. J. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3533. c) Chiacchio, U., Piperno, A., Rescifina, A., Romeo, G., Uccella, N. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5695.

¹³⁸ d) Nguyen, T. B., Martel, A., Dhal, R., Dujardin, G. *Synthesis* **2009**, 3174.

¹³⁹ Winterfeldt, E., Krohn W., Stracke, H. *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 2346.

cétonitrones **3-3** et **3-4** sont configurationnellement stables et existent en solution sous forme d'un seul isomère de géométrie E¹⁴⁰.

Les aldonitrones **3-1a** (de géométrie pure Z) et **3-2a** ont été préparées uniquement en série Gp = Bn par la séquence connue de condensation du sel d'hydroxylamine avec les aldéhydes correspondants.^{141,142}

La cétonitrone ester N-Bn **3-3a** a été obtenue par condensation du chlorhydrate de N-benzylhydroxylamine avec l'ester pyruvique en présence d'acétate de sodium dans le méthanol avec 47% de rendement après purification (Schéma 97). La nitrone **3-4a** (R = CO₂Me) a été préparée par application de la réaction de Winterfeld à l'acétylènedicarboxylate de diméthyle (DMAD) avec un excellent rendement de 95 %.

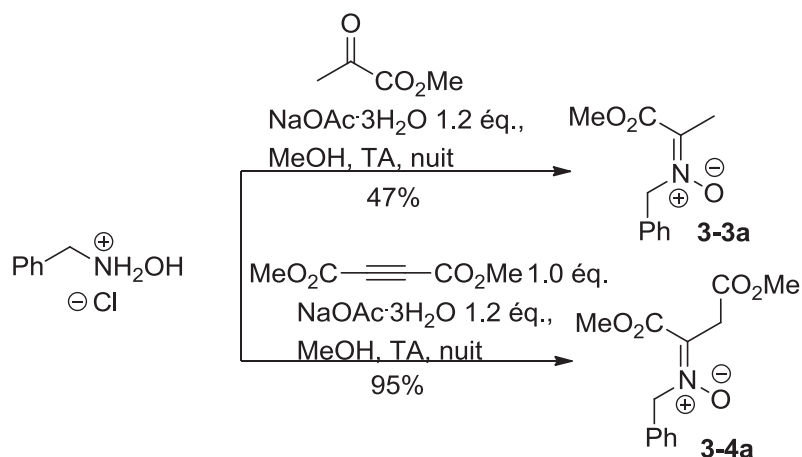


Schéma 97

Le remplacement du groupement benzyle sur la position azotée de la nitrone par un groupement diphénylméthyle accroît l'encombrement stérique, et peut fortement influencer sur la stéréosélectivité de la CD-1,3. La synthèse de l'hydroxylamine **3-5c** de départ requiert trois étapes¹⁴³ (Schéma 98). A partir de la diphénylméthylamine la nitrone est formée par alkylation avec le bromoacétonitrile (**3-5a**), oxydation en nitrone **3-5b** par le *m*CPBA, et enfin décomposition par traitement avec le chlorhydrate d'hydroxylamine dans le méthanol. Le produit désiré **3-5c** est obtenu sous forme d'oxalate d'ammonium avec 57% de rendement global pour les trois étapes.

¹⁴⁰ T.B.Nguyen, A.Martel, R.Dhal et G.Dujardin, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 4493-4496

¹⁴¹ Dondoni A., Franoc S., Junquera F., Merchán F.L., Merino P., *Synth. Commun.*, **1994**, *24*, 2537-255

¹⁴² Watanabe Y., Inouye, Y., Kakisawa H., Takahashi T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 3763

¹⁴³ H. Tokuyama, T. Kuboyama, A. Amano, T. Yamashita, T. Fukuyama, *Synthesis*, **2000**, *9*, 1299-1304

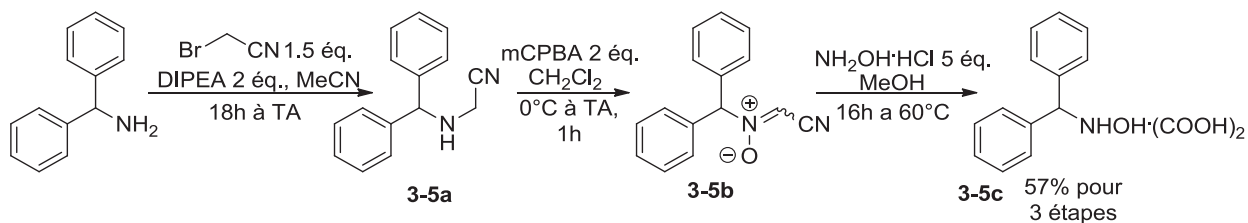


Schéma 98

Ensuite, l'hydroxylamine **3-5c** a été engagée dans les réactions de formation de nitrones (Schéma 99). L'analogue de la nitrosonium aspartique (R = CO₂Me) **3-4b** a été préparée par application de la réaction de Winterfeld à l'acétylènedicarboxylate de diméthyle (DMAD) avec un excellent rendement de 98%. La nitrosonium **3-3b** a été synthétisée par condensation avec l'ester pyruvique avec 64% de rendement.

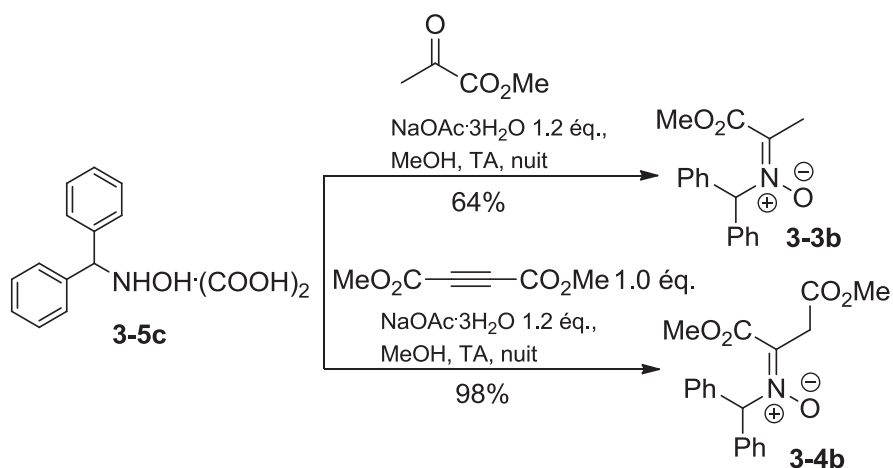


Schéma 99

La structure RX du composé **3-4b** a été obtenue ce qui confirme bien la configuration E de ce type de nitrosonium (Figure 1).

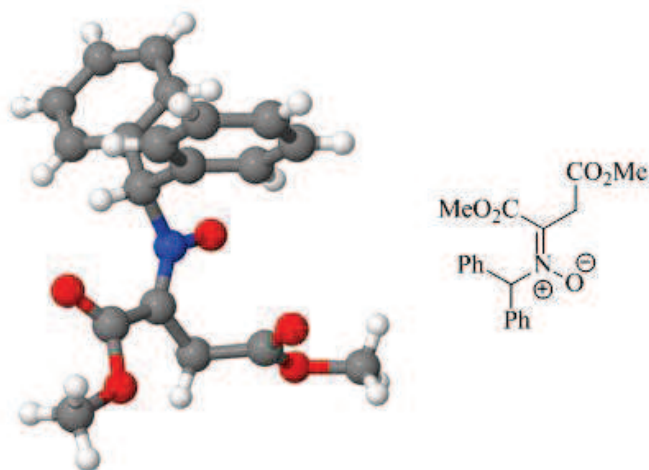


Figure 1

La stabilité configurationnelle E des cétonitrones ester est un avantage spécifique par rapport aux aldonitrones ester qui sont présents en solution sous forme d'un mélange de deux isomères E/Z. (Schéma 100)¹⁴⁴.

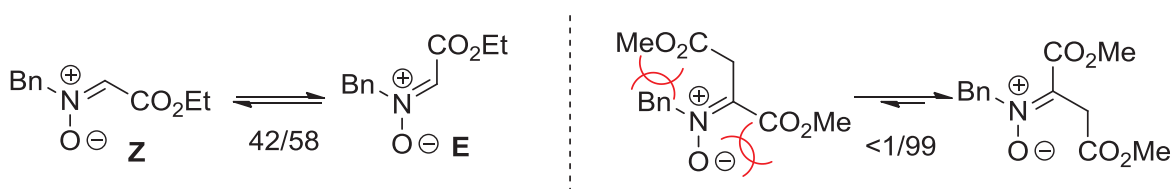


Schéma 100

2.3. Cycloaddition entre nitrones et dipolarophiles hétérosubstitués

Les différentes aldonitrones et cétonitrones esters ont été engagées dans la réaction avec les dipolarophiles hétérosubstitués en conditions thermiques (Schéma 101, Tableau 11). La présence du groupement ester pour l'aldonitronne **3-2** permet d'augmenter la réactivité du système et de diminuer le temps de la réaction par rapport à la nitronne C-arylée **3-1** (essais 1 et 2). Cependant, son instabilité configurationnelle affecte la sélectivité de CD-1,3. Les cétonitrones se montrent moins réactives et par conséquent nécessitent l'augmentation de la température et une prolongation du temps réactionnel (essai 3). Les nitrones **3-3a** et **3-4a** donnent lieu avec les éthers vinyliques à d'excellentes sélectivités *exo/endo* ainsi qu'à des rendements élevés (essais 4-6). Notamment, la nitronne **3-4a** forme exclusivement le cycloadduit *trans* **3-11** (essai 6). La modification du groupement protecteur sur l'azote n'affecte pas la réactivité des nitrones **3b** et **4b** (essais 9-11) et

¹⁴⁴ Les mesures ont été faites dans CDCl₃ par analyse RMN entre 25°C et 80°C.

permet d'augmenter la sélectivité d'approche du dipolarophile (rapport *exo/endo* de 75/25 à 86/14, essais 3 et 9). Par ailleurs, l'utilisation des dipolarophiles de type sulfure vinylique conduit à une perte de la sélectivité et du rendement (essais 7 et 8).

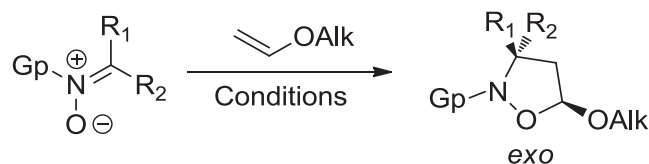


Schéma 101

Tableau 11

	<i>Gp</i>	<i>R</i> ₁	<i>R</i> ₂	<i>Alk</i>	<i>Conditions</i>	<i>Adduit</i>	<i>Rdt.</i> , %	<i>Trans/cis</i>
1	Bn	H	Ph	OEt	5 éq., 50°C, 53h	3-6	78%	33/67
2	Bn	CO ₂ Et	H	OEt	Tol., 50°C, 24h	3-7	84%	87/13
3	Bn	CO ₂ Me	Me	OEt	5 éq., 80°C, 72h	3-8	96%	75/25
4	Bn	CO ₂ Me	Me	OtBu	3 éq., 80°C, 72h	3-9	83%	90/10
5	Bn	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ Me	OEt	5 éq., 90°C, 24h	3-10	89%	92/8
6	Bn	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ Me	OtBu	3 éq., 90°C, 24h	3-11	95%	>95/5
7	Bn	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ Me	SEt	3 éq., 90°C, 24h	3-12	71%	87/13
8	Bn	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ Me	SPh	3 éq., 90°C, 24h	3-13	66%	80/20
9	DPM	CO ₂ Me	Me	OEt	5 éq., 90°C, 24h	3-14	70%	86/14
10	DPM	CO ₂ Me	Me	OtBu	3 éq., 90°C, 24h	3-15	83%	95/5
11	DPM	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ Me	OtBu	3 éq., 90°C, 24h	3-16	93%	>95/5

2.4. N-déprotection chimiosélective

Dans cette partie, les conditions de déprotection chimiosélective des cycloadduits ont été étudiées. Auparavant, l'ensemble des exemples décrits dans la littérature va être passé en revue.

2.4.1. Recherche bibliographique

Il y a plusieurs façons d'envisager la N-déprotection chimiosélective et l'obtention d'isoxazolidines « NH » selon le type de groupement protecteur introduit sur le cycloadduit. Par rapport à la chimiosélectivité requise, les principales difficultés tiennent d'une part, à la sensibilité de la liaison N-O aux conditions réductrices, et d'autre part à la sensibilité en milieu acide de la

fonction pseudo-acétalique. Différents modes orthogonaux de déprotection peuvent être envisagés : par oxydation, par hydrolyse directe, par élimination-hydrolyse ou par réduction sélective.

N-déprotection selon un mode oxydatif

Le groupement DPM (Diphénylméthyle) est l'un des groupes les plus fréquemment utilisés dans ce type de déprotection.¹⁴⁵ Ce groupement *N*-protecteur, dépourvu de fonctionnalité tout en apportant une importante contrainte stérique, confère aux « nitrones-DPM » des propriétés souvent plus intéressantes que les nitrones *N*-benzylées dans le cours stéréochimique des CD-1,3 (*exo*-sélectivité élevée en mode thermique comme cela a été montré précédemment, *endo* sélectivité élevée en mode acido-catalysé)¹⁴⁶.

Ce type de protection a été utilisé par le groupe de Maruoka.¹⁴⁷ Le cycloadduit provenant de la CD-1,3 3,4-régiosélective entre la *N*-DPM-*C*-Ph-nitrone et la méthacroleïne a été réduit puis déprotégé de façon oxydative selon une séquence en deux étapes. Le groupement benzhydryle est d'abord bromé en position benzylique par le NBS puis débromohydroxylé par traitement final donnant un hémiaminal stable. Le composé est ensuite hydrolysé en milieu acide avec 81% de rendement global pour les deux étapes (Schéma 102).

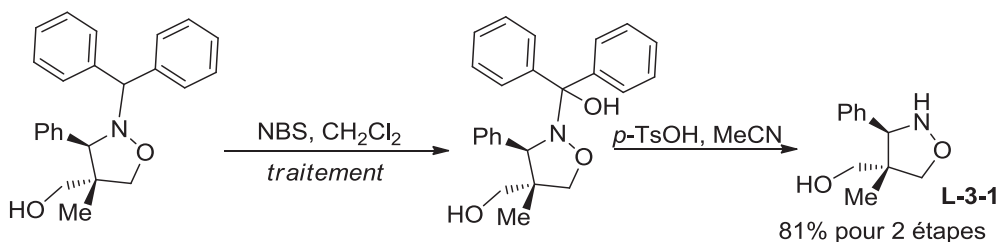


Schéma 102

N-déprotection par hydrolyse directe en milieu acide ou basique

Dans ce domaine, les N,O-acétals sont des substrats efficaces, ceux notamment dérivés d'hexoses de type furanoside. De tels cycloadduits équipés de cette protection sont issus d'une nitrone formée *in situ* à partir d'un composé carbonylé et d'une oxime de sucre, en équilibre tautomère avec l'hydroxylamine de la forme furanose ou pyranose. Cette méthodologie initiée par le

¹⁴⁵ Laurent, M.; Belmans, M.; Kemps, L.; Cérésiat, M.; Marchand-Brynaert, J. *Synthesis*, **2003**, 570.

¹⁴⁶ O. Tamura, N. Mita, Y. Imai, T. Nishimura, T. Kiyotani, M. Yamasaki, M. Shiro, N. Morita, I. Okamoto, T. Takeya, H. Ishibashi et M. Sakamoto, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 12227–12236

¹⁴⁷ T. Hashimoto, T. Kano, M. Omote et K. Maruoka, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 4805-4808

groupe de Vasella¹⁴⁸ a été largement développée par J. Bode¹⁴⁹ (Schéma 103) dans la synthèse d'isoxazolidines utilisées en tant que monomères pour la préparation de poly-oligopeptides. Le principe de la déprotection est lié à l'hydrolyse de la fonction aminoacétal avec HClO₄ pendant 4h ou avec NH₂OH·HCl/NaOAc pendant 9h à 60°C.

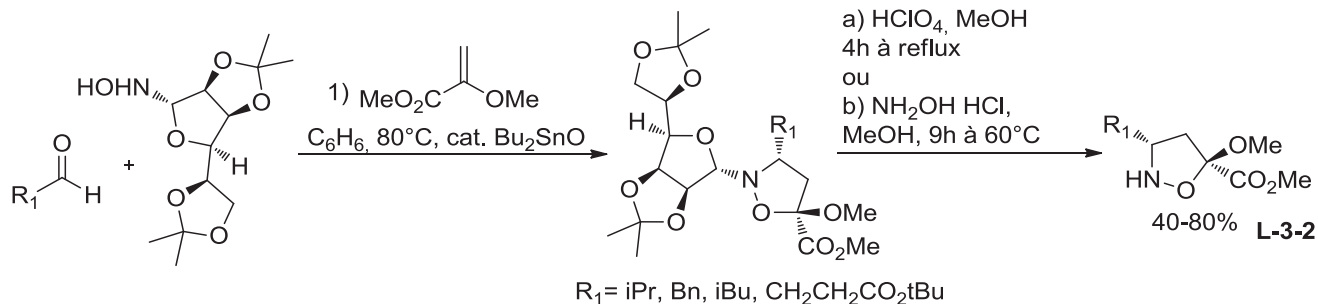


Schéma 103

N-déprotection par élimination suivie d'hydrolyse

L'équipe de Kouklovsky¹⁵⁰ a utilisé dans ce but une séquence fondée sur la décomposition par un nucléophile d'une énamine générée *in situ* (Schéma 104).

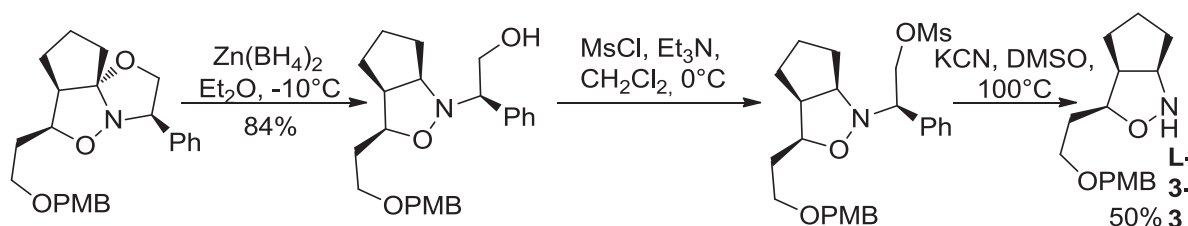


Schéma 104

Le cycloadduit tricyclique, formé par CD-1,3 intramolécule, a été transformé par réduction ionique en l'isoxazolidine bicyclique porteuse d'un résidu 2-hydroxy-1-phényle éthyle sur la position azotée. L'élimination de ce groupement protecteur par la procédure d'Agami-Couty¹⁵¹ (méthylation-élimination-condensation) légèrement modifiée fournit le cycloadduit N-déprotégé L-3-3 avec un rendement global satisfaisant.

¹⁴⁸ Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 1273-1295.

¹⁴⁹ N. Carrillo, E. A. Davalos, J. A. Russak et J. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1452-1453

¹⁵⁰ A. Pouilhès, A. F. Amado, A. Vidal, Y. Langlois et C. Kouklovsky, *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, *6*, 1502-1510

¹⁵¹ C. Agami, F. Couty et G. Evano, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 3709-3712.

N-déprotection selon un mode réductif chimiosélectif

Malgré le risque de rupture de la liaison N-O, certaines isoxazolidines peuvent être sélectivement N-déprotégées par des méthodes réductrices appropriées. Notamment, la méthode d'hydrogénolyse par transfert d'hydrogène pallado-catalysé a pu être appliquée pour enlever le groupement benzyle tout en gardant le cycle isoxazolidine intact. W. Roush *et al.*¹⁵² ont été les premiers à avoir rapporté ce type de transformation chimiosélective, en utilisant l'acide formique comme donneur d'hydrogène (Schéma 105). Les autres conditions réductrices employées alternativement par ces auteurs ont fourni exclusivement le produit **L-3-5** provenant de la rupture de la liaison N-O.

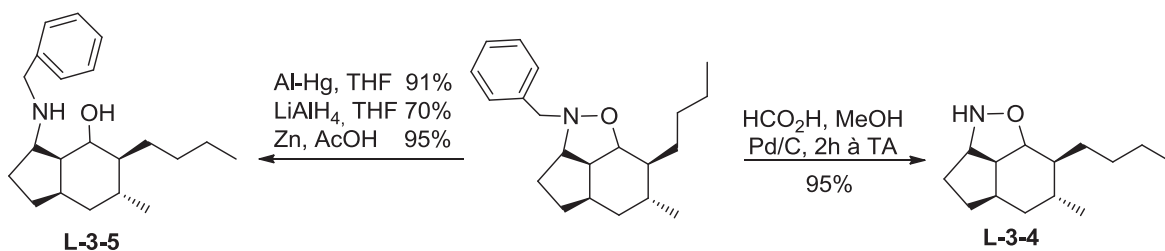


Schéma 105

De plus, l'équipe de U. Chiacchio¹⁵³ a également utilisé cette méthode pour la déprotection de cycloadduits (Schéma 106). Le produit **L-3-6** obtenu a été utilisé dans la préparation d'une nouvelle classe de nucléosides modifiés.

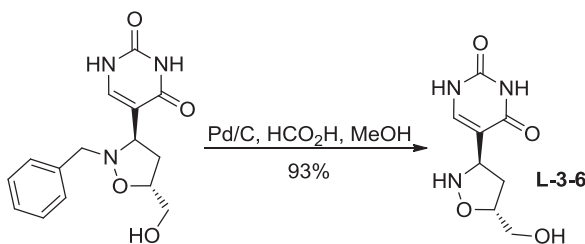


Schéma 106

2.4.2. Résultats antérieurs de l'équipe

Dans le cadre des travaux de thèse de T.B. Nguyen au laboratoire, différentes conditions d'hydrogénolyse sélectives catalysées au palladium ont été testées sur différents adduits N-benzylés

¹⁵² A.E. Wall et W. R. Roush, *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 3463-3478

¹⁵³ U. Chiacchio, A. Corsaro, J. Mates, P. Merino, A. Piperno, A. Rescifina, G. Romeo, R. Romeo et T. Tejero, *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 4733-4738

de type **3-8**. Lorsque la réaction est effectuée sous atmosphère d'hydrogène (3 bar), le groupement N-benzyle est sélectivement hydrogénolysé avec un rendement modéré de 40%. Ce rendement a pu être largement amélioré (jusqu'à 91%) en utilisant l'acide formique comme donneur d'hydrogène. Le produit obtenu s'est avéré être stable dans ces conditions. La N-déprotection sélective a été appliquée avec succès aux isoxazolidines homologues (issues de la cétonitrone glutamique) avec des rendements un peu moins élevés (Schéma 107, Tableau 12)¹⁵⁴

Tableau 12

	<i>R</i>	<i>Alk</i>	<i>Conditions</i>	<i>Rdt., %</i>
1	CO ₂ Me	Et	H ₂ (3atm.), Pd/C, EtOH, TA, 16h	40
2	CO ₂ Me	Et	HCOOH, Pd/C, MeOH, TA, 16h	91
3	CO ₂ Me	t-Bu	HCOOH, Pd/C, MeOH, TA, 16h	85
4	CH ₂ CO ₂ Me	Et	HCOOH, Pd/C, MeOH, TA, 16h	62
5	CH ₂ CO ₂ Me	t-Bu	HCOOH, Pd/C, MeOH, TA, 16h	76

Déprotection par transfert d'hydrogène

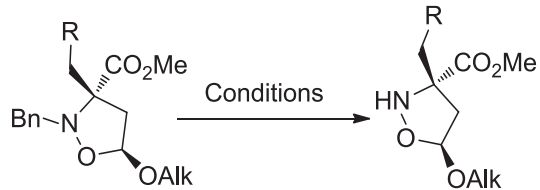


Schéma 107

2.4.3. Mes propres travaux

Adduit d'aldonitrones.

Initialement, il a été décidé d'appliquer cette méthode aux cycloadduits monosubstitués en position 3, moins encombrés stériquement. Ces deux isoxazolidines (**3-6**, **3-7**) ont été soumises aux conditions d'hydrogénolyse développées précédemment, mais de façon étonnante sans donner aucun résultat. Seul le produit de départ a été récupéré dans tous les cas. (Schéma 108, Tableau 13).

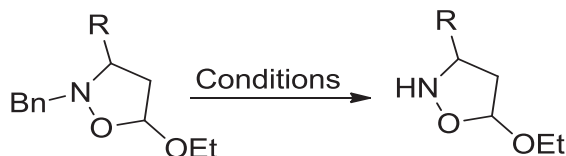


Schéma 108

¹⁵⁴ T.B.Nguyen, A.Beauseigneur, A.Martel, R.Dhal, M.Laurent, et G.Dujardin, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 610-620

Tableau 13

	<i>Cycloadduit, R</i>	<i>Catalyseur</i>	<i>Source d'hydrogène</i>	<i>Conditions</i>	<i>Résultat</i>
1	CO ₂ Et	Pd/C, 10% mol	HCOOH	MeOH, TA, 16h	Prod.dép.
2	CO ₂ Et	Pd/C, 20% mol	HCOOH	MeOH, TA, 16h	Prod.dép.
3	CO ₂ Et	Pd/C, 10% mol	HCOOH	MeOH, 25°C, 16h	Prod.dép.
4	CO ₂ Et	Pd/C, 10% mol	HCOONH ₄	MeOH, 65°C, 2h puis nuit à TA	Dégradation
5	CO ₂ Et	Pd(OH) ₂ ^a	HCOOH	MeOH, TA, 16h	Prod.dép.
6	CO ₂ Et	Pd/C, 10% mol	Cyclohexadiène	MeOH, AcOH, TA, 16h	Prod.dép.
7	Ph	Pd/C, 10% mol	HCOOH	MeOH, TA, 16h	Prod.dép.

^a Catalyseur du Pearlman

Plusieurs conditions d'hydrogénolyse par transfert d'hydrogène ont été utilisées, soit par changement de certains paramètres (qualité du solvant et des réactifs, qualité et quantité du palladium, contrôle de la température, essais 1-3), soit par changement de la source de palladium (catalyseur de Pearlman, essai 5) ou du donneur d'hydrogène (formiate d'ammonium¹⁵⁵ et cyclohexadiène¹⁵⁶, essais 4,6). Aucune de ces conditions n'a permis d'accéder au produit *N*-débenzylé.

Adduits de cétonitrones. Chimiosélectivité

Les conditions d'hydrogénolyse décrites antérieurement dans l'équipe ont été étendues à de nouveaux termes (Schéma 109, Tableau 14) avec de bons résultats en série *N*-benzyl. Appliquées aux adduits *N*-diphénylméthylés, ces mêmes conditions conduisent à des rendements limités à 50%. La diminution du rendement peut être liée à l'encombrement stérique apporté par le groupement benzhydryle.

¹⁵⁵ S. Ram, L.D. Spicer, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 515-516

¹⁵⁶ J. S. Bajwa, J. Slade et O. Repic, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 6025-6028

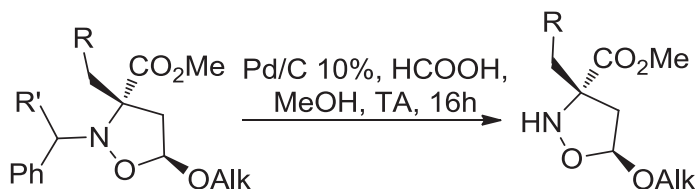


Schéma 109

Tableau 14

	<i>Adduit</i>	<i>R</i>	<i>Alk</i>	<i>R'</i>	<i>Rdt., %</i>	<i>Produit</i>	<i>Trans/cis</i>
1	3-10	CO ₂ Me	Et	H	70	3-19	92/8
2	3-11	CO ₂ Me	tBu	H	79	3-20	>95/5
3	3-8	H	Et	H	83	3-17	75/25
4	3-16	CO ₂ Me	tBu	Ph	50	3-20	>95/5
5	3-15	H	tBu	Ph	30	3-18	>95/5

La déprotection des nitrones protégées par le groupement DPM a été testée en conditions oxydantes (Schéma 110), mais sans succès.

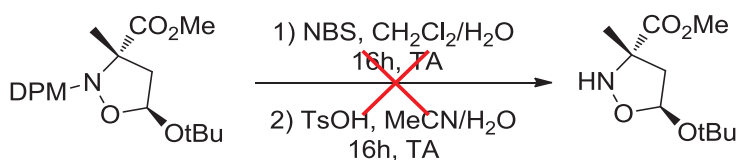


Schéma 110

Discussion sur l'origine de la spécificité de la procédure d'hydrogénolyse

Le faible encombrement relatif des cycloadduits N-benzylés provenant d'aldonitrones pourrait permettre une complexation du palladium avec le centre azoté, ce qui aurait pour conséquence de désactiver le catalyseur d'hydrogénolyse. Autrement dit, le cycloadduit possédant un atome d'azote plus accessible pourrait agir comme poison du catalyseur. Avec leur fort encombrement stérique, les isoxazolidines 3,3'-disubstituées ne permettraient pas cette inhibition du catalyseur et par ailleurs constitueraient des substrats favorables à la N-débenzylation par la décompression stérique qui serait consécutive à la perte du substituant sur la position vicinale au centre quaternaire.

2.5. Couplage pseudo-peptidique en série racémique.

2.5.1. Recherche bibliographique sur le couplage acylant d'isoxazolidines ou de systèmes voisins

Aucun exemple de couplage d'isoxazolidines 5-hétérosubstituées avec des aminoacides n'était rapporté à notre connaissance au début de nos travaux (Schéma 111). L'une de nos hypothèses de travail était que la N-acylation des isoxazolidines est susceptible d'être favorisée en raison de l'effet alpha créé par la présence de l'atome d'oxygène en position alpha de l'azote.

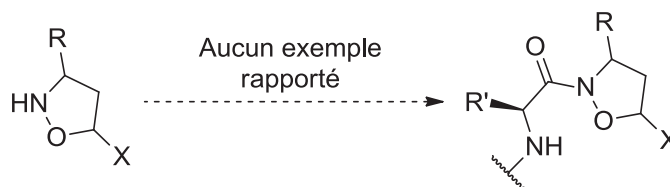


Schéma 111

En termes généraux, l'effet alpha se rapporte à la probable augmentation de la nucléophilie d'une molécule azotée due à la présence d'un hétéroatome voisin (en position alpha) pourvu d'une paire d'électrons non appariés. À ce jour, il n'y a pas de théorie universelle avec des règles précises et l'impact de cet effet est très dépendant du substrat utilisé. C'est en 1962 que Edwards et Pearson ont introduit ce terme « d'effet alpha ». Ils ont proposé l'idée que l'effet serait causé par une stabilisation de l'état de transition lors de l'attaque nucléophile (Schéma 112) : la paire d'électrons libres sur le nucléophile s'éloigne du noyau avec création d'une charge positive partielle qui peut être stabilisée par une paire adjacente, de façon analogue à la stabilisation d'un carbocation.¹⁵⁷ De nombreuses théories additionnelles ont été proposées depuis pour expliquer cet effet. En particulier, il a été supposé que les deux paires non liantes du nucléophile et de l'oxygène vicinal déstabilisent son état fondamental par répulsion électronique mutuelle et par conséquent le rendent plus réactif.

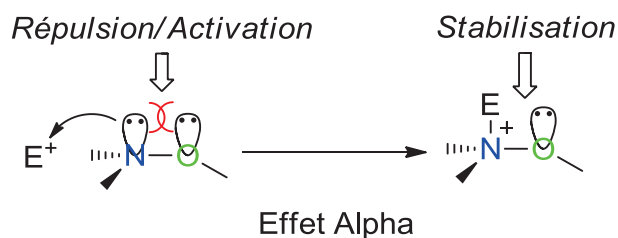


Schéma 112

¹⁵⁷ J. O. Edwards, R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 16–24

Couplage pseudo-peptidique et N-acylation d'isoxazolidines

La bonne aptitude des isoxazolidines 3-monosubstituées à la N-acylation a été illustrée en 2009 par l'équipe de S. Ley¹⁵⁸ lors de travaux dédiés à la désymétrisation d'anhydrides cycliques *méso*. L'isoxazolidine tricyclique chirale **L-3-6** réagit diastéréosélectivement à -8°C avec l'anhydride tetrahydrophthalique pour conduire après traitement au diazométhane à l'amido ester avec 96% de rendement global.

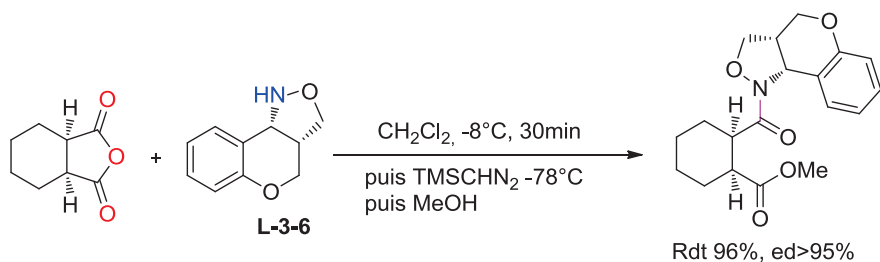


Schéma 113

La littérature récente rapporte quelques autres cas de N-acylation d'isoxazolidines 3-monosubstituées utilisant un chlorure d'acide. Ainsi Benfatti et al.¹⁵⁹ ont rapporté la cyclisation spontanée de β -cétohydroxylamines à température ambiante après O-désilylation par SiO_2 . La méthyl-5-hydroxy-5-isoxazolidine **L-3-7** ainsi produite sous la forme d'un mélange d'épimères est ensuite acylée par le chlorure d'acide dinitrobenzoïque en présence de triéthylamine avec 80% de rendement (Schéma 114).

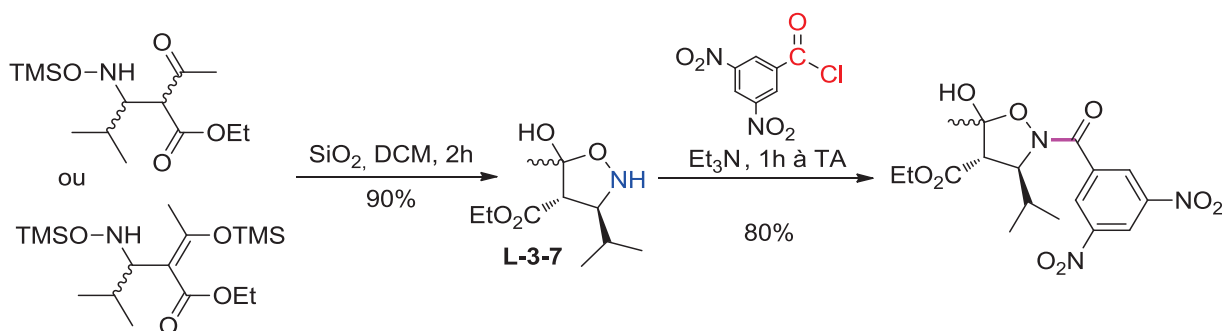


Schéma 114

¹⁵⁸ A. C. Evans, D. A. Longbottom, M. Matsuoka, J. E. Davies, R. Turner, V. Franckevicius et S. V. Ley *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, 7, 747–760

¹⁵⁹ F. Benfatti, Andrea Bottoni, G. Cardillo, L. Gentilucci, M. Monari, E. Mosconi, M. Stenta, et A. Tolomelli, *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 6119–6127

Les travaux de Ricci et al.¹⁶⁰ ont montré l'utilité des isoxazolidines obtenues par cycloaddition [3+2] asymétrique organocatalytique de N-carbamoyl nitrones générées *in situ* à partir de N-Boc-N-hydroxy- α -amidosulfones. La N-déprotection de l'adduit est facilement mise en œuvre par l'acide trifluoroacétique. La N-acylation de l'isoxazolidine **L-3-8** ainsi produite par le chlorure d'acide ferrocénique ou par le chlorure de tosyloyle a été effectuée avec des rendements d'environ 70% en milieu basique (Na_2CO_3) et sans épimérisation (Schéma 115).

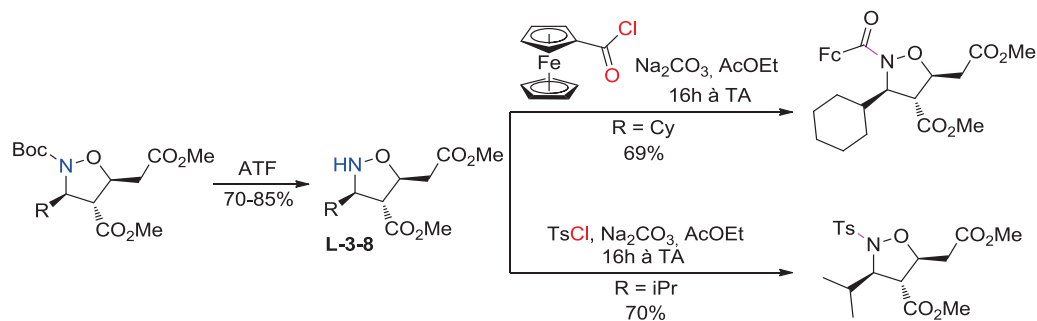


Schéma 115

Le groupe de Tamura a rapporté en 2010 le couplage d'une isoxazolidine 3-mono-substituée **L-3-9** et d'un α -amino acide N-protégé dans des conditions douces lors de travaux concernant la synthèse des tubulysines V et U¹⁶¹ (Schéma 116). L'acylation est effectuée à haut rendement par activation électrophile utilisant le HATU,¹⁶² au terme de 30 minutes de contact à 4°C.

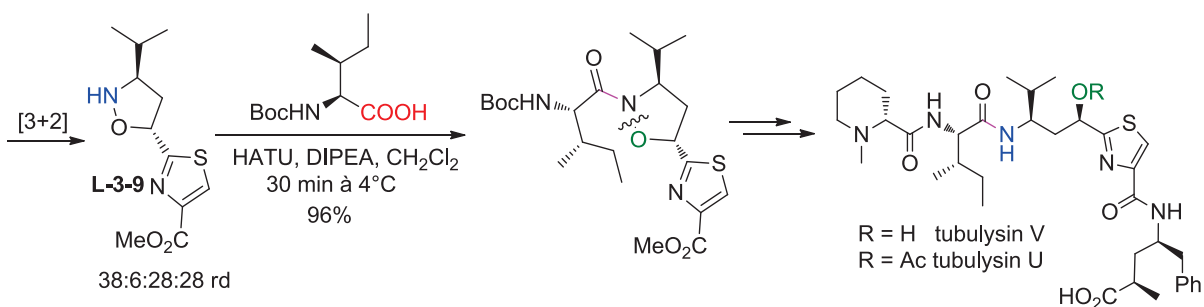


Schéma 116

Le groupe de Olaf Wiest a rapporté en 2001 le couplage d'une isoxazolidine 3,5-substituée par le groupement ester **L-3-10** et d'un α -amino acide N-protégé par « CBz » dans des conditions

¹⁶⁰ C. Gioia, F. Fini, A. Mazzanti, L. Bernardi, et A. Ricci. *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 9614–9615

¹⁶¹ T. Shibue, T. Hirai, I. Okamoto, N. Morita, H. Masu, I. Azumaya, O. Tamura, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11678 – 11688

¹⁶² (7-azabenzotriazol-1-yl)tetramethyluronium hexafluorophosphate.

similaires¹⁶³ (Schéma 117). L'acylation est effectuée par activation électrophile utilisant le HATU en 18 heures de contact à température ambiante avec 70% de rendement.

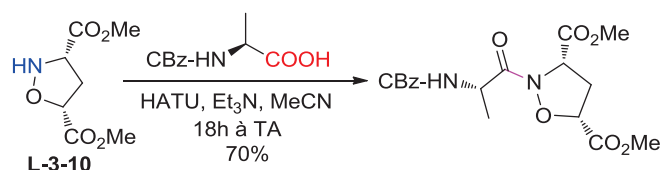


Schéma 117

Encore aujourd'hui, les exemples décrits d'acylation d'isoxazolidines encombrées par la présence de deux substituants géminés en position 3 se limitent à quelques cas favorables, comme l'introduction du motif nitroacétamide (Schéma 118). Ainsi, M. J. Kurth et al.¹⁶⁴ ont décrit à 0°C en présence de DCC dans le THF l'acylation d'isoxazolidines bicycliques **L-3-11** par l'acide nitroacétique, généré *in situ* par réaction du nitrométhane avec l'hydroxyde de potassium (formation du di-sel de l'acide nitroacétique) suivi d'un traitement par l'acide tartrique. Les nitroacétamides bicycliques sont ainsi obtenues avec d'excellents rendements (86-90%).

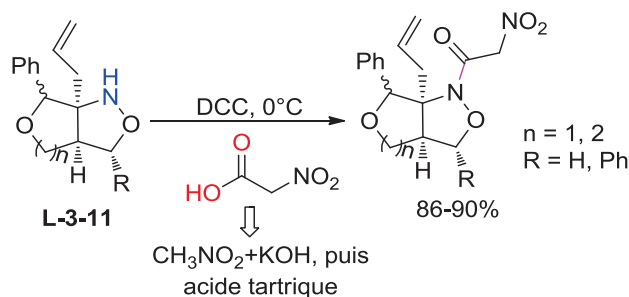


Schéma 118

Pour résumer, on voit que selon les cas plusieurs modes d'activation électrophile sont accessibles pour réaliser l'acylation de la fonction azotée d'une isoxazolidine. Le fait que des substrats similaires aient été acylés par des modes d'activation variés (anhydride, chlorure d'acide ou systèmes d'activation tels que HATU/base) dans des conditions parfois énergiques indique que ces substrats ont une réactivité moyenne. En revanche, un point positif est l'absence d'épimérisation constatée lors de l'étape de couplage.¹⁶¹

¹⁶³ B.T. Shireman, M.J. Miller, M.Jonas, et O. Wiest, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 6046-6056

¹⁶⁴ K. S.-L. Huang, E.H. Lee, M. M. Olmstead, et M. J. Kurth, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 499-503

Couplage pseudo-peptidique et N-acylation d'1,2-isoxazolines

Concernant les cycles à six chaînons incorporant le motif NH-O P. Ding et al¹⁶⁵ ont rapporté la synthèse de molécules cibles **L-3-12** (Schéma 119) par deux voies complémentaires. La voie utilisant le chloroformate d'isobutyle (*via* formation de l'anhydride mixte) donne l'adduit **L-3-12** *trans* concernant les groupements ester du cycle oxazinane. Une deuxième voie utilisant des conditions plus douces avec l'EDCI (carbodiimide) permet d'obtenir l'adduit *cis* après l'étape de rupture de double liaison par oxydation avec KMnO₄. La présence d'une fonction ester en position α de l'azote semble nécessiter l'utilisation d'une activation plus puissante (formation d'anhydride), et engendre un effet plutôt négatif sur l'aptitude de l'azacycle à la N-acylation en comparaison avec la fonction azotée dans le bicycle contraint.

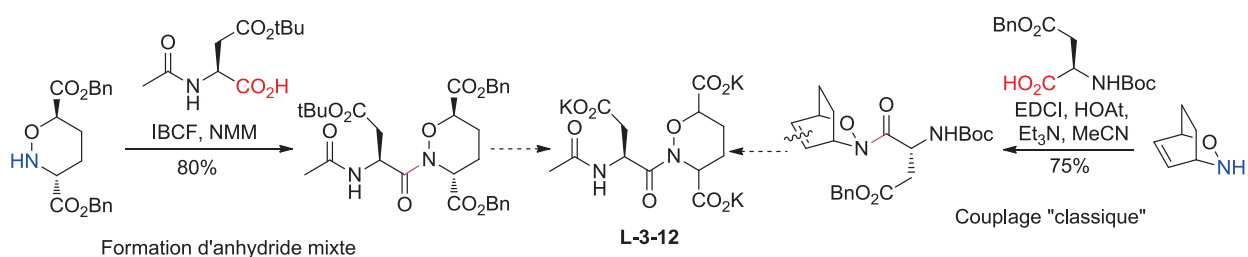


Schéma 119

Dans la synthèse de (+)-Nakadomarin décrite par Young et Kerr¹⁶⁶, la N-acylation de l'isoxazoline **L-3-13** tricyclique est réalisée par un chlorure d'acide à 0°C, conduisant au produit de couplage avec un rendement de 89% (Schéma 120).

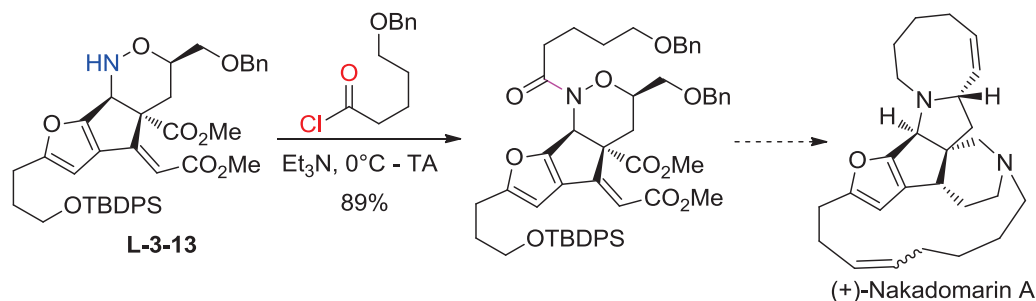


Schéma 120

¹⁶⁵ P. Ding, M. J. Miller, Y. Chen, P. Helquist, A. J. Oliver, et O. Wiest, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 1805-1808

¹⁶⁶ I.S. Young et M. A. Kerr, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 1465-1469

Couplage pseudo-peptidique de prolinates α -disubstitués

Pour compléter cette recherche bibliographique, nous avons également étudié le cas de l'acylation d'une amine cyclique soumise à de fortes contraintes stériques en position α .

Compte tenu des nombreux exemples dans la littérature, nous avons restreint cette étude aux prolinates d'alkyle disubstituées en position 2 et non substitués en position 5, considérant qu'en terme stérique le groupement CH_2 est plus encombrant que l'atome d'oxygène. Cette recherche bibliographique, limitée au couplage avec les acides aminés, est présentée dans le tableau ci-dessous, ainsi que le schéma général (Schéma 121, agents de couplage - Schéma 122, Tableau 15) pour ce type de couplage. La plupart des exemples décrits mettent en jeu des méthodes classiques.¹⁶⁷

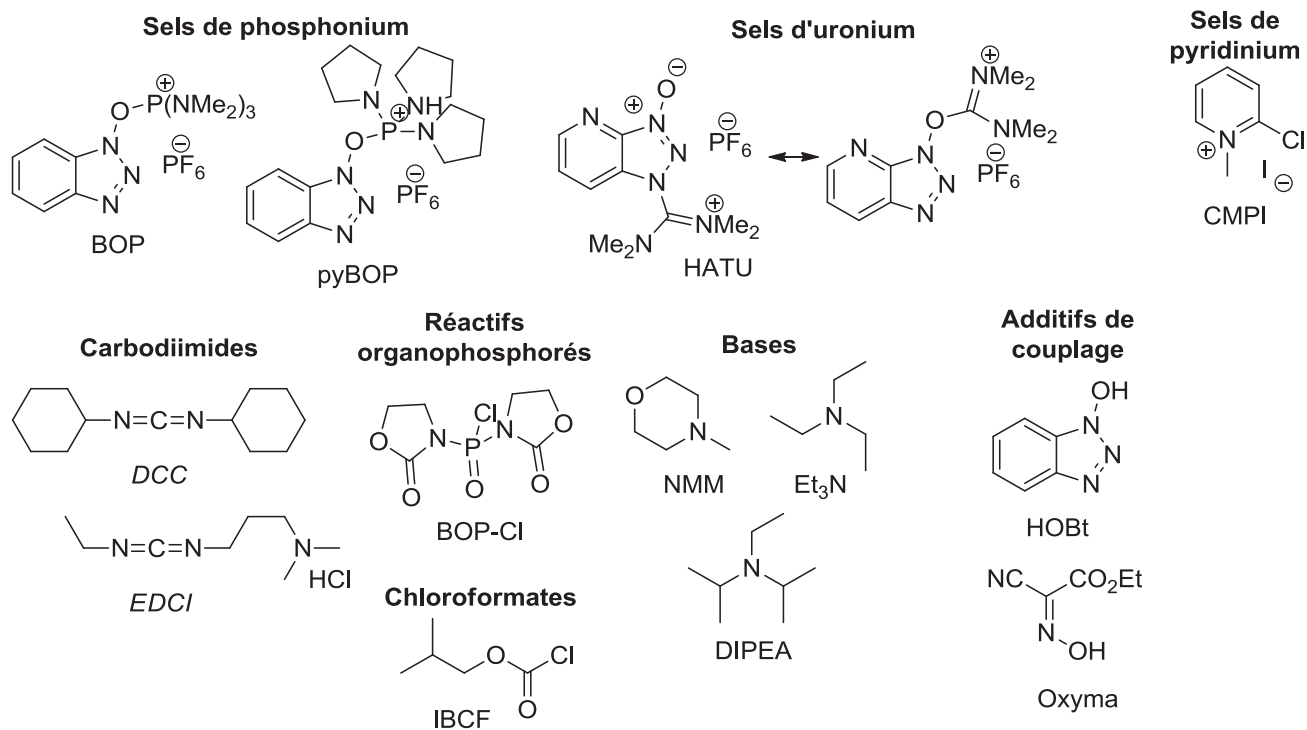
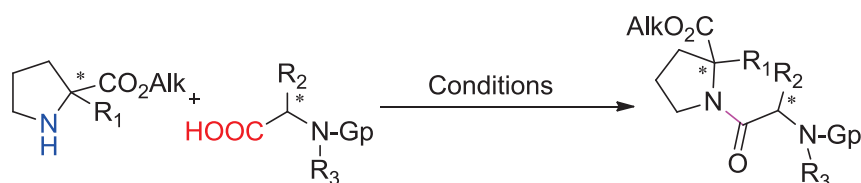


Schéma 122

¹⁶⁷ S.Y. Han, Y.A. Kim, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 2447-2467

Tableau 15

	<i>Pyrrolidine</i>		<i>Aminoacide</i>			<i>Conditions</i>	<i>Rdt</i>
	R ₁	Alk	R ₂	R ₃	Gp		
1 ¹⁶⁸		Me		H	Boc	DCC, HOBT, 5h 0°C à TA	80%
2 ¹⁶⁹		Me		H	Boc	EDCI, Oxyma, Et ₃ N, 16h à TA	48%
3 ¹⁷⁰		Me	H, allyl	allyl	Boc, Fmoc, Ac, allyl, CO ₂ Bn	DCC, HOBT, Et ₃ N, 0°C à TA, 16h	22-40%
4 ¹⁷¹	-CH ₂) ₂ sym.	Me			Boc-Pro-OH	CMPI ou HATU, NMM, DMF, 8h à TA	62%
5 ¹⁷²	 + Me en position 3	Et		H	Boc	pyBOP, DIPEA, 4j à TA	84-89%
6 ¹⁷³	CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me	Me		H	Cbz	HATU, DIPEA, DMF, 12h à TA	81%
7 ¹⁷⁴	CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me	Me		H	Cbz	HATU, DIPEA, DMF, 12h à TA	74%
8 ¹⁷⁵	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OTBS	Me		H	Cbz	BOP-Cl, DIPEA, CH ₂ Cl ₂ , 10h de 0°C à TA	62%
9 ¹⁷⁶	Me	Me		Z-Ala-OH		BOP, 24h à TA	65%
10 ¹⁷⁷		Me				Et ₃ N, 3h à -10°C	65%
11 ¹⁷⁸		Me				NMM, IBCF, THF, 5h à 0°C vers TA	82%

Les nombreux exemples de couplage pseudo peptidique avec ce type de substrat encombré dans les conditions « classiques » nous indiquent clairement que les facteurs stériques ne gênent pas

¹⁶⁸ P.W. R. Harris, M.A. Brimble, et P.D. Gluckman, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 1847-1850

¹⁶⁹ A.W. Hung, A.Ramek, Y.Wang, T.Kaya, J.A. Wilson, P.A.Clemons, et D.W. Young, *PNAS*, **2011**, 108, 6799-6804

¹⁷⁰ P.W. R. Harris et M.A. Brimble, *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, 4, 2696-2709

¹⁷¹ A.P.Vartak et R.L. Johnson, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 983-986

¹⁷² K. Sommer, R.M. Williams, *Tetrahedron*, **2009**, 65, 3246-3260

¹⁷³ P.S. Baran, C.A. Guerrero, N.B. Ambhaikar, et B.D. Hafensteiner, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 606-609

¹⁷⁴ B.D. Hafensteiner, M.Escribano, E.Petricci, P.S. Baran, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, 19, 3808-3810

¹⁷⁵ P.S. Baran, C.A. Guerrero, B.D. Hafensteiner, et N.B. Ambhaikar, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 3892-3895

¹⁷⁶ J. L. Baeza, G. Gerona-Navarro, K. Thompson, M. J. de Vega, L. Infantes, M.T. García-López, R. G. Munniz et M. Martín-Martínez, *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 8203-8211

¹⁷⁷ P.J. Crick, N.S. Simpkins, et A.Highton, *Org. Lett.*, **2011**, 13, 6472

¹⁷⁸ T. Hoffmann, H. Lanig, R. Waibel, et P. Gmeiner, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, 3362

l'acylation de la position azotée. Il faut noter cependant que dans de nombreux cas, les auteurs précisent que les conditions d'une acylation ont été optimisés et sont choisies parmi un grand nombre de méthodes alternatives comme la plus efficace et sélective. Autrement dit, les conditions optimales ont été appariées aux cas particuliers. Cela signifie qu'il est difficile d'arriver à une classification universelle pour le couplage encombré. Dans tous les cas l'épimérisation n'a pas été observée.

2.5.2. Premiers essais selon les conditions « classiques ».

Nous avons entrepris nos premières tentatives avec l'isoxazolidine disubstituée cible **3-20**. En s'inspirant de la littérature, les premiers essais de couplage ont été réalisés dans des conditions relativement douces et « classiques » avec *L*-CBz-Phe-OH, *L*-Bz-Pro-OH et CBz-Gly-OH (Schéma 123, Tableau 16). Les essais sont classés par ordre de conditions de « sévérité » croissante. Le paramètre changé est marqué en gras. Compte tenu des échecs par activation avec une carbodiimide (essais 1-6), y compris en conditions thermiques (essai 6), nous nous sommes tournés vers des méthodes éprouvées dans la littérature dans des cas de fort encombrement stérique. Parmi ces méthodes l'utilisation de HATU ou HBTU a été testée (essais 7-10), aussi que la formation d'anhydride mixte avec IBCF (essais 11-12), mais sans résultat, y compris quand la glycine est utilisée pour diminuer l'effet stérique.

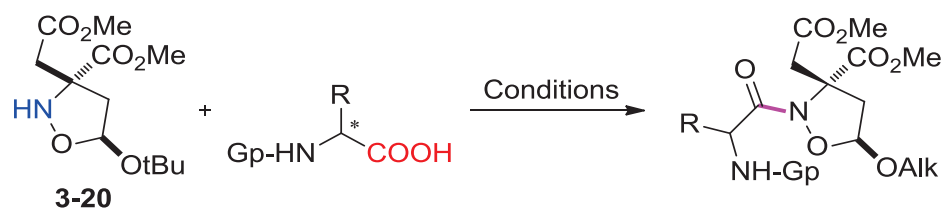


Schéma 123

Tableau 16

	<i>Gp</i>	<i>Aminoacide</i>	<i>Agent couplage</i>	<i>Conditions</i>	<i>Résultat</i>
1	Bz	(<i>S</i>)-Pro-OH	EDCI 1.5 éq	HOBt 1.0 éq, CH ₂ Cl ₂ , 0°C à TA	Prod.dép.
2	Cbz	(<i>S</i>)-Phe-OH	EDCI 1.5 éq	HOBt 1.0 éq, CH ₂ Cl ₂ , 0°C à TA	Prod.dép.
3	Cbz	(<i>S</i>)-Phe-OH	EDCI 1.5 éq	DMAP 1.1 éq, MeCN, 0°C à TA	Prod.dép.
4	Cbz	(<i>S</i>)-Phe-OH	DCC 1.5 éq	DMAP 1.1 éq, MeCN, 0°C à TA	Prod.dép.
5	Cbz	(<i>S</i>)-Phe-OH	EDCI 1.5 éq	DMAP 1.1 éq, MeCN, TA	Prod.dép.
6	Cbz	(<i>S</i>)-Phe-OH	EDCI 1.5 éq	HOBt 1.0 éq, CH ₂ Cl ₂ , 40°C	Prod.dép.
7	Cbz	(<i>S</i>)-Phe-OH	HBTU 1.1 éq	DIPEA 3 éq, CH ₂ Cl ₂ , TA	Prod.dép.
8	Cbz	Gly-OH	HBTU 1.1 éq	DIPEA 3 éq, DMF, TA	Prod.dép.
9	Cbz	Gly-OH	HATU 1.1 éq	DIPEA 3 éq, DMF, TA	Prod.dép.
10	Phth	(<i>S</i>)-Val-OH	HBTU 0.9 éq	DIPEA 2 éq, HOBt 1 éq, DMF, TA	Prod.dép.
11	Cbz	Gly-OH	IBCF 3 éq	NMM 3 éq, THF, -15°C à TA	Prod.dép.
12	Phth	(<i>S</i>)-Val-OH	IBCF 3 éq	NMM 3 éq, THF, -15°C à TA	Prod.dép.

Suite à ces tentatives infructueuses imputables à l'encombrement stérique autour de l'azote, nous avons décidé de durcir les conditions pour la réaction entre l'acide activé et l'isoxazolidine en augmentant la température par irradiation micro-ondes (Schéma 124, Tableau 17). Les premières tentatives avec des temps de réaction relativement courts ont échoué. Les principaux paramètres : nature de la carbodiimide (DCC ou EDCI), température (80°C-120°C), solvant (THF, MeCN, Toluène), temps de contact (20-90 min) ont été ensuite modifiés sans résultat significatif, les conversions en produit de couplage n'excédant pas 15%.

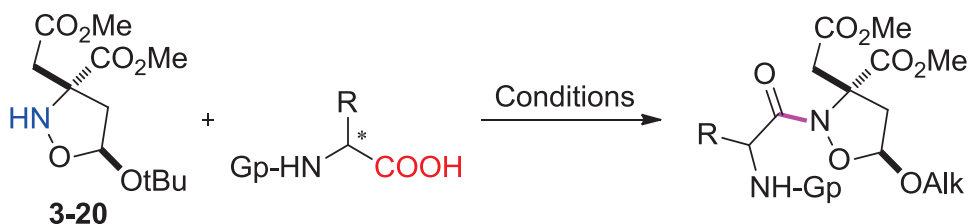


Schéma 124

Tableau 17

	<i>Aminoacide</i>	<i>Groupe Protecteur</i>	<i>Agent</i>	<i>Solvant</i>	<i>Température</i>	<i>Temps</i>	<i>Résultat</i>
1	Valine	Phth	DCC	Toluène	120°C	20 min	Prod.dép.
2	Valine	Phth	DCC	THF	80°C	20 min	Prod.dép.
3	Valine	Phth	EDCI	MeCN	100°C	60 min	Prod.dép.
4	Valine	Phth	EDCI	THF	90°C	90 min	Prod.dép.
5	Phenylalanine	Cbz	DCC	THF	80°C	20 min	10% ^a
6	Proline	Bz	DCC	THF	80°C	20 min	Prod.dép.
7	Proline	Bz	EDCI	Toluène	120°C	20 min	<5% ^a
8	Proline	Bz	EDCI	THF	85°C	60 min	13% ^a
9	Proline	Bz	EDCI	THF	90°C	90 min	Prod.dép.

^a Conversion

Suite à cette série d'essais, nous avons conclu que contrairement aux analogues non oxygénés (prolinates α -substitués) notre substrat initial présente un caractère N-acylable fortement dépendant de l'environnement stérique des deux partenaires du couplage. Ceci tend à être confirmé par des essais complémentaires avec des anhydrides d'encombrement croissant à température ambiante. (Schéma 125, Tableau 18)

Tableau 18

	R_1	R_2	<i>Résultat</i>	<i>Produit</i>
1	H	H	quant.	3-21
2	Me	H	70%	3-22
3	Me	Me	Prod.dép	--
4	H	NHCBz	Prod.dép	--

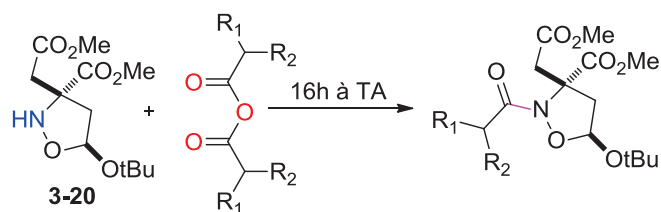


Schéma 125

Ainsi, après 16 heures, l'isoxazolidine peut être acylée avec l'anhydride acétique de façon quantitative. La réaction avec l'anhydride propionique conduit également au produit de couplage avec un rendement de 70%. Par contre aucune réactivité n'est observée vis-à-vis de l'anhydride isobutyrique ou l'anhydride symétrique dérivé de la CBz-glycine, ce qui indique une limite claire pour la réactivité du système en terme d'encombrement stérique de l'électrophile.

2.5.3. Couplage pseudo-peptidique utilisant un chlorure d'acide. Résultats

Le chlorure d'acide a été sélectionné comme l'électrophile le plus actif pour acyler le site azoté (Schéma 126, Tableau 19).

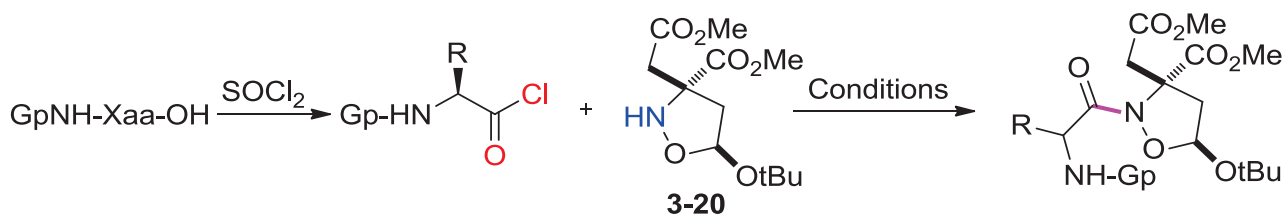


Schéma 126

Tableau 19

	<i>R</i>	<i>Gp</i>	<i>Conditions</i>	<i>Conv.</i> ^a	<i>Rdt.</i> , %	<i>ed</i>	<i>Prod.</i>
1	iPr	Phth	Et ₃ N 3 éq., CH ₂ Cl ₂ , 0°C à TA, 40h	0%	--	--	--
2	iPr	Phth	Pyr 2 éq., Toluène, 110°C, 16h	100%	75%	60/40	3-23

^a Déterminé par RMN

Les premières conditions proviennent de travaux de M.A. Kerr¹⁷⁹ avec le chlorure d'acide à basse température. Ces conditions ont été reproduites sans résultat et ensuite des conditions plus soutenues ont été testées. L'isoxazolidine sous forme de mélange racémique purement *trans* a été engagée dans le toluène au reflux avec deux équivalents de pyridine en tant que base. Dans ces conditions, le produit de couplage avec *L*-Phth-Val-Cl a été obtenu sous forme d'un mélange de deux diastéréomères en rapport 60/40 avec 75% de rendement en produit isolé.

2.6. Ouverture de la liaison N-O du cycle. Aldéhyde peptidique.

2.6.1. Contexte bibliographique

Les méthodes de coupure de la liaison N-O d'isoxazolidines alkoxy-substituées en position 5 sont basées sur l'utilisation d'un réducteur métallique (Mo(CO)₆¹⁸⁰, SmI₂¹⁸¹, CrCl₂¹⁸²) ou bien sur

¹⁷⁹ I.S. Young et M. A. Kerr, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 1465-1469

¹⁸⁰ Cicchi S., Goti A., Brandi A., Guarna A. De Sarlo F., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 3351

¹⁸¹ Pearson C.P., Rinehart K.L., Sugano M., Costerison J.R., *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 2901

¹⁸² Karatholuvhu M.S., Sinclair A., Newton A.F., Alcaraz M.L., Stockman R.A., Fuchs P.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 12656

l'hydrogénolyse utilisant différentes sources d'hydrogène (amalgame du Al¹⁸³, Na¹⁸⁴, H₂/Pd(OH)₂¹⁸⁵). La synthèse d'aldéhydes par ouverture d'un cycle isoxazolidinique non *N*-substitué n'est que rarement mentionnée dans la littérature. Le principal cas correspond aux travaux de Cardona et Brandi sur la synthèse de pseudo imino-*C*-disaccharides (Schéma 127).¹⁸⁶ La rupture de la liaison N-O par hydrogénolyse « classique » de l'isoxazolidine tricyclique **L-3-15** obtenue par CD-1,3 du tri-acétyl-(D)-glycal et de la nitrone cyclique **L-3-14** conduit après déprotection et avec un excellent rendement global au pseudo imino-*C*-disaccharide dans lequel la fonction aldéhyde est présente sous la forme d'hémiacétal. L'intérêt de ces composés est leur sélectivité dans l'inhibition de glycosidases grâce au lien carbone-carbone non hydrolysable.

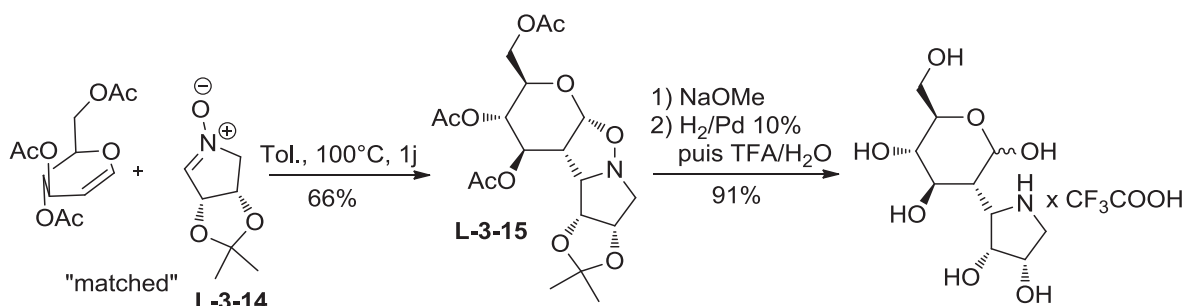


Schéma 127

Les exemples d'ouverture en amidoaldéhyde d'isoxazolidines *N*-acylées restent peu nombreux. Avec SmI₂, la *N*-acylation préalable est parfois présentée comme un prérequis pour une rupture efficace de la liaison N-O.¹³⁶ Au laboratoire, T.B. Nguyen a mis au point les conditions pour l'ouverture en amidoaldéhyde des dérivés *N*-acétylés des isoxazolidines de type **3-10** (Schéma 128, Tableau 20).

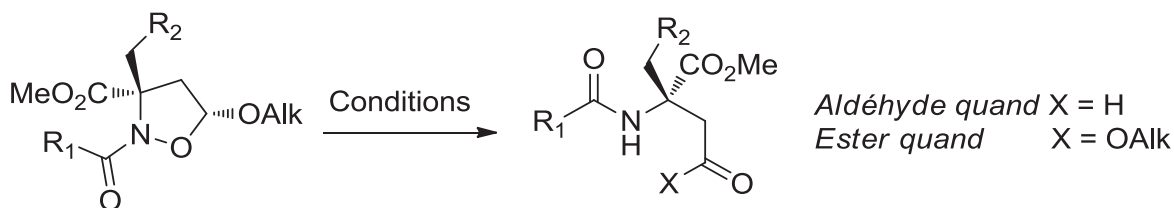


Schéma 128

Tableau 20

¹⁸³ S. B. King et B. Ganem, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5089-5090

¹⁸⁴ J. Dauvergne, A.M. Happe, V. Jadhav, D. Justice, M. Matos, P.J. McCormack, M.R. Pitts, S.M. Roberts, S.K. Singh, T.J. Snape et J. Whittall, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 2559-2567

¹⁸⁵ DeShong P., Leginus J.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 1686

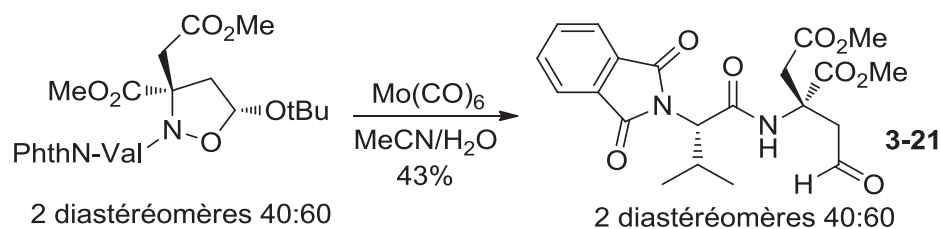
¹⁸⁶ F. Cardona, S. Valenza, A. Goti, et A. Brandi, *Eur. J. Org. Chem.*, **1999**, 1319-1323

	R_1	R_2	Alk	$Conditions$	$Produit,$ X	$Rdt.,$ $\%$
1	Me	CO ₂ Me	Et	Mo(CO) ₆ 2 éq., MeCN/H ₂ O, Reflux, 72h	H	91
2	Me	CO ₂ Me	Et	SmI ₂ 2 éq., THF, TA, 10 min	H	76
3	Me	CH ₂ CO ₂ Me	Et	Mo(CO) ₆ 2 éq., MeCN/H ₂ O, Reflux, 42h	H	60
4	Me	CH ₂ CO ₂ Me	tBu	Mo(CO) ₆ 2 éq., MeCN/H ₂ O, Reflux, 96h	H	30
5	CF ₃	CO ₂ Me	tBu	SmI ₂ 2,5 éq., THF, TA, 10 min	O-tBu	75
6	CF ₃	CH ₂ CO ₂ Me	tBu	SmI ₂ 2,5 éq., THF, TA, 10 min	O-tBu	81

En fonction de la méthode utilisée et du substituant sur l'atome d'azote (CF₃CO- ou CH₃CO) l'aldéhyde ou l'ester se forme avec un rendement satisfaisant. Comparée à Mo(CO)₆, l'utilisation de SmI₂ permet de diminuer largement le temps de la réaction mais conduit à la formation concurrente de produits secondaires, d'où une diminution du rendement.

2.6.2. Résultats

Pour le clivage de l'isoxazolidine racémique couplée avec la *N*-phthaloyl(L)-valine, la méthode avec Mo(CO)₆ a été choisie (Schéma 129). L'aldéhyde β³,β³-dipeptidique **3-24** a été obtenu après purification chromatographique avec un rendement non optimisé de 43%, sous la forme d'un mélange 60:40 des deux diastéréoisomères. Nous avons décidé de réaliser l'optimisation de cette réaction une fois réalisée l'extension asymétrique (*vide supra*) sur un substrat diastéréomériquement pur.



2.6.3. Conclusion

L'étude en série modèle de la voie [3+2] a permis de valider l'accès aux dipeptides aldéhydiques β³,β³-disubstitués, sur la base de résultats obtenus antérieurement dans l'équipe. La synthèse a été réalisée en quatre étapes : (i) cycloaddition dipolaire [3+2] entre une cétonitrone et un dipolarophile oxygéné, (ii) déprotection chimiosélective (débenzylation), (iii) couplage pseudo-

peptidique utilisant un chlorure d'acide et (iv) rupture de liaison N-O par voie réductive. Cette voie n'a pas pu être étendue aux aldonitrones testées, en raison des échecs rencontrés dans l'étape de *N*-déprotection.

Pour le développement de cette stratégie il y a deux verrous méthodologiques à lever :

- L'extension asymétrique de la cycloaddition entre cétonitrones et éthers vinyliques. Pour cela on peut distinguer deux approches qui vont être abordées dans les 2 chapitres suivants: la voie énantiosélective, utilisant un catalyseur chiral et la voie diastéroselective utilisant un auxiliaire chiral sur l'un des cycloréactants.
- La mise au point du couplage peptidique de l'isoxazolidine énantiomériquement pure sans épimérisation du produit.

3. Extension asymétrique de la cycloaddition dipolaire entre une cétonitronne ester et un éther vinylique par catalyse énantiosélective

3.1. Étude bibliographique

3.1.1. Catalyse par un acide de Lewis chiral

Les premiers exemples de cycloaddition dipolaire énantiosélective dans ce type de demande inverse ont été rapportés entre une *C*-aryl-*N*-aryl-aldonitronne et un acétal de cétène par le groupe de Scheeren¹⁸⁷ avec une oxazaborolidine chirale (Schéma 130). Les énantiosélectivités sont très variables en fonction du substrat. Le mécanisme proposé fait l'hypothèse d'une interaction π entre la nitronne et l'oxazaborolidine, entraînant l'encombrement de l'une des faces pour l'approche du dipolarophile. Les cycloadduits obtenus sont transformés par hydrogénolyse vers les dérivés de β -aminoacides.

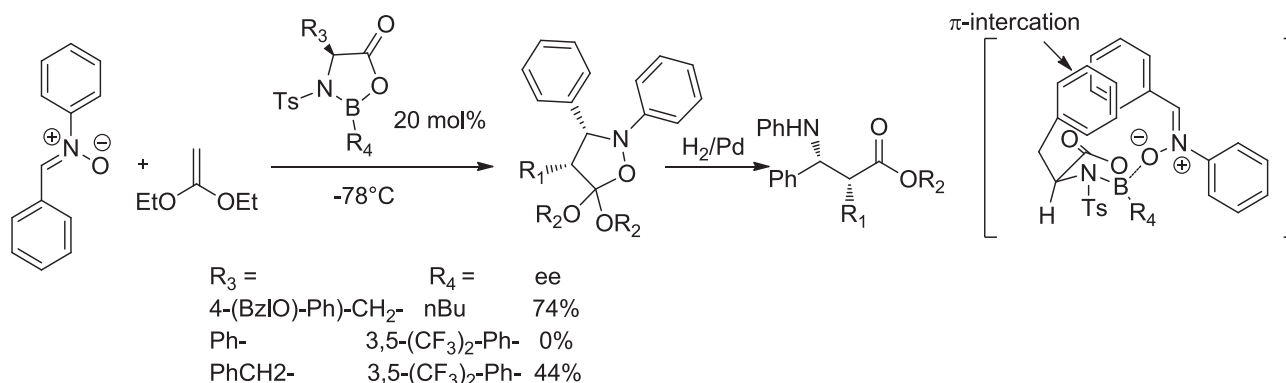


Schéma 130

Dans le domaine de la catalyse asymétrique par un acide de Lewis chiral des CD-1,3 entre nitrones et éthers vinyliques, la contribution essentielle résulte des travaux de l'équipe de K.A. Jørgensen¹⁸⁸ (Schéma 131, Tableau 21). Les 3,3'-diaryl-binolates de méthylaluminium y sont décrits comme des acides de Lewis monocoordinants très efficaces pour promouvoir la cycloaddition 1,3-

¹⁸⁷ a) J.G. Seerden, A.W. A. Reimer, H.W. Scheeren; *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4419-4422 b) J.G. Seerden, M.M. Kuypers, H.W. Scheeren; *Tetrahedron: Asym.* **1995**, 6, 1441-1450

¹⁸⁸ a) K. B. Jensen, M. Roberson, K. A. Jørgensen; *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 9080-9084 b) K.B. Simonsen, P. Bayón, R. G. Hazell, K. V. Gothelf, K.A. Jørgensen; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 3845-3853

dipolaire de *C*-aryl-*N*-aryl-aldonitrones (de géométrie *Z* stable) et d'éthers vinyliques simples à température ambiante avec de hautes diastéréosélectivités et énantiosélectivités.

Une réaction rapide conduit à des isoxazolidines avec de bons rendements, une sélectivité *cis* (*exo*) : *trans* (*endo*) atteignant 95 : 5 et des excès énantiomériques pour la forme *cis* allant jusqu'à 91%. La coordination préférentielle de la nitrone au catalyseur conduit à encombrer la face *Si* de la nitrone, entraînant sélectivement l'approche *exo* de l'éther vinylique par la face *Re*.

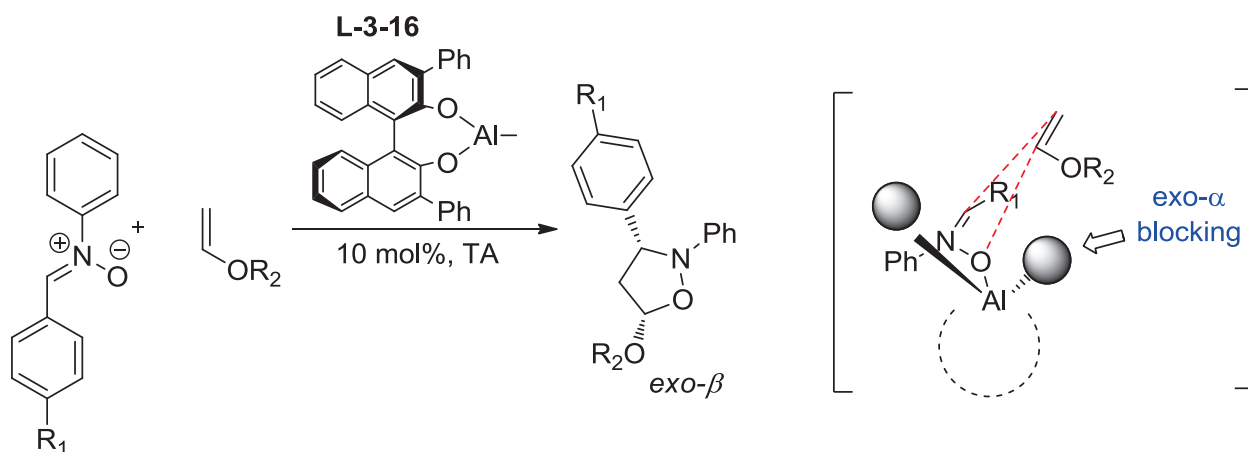


Schéma 131

Tableau 21

	<i>R</i> ₁	<i>R</i> ₂	<i>Temps, h</i>	<i>Rdt., %</i>	exo:endo	<i>ee</i> exo, %
1	H	Et	1	79	95:5	91
2	Me-	Et	3	70	95:5	90
3	OMe	Et	18	50	95:5	88
4	H	tBu	1	84	95:5	89
5	Me-	tBu	12	71	84:16	81
6	OMe	tBu	18	65	90:10	77

Cette même équipe s'est intéressée au cas critique des réactions mettant en jeu une aldinitrone *C*-substituée par une fonction ester et *N*-benzylée (**3-2**), en cherchant à impliquer un acide de Lewis chiral chélatant capable à la fois de figer et d'activer l'aldinitrone en configuration *Z* par formation d'un chélate à six chaînons.¹⁸⁹ Différents complexes de cuivre(II)-bis-oxazoline **L-**

¹⁸⁹ K.B. Jensen, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2353-2360

3-17 ont été éprouvés pour ce type de cycloaddition avec l'éthyl vinyl éther (essais 1-3). (Schéma 132, Tableau 22).

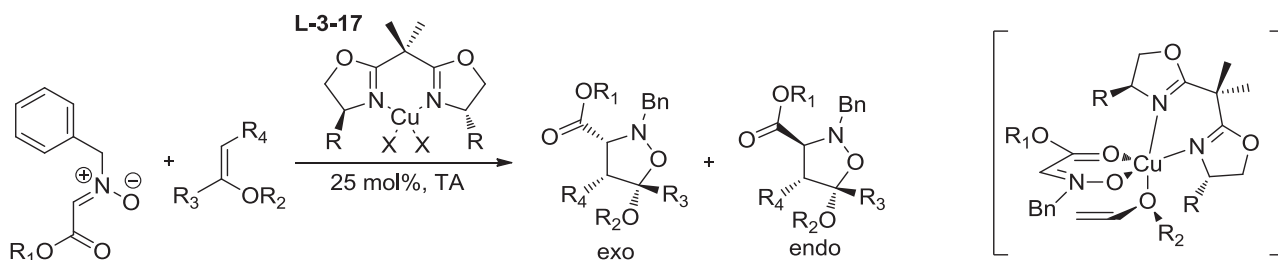


Schéma 132

Tableau 22

	R_1	R_2	R_3	R_4	X	R	Temps, h	Rdt., %	exo:endo	ee (exo:endo)
1	Et	Et	H	H	OTf	tBu	20	83	77:23	89/16
2	Et	Et	H	H	SbF ₆	tBu	24	81	44:56	0/0
3	Et	Et	H	H	OTf	Ph	7	86	43:57	44/0
4	Et	Me	Me	H	OTf	tBu	20	83	31:69	90/94
5	Et	$R_2=R_4=(CH_2)_2$, $R_3=H$			OTf	tBu	20	43	50:50	12/0
6	tBu	Et	H	H	OTf	tBu	38	52	50:50	0/0

En présence du complexe $Cu(OTf)_2$ -bis-(*S,S*)-4,4'-ditert-butyl-oxazoline (25% mol), les nitrones réagissent avec des éthers vinyliques à température ambiante, conduisant aux isoxazolidines majoritairement *cis* avec de bons rendements et des excès énantiomériques allant jusqu'à 94% pour l'isomère *cis*. Néanmoins, cette diastéréosélectivité *cis* reste modérée ce qui limite l'intérêt de la méthode, les diastéréomères n'étant pas séparables. La réaction conduit à l'approche de l'éther de vinylique par la face *Re* de la nitronoyle. Sur la base de la stéréochimie *cis* établie pour l'isoxazolidine majoritairement formée, un intermédiaire penta-coordonné est proposé, dans lequel le ligand bisoxazoline chiral et la nitronoyle occupent quatre des cinq sites de coordination disponibles sur le cuivre (II), l'éther vinylique étant lié au dernier site de coordination ce qui permet d'expliquer le caractère *exo* de l'approche majoritaire.

3.1.2. Organocatalyse asymétrique

L'organocatalyse asymétrique a été plus récemment introduite dans une version énantiosélective de la cycloaddition dipolaire entre nitrones et éthers vinyliques mais se limite à

trans/cis atteignant 97/3, un excès énantiomérique de 90% pour l'isomère *trans* et 95 % de rendement dans le meilleur cas (essai 3). Il est important de noter que ce type de catalyse est rapporté seulement pour des C-aryl N-aryl aldonitrones. Ces résultats, qui démontrent l'utilité des catalyseurs chiraux de type acide de Brønsted, décrivent une diastéréosélectivité *trans* opposée à la sélectivité *cis* observée précédemment pour le même type de substrat par Jørgensen dans la réaction catalysée par le binolate de méthylaluminium **L-3-16**. Il est intéressant de mentionner le mécanisme proposé par Yamamoto pour expliquer cette diastéréodivergence (Schéma 134).

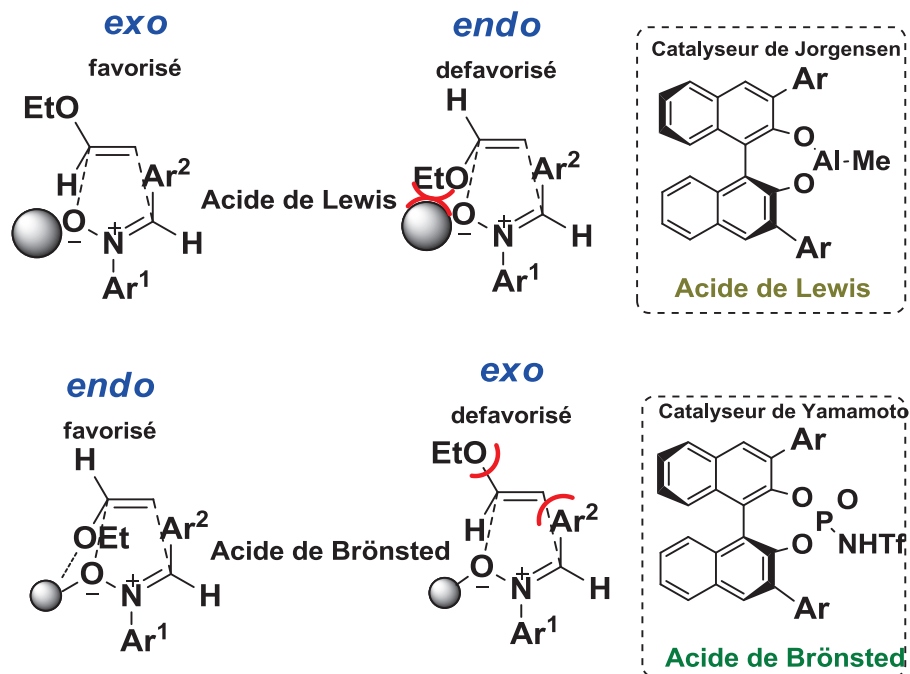


Schéma 134

Selon l'hypothèse de Yamamoto, l'approche *exo* de l'éther vinylique sur la diarylnitronne **Z** est plus favorisée que l'approche *endo* dans le cas du processus catalysé avec l'acide de Lewis mono-coordinant à cause de la répulsion stérique entre le groupe alcoxy et l'acide de Lewis encombré. Pour la réaction catalysée par l'acide de Brønsted, le proton acide, beaucoup moins volumineux, permet à l'éthyl vinyl éther d'approcher en face *endo* de façon sélective. De plus, l'approche *exo* pourrait être défavorisée dans ce cas à cause de la répulsion stérique entre le groupement éthoxy et le substituant C-aryl de la nitronne. En outre, une liaison hydrogène entre le proton acide et l'atome d'oxygène de l'éthyl vinyl éther pourrait stabiliser l'état de transition *endo*. Ces hypothèses émises par Yamamoto reposent dans les deux cas sur la base d'un mécanisme concerté.

3.1.3. Conclusion

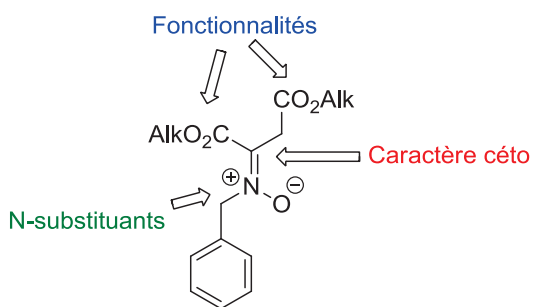
Les exemples de CD-1,3 catalytique asymétrique entre nitrones et éthers vinyliques font intervenir :

- soit une C-aryl-N-aryl aldonitronne (de géométrie Z stable): l'utilisation d'un acide de Bronsted ou de Lewis monocoordinant donne de très bons résultats stéréochimiques,
- soit une C-alkoxycarbonyl-N-benzyl aldonitronne configurationnellement instable : l'utilisation d'un acide de Lewis chélatant donne dans ce cas des résultats plus limités.

3.2. Version énantiosélective de la cycloaddition dipolaire impliquant une cétonitronne fonctionnelle et un dipolarophile hétérosubstitué : nos résultats

Un effort important a été fait dans le cadre de ce travail de thèse pour mettre au point une version énantiosélective de la cycloaddition dipolaire impliquant une cétonitronne fonctionnelle et un dipolarophile hétérosubstitué et cela par utilisation de catalyseurs chiraux de type acide de Brønsted ou de Lewis. Après préparation d'une série des catalyseurs parmi ceux décrits précédemment, ceux-ci vont être engagés dans une étude en vue de leur application en cycloaddition dipolaire impliquant des cétonitrones, notamment substituées par une ou deux fonction(s) ester.

3.2.1. Problématique spécifique



Les différentes spécificités du dipôle ici mis en jeu doivent être prises en compte pour la mise en œuvre d'une catalyse asymétrique de type acide de Lewis ou de Bronsted:

- (i) les cétonitrones sont *a priori* moins réactives que les aldonitrones : ceci est en soit une contrainte mais peut aussi être un avantage car cela limite les risques éventuels de compétition avec la réaction non catalysée
- (ii) contrairement aux aldonitrones apparentées, les cétonitrones possèdent une géométrie E stable, ce qui est un atout évident pour la recherche de stéréocontrôle, mais aussi une contrainte si une chélation avec la fonction ester « en position E » est recherchée. C'est ainsi que nous avons exclu d'appliquer la catalyse par un acide de Lewis chiral chélatant tel que Cu(II)BOX aux cétonitrones de type 3-4.

(iii) la polyfonctionnalité liée à la présence de fonctions ester « non chélatables » peut complexifier l'interaction recherchée avec le catalyseur.

(iv) la nature du N-substituant peut jouer un rôle important dans la mise en œuvre du processus catalytique.

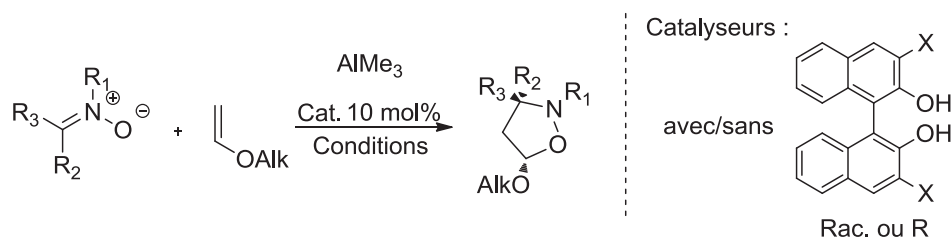
3.2.2. Utilisation d'acides de Lewis chiraux.

Nous avons d'abord évalué l'acide de Lewis chiral à base d'Al^{III} (monodentate) éprouvé dans la littérature avec les *C*-aryl,*N*-aryl aldonitrones.

Al^{III}MeBINOL

Conformément au résultat précédent, dans notre hypothèse de travail, un catalyseur monodenté tel que le binolate de méthylaluminium était susceptible « d'ignorer » les autres sites de chélation potentiels (e.g. esters), en se complexant préférentiellement à l'oxygène de la nitrone qui constituerait le site possédant la basicité de Lewis la plus importante.

Premièrement les substrats rapportés par K. A. Jørgensen (nitronne *C,N*-Ar, *tert*-butyl vinyle éther) ont été testés avec AlMe₃ (Schéma 135, Tableau 24, essai 1) et 3,3'-diPh-BINOL+AlMe₃ (essai 2), avec une bonne reproduction des résultats décrits. En revanche, le remplacement du *N*-substituant phényle par un benzyle conduit soit à la perte de la sélectivité dans le cas de AlMe₃ comme catalyseur (essai 5) soit à la perte complète de la réactivité avec le dérivé du BINOL (essai 6). Quelques soient les conditions catalytiques appliquées à la cétonitronne ester **3-3a** (essais 7-9) ou la nature du dipolarophile (essai 10) aucun résultat positif n'a été obtenu dans cette série.¹⁹¹



¹⁹¹ Etude initiée par le Dr. A. Beauseigneur, Stage post-doctoral 2010, UMR 6011, Université du Maine.

Tableau 24

	R_1	R_2	R_3	Alk	Catalyseur, $X(R/S)$	Conditions	Rdt. ,%	exo:endo
1	Ph	Ph	H	tBu	Sans BINOL	DCM, TA, 16h	78	86/14
2	Ph	Ph	H	tBu	X = Ph, (R)	DCM, TA, 2h	83	93/7
3	Ph	Ph	H	tBu	X = H, (R)	DCM, TA, 4h	80	84/16
4	Ph	Ph	H	Et	X = H, (Rac.)	DCM, TA, 16h	73	3/1
5	Bn	Ph	H	tBu	Sans BINOL	DCM, TA, 16h	78	59/41
6	Bn	Ph	H	Et	X = H, (Rac.)	DCM, TA, 16h ^a	trace	--
7	Bn	CO ₂ Me	Me	tBu	Sans BINOL	DCM, TA, 24h	--	--
8	Bn	CO ₂ Me	Me	tBu	X = H, (Rac.)	DCM, TA, 16h	--	--
9	Bn	CO ₂ Me	Me	Et	X = H, (Rac.)	DCM, reflux, 72h	--	--
10	Bn	CO ₂ Me	Me	Ac	Sans BINOL	DCM, TA, 72h	--	--

^aRéaction avec Pentafluorophénol

Cr^{III}-base de Schiff (Jacobsen)

Devant cet échec, nous avons étendu notre étude à d'autres acides de Lewis monocoordinants. L'utilisation de complexes (salen)Cr(III)-Cl n'a jamais été rapportée comme catalyseur de cycloaddition [3+2] mais a été décrit par Jacobsen *et al.*¹⁹² comme le premier acide de Lewis chiral monodentate apte à catalyser efficacement la cycloaddition [4+2] d'un oxabutadiène non activé (énal) et d'un éther vinylique, avec d'excellents résultats stéréochimiques. Nous avons réalisé quelques essais avec ce type de catalyseur sur les cétonitrones aspartiques, après validation de l'efficacité de ce complexe¹⁹³ dans une réaction décrite. Malheureusement, aucune réactivité n'a été observée dans notre cas (Schéma 136).

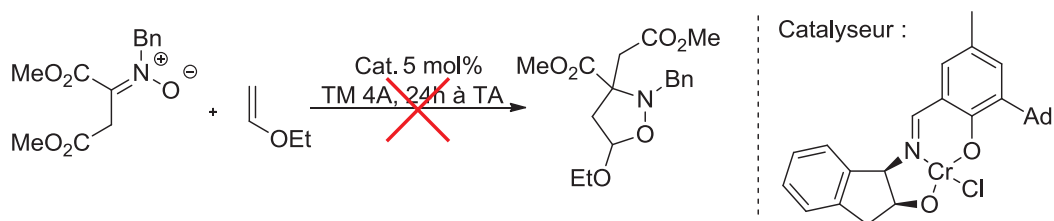


Schéma 136

¹⁹² Dossetter, A. G., Jamison, T. F., Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2398

¹⁹³ Catalyseur préparé, validé et fourni par le Dr. B. Carboni, UMR 6226, Université de Rennes.

3.2.3. Utilisation des acides de Bronsted (chiraux et non chiraux)

Compte tenu des échecs dans l'utilisation des acides de Lewis chiraux nous avons étudié en profondeur l'utilisation d'acides de Brønsted chiraux sur la base des travaux de Yamamoto *et al.*¹⁹⁰

Préparation des catalyseurs

Initialement, les études sur la catalyse par un acide de Brønsted ont été envisagées avec les phosphoramides, préparés selon la méthode décrite par Yamamoto et al. Pour les tests en série cétonitrones, compte tenu de la grande disparité des résultats décrits par Yamamoto avec différents ligands, nous avons voulu préparer le catalyseur porteur du binol 3,3'-disubstitué par un groupement 2,6-diisopropyl-4-adamantyl-phényle, qui a conduit aux meilleurs résultats en série aldonitronne *C,N*-diaryl-substituée (Schéma 137).

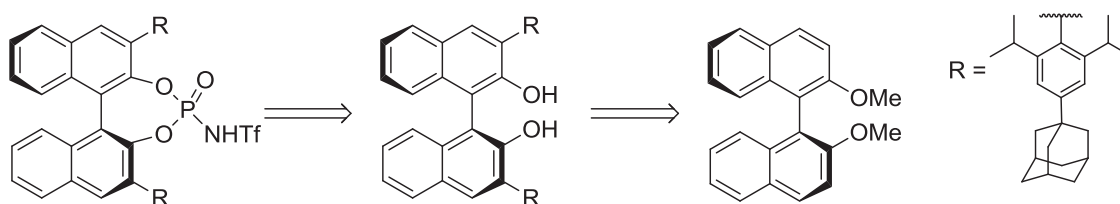


Schéma 137

Le phosphoramide peut être formé en deux étapes « one-pot » à partir de Binol 3,3'-disubstitué, lequel est formé par iodation du BINOL protégé et substitution en position 3,3' avec le réactif de Grignard correspondant. La préparation du réactif de Grignard requiert trois étapes (Schéma 138). La première étape est la formation du squelette principal par condensation de l'aniline avec le bromure d'adamantane sous irradiation micro-onde à 210°C. Pour cette étape, le rendement obtenu n'a jamais dépassé 40% et le rendement décrit (79%) n'a jamais pu être reproduit malgré toutes nos tentatives. L'aniline trisubstituée est ensuite halogénée par l'iode moléculaire en présence de nitrite d'isoamyle avec 54% de rendement. La dernière étape de formation du réactif de Grignard *via* le traitement de l'iodure d'aryle par le *tert*-butyllithium et le bromure de magnésium n'a malheureusement jamais pu être reproduite malgré tous nos efforts.

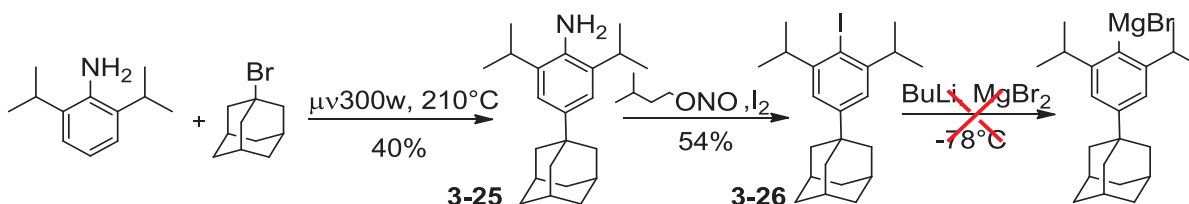


Schéma 138

A défaut, nous avons voulu pour les tests initiaux de cycloaddition préparer des phosphoramides plus accessibles (e.g. Ar = Ph).

Les BINOL énantiomériques ont été préparés par dédoublement du BINOL racémique avec le chlorure de *N*-benzyle-(-)-cinchonidinium (Schéma 139).¹⁹⁴ Les deux énantiomères (*S*) et (*R*) ont été obtenus avec 45.5% et 41.5% de rendement respectivement et un ee supérieur à 95%¹⁹⁵. Pour la suite de ces travaux seuls le (*S*)-BINOL et le BINOL racémique ont été utilisés.

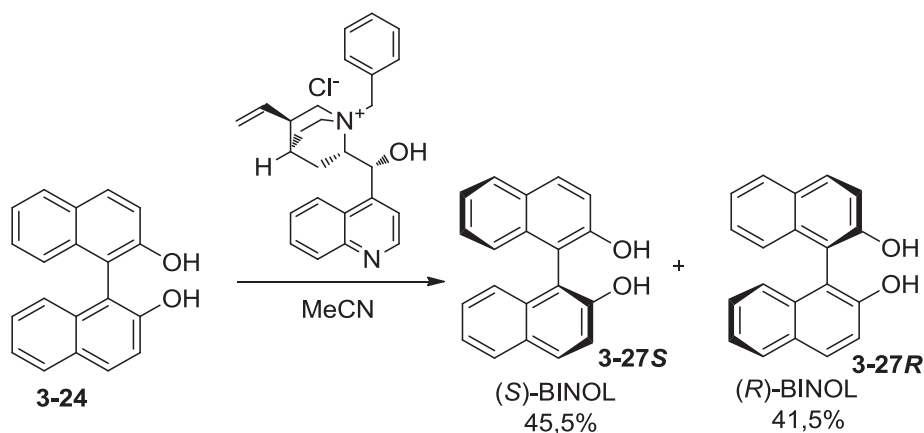


Schéma 139

Préalablement à l'étape d'iodation, les BINOL ont été protégés sous la forme d'éther de méthyl¹⁹⁶ **3-29S** ou d'éther MOM¹⁹⁷ (méthoxyméthyle, **3-28**) avec des puretés et rendements satisfaisants (Schéma 140).

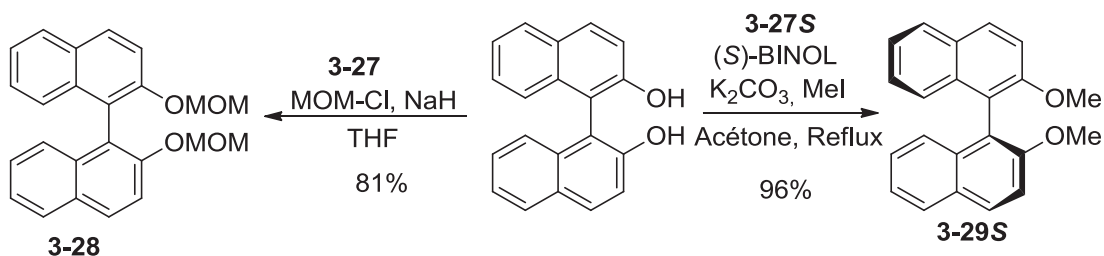


Schéma 140

Dans l'étape suivante (Schéma 141), nos différentes tentatives n'ont pas permis d'aboutir à une iodation efficace du 2,2'-diméthoxy-1,1'-binaphtyl **3-29S** dans les conditions décrites par F. D.

¹⁹⁴ D. Cai, D. L. Hughes, T. R. Verhoeven, et P. J. Reider *Organic Syntheses*, **2004**, *10*, 93

¹⁹⁵ Par comparaison des α_D avec le donné de la littérature

¹⁹⁶ P. Tsang, R.R. Schrock, A.H. Hoveyda, *Organometallics*, **2001**, *20*, 5658-5669

¹⁹⁷ Y. Loewer, C. Weiss, A. Biju, R. Frohlich, F. Glorius, *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 2324–2327

Toste *et al.*¹⁹⁸ En revanche, la meilleure capacité à stabiliser le lithien intermédiaire du 2,2'-MOM-1,1'-binaphtyl joue probablement un rôle important dans l'obtention efficace du di-iodure **3-31** avec 70% de rendement.

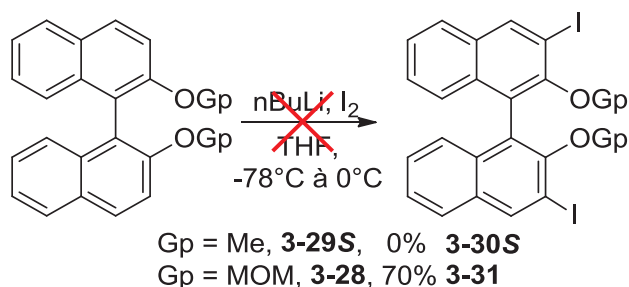


Schéma 141

Parallèlement, une voie intéressante a été exploitée pour l'iodation directe du substrat non protégé, en utilisant un dérivé partiellement hydrogéné (« H8 ») tel que **3-32S** décrit par Blanchet *et al.*^{199,200} (Schéma 142).

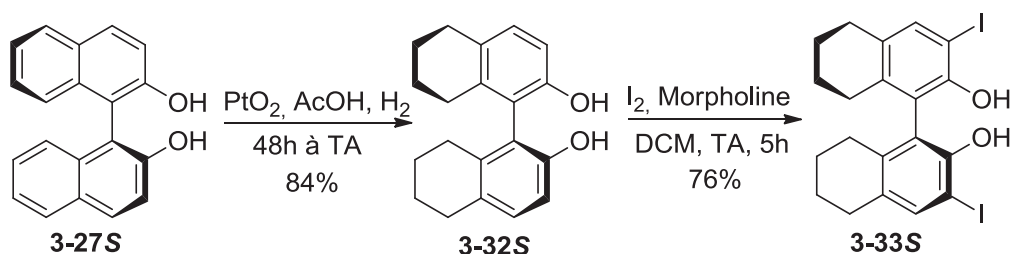


Schéma 142

Le (*S*)-Binol H8 **3-32S** a été obtenu par hydrogénation sur oxyde de platine dans l'acide acétique avec 84% de rendement. Ensuite il a été converti de façon douce et efficace en dérivé iodé **3-33S** avec 76% de rendement.

Les binaphtyls iodés ont été arylés par une méthode appropriée tirée de la littérature. Le BINOL MOM iodé a été mis en réaction avec le bromure de phénylmagnésium en présence de sel de nickel(II) dans les conditions décrites par Yamamoto¹⁹⁰ (Schéma 143). En raison du rendement

¹⁹⁸ R. L. LaLonde, Z. J. Wang, M. Mba, A. D. Lackner, et F. D. Toste, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 598–601

¹⁹⁹ G. Pousse, A. Devineau, V. Dalla, L. Humphreys, M. Lasne, J. Rouden, J. Blanchet, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 10617–10622

²⁰⁰ Je tiens particulièrement à remercier toute l'équipe de Recherche en Chimie Organique et Macromoléculaire, Faculté des Sciences et Techniques de l'Université du Havre, et en particulier le Dr Alice Devineau et le Pr. Vincent Dalla pour leur aide précieuse, des discussions fructueuses et utiles, ainsi que de conseils et les enseignements tirés concernant les synthèses de BINOLs substitués.

peu élevé obtenu (30%), le couplage biarylique a été envisagé par réaction de Suzuki avec l'acide phényl boronique, en présence de base et de Pd(PPh₃)₄.²⁰¹ Le produit de couplage à l'état brut a été directement déprotégé en milieu sulfurique pour conduire au 3,3'-diphényl-Binol avec 74% de rendement en produit purifié.

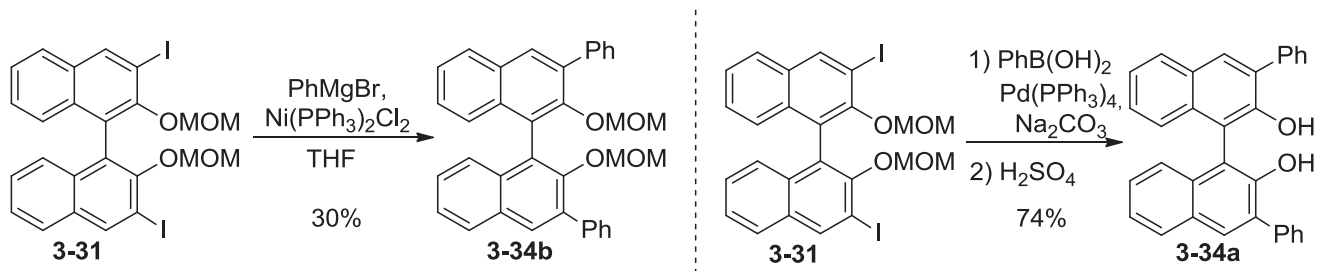


Schéma 143

Le diiodo-Binol H8 **3-33S** a été engagé dans la réaction de Suzuki (Schéma 144), avec l'objectif d'accéder à des dérivés 3,3'-diarylés d'encombrement plus important. Le dérivé dimésityle a été ainsi obtenu à partir de l'acide boronique correspondant avec 42% de rendement en utilisant Pd₂(dba)₃ en présence d'une phosphine enrichie, S-Phos¹⁹⁹.

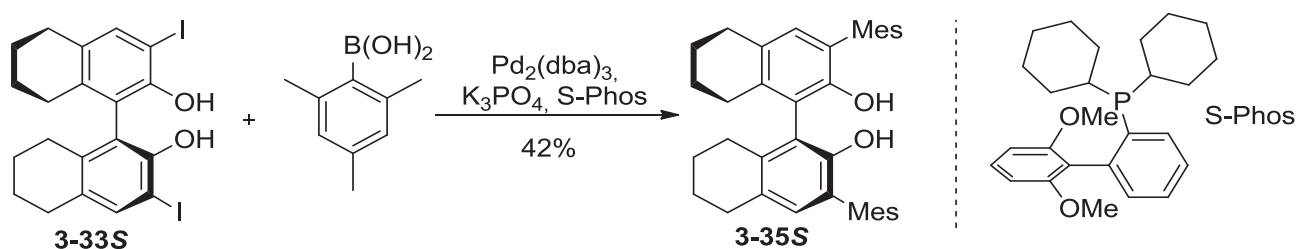


Schéma 144

Enfin, les différents binaphtols 3,3'-diarylsubstitués ont été transformés en phosphoramides par la méthode décrite par Yamamoto (Schéma 145) en 2 étapes : (i) formation du chlorure de phosphoryle par traitement avec POCl₃ (ii) triflamidation. Les 3,3'-dimésityl-Binol H8 **3-35S** et le 3,3'-diphényl-BINOL **3-34a** ont été ainsi transformés en phosphoramides **3-36S** et **3-37** avec 60% et 56% de rendement respectif. De même manière, l'analogue simplifié **3-38** a été synthétisé à partir de phosphochloridate de diphenyle²⁰² avec 54% de rendement.

²⁰¹ D. Säinger et R.Brückner, *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 6688 – 6703

²⁰² K. Tomooka, M. Suzuki, M. Shimada, R. Ni, et K. Uehara, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 4926–4929

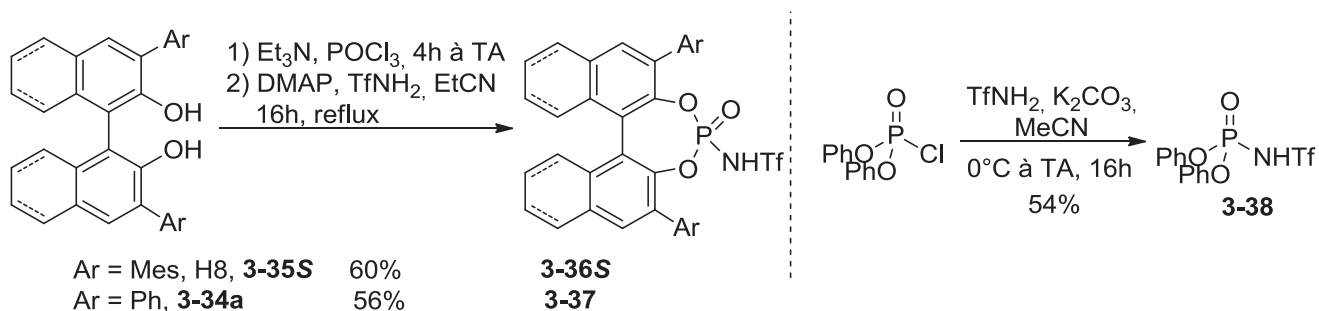


Schéma 145

Il convient de noter que la synthèse de ces catalyseurs s'est révélée extrêmement délicate¹⁹⁰ et difficilement reproductible pour certaines étapes.

Etude de réactivité / sélectivité

Un grand nombre d'essais dans cette étude a été réalisé avec une variété de substrats dans des conditions différentes. Il nous est apparu souhaitable pour rendre compte de cette étude de classes ces essais selon le paramètre qui a été optimisé (Schéma 146).

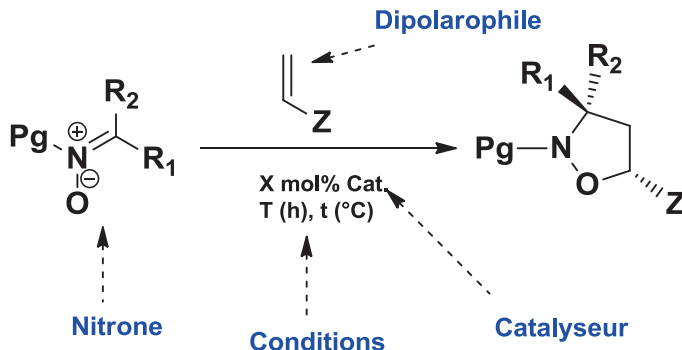


Schéma 146

Pour faciliter cette classification et donner une vue d'ensemble des résultats, tous les substrats utilisés dans cette étude sont rassemblés dans les 3 schémas suivants. Les nitrones sont classifiées selon le nombre des modifications structurales par rapport aux nitrones *C*-aryl-*N*-aryl utilisées par Yamamoto et par différence structurale avec les nitrones cibles. (Schéma 147).

Les nitrones :

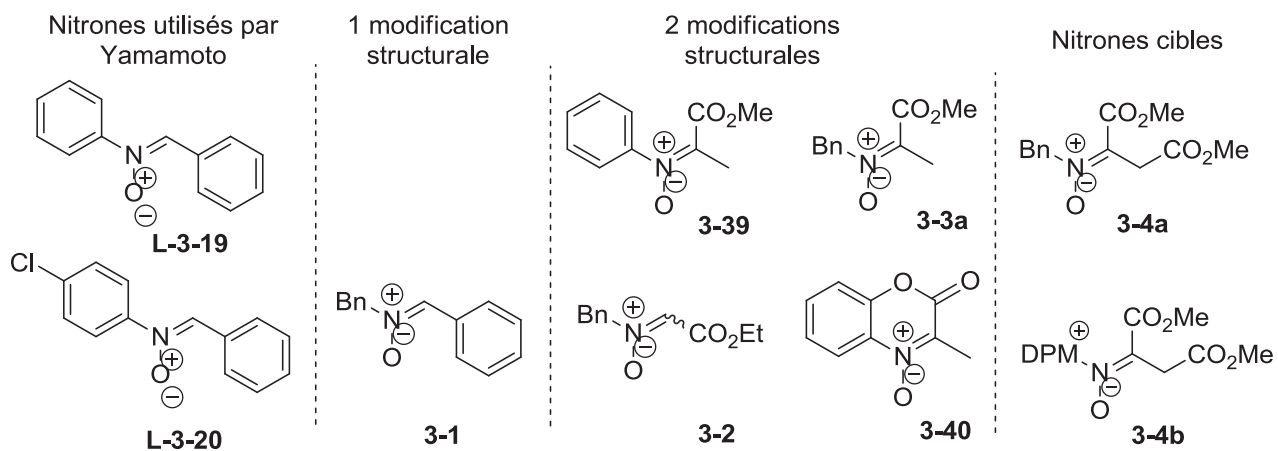


Schéma 147

Les catalyseurs (Schéma 148) :

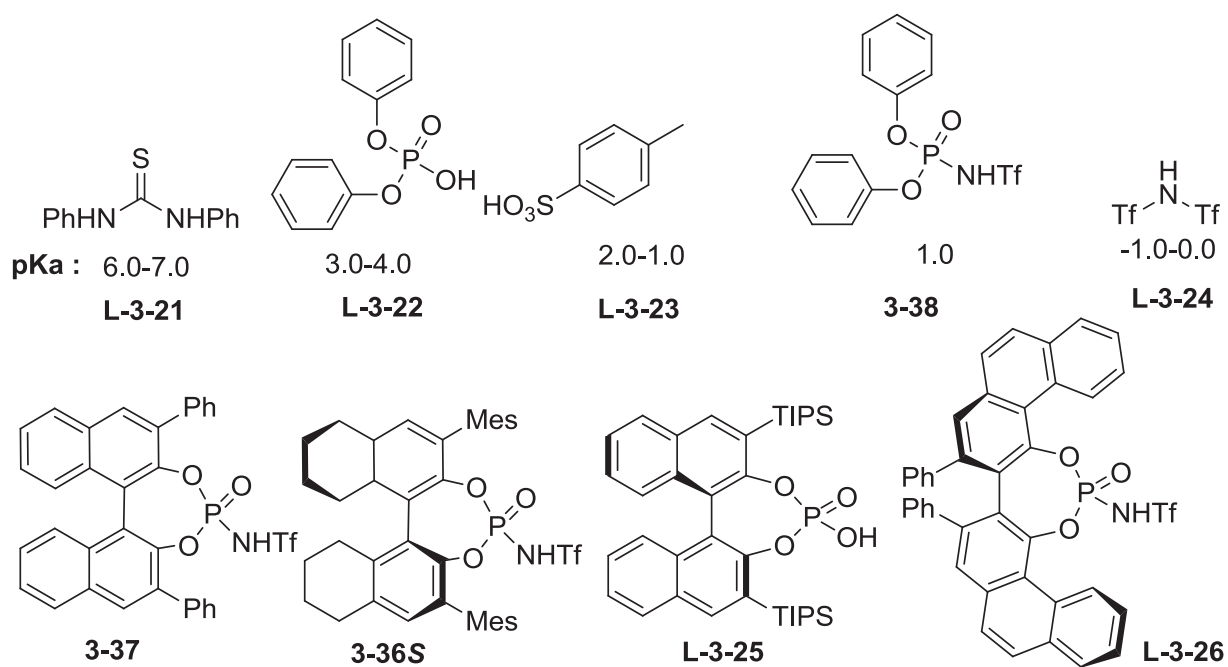


Schéma 148

Les dipolarophiles (Schéma 149) :

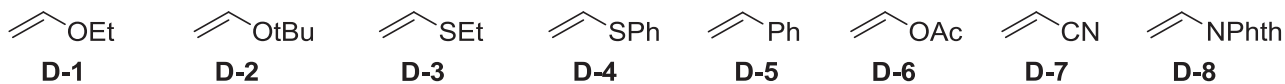


Schéma 149

Il faut remarquer dans le Schéma 148 que la ligne du haut représente des catalyseurs acide de Bronsted achiraux modèles classés par pK_a^{203} décroissant, tandis que la ligne inférieure représente des catalyseurs chiraux dérivés du BINOL d'encombrement stérique croissant.

L'influence de la nature de la nitronne. Pour étudier les limites du système catalytique, une gamme de nitrones structurellement intermédiaires entre la nitronne C-aryl-N-aryl et nos cétones fonctionnelles cibles a été préparée, afin de déterminer l'effet de la C- et de N-substitution sur la réactivité de la nitronne. Les travaux antérieurs de notre équipe ont montré que le passage de l'aldo- à la cétonitronne conduit à un changement significatif dans la réactivité et la stéréosélectivité de la réaction [3+2]. De plus, les cétonitrones esters sont plus stables par rapport aux aldonitrones en terme de configuration (la nitronne existe sous une forme E unique sans isomérisation à température ambiante). Il a été également étudié l'influence d'autre groupement(s) fonctionnel(s) complexant(s). Enfin, ces modifications nous ont aidé à clarifier le mécanisme de la réaction (Schéma 150, Tableau 25).

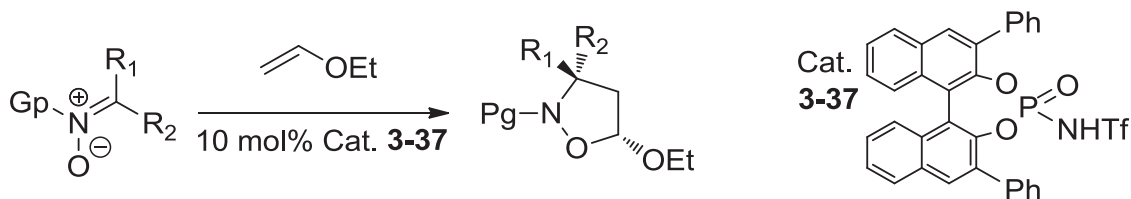


Schéma 150

²⁰³ Les valeurs de pK_a sont approximatives. Lit. : M. Rueping, B.J. Nachtsheim, R.M. Koenigs, et W. Ieawsuwan, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 13116-13126

Tableau 25

	<i>Nitrone</i>				<i>Conditions</i>	<i>Résultat</i>
	Gp	R ₁	R ₂	Nitrone		
1	Ph	H	Ph	L-3-19	-40°C, 1.5 h	Conversion 100% <i>endo</i> : <i>exo</i> = 2:1
2	<i>p</i> -ClPh	H	Ph	L-3-20	-40°C, 1.5 h	Conversion 100% <i>endo</i> : <i>exo</i> = 2:1
3	Bn	H	Ph	3-1	-40°C, 1.5 h puis jusqu'à TA en cours de 1h et 3h à TA	Pas de réaction
4	Ph	CO ₂ Me	Me	3-39	-40°C, 1.5 h puis jusqu'à TA en cours de 1h et 3h à TA	Dégradation
5	-(C ₆ H ₄)-OC(O)-		Me	3-40	-40°C, 1.5 h puis jusqu'à TA en cours de 1h et 3h à TA	Pas de réaction
6	Bn	H	CO ₂ Et	3-2	-40°C, 1.5 h puis jusqu'à TA en cours de 1h et 3h à TA	Pas de réaction
7	Bn	CO ₂ Me	Me	3-3a	-40°C, 1.5 h puis jusqu'à TA en cours de 1h et 3h à TA	Pas de réaction
8	Bn	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ Me	3-4a	-40°C, 1.5 h puis jusqu'à TA en cours de 1h et 3h à TA	Pas de réaction
9	DPM	CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ Me	3-4b	-40°C, 1.5 h puis jusqu'à TA en cours de 1h et 3h à TA	Pas de réaction

La forte activation des diarylnitrones **L-3-19** et **L-3-20** a été confirmée dans le cas des catalyseurs phosphoramides comme décrit précédemment par Yamamoto (essais 1 et 2). En revanche, l'introduction du seul groupement *N*-benzyle (**3-1**) a conduit à une perte totale de la réactivité (essai 3). Nous avons alors préparé deux cétonitrones *N*-arylées **3-39** et **3-40** portant un groupe fonctionnel de type ester, toutes les deux originales, pour démontrer l'effet de ce groupe fonctionnel sur le système catalysé.

La nitrone **3-39** a été préparée en deux étapes à partir du nitrobenzène. Le groupement nitro a été d'abord réduit en l'hydroxylamine **3-42** avec Zn/NH₄Cl avec 46% de rendement en produit

purifié.²⁰⁴ Ensuite, selon la stratégie classique l'hydroxylamine a été condensée avec le pyruvate de méthyle en présence d'acide méthanesulfonique comme catalyseur. La nitrone **3-39** formée est instable, ce qui rend difficile sa purification. Le produit pur a été obtenu par chromatographie préparative avec un rendement de 28%. Un test de cycloaddition effectué sur la nitrone brute avec l'éthyl vinyl éther en condition thermique a conduit à la formation de l'adduit **3-41** avec 60% de rendement et un rapport de diastéréomères *trans/cis* de 66/34 (Schéma 151).

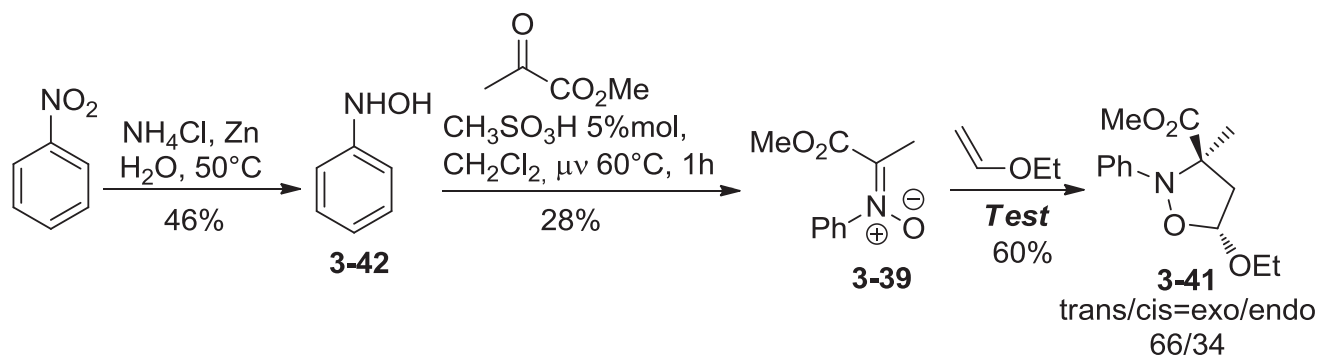


Schéma 151

La préparation de la N-arylnitronne bicyclique **3-40** a été envisagée par formation de l'iminolactone bicyclique à partir de la 2-hydroxyaniline et du pyruvate d'éthyle suivie d'une oxydation. L'imine bicyclique a été obtenue avec 24% de rendement et ensuite oxydée avec l'acide *méto*-chlorobenzoïque pour former la nitronne **3-40** avec un faible rendement. Ce produit s'est révélé très difficile à purifier, mais nous avons pu néanmoins en isoler de faibles quantités pour les tests préliminaires de cycloaddition. (Schéma 152).

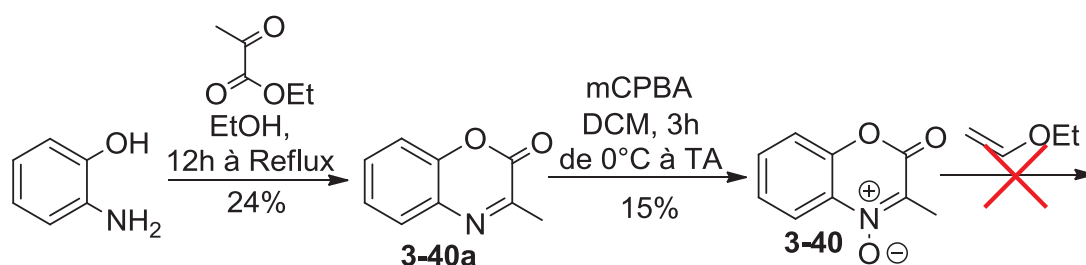


Schéma 152

La nitronne **3-39** n'est pas stable dans les conditions réactionnelles de type Yamamoto et se dégrade en cours de réaction (Tableau 25, essai 4). La nitronne **3-40**, quant à elle, est au contraire,

²⁰⁴ V. A. Schmidt, E. J. Alexanian, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4491–4494

très peu réactive que ce soit dans les conditions thermiques (0% conversion, Schéma 152) ou en catalyse par un acide de Brønsted (Tableau 25, essai 5), même à température ambiante.

Ensuite, en repartant des essais infructueux avec la nitrone **3-1**, et en considérant l'augmentation attendue de réactivité en présence du groupe ester, nous avons testé les nitrones **3-2**, **3-3a**, **3-4a**, et **3-4b** (Schéma 150, Tableau 25) benzylées ou diphenylméthylées, ainsi que l'effet du passage de l'aldo- à la cétonitrone, et nous avons observé la même absence d'activation. Ces résultats semblent montrer que le système catalytique proposé par Yamamoto (catalyseur **3-33**) serait strictement limité au cas des aldonitrones *C,N*-diarylées (tout au moins vis-à-vis des dipolarophiles de type éther vinylique).

L'influence de la nature du dipolarophile. Dans la plupart des cas précédents, nous avons utilisé l'éthyl vinyl éther (**D-1**) comme dipolarophile, qui présente un inconvénient majeur : celui de polymériser en conditions acide même à des températures relativement basses ($T < -40^{\circ}\text{C}$). Cette tendance est encore plus marquée pour le *tert*-butyl vinyl éther (**D-2**). Dans ces conditions, le dipolarophile est entièrement consommé avant le début de la réaction de cycloaddition et le défaut d'activation catalytique pourrait au moins dans certains cas s'expliquer par cette dégradation rapide du dipolarophile. Pour éviter ce problème nous avons tenté d'utiliser un autre type de dipolarophile moins polymérisable, avec les sulfures de vinyle **D-3** et **D-4** (Schéma 153, Tableau 26).

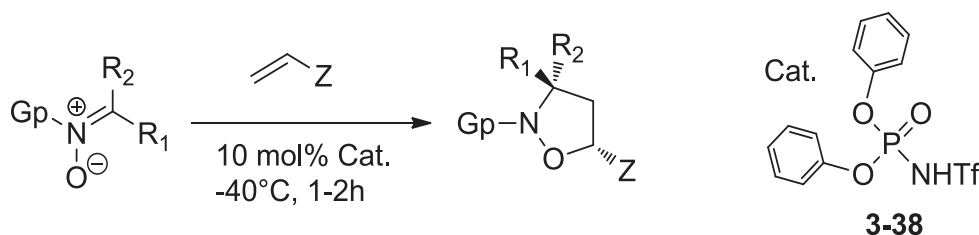


Schéma 153

Tableau 26

	Nitrone			Dipolarophile		Conditions	Résultat	
	Pg	R ₁	R ₂	Nitronne	Z			D-x
1	Bn	Me	CO ₂ Me	3-3a	SEt	D-3	-40°C, 1.5 h puis jusqu'à TA en cours de 1h et nuit à TA	Pas de réaction
2	Bn	Me	CO ₂ Me	3-3a	SPh	D-4	-40°C, 1.5 h puis jusqu'à TA en cours de 1h et nuit à TA	Pas de réaction
3	Bn	Me	CO ₂ Me	3-3a	Ph	D-5	-40°C, 1.5 h puis jusqu'à TA en cours de 1h et nuit à TA	Pas de réaction

4	Bn	Me	CO ₂ Me	3-3a	OAc	D-6	-40°C, 1.5 h puis jusqu'à TA en cours de 1h et nuit à TA	Pas de réaction
5	Bn	Me	CO ₂ Me	3-3a	CN	D-7	-40°C, 1.5 h puis jusqu'à TA en cours de 1h et nuit à TA	Pas de réaction
6	Bn	Me	CO ₂ Me	3-3a	NPhth	D-8	-40°C, 1.5 h puis jusqu'à TA en cours de 1h et nuit à TA	Pas de réaction
7	<i>p</i> -ClPh	Ph	H	L-3-20	SEt	D-3	-40°C, 1.5 h puis jusqu'à TA en cours de 1h et nuit à TA	Dégradation de la nitronne

La plupart des tentatives ont été faites avec la N-Bn C-ester cétonitronne **3-3a**. Toutes les réactions ont été mises en œuvre à -40°C et suivies par CCM pendant 1.5h à -40°C. Après réchauffement à température ambiante en une heure, un nouveau suivi CCM est effectué et la réaction est prolongée pendant une nuit à température ambiante avec un contrôle final par RMN. Malheureusement, les sulfures vinyliques testés ne se sont pas montrés suffisamment réactifs (essais 1 et 2). En conditions thermiques (Schéma 154, Tableau 27), sous irradiation par micro-ondes à 120°C la conversion est limitée à environ 50% avec une sélectivité *exo* (73:27) comparable à celle observée avec les dipolarophiles oxygénés équivalents. En comparaison, la nitronne modèle (essai 7) n'a pas réagi ni en conditions catalytiques ni sous conditions thermiques. D'autres dipolarophiles ont été également testés (**D-5–D-8**, essai 3-6), avec le même résultat négatif en catalyse. Par contre, les dipolarophiles **D-5**, **D-6** et **D-7** ont réagi partiellement dans des conditions thermiques plus poussées avec **3-3a**, ce qui démontre leur faible réactivité en comparaison des éthers vinyliques.

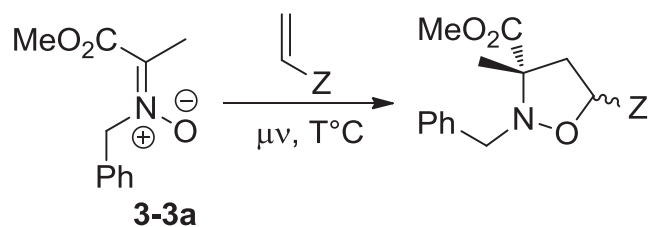


Schéma 154

Tableau 27

	Z	Dipol. ^a	Conditions	Conv, %	Rdt, %	exo/endo	Produit
1	SEt	D-3	D-3 5 éq., μν 115°C, 3.5h,	52%	--	73/27	---
2	OAc	D-6	D-6 5 éq., μν 115°C, 3.5h,	70%	21%	52/48 ^b	3-43
3	CN	D-7	D-7 5 éq., μν 115°C, 3.5h,	100%	25%	60/40	3-44
4	Ph	D-5	D-5 5 éq., μν 115°C, 3.5h,	100%	15%	60/40	3-45
5	NPhth	D-8	5 éq., μν 115°C, 3.5h, Tol.	0%	--	--	---

^a dipolarophile ^b L'un des diastéréomères est séparable par chromatographie

La nature et la force du catalyseur acide de Brønsted. Après avoir procédé à une large variation des 2 substrats dans les conditions catalysées préconisées par Yamamoto, nous avons également examiné la modification du catalyseur. Tout d'abord, nous avons étudié l'influence de l'acidité du catalyseur. Pour l'étude de ce paramètre nous avons préparé une série d'acides de Brønsted non-chiraux avec une acidité croissante : de la thiourée **L-3-21** (pH~7.0÷6.0) jusqu'à la sulfonimide **L-3-24** (pH~-1.0÷0.0, superacide) (Schéma 155, Tableau 28).

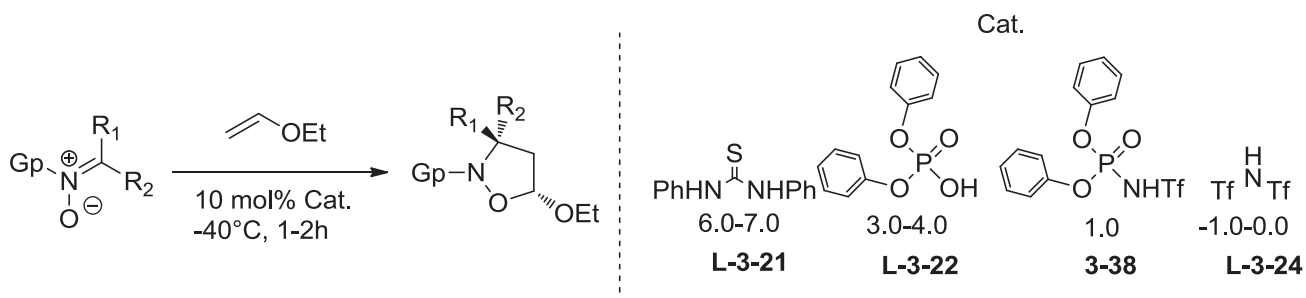


Schéma 155

Tableau 28

	<i>Nitroène</i>			<i>Catalyseur</i>	<i>Conditions</i>	<i>Résultats</i>	
	Pg	R ₁	R ₂				Nitroène
1	<i>p</i> -ClPh	H	Ph	L-3-20	L-3-21	-40°C, 1.5 h puis jusqu'à TA en cours de 1h et nuit à TA	Pas de réaction
2	<i>p</i> -ClPh	H	Ph	L-3-20	L-3-22	-40°C, 1.5 h puis jusqu'à TA en cours de 1h et nuit à TA	Pas de réaction
3	<i>p</i> -ClPh	H	Ph	L-3-20	3-38	-40°C, 1.5 h	Conv. 100% <i>Endo</i> maj.
4	<i>p</i> -ClPh	H	Ph	L-3-20	L-3-24	-40°C, 1.5 h	Conv. 100% <i>Endo</i> maj.
5	Bn	H	Ph	3-1	L-3-21	-40°C, 1.5 h puis jusqu'à TA en cours de 1h et nuit à TA	Pas de réaction
6	Bn	H	Ph	3-1	L-3-22	-40°C, 1.5 h puis jusqu'à TA en cours de 1h et nuit à TA	Pas de réaction
7	Bn	H	Ph	3-1	3-38	-40°C, 1.5 h puis jusqu'à TA en cours de 1h et nuit à TA	Pas de réaction
8	Bn	H	Ph	3-1	L-3-24	-40°C, 1.5 h puis jusqu'à TA en cours de 1h et nuit à TA	Dégradation
9	Bn	CO ₂ Me	Me	3-3a	L-3-21	-40°C, 1.5 h puis jusqu'à TA en cours de 1h et nuit à TA	Pas de réaction

10	Bn	CO ₂ Me	Me	3-3a	L-3-22	-40°C, 1.5 h puis jusqu'à TA en cours de 1h et nuit à TA	Pas de réaction
11	Bn	CO ₂ Me	Me	3-3a	3-38	-40°C, 1.5 h puis jusqu'à TA en cours de 1h et nuit à TA	Pas de réaction
12	Bn	CO ₂ Me	Me	3-3a	L-3-24	-40°C, 1.5 h puis jusqu'à TA en cours de 1h et nuit à TA	Dégradation

L'emploi de la thiourée **L-3-21** a gardé le substrat intact, même à plus haute température. L'acide phosphorique **L-3-22** et le phosphoramide modèle **3-38** ont conduit à la polymérisation du dipolarophile à température ambiante. Le sulfonimide **L-3-24**, plus acide, conduit à la polymérisation du dipolarophile même à basse température, sans activation de la réaction désirée sauf dans le cas de nitrone *C-Ar*, *N-Ar* **L-3-20** (essais 1 et 2).

La même étude a été réalisée avec un dipolarophile moins polymérisable de type sulfure vinylique (Tableau 29).

Tableau 29

	<i>Nitron</i>				<i>Catalyseur</i>	<i>Conditions</i>	<i>Résultats</i>
	Pg	R ₁	R ₂	Nitron			
1	<i>p</i> -ClPh	H	Ph	L-3-20	L-3-21	-40°C, 1.5 h puis jusqu'à TA en cours de 1h et nuit à TA	Pas de réaction
2	<i>p</i> -ClPh	H	Ph	L-3-20	L-3-22	-40°C, 1.5 h puis jusqu'à TA en cours de 1h et nuit à TA	Pas de réaction
3	<i>p</i> -ClPh	H	Ph	L-3-20	3-38	-40°C, 1.5 h	Pas de réaction
4	<i>p</i> -ClPh	H	Ph	L-3-20	L-3-24	-40°C, 1.5 h	Dégradation
5	Bn	H	Ph	3-1	L-3-21	-40°C, 1.5 h puis jusqu'à TA en cours de 1h et nuit à TA	Pas de réaction
6	Bn	H	Ph	3-1	L-3-22	-40°C, 1.5 h puis jusqu'à TA en cours de 1h et nuit à TA	Pas de réaction
7	Bn	H	Ph	3-1	3-38	-40°C, 1.5 h puis jusqu'à TA en cours de 1h et nuit à TA	Pas de réaction
8	Bn	H	Ph	3-1	L-3-24	-40°C, 1.5 h puis jusqu'à TA en cours de 1h et nuit à TA	Dégradation
9	Bn	CO ₂ Me	Me	3-3a	L-3-21	-40°C, 1.5 h puis jusqu'à TA en cours de 1h et nuit à TA	Pas de réaction
10	Bn	CO ₂ Me	Me	3-3a	L-3-22	-40°C, 1.5 h puis jusqu'à TA en cours de 1h et nuit à TA	Pas de réaction
11	Bn	CO ₂ Me	Me	3-3a	3-38	-40°C, 1.5 h puis jusqu'à TA en cours de 1h et nuit à TA	Pas de réaction
12	Bn	CO ₂ Me	Me	3-3a	L-3-24	-40°C, 1.5 h puis jusqu'à TA en cours de 1h et nuit à TA	Dégradation

Aucune réactivité n'a été montrée avec les différentes nitrones en variation des catalyseurs, même dans la série des nitrones modèles **L-3-20**. L'importance de l'encombrement de l'acide de Brønsted pour la catalyse a été également étudiée. Les encombrements peuvent jouer un rôle important en terme de sélectivité de chélation *vs* complexation ce qui peut être un facteur crucial dans le cas de nitrones fonctionnelles telles que **3-37** / **L-3-26** (Schéma 156, Tableau 30).

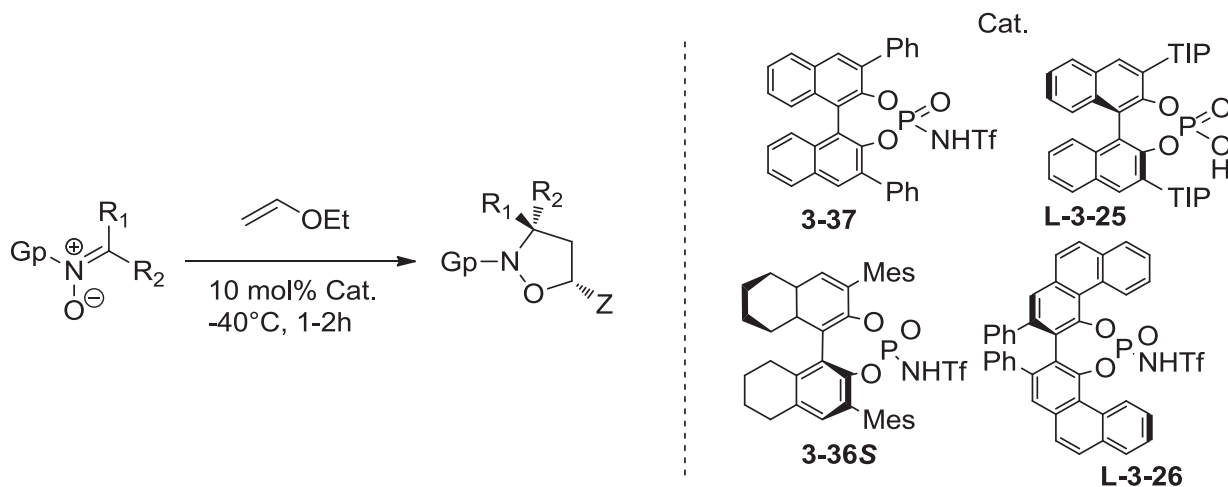


Schéma 156

Tableau 30

	<i>Nitronne</i>				<i>A.B.</i>	<i>Conditions</i>	<i>Résultat</i>
	Gp	R ₁	R ₂	Nitronne			
1	<i>p</i> -ClPh	H	Ph	L-3-20	3-37	-40°C, 1,5 h	Conv. 100% <i>endo:exo</i> 2:1
2	<i>p</i> -ClPh	H	Ph	L-3-20	L-3-25	-40°C, 1,5 h puis jusqu'à TA en cours de 1h et nuit à TA	Pas de réaction
3	<i>p</i> -ClPh	H	Ph	L-3-20	L-3-26	-40°C, 1,5 h	Conv. 100% <i>endo:exo</i> 3:1
4	<i>p</i> -ClPh	H	Ph	L-3-20	3-36S	-40°C, 1,5 h	Conv. 100% <i>endo:exo</i> 3:1
5	Bn	H	Ph	3-1	3-37	-40°C, 1,5 h puis jusqu'à TA en cours de 1h et nuit à TA	Pas de réaction
6	Bn	H	Ph	3-1	L-3-25	-40°C, 1,5 h puis jusqu'à TA en cours de 1h et nuit à TA	Pas de réaction
7	Bn	H	Ph	3-1	3-36S	-40°C, 1,5 h puis jusqu'à TA en cours de 1h et nuit à TA	Pas de réaction
8	Bn	CO ₂ Et	H	3-2	3-37	-40°C, 1,5 h puis jusqu'à TA en cours de 1h et nuit à TA	Pas de réaction

9	Bn	CO ₂ Et	H	3-2	L-3-25	-40°C, 1.5 h puis jusqu'à TA en cours de 1h et nuit à TA	Pas de réaction
10	Bn	CO ₂ Et	H	3-2	L-3-26	-40°C, 1.5 h puis jusqu'à TA en cours de 1h et nuit à TA	Pas de réaction
11	Bn	CO ₂ Et	H	3-2	3-36S	-40°C, 1.5 h puis jusqu'à TA en cours de 1h et nuit à TA	Pas de réaction

Malgré une augmentation significative de l'encombrement entre le 3,3'-diphényl BINOL phosphoramidate et le VAPOL phosphoramidate, toutes les tentatives n'ont abouti qu'à des résultats négatifs ou à la reproduction des résultats obtenus antérieurement. Il faut noter que l'amélioration de la sélectivité *endo* (entrée 3) est certainement liée aux encombrements importants du phosphoramidate du VAPOL. L'effet similaire a été observé par Yamamoto en augmentant l'encombrement en position 3,3' du BINOL phosphoramidate. Enfin, aucun changement significatif n'a été observé lors de l'utilisation du catalyseur de type H8-BINOL **3-36S** (essais 4, 7 et 11).

L'influence des autres paramètres. Nous avons également étudié l'influence de : **a)** l'effet du solvant. Quelle que soit la polarité du solvant (Solvants testés : sont CHCl₃, CH₂Cl₂, MeCN, THF.) l'activation ne se produit pas. **b)** L'effet d'un gradient thermique de – 40°C à TA (même à température plus élevée dans certains cas). Le seul résultat a été la polymérisation du dipolarophile. **c)** Temps réactionnel de 1h à 24 h. Après consommation du dipolarophile, le mélange réactionnel n'évolue plus. **d)** La quantité du catalyseur de 5 mol % à 1 eq. Des quantités importantes de catalyseur ont provoqué la dégradation de la nitroène même dans le cas d'un acide assez faible (**L-3-25**) et d'une nitroène relativement stable (**L-3-19**).

3.2.4. Mécanisme proposé pour la réaction catalysée par les acides de Bronsted

Après l'obtention de ce large éventail de résultats, des calculs théoriques ont été réalisés pour déterminer le mécanisme de la réaction et localiser le site de protonation préférentiel sur la nitroène substituée par une fonction ester et sur la nitroène C-aryl, N-aryl employée par Yamamoto. Pour plus de simplicité et afin de réduire la consommation en temps de calcul, le groupement benzyle a été remplacé par un groupement méthyle. Pour les mêmes raisons, l'acide de Brønsted a été modélisé par HCl.

Les calculs de l'état de transition pour la réaction entre la nitroène modèle C-Ar, N-Ar ont été réalisés au niveau B3LYP/6-31+G(d,p) avec une simulation du solvant (CH₂Cl₂) par un modèle IEFPCM. L'état de transition fait apparaître une différence notable dans les longueurs des liaisons

C-C (1,98 Å) et C-O (2,87 Å) qui se forment au cours de la réaction. Ce fait à lui seul permet d'affirmer le caractère non concerté de la réaction (Figure 2).

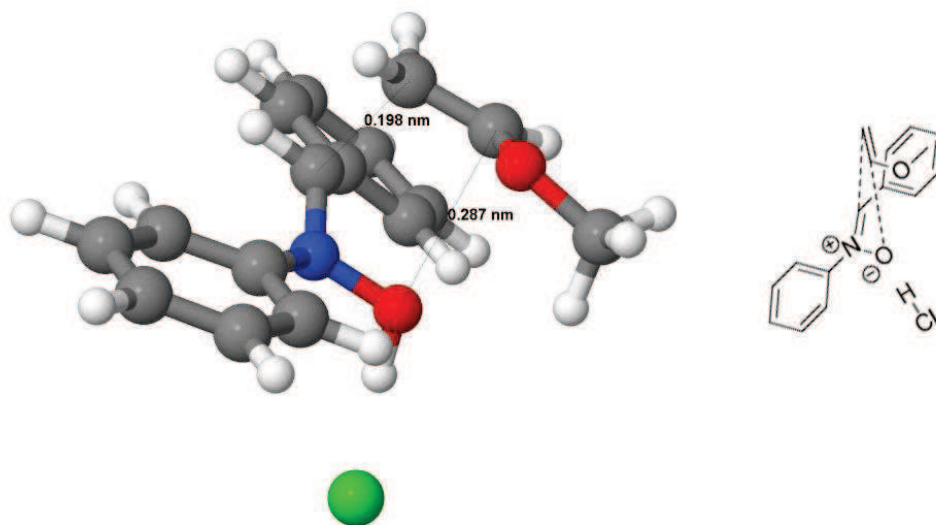


Figure 2

La réaction se déroule par protonation de la nitrone suivie de l'addition de l'éther d'énol sur l'iminium formé. L'oxonium finit alors par se cycliser pour conduire à l'isoxazolidine attendue (Schéma 157).

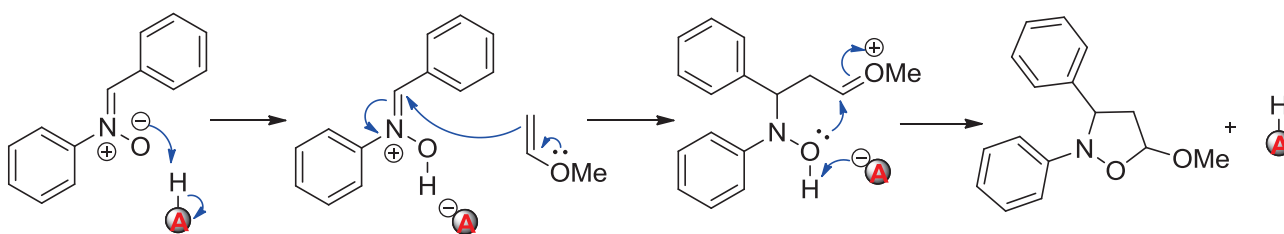


Schéma 157

En réalité, l'approche favorisée s'effectue suivant une orientation plaçant l'éther d'énol à l'opposé de l'oxygène de la nitrone, ceci confirmant le caractère non concerté de la cycloaddition (Figure 3). On notera également que l'acide de Brønsted se place sur une des faces de la nitrone entraînant le positionnement du contre-ion sur cette même face. Les sélectivités faciales observées par Yamamoto sont donc probablement la résultante d'une reconnaissance faciale de la nitrone par l'anion chiral.

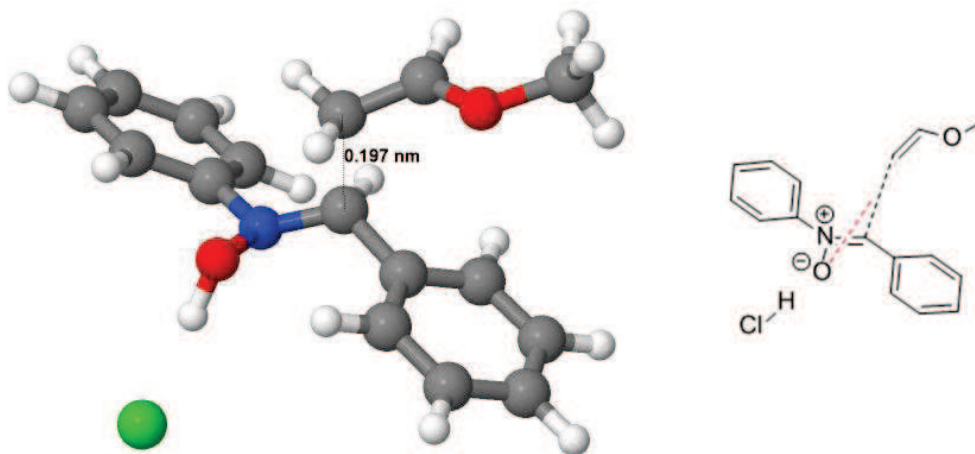


Figure 3

Nous envisageons donc que le mécanisme de cycloaddition catalysée par un acide de Brønsted est très différent du mécanisme classique de cycloaddition [3+2] thermique. Nous nous interrogeons donc sur le mécanisme concerté proposé par Yamamoto.¹⁹⁰

Afin de rationaliser l'absence de réactivité observée dans le cas de nos nitrones substituées par un groupement ester, nous avons entrepris une étude *ab initio* de plusieurs nitrones modèle N-phényl, C-phényl (gauche) et N-méthyl, C-méthylester (droite) (Figure 4). Ces nitrones ont été calculées successivement seules puis protonées par HCl au niveau B3LYP/6-311+G(d,p) en utilisant un modèle IEFPCM pour décrire le solvant (CH₂Cl₂).

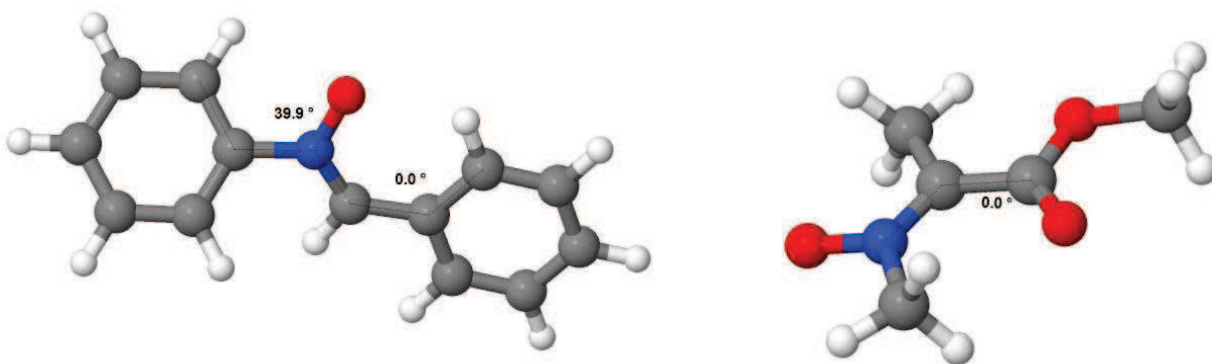


Figure 4

Pour les nitrones non protonées, on peut constater que le groupement porté par le carbone sp^2 de la nitronium est parfaitement conjugué avec celle-ci. On observe simplement une déconjugaison partielle du groupement *N*-aryle qui affiche un angle dièdre avec la liaison N-O de la nitronium de $39,9^\circ$.

Les géométries des nitrones calculées dans leurs états protonés font apparaître différentes informations susceptibles d'expliquer le comportement particulier de notre nitrone porteuse d'une fonction ester. Alors que la nitrone porteuse de deux fonctions aryle voit la conjugaison de sa fonction *N*-aryle accrue par protonation de la nitrone (angle dièdre : 24°), la nitrone porteuse d'une fonction ester voit cette fonction se déconjuguer partiellement de la nitrone (angle dièdre : 54°).

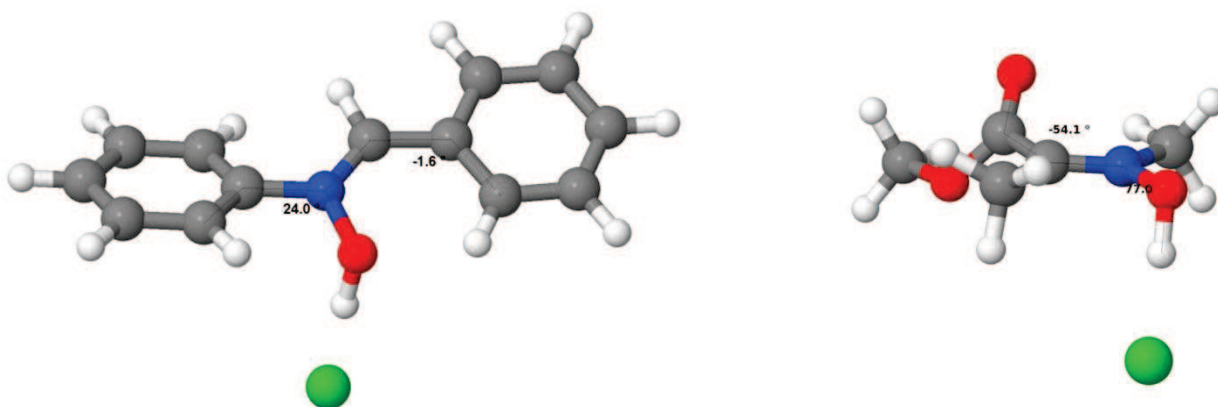


Figure 5

Ceci signifie que la nitrone *C-Ar,N-Ar* a la capacité de stabiliser l'iminium formé par conjugaison de ses fonction aryle. Dans le second cas au contraire, la fonction ester tend à se comporter comme un groupe électroattracteur qui a un effet défavorable sur la stabilisation de l'iminium. Le système va alors tendre à déconjuguer la fonction ester pour limiter cet effet.

Les différences d'enthalpies libres liées à la protonation des nitrones par HCl ont été calculées à 298K. Celles-ci confirment que la nitrone *C-Ar,N-Ar* se comporte comme une bonne base de Lewis qui complexe HCl avec un gain d'enthalpie libre de 3.0 kcal/mol. A l'opposé, la nitrone porteuse d'une fonction ester est déstabilisée de 1.3 kcal/mol lors de la protonation par HCl. Par ailleurs ces calculs ont également mis en évidence que l'oxygène de la nitrone est de loin le site de protonation privilégié.

La nitrone porteuse d'une fonction ester est une mauvaise base de Lewis conduisant l'acide de Brønsted à conserver toute son acidité. Par ailleurs, cela signifie que tout autre site de complexation présent dans le milieu concurrencera la nitrone vis-à-vis du catalyseur. Enfin, l'acidité de l'acide de Brønsted étant conservée, celui-ci pourra réagir avec l'éther d'énol présent dans le milieu et promouvoir sa polymérisation. Dans ce cas, en raison du mauvais comportement en tant

que base de Lewis de la nitroène, la polymérisation de l'éther d'énol concurrence la cycloaddition attendue.

3.2.5 Conclusion et perspectives

Le mécanisme mis en jeu lors de l'activation par un acide de Brønsted avec un éther d'énol semble s'effectuer par addition de l'éther d'énol sur un N-hydroxy iminium qui cyclise pour former une isoxazolidine thermodynamiquement stable. Ceci est en accord par nos calculs entre l'isoxazolidine *trans* obtenue par Yamamoto et son isomère *cis* obtenue en conditions thermiques ou sous catalyse de Lewis qui aboutissent à une différence de stabilité configurationnelle de $\Delta E = 1.98$ kcal/mol (calcul effectué au niveau $\omega B97X-D/6-31+G^*$).

Ce mécanisme semble : (i) d'une part compatible avec un cours non concerté de la réaction pouvant procéder à basse température.²⁰⁵ (ii) d'autre part incompatible avec notre nitroène C-substituée par une fonction ester. La fonction ester qui constitue habituellement un groupement activant en cycloaddition [3+2] en conditions thermiques vis-à-vis d'éthers vinyliques a un effet négatif dans le cas de l'activation par un acide de Brønsted. L'échec des conditions de Yamamoto avec la C-arylnitroène N-benzylée **3-1** suggère également un rôle important joué par le substituant aryle sur l'azote pour la nécessaire stabilisation de l'état de transition faisant intervenir l'intermédiaire N-hydroxy iminium.

La modélisation des nitroènes en état « neutre » et « protoné » avec l'acide de Brønsted a montré que la substitution par des fonctions aryle est nécessaire pour stabiliser l'iminium intermédiaire.

Ces résultats conduisent à abandonner ce mode d'activation pour nos nitroènes et amèneront à poursuivre les investigations sur les hypothèses mécanistiques proposées par Yamamoto.

²⁰⁵ La réaction organocatalysée décrite par Yamamoto *et al.*¹⁹⁰ s'effectue typiquement à -55°C.

4. Extension asymétrique diastéréosélective

L'examen bibliographique centré sur les cycloadditions dipolaires entre nitrones et dipolarophiles hétérosubstitués (éthers vinyliques notamment) utilisant un auxiliaire chiral sur le dipole ou sur le dipolarophile montre qu'aucun exemple ne concerne une cétonitronne N-déprotégeable, en dehors des travaux menés au laboratoire. Les exemples décrits concernent uniquement des aldonitrones chirales ou non-chirales vis-à-vis de dipolarophiles chiraux²⁰⁶.

4.1. Étude bibliographique

4.1.1. Nitrones chirales avec l'ester ou une fonction carboxylée et la position azotée deprotégeable

Nitrones acycliques

Différentes aldonitrones porteuses d'une copule chirale sur l'atome d'azote de type D-mannosyle ont été synthétisées dès les années 70. Leurs cycloadditions dipolaires-1,3 avec différents dipolarophiles (éthylène, éthers ou esters vinyliques, systèmes captodatifs variés) ont été développés récemment par l'équipe de J. Bode²⁰⁷ sur la base des résultats pionniers du groupe d'A. Vasella.²⁰⁸ Avec les éthers vinyliques, bien que les cycloadduits soient souvent obtenus à l'état de diastéréomère pur après chromatographie sur colonne et recristallisation, la diastéréosélectivité de l'étape de cycloaddition reste toujours assez moyenne (par exemple, pour R = Bn, R₁ = H, R₂ = OAc le cycloadduit est obtenu sous forme d'un mélange de trois diastéréomères dans un rapport 3/1.2/1/0). C'est pourquoi le rendement rapporté en produit purifié ne dépasse que rarement 50%, bien que la cycloaddition soit en général assez propre chimiquement (Schéma 158).

²⁰⁶ Nguyen T.B., Martel A., Gaulon C., Dhal R. et Dujardin G. 1,3-Dipolar Cycloadditions of Nitrones to heterosubstituted Alkenes. Part 1: Oxa and Aza-substituted Alkenes, *Organic Preparations and Procedures International*, **2010**, *42*, 387-431

²⁰⁷ a) N. Carrillo, E. A. Davalos, J. A. Russak, et J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 1452-1453 b) H. Ishida, N. Carrillo, J. W. Bode, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 3258-3260 c) M. E. Juarez-Garcia, S. Yu, J. W. Bode, *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 4841-4853 d) S. Yu, H. Ishida, M. E. Juarez-Garcia, et J. W. Bode, *Chem. Sci.*, **2010**, *1*, 637-641, T. Gerfaud, Y. Chiang, I. Kreituss, J.A. Russak, et J. W. Bode, *Org. Process Res. Dev.*, **2012**, *16*, 687-696

²⁰⁸ Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 1273-1295.

68% de rendement.²¹⁰ Il est intéressant de remarquer dans ce cas particulier que la régiosélectivité de la réaction a été inversée par rapport au cours « normal » pour ce type de CD-1,3.

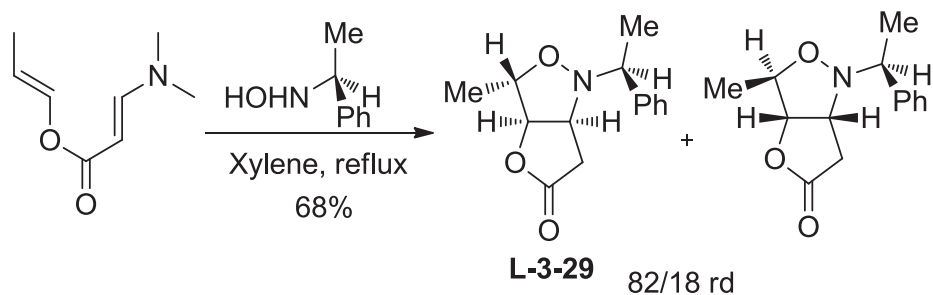


Schéma 160

A notre connaissance à ce jour il n'y a pas en dehors des travaux de notre équipe d'exemples de 1,3-CD diastéréosélective avec utilisation d'auxiliaire chiral en série « céto ». On peut mentionner toutefois la cétonitrone chirale **L-3-30**, utilisée pour la synthèse de la (-)-tétrédotoxine *via* une étape-clé de CD-1,3., et qui a été préparée à partir du dérivé du 4-oxo-mannopyranose.²¹¹ La réaction avec l'éthyl vinyl éther fournit le cycloadduit avec un rendement de 73%, et une stéréosélectivité de 6:1 (Schéma 161).

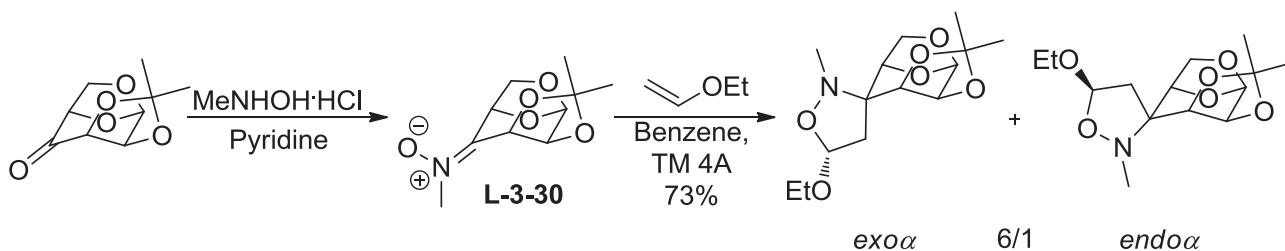


Schéma 161

Nitrones cycliques

Dans leur grande diversité structurale et fonctionnelle, une partie importante des nitrones décrites ont une structure cyclique, qui leur confère une pure géométrie E. Ainsi, la création d'un cycle lactonique à cinq ou six chaînons entre l'atome d'oxygène du C-substituant carboxylé et le N-substituant de la nitrone peut être le moyen d'établir cette géométrie E (tout en introduisant un centre stéréogène contrôlé). La première synthèse de telles nitrones cycliques chirales a été

²¹⁰ P. M. Wovkulich and M. R. Uskokovic, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 3956

²¹¹ S. Torrente, B. Noya, M. D. Paredes et R. Alonso, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 6710

rapportée par Katagiri en 1994.²¹² L'intermédiaire nitrosocétène, généré par thermolyse à partir d'hydroxyimino dérivé de l'acide de Meldrum, a réagi avec différentes cétones pour donner les nitrones à cinq chaînons après réarrangement-1,2 de l'imino-lactone intermédiaire (Schéma 162).

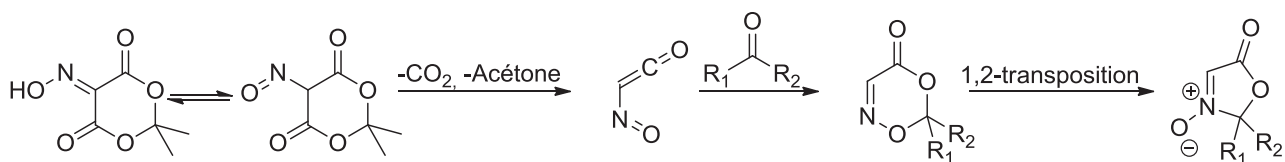


Schéma 162

La cycloaddition de ces nitrones cycliques avec l'éthyl vinyl éther requiert des conditions appropriées : sans solvant et sous 8 kbar (Schéma 163).²¹³ L'isoxazolidine bicyclique **L-3-31** est ainsi obtenue avec une diastéréosélectivité *endo* totale et une sélectivité faciale de l'ordre de 3:1.

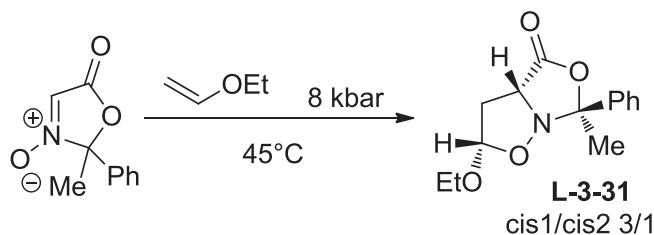
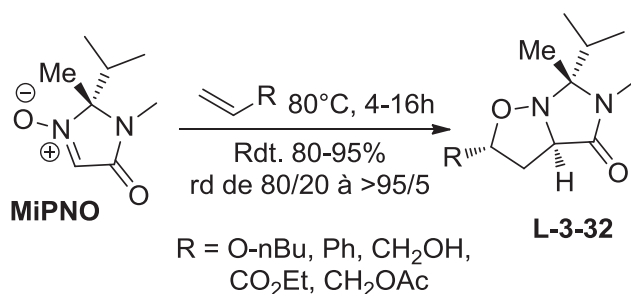


Schéma 163

Une autre nitrone cyclique à cinq chaînons a été développée par V. Blandin *et al.*²¹⁴ Cette nouvelle nitrone appelée MiPNO, préparée en trois étapes, a montré un excellent contrôle facial ainsi qu'une régio- et stéréosélectivité totale dans des CD-1,3 vis-à-vis différents dipolarophiles en mode normal et inverse. Les cycloadduits **L-3-32**, obtenus avec de bons rendements possèdent une configuration *trans* issue de l'approche *exo*. Dans le cas de l'éther vinylique, la sélectivité est cependant moins marquée (Schéma 164).



²¹² N. Katagiri, A. Kurimoto, A. Yamada, H. Sato, T. Katsuhara, K. Takagi et C. Kaneko, *Chem. Commun.*, **1994**, 281

²¹³ N. Katagiri, H. Sato, A. Kurimoto, M. Okada, A. Yamada et C. Kaneko *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 8101

²¹⁴ M. Thiverny, C. Philouze, P. Y. Chavant et V. Blandin, *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, 8, 864–872

Schéma 164

Concernant les nitrones à six chaînons il faut mentionner les importants travaux de l'équipe de O.Tamura (Schéma 165, Tableau 31). La nitrone chirale, dérivant du (*R*)-phénylglycinol a été préparée par une séquence en cinq étapes sous une forme énantiomériquement pure.²¹⁵ Cette nitrone a montré une forte réactivité vis-à-vis d'une gamme étendue de dipolarophiles. Avec l'éthyl vinyl éther et le dihydrofurane, les cycloadduits sont produits dans des conditions thermiquement douces, avec des rendements élevés et de bonnes diastéréosélectivités *trans* et faciale. L'approche *exo* du dipolarophile est bien contrôlée par la face de la nitrone opposée à celle contenant le substituant phényle. Il est à noter que les trois diastéréomères présents pour l'adduit issu de l'éthyl vinyl éther (dans un rapport 83/8/9/0) ne sont pas séparables.

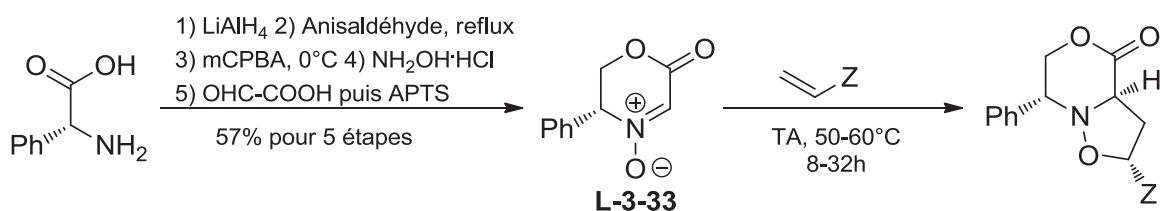


Schéma 165

Tableau 31

	Z	Rendement, %	Rapport diastéréomérique
1	OEt	87	83/8/9/0
2	CH ₂ OTBDMS	89	75/5/11/9
3		83	87/13/0/0

Suite à ces travaux T.B. Nguyen en 2008²¹⁶ a étendu l'utilisation de ce type de nitrone dans la 1,3-CD à des dipolarophiles azotés originaux. Menée sans solvant et à 110°C, la réaction s'opère en moins de dix minutes avec d'excellentes sélectivités et rendements (Schéma 166, Tableau 32). Avec le *N*-vinylphthalimide, la cycloaddition fournit un diastéréoisomère pur avec un rendement de 87%. La mise en jeu de dipolarophiles azotés de forte compacité vis-à-vis de la nitrone **L-3-33** constitue donc un progrès significatif dans l'achèvement du diastéréocontrôle par rapport aux

²¹⁵ a) O. Tamura, K. Gotanda, R. Terashima, M. Kikuchi, T. Miyawaki et M. Sakamoto, *Chem. Commun.*, **1996**, 1861
 b) O. Tamura, K. Gotanda, J. Yoshino, Y. Morita, R. Terashima, M. Kikuchi, T. Miyawaki, N. Mita, M. Yamashita, H. Ishibashi and M. Sakamoto, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 8544

²¹⁶ T. B. Nguyen, A. Martel, R. Dhal, et G. Dujardin, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 2621-2632

résultats rapportés par Tamura avec les éthers vinyliques. La configuration des cycloadduits majoritaires a été attribuée par NOESY.

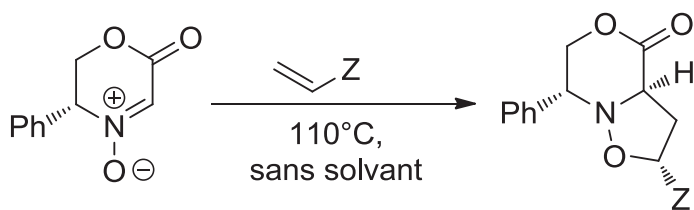


Schéma 166

Tableau 32

	Z	Temps, min	Rendement, %	Rapport diastéréomérique
1		10	97	86/14/0/0
2		10	94	95/5/0/0
3		10	93	88/12/0/0
4	NPhth	<1	87	>99/0/0/0

4.1.2. Travaux antérieurs de l'équipe en série cétonitrone

Les cétonitrones fonctionnelles, facilement préparées à partir de l'hydroxylamine correspondant et de l'acétylène dicarboxylate d'alkyle²¹⁷, ont été utilisées dans deux approches diastéréosélectives : avec les dipolarophiles chiraux (Schéma 167, Tableau 33) ou avec une copule chirale sur l'azote (Schéma 168, Tableau 34). Dans les 2 cas, les essais de cycloaddition ont été effectués en conditions purement thermiques, sans utilisation de catalyseur.

L'approche dipolarophile chirale a été explorée avec la cétonitrone aspartique *N*-benzyl **3-4a**. Dans les trois cas, les adduits ont été obtenus avec d'excellents rendements (90-96%) et des hautes sélectivités *trans* globales (de 84/16 à 95/5), mais une sélectivité diastéréofaciale a été observée dans le seul cas de la (*R*)-vinylpantolactone (entrée 3). Cette faible discrimination faciale peut être expliquée par la nature *exo* de l'approche, qui fait que le centre stéréogène du dipolarophile discriminant pour l'approche faciale est en faible interaction avec la nitrone dans l'état de transition.

²¹⁷ T.B.Nguyen, A.Martel, R.Dhal et G.Dujardin, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 4493-4496

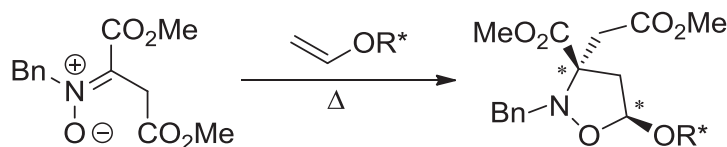


Schéma 167

Tableau 33

		Rapport diastéréomérique	Rendement, %
1		50/45/5/0	95
2		49/46/5/0	96
3		68/16/16/0	90

Le groupement (S)-1-phényle éthyle a été choisi comme copule dans l'approche nitronne chirale²¹⁸. La nitronne a été préparée à partir de l'hydroxylamine chirale par condensation avec le DMAD (Schéma 168) avec 96% de rendement. La réaction de cycloaddition a été réalisée sans solvant en conditions thermiques à 90°C pendant 3 jours. Les adduits sont obtenus avec d'excellents rendements (95-99%) et une sélectivité *trans* (approche *exo*) totale. Cependant les sélectivités faciales sont toujours modestes, dans un rapport assez homogène de 7:3. Les encombrements stériques des fonctions ester n'influencent pas cette sélectivité, toutefois dans un cas (essai 2) les deux diastéréomères *trans* ont été séparés par chromatographie pour fournir l'isomère majoritaire avec 50-60% de rendement en produit isolé.

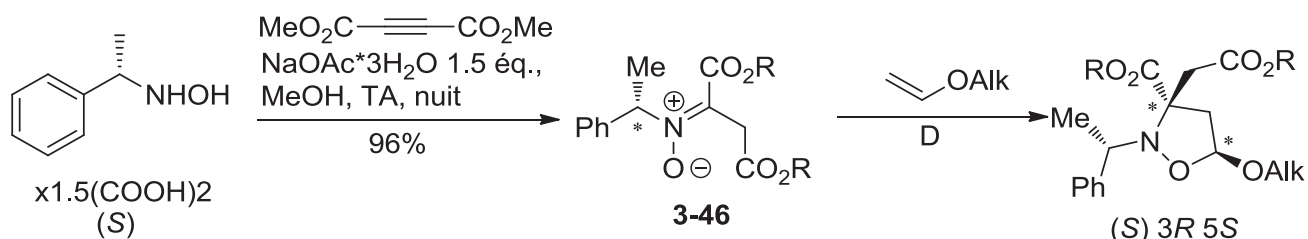


Schéma 168

²¹⁸ T.B.Nguyen, A.Beauseigneur, A.Martel, R.Dhal, M.Laurent, et G.Dujardin, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 610-620

Tableau 34

	<i>R</i>	<i>Alk</i>	<i>Rendement, %</i>	<i>Rapport diastéréomérique</i>	<i>Produit</i>
1	Me	Et	99	69/31/0/0	L-3-34
2	Me	tBu	95	72/28/0/0	3-47
3	tBu	Et	99	67/33/0/0	L-3-35
4	tBu	tBu	97	72/28/0/0	L-3-36

Cette approche nitronne chirale avec ce type de copule est intéressante car les cétonitrones ester peuvent être synthétisées avec des substituants variés. Les résultats publiés par notre groupe en version non asymétrique¹³⁶ montrent en effet la possibilité de mettre en jeu une nitronne glutamique ou bien une nitronne aspartique dans laquelle la fonction oxygénée terminale est différenciée sous la forme de dithiane. L'étape de cycloaddition avec ces deux nitrones reste hautement *exo*-sélective avec des rendements élevés (Schéma 169, Tableau 35).

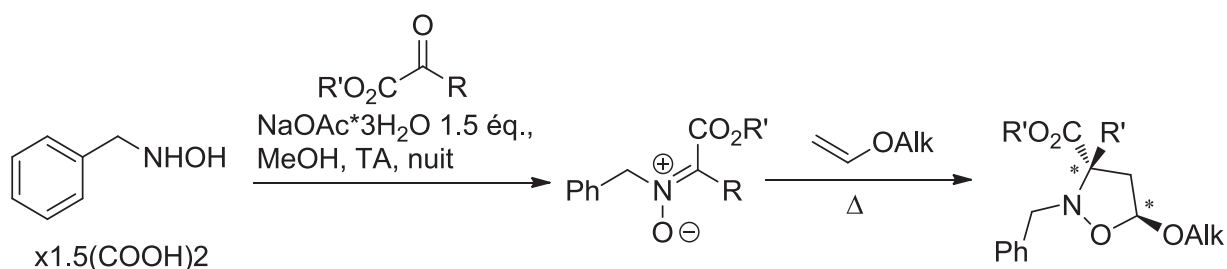


Tableau 35

	<i>R</i>	<i>R'</i>	<i>Rdt. Nitronne</i>	<i>Alk</i>	<i>Rdt. 1,3-CD</i>	<i>Rapport exo/endo</i>
1		Et	95%	Et	91	92/8
2		tBu		tBu	89	>98/2
3	CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me	Me	94%	Et	95	91/9
4	CH ₂ CH ₂ CO ₂ Me	Me		tBu	85	92/8

4.2. Les présents travaux

4.2.1. Dipolarophiles chiraux

Les nitrones aspartique (R = CO₂Me) **3-4b** et alaninique (R = H) **3-3b** diphénylméthylées sur l'azote ont été testées avec les dipolarophiles chiraux pour l'extension asymétrique de la réaction CD-1,3 (Schéma 170, Tableau 36), qui n'a pas abouti à des résultats satisfaisants. En effet, la diastéréosélectivité ainsi que la sélectivité faciale restent faibles en utilisant la (*R*)-vinylpantolactone vis-à-vis des deux nitrones. De plus, la (*R*)-4-éthyl-*N*-vinyloxazolidinone n'a pas montré de réactivité vis-à-vis de la nitronne *N*-DPM **3-4b** dans les conditions thermiques testées.

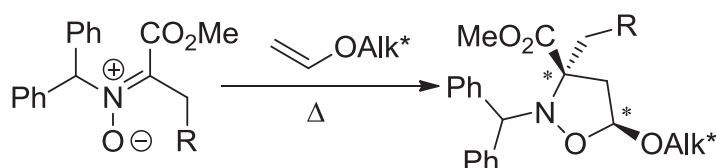


Schéma 170

Tableau 36

	R	Z	Conditions	Rdt., %	Rapport diastéréomérique	Produit
1	H		3 éq., 90°C, 72h	85%	48:35:12:5	3-48
2	CO ₂ Me		1.5 éq., 90°C, 72h	0%	--	--
3	CO ₂ Me		3 éq., 90°C, 72h	87%	60:22:15:3	3-49

4.2.2. Nitrones chirales acycliques

Veillez trouver ci-joint

Cycloaddition. Les nitrones chirales **3-50** et **3-46** ont été préparées par les méthodes décrites précédemment *via* la condensation d'hydroxylamine chirale avec l'ester méthylique de l'acide pyruvique (83%) ou *via* la réaction de Winterfeld avec 96% de rendement (Schéma 171). Ensuite, les nitrones ont été engagées dans la réaction de CD-1,3 avec différents dipolarophiles sous activation micro-onde (à 100°C, 3h) ou sous activation thermique classique (Tableau 37). La nitronne **3-50** conduit à une sélectivité 73/27/0/0 dans sa réaction avec le *tert*-butyl vinyl éther, avec

un contrôle *exo* total (essai 2). Cette sélectivité est similaire à celle observée dans le cas de la nitrone aspartique **3-46** (essai 3). Toutefois, la séparation des deux diastéréoisomères *trans* par chromatographie n'a pu être réalisée que dans la seule série aspartique, fournissant l'isomère majoritaire de l'adduit **3-47** avec 60% de rendement et un excès diastéréoisomérique de 94%. Enfin, la nitrone aspartique **3-46** n'a pratiquement pas montré de réactivité en CD-1,3 vis-à-vis d'autres dipolarophiles testés (essais 4-7) en mode inverse ou normal.

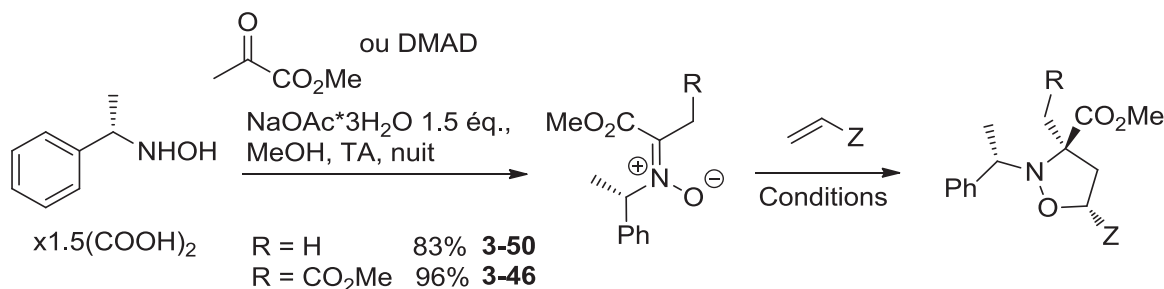


Schéma 171

Tableau 37

	<i>R</i>	<i>Z</i>	<i>Conditions</i>	<i>Rdt.</i> , %	<i>exo/endo</i>	<i>rd</i>	<i>Prod.</i>
1	H	OEt	5 éq., 100°C, 3h, $\mu\nu$	<20% ^a	72/28	44/28/28/0	3-51
2	H	OtBu	3 éq., 100°C, 3h, $\mu\nu$	85% ^a	100/0	73/27/0/0	3-52
3	CO ₂ Me	OtBu	3 éq., 100°C, 3h, $\mu\nu$	95%	100/0	72/28/0/0	3-47
4	CO ₂ Me	TMS	3 éq., 90°C, 72h	0%	--	--	
5	CO ₂ Me		3 éq., 90°C, 72h	Conv. 10%	--	--	
6	CO ₂ Me		3 éq., 90°C, 72h, Toluène	0%	--	--	
7	CO ₂ Me		3 éq., 90°C, 72h, Toluène	0%	--	--	

^a Conversion après la RMN

En outre, les nitrones aspartiques **3-53** et **3-54** munies d'un auxiliaire chiral plus encombrant ((*S*)-1-(2,4,6-triisopropyl phényle)-éthyle), et fournies par l'équipe de S.Py²¹⁹ ont été testées dans la

²¹⁹ Composé préparé et fourni par le Dr. S. Py, DCM-SERCO, UMR 5250 CNRS, Université J. Fourier de Grenoble.

CD-1,3 (Schéma 172, Tableau 38) avec le *tert*-butyl vinyl éther. Le cycloadduit **3-56** a d'abord été obtenu selon les conditions antérieurement utilisées (90°C, 72h) avec un faible rendement de 36%. L'analyse du produit brut a montré qu'une grande partie du substrat est dégradé par une réaction secondaire d'élimination (58% dégradation, essai 1). Par purification les deux produits de dégradation résultant : le styrène **3-55x** et l'acétoxime **3-55y** ont été isolés et identifiés par RMN ¹H. Pour éviter cette réaction parasite, la cycloaddition a été menée à plus basse température (50°C), ce qui réduit la dégradation à 8% et augmente la sélectivité jusqu'à 85/15 pour le rapport des deux diastéréomères *trans*, non séparables (essai 2). Les essais réalisés avec d'autres dipolarophiles (vinylosilane, acétal de cétène) n'ont pas abouti à un résultat positif (essais 3,4). Celui-ci effectué avec la nitronne *tert*-butyl aspartique **3-54** n'a fourni que des produits de dégradation (essai 5).

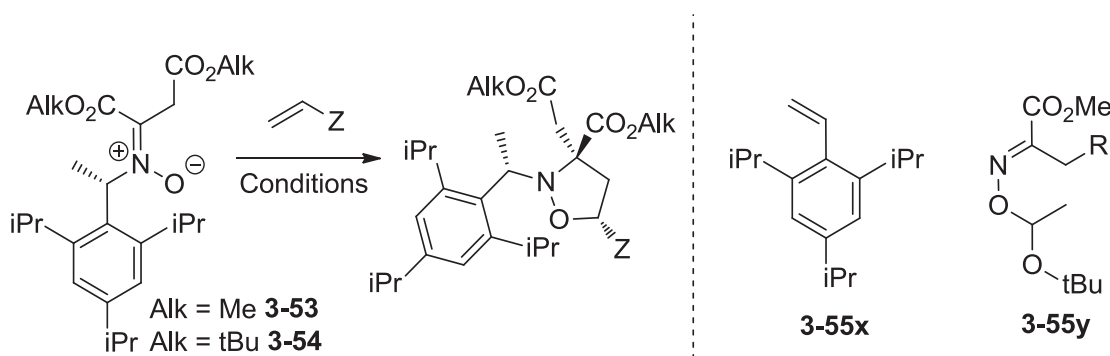


Tableau 38

	<i>Alk</i>	<i>Z</i>	<i>Conditions</i>	<i>Rdt.</i> , %	exo/endo	<i>ed</i>	<i>Taux de dégradation</i>	
1	Me	OtBu	3 éq., 90°C, 72h	36	100/0	78/22	58/42	3-56
2	Me	OtBu	3 éq., 50°C, 72h	78	100/0	85/15	8/92	3-56
3	Me	TMS	3 éq., 50°C, 72h	0	--	--	--	
4	Me		3 éq., 50°C, 72h	0	--	--	--	
5	tBu	OtBu	3 éq., 50°C, 24h	0	--	--	100	

L'adduit utilisé pour la suite de l'étude est l'isoxazolidine **3-47** (Schéma 171, Tableau 37, essai 3).

Déprotection et couplage peptidique.

L'étape de déprotection de l'adduit diastéréomériquement enrichi **3-47** par hydrogénolyse pallado-catalysée avec l'acide formique a fourni l'isoxazolidine **3-20a** avec 70% de rendement²²⁰. L'étape de déprotection est aussi efficace qu'en série non-chirale *N*-Bn.

Cette isoxazolidine énantiorenrichie (ee > 90%) a ensuite été engagée dans une série de tests de couplage *pseudo* peptidique avec le chlorure d'acide (Phth-Val-Cl) afin de déterminer les meilleures conditions (Schéma 173, Tableau 39). Sous conditions thermiques (essai 1) le produit a été obtenu avec 60% de rendement et sous la forme de 2 diastéréoisomères dans un rapport 64/36. L'existence de cette diastéréoisomérisation est due à la racémisation de l'acide aminé activé en présence d'une base (pyridine), ou à l'épimérisation du dipeptide dans les conditions de sa formation. Ensuite, la réaction a été tentée sous irradiation micro-onde pour diminuer le temps réactionnel et éviter ainsi l'épimérisation (essai 2). Après 30 min à 115°C avec 2 équivalents de pyridine, la réaction reste incomplète avec un taux équivalent d'épimérisation. Les quantités de base et le temps de contact ont été modifiés, (essais 3 et 4) sans apporter d'amélioration pour le taux d'épimérisation du produit. En revanche, nous avons pu montrer que la réaction se produit en l'absence de pyridine avec un très faible taux d'épimérisation, le rapport 95/5 des 2 diastéréoisomères obtenus étant identique à celui de l'adduit précurseur (essai 5). Le rendement non optimisé est de 60% en produit purifié (essai 5).

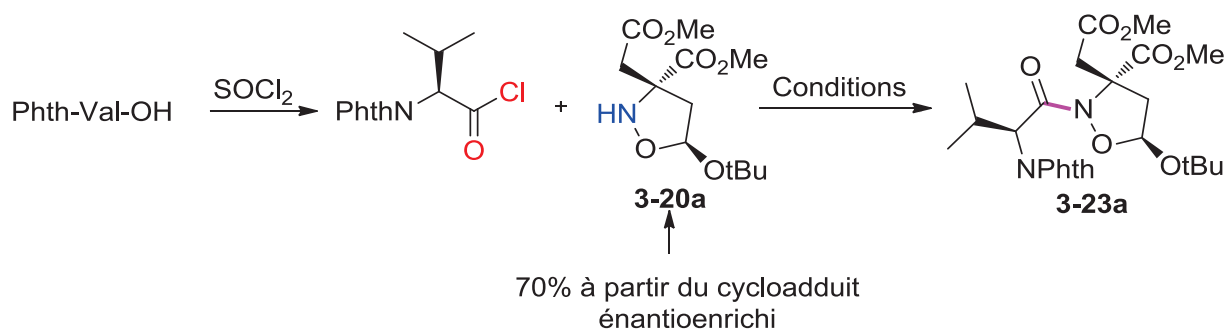


Schéma 173

²²⁰ T. B. Nguyen, travaux de thèse 2008, IMMM, Université du Maine

Tableau 39

	Conditions	Conversion ^a	Rendement	ed
1	Pyr 2 éq., Toluène, 110°C, 16h	95%	60%	64/36
2	Pyr 2 éq., Toluène, 115°C, 30 min (μν)	70%	n.d.	65/35
3	Pyr 1.5 éq., Toluène, 115°C, 60 min (μν)	80%	n.d.	64/36
4	Pyr 1.0 éq., Toluène, 115°C, 60 min (μν)	100%	n.d.	60/40
5	Toluène, 115°C, 30 min (μν)	80%	60%	95/5

^a Déterminé par RMN

Pour conclure provisoirement, l'isoxazolidine énantioenrichie **3-20a** couplée avec l'acide aminé (sous la forme de son chlorure d'acide en l'absence de base) peut être obtenue à partir de la cétonitrone chirale **3-46** en série aspartique, ce qui ouvre la voie à l'accès à des dipeptides aldéhydiques β³,β³-disubstitués par deux chaînes fonctionnelles.

Néanmoins, cette voie est pour l'instant limitée à la série aspartique, en raison du manque de diastéréocontrôle *trans* observé lors de la cycloaddition dès lors que l'on veut l'étendre à des cétonitrones C-substituées « en Z » par de simples chaînes alkyle (Schéma 174, Tableau 40), ce qui complique bien-sûr l'obtention d'un diastéréomère pur dès lors que l'on envisage une extension asymétrique. En effet, dans ce cas la cycloaddition thermique se caractérise par une baisse de la diastéréosélectivité *trans* notamment en série méthyle (essais 1 et 2), baisse de sélectivité qui n'est que partiellement compensée par un encombrement plus important sur l'azote (essai 3) et l'utilisation d'un dipolarophile très encombré (essai 4).

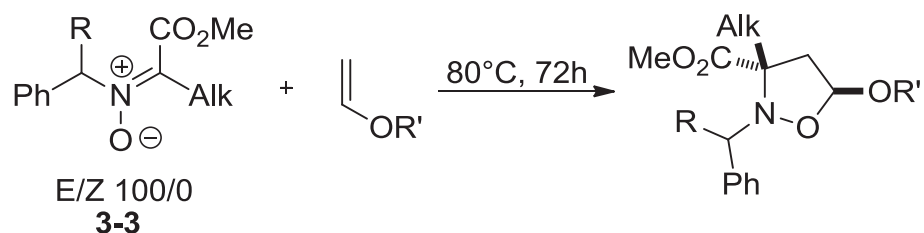


Schéma 174

Tableau 40

	Alk	R	R'	Rendement, %	trans/cis
1	Bn	H	Et	63	87/13
2	Me	H	Et	96	75/25
3	Me	Ph	Et	70	88/12
4	Me	Ph	t-Bu	83	95/5

Pour contourner ce problème stéréochimique dans cette série, nous avons imaginé avoir recours à la forme cyclique de la cétonitrone, qui par sa plus grande rigidité conformationnelle, assurerait probablement un meilleur contrôle de la stéréosélectivité de CD-1,3, notamment en série « alaninique ».

4.3. Nitrones cycliques

4.3.1. Aldo et cétonitrones cycliques dérivées du phénylglycinol

Nous avons donc voulu expérimenter une voie d'accès asymétrique aux peptides aldéhydiques (1) β^3 et (2) β^3 , β^3 -disubstitués via CD-1,3 d'éthers vinyliques et de nitrones cycliques en mettant en jeu respectivement (1) l'aldonitrone chirale décrite par Tamura **L-3-33** (2) une cétonitrone inédite de même structure cyclique que la précédente et possédant un substituant carboné en position 3.

La *N*-benzyl-hydroxylamine nécessaire dans les 2 cas a été préparée en trois étapes à partir du phénylglycinol de configuration souhaitée (Schéma 175).

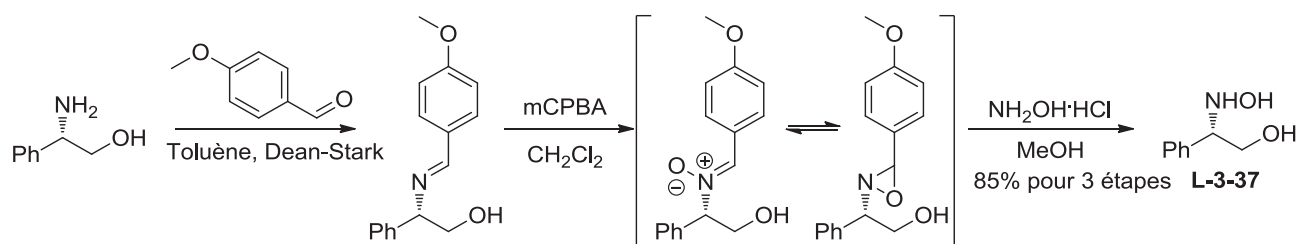


Schéma 175

La synthèse a été réalisée à l'échelle de 10 grammes du composé de départ. Après formation de l'imine de l'anisaldéhyde, celle-ci est oxydée par l'acide *m*-chloroperbenzoïque. L'oxaziridine supposée formée est en équilibre avec la nitronne, ce qui n'affecte pas le résultat final. Le composé désiré est obtenu sous forme énantiopure par traitement avec le chlorhydrate d'hydroxylamine dans le méthanol avec 85% de rendement pour les trois étapes.

Pour la préparation de l'aldonitrone **3-57**, nous avons pu reproduire le résultat décrit par Tamura²²¹ en modifiant le protocole initial, par utilisation d'acide glyoxylique monohydraté au lieu de la solution commerciale aqueuse et élimination de l'eau sous forme d'azéotrope (Schéma 176). Dans ces conditions, le rendement en aldonitrone purifiée atteint 80%.

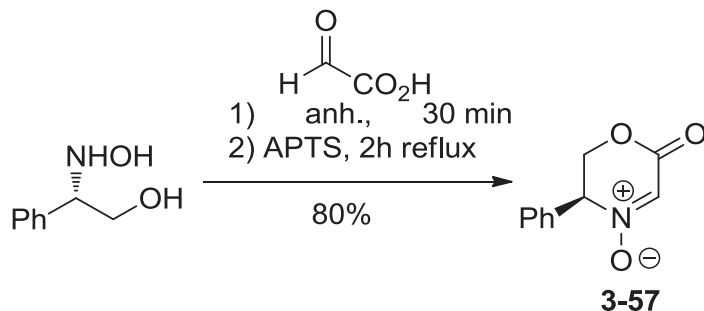


Schéma 176

Pour la préparation de la cétonitrone **3-58**, l'hydroxylamine a été utilisée dans la séquence de deux étapes « one-pot » analogue : formation de la nitrone par condensation de l'hydroxylamine avec l'acide pyruvique et fermeture du cycle lactonique par traitement par l'APTS en condition thermique (Schéma 177).

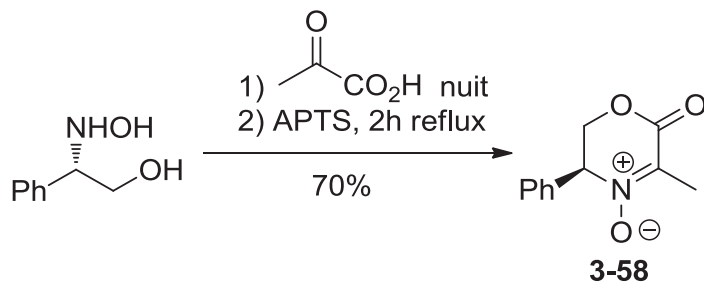


Schéma 177

Cette cétonitrone cyclique originale a été obtenue avec 70% de rendement. La même réaction a été réalisée sur l'échelle de 8 grammes avec 71% de rendement. Pour éviter l'utilisation d'acide au reflux, la réaction a été testée en conditions thermiques en employant un Dean-Stark, pour déplacer l'équilibre vers la formation de la nitrone par élimination de l'eau du milieu réactionnel. Malheureusement, la conversion a été très faible même après une nuit de contact au reflux du toluène, avec une présence importante de produits secondaires.

²²¹ O. Tamura, K. Gotanda, J. Yoshino, Y. Morita, R. Terashima, M. Kikuchi, T. Miyawaki, N. Mita, M. Yamashita, H. Ishibashi and M. Sakamoto, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 8544

Tout d'abord, les conditions thermiques optimales pour la CD-1,3 de cette nitronne **3-58** originale ont été mises au point avec les éthers vinyliques d'éthyle et de *tert*-butyle (Schéma 178, Tableau 41). La réaction est complète après cinq heures à 100°C sous irradiation micro-ondes sans solvant avec cinq équivalents de dipolarophile.

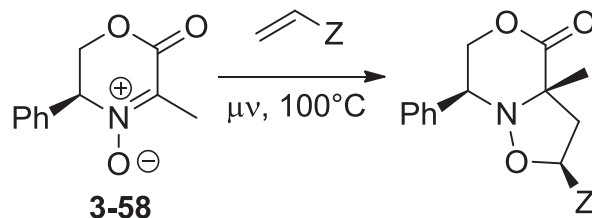


Schéma 178

Tableau 41

	<i>Alk</i>	<i>Conditions</i>	<i>Conversion, %</i>	<i>Prod.</i>
1	tBu	5 éq., 70°C, 6h, μν	50%	3-60
2	tBu	5 éq., 100°C, 15 min, μν	20%	3-60
3	tBu	5 éq., 100°C, 1h, μν	70%	3-60
4	tBu	5 éq., 100°C, 3h, μν	100%	3-60
5	Et	5 éq., 100°C, 3h, μν	70%	3-59
6	Et	5 éq., 100°C, 5h, μν	100%	3-59
7	tBu	5 éq., 100°C, nuit, therm.	100%	3-60
8	Et	5 éq., 100°C, nuit, therm	70%	3-59

Ces conditions ont été testées sur une gamme étendue de dipolarophiles pour évaluer la réactivité et le cours stéréochimique de la réaction. (Schéma 179, Tableau 42).

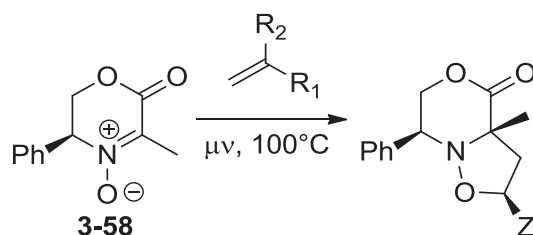
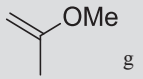
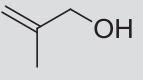
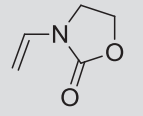
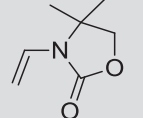
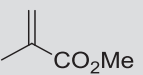
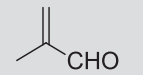


Schéma 179

Tableau 42

	R_1	R_2	Conditions	Rdt.,	exo/endo	exo β /exo α /endo β /endo α ^a	Cycloadduit
1	OEt	H	24h à TA	96%	95/5	80/15/5/0 ^b	3-59
2	OEt ^c	H	5h à 100°C	76%	91/9	83/8/9/0	3-63
3	OtBu	H	5h à 100°C	94%	100/0	80/10/10/0 ^d	3-60
4	NPhth ^c	H	5h à 100°C	80% ^f	89/11	66/23/11/0	--
5	OAc	H	5h à 100°C	75% ^d	94/6	84/10/6/0	3-61
6		^g	5h à 100°C	0%	--	--	--
7			5h à 100°C	22% ^d	1 diastéréomère très majoritaire		--
8			5h à 100°C	0%	--	--	--
9			5h à 100°C	0%	--	--	--
10			5h à 100°C	83%	>95	95/5/0/0	3-62
11			5h à 100°C	79%	>95	97/3/0/0	3-65
12	SEt	H	5h à 100°C	44%	86/14	62/24/14/0	3-64

^a Déterminé par RMN ^b Après chromatographie, les deux diastéréomères *trans* sont isolés dans un rapport de 85/15 ^c Cycloaddition avec aldônitrone cyclique **3-57** selon les conditions décrites (réaction à TA) ^d Par recristallisation, les deux diastéréomères *trans* peuvent être isolés dans un rapport de 93/7. Les diastéréomères minoritaires peuvent être isolés par chromatographie. ^e Les produits ont été solubilisés dans le minimum de CH₂Cl₂ et la solution évaporée sous PR ^f Produit non-isolé ^g Les conditions thermiques classiques ont été testées également sans succès ^h Conversion

Les dipolarophiles enrichis et notamment les éthers vinyliques ont montré une excellente réactivité vis-à-vis de ce type de nitronium cyclique **3-58**. Les cycloadduits obtenus à partir des alkyl vinyl éthers ont été obtenus avec des rendements atteignant 95% et une sélectivité *trans* (approche *exo*, essais 1 et 3) proche de celle observée en série *aldo* (essai 2). Le mélange brut réactionnel peut être enrichi par recristallisation ou par chromatographie jusqu'au cycloadduit *trans* pur (*trans* I : *trans* II = 94 : 6). L'acétate de vinyle (essai 5) conduit également à de bonnes conversions et sélectivités tandis que l'éther d'isopropényle (essai 6) se révèle non réactif, probablement en raison de son encombrement. Avec l'alcool allylique, la réactivité de la cétonitrone cyclique **3-43** est très inférieure à celle observée par Tamura avec l'analogue non méthylé (essai 7). C'est également le

cas en série azotée, une conversion de 80% avec la N-vinyl phthalimide nécessitant la prolongation du temps réactionnel (essai 4) et les N-vinyloxazolidinones ne donnant lieu à aucune réaction (essais 8-9). En revanche, la réaction avec le méthacrylate de méthyle et la méthacroleïne (dipolarophiles appauvris) donne de hauts rendements, une totale sélectivité *trans* et une sélectivité faciale très élevée (95 / 5) (essai 10).

Pour la cycloadduit **3-62** (Tableau 42, essai 10) la structure RX a été obtenue. La configuration des stéréocentres prouve que la composé est issu de l'approche endo du dipolarophile sur la face moins encombrée α (Figure 6).

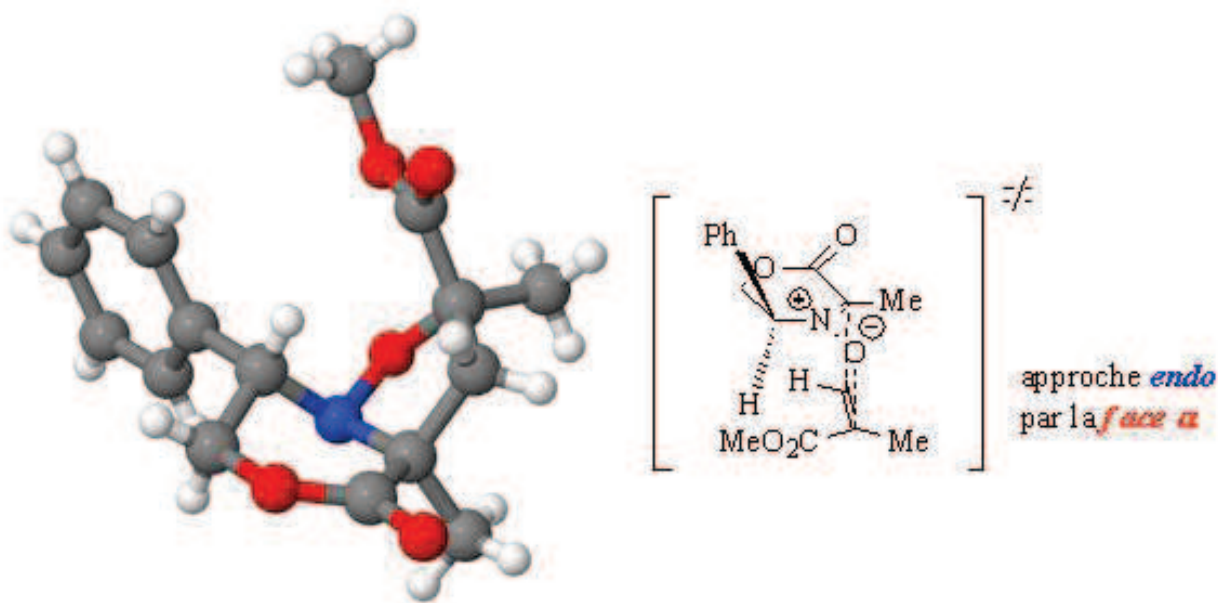


Figure 6

Ces résultats sont cohérents avec ceux obtenus antérieurement par le groupe de O. Tamura²²¹ et par notre équipe²²². L'aldonitrone cyclique de Tamura est réactive vis-à-vis des éthers vinyliques à température ambiante tandis que sa cycloaddition avec les énammides requiert des conditions sans solvant à 110°C. La cétonitrone **3-58**, moins réactive que l'aldonitrone, ne donne lieu à la CD-1,3 qu'avec les dipolarophiles les plus réactifs : les éthers vinyliques et dans une moindre mesure l'acétate de vinyle, mais aussi le méthacrylate de méthyle. Sur le plan stéréochimique, on retrouve dans les réactions avec les éthers vinyliques des niveaux analogues de sélectivité *trans*, l'approche *exo* étant dans ce cas nettement plus favorable à un contrôle facial qu'avec la cétonitrone chirale **3-3a** acyclique correspondante.

²²² T. B. Nguyen, A. Martel, R. Dhal, et G. Dujardin, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 2621-2632

Les analogues éthyle et phényle de la cétonitronne **3-58** ont été préparés par Q. Blanc au cours d'un stage au laboratoire²²³. Ces nitrones **3-66** et **3-67** ont été testées dans la 1,3-CD avec les dipolarophiles (enrichis ou appauvris) ayant donné les meilleurs résultats avec la nitronne **3-58** (Schéma 180, Tableau 43). Les résultats de cycloaddition obtenus sont en accord avec les autres séries. La sélectivité *exo/endo* est toujours très élevée, ainsi que le rendement. Dans les deux cas d'utilisation du méthacrylate de méthyle la formation d'un polymère issu du dipolarophile a été observée.

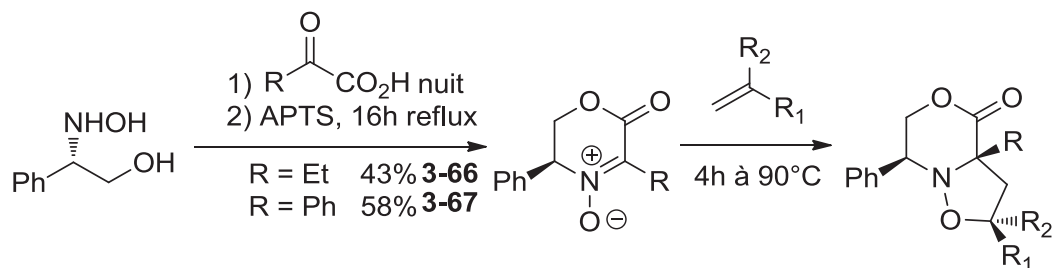


Schéma 180

Tableau 43

	<i>R</i>	<i>R</i> ₁	<i>R</i> ₂	<i>Rdt.</i> , %	<i>exo/endo</i>	<i>rd</i> ^a	<i>Cycloadduit</i>
1	Et	OEt	H	79%	96/4	90/6/4/0	3-68
2	Et	OtBu	H	78%	98/2	83/15/2/0	3-69
3	Et	Me	CO ₂ Me	>90% ^b	100/0	97/3/0/0	3-70
4	Et	Me	COH	84%	100/0	97/3/0/0	3-71
5	Ph	Me	CO ₂ Me	>90% ^b	100/0	97/3/0/0	3-72
6	Ph	Me	COH	78%	100/0	>99/0/0/0	3-73

^a Déterminé par RMN ^b Sur masse de polymère. Conversion 100%

Dans une extension de cette approche, différentes cétonitrones cycliques porteuses d'une chaîne fonctionnelle ont été ciblées. Ainsi, l'accès à l'analogue cyclique de la nitronne « aspartique » a été envisagé par une réaction tandem d'addition selon Winterfeld de l'hydroxylamine du (S)-phénylglycinol au DMAD suivie de *trans*-estérification (Schéma 181, Tableau 44). Après chauffage de l'adduit en présence d'APTS, le produit a été isolé après purification avec un faible rendement de 14% (essai 1). Ensuite, le diacide acétylénique correspondant a été utilisé dans une séquence incluant une estérification *in situ* en dernière étape. L'estérification a été expérimentée avec un

²²³ Quentin Blanc, Stage Licence-Pro 2012, IMMM, Université du Maine

dérivé du diazométhane, $(\text{CH}_3)_3\text{SiCHN}_2$, mais sans succès (essai 3). La séquence inversée : (i) formation d'ester par réaction de Mitsunobu et (ii) formation de la nitrone a été également tentée sans plus de succès (essais 4 et 5).

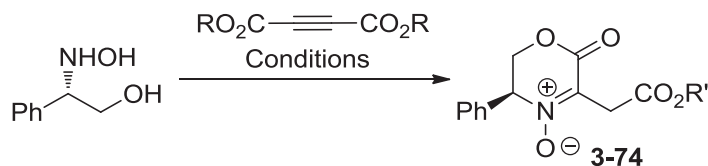


Schéma 181

Tableau 44

	<i>R</i>	<i>Conditions</i>	<i>Rdt.</i> , %
1	Me	1 éq. de l'ester, 0°C à TA puis APTS 1,1éq, 2h à reflux	14% (3-74)
2	Me	1 éq. de l'ester, 0°C à TA puis APTS 1,1éq, 1h à reflux	0%
3	H	1 éq. de l'acide, 0°C à TA puis APTS 1,1éq, 1h à reflux, puis $(\text{CH}_3)_3\text{SiCHN}_2$ dans MeOH, 0°C	0%
4	H	DIAD, PPh_3 , 0°C, THF puis 1 éq d'acide, puis $(\text{CH}_3)_3\text{SiCHN}_2$ dans MeOH, 0°C	0%
5	H	PPh_3 , 0°C, THF puis 1 éq d'acide avec DIAD, puis $(\text{CH}_3)_3\text{SiCHN}_2$ dans MeOH, 0°C	0%

Pour l'introduction de chaînes fonctionnelles variées « en position Z » de la nitrone, la nitrone bromée **3-75** est apparue comme une voie intéressante. En effet, s'il était possible d'obtenir le cycloadduit correspondant, celui-ci ouvrirait des larges possibilités de fonctionnalisation (Schéma 182). La nitrone **3-75** a été obtenue selon la même séquence : formation de la nitrone par condensation d'hydroxylamine sur le composé carbonyle bromé, suivie d'une cyclisation thermique en présence d'APTS avec 35% de rendement en produit brut. Toutefois, ce produit s'est révélé non purifiable par méthode chromatographique, se dégradant sur la silice (même sur la silice traitée préalablement par la triéthylamine). Le produit brut, engagé dans la cycloaddition avec l'éthyl vinyl éther et a fourni le cycloadduit **3-76** avec 32% de rendement sous la forme de deux diastéréomères *trans* dans un rapport 83/17. La réaction avec le *tert*-butyl vinyl éther souffre d'une réaction de polymérisation concurrente qui conduit à la contamination de l'adduit.

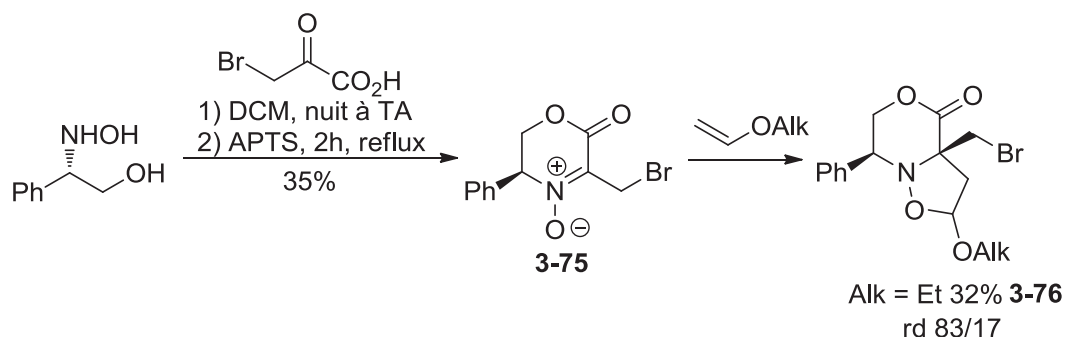


Schéma 182

4.3.2. Aldo et cétonitrones homologues, dérivées du 1,1-diméthyl-phénylglycinol

Comme cela sera abordé dans le paragraphe suivant, les transformations fonctionnelles telles que la N-déprotection sélective et l'ouverture sélective de la liaison N-O des adduits bicycliques issus de la nitronne de Tamura ne sont pas maîtrisées dans la littérature. Dans la perspective d'atteindre cet objectif, nous avons cherché à diversifier les modes de N-déprotection potentiels en accédant aux nitrones diméthylées de type **3-59**. En effet, nous pouvons escompter dans ce cas mettre en œuvre au niveau de l'adduit une N-déprotection de type élimination-hydrolyse, initiée par simple traitement acide de la lactone. La synthèse de ce type de nitronne chirale inédite a donc été envisagée en série aldo et céto (R= Me). (Schéma 183).

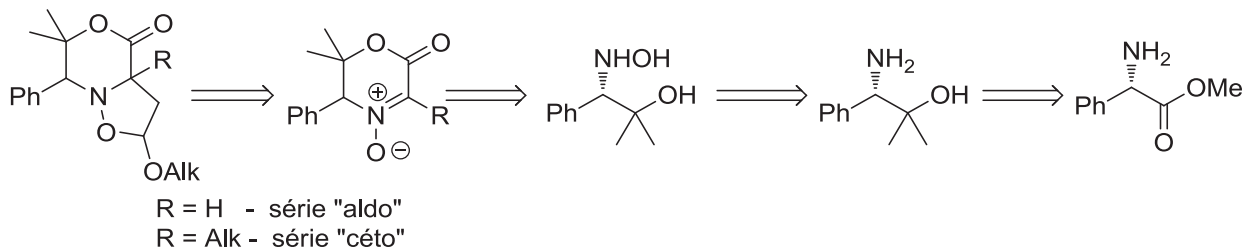


Schéma 183

L'aminoalcool diméthylé commun **3-77** a été préparé en trois étapes à partir du (R)-phénylglycinate de méthyle selon la méthode décrite par Fukuyama *et al.*²²⁴ : (i) protection par un groupement N-*tert*-butoxycarbonyle (ii) formation de l'alcool tertiaire par double condensation du réactif de Grignard (iii) N-déprotection par le chlorure de thionyle, avec un rendement global de 68% sur 3 étapes.

²²⁴ S. Tohma, K. Rikimaru, A. Endo, K. Shimamoto, T. Kan, T. Fukuyama, *Synthesis*, **2004**, 6, 909-917

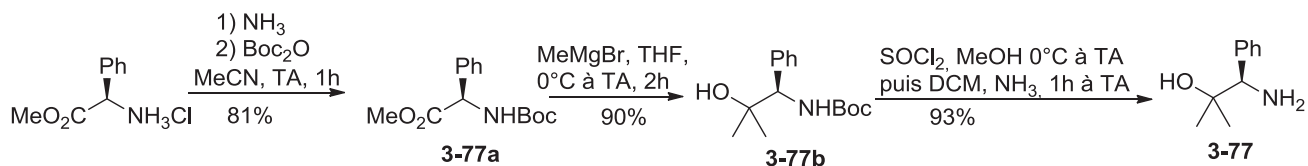


Schéma 184

Ensuite, l'aminoalcool **3-77** a été transformé en l'hydroxylamine correspondante par la voie utilisée précédemment (Schéma 185) : (i) formation de l'imine par condensation avec le *p*-anisaldéhyde (ii) oxydation en nitronne par l'acide métachloroperbenzoïque et (iii) décomposition de la nitronne par l'hydroxylamine dans le méthanol. Le produit désiré a été obtenu avec un rendement global de 60% pour les trois étapes.

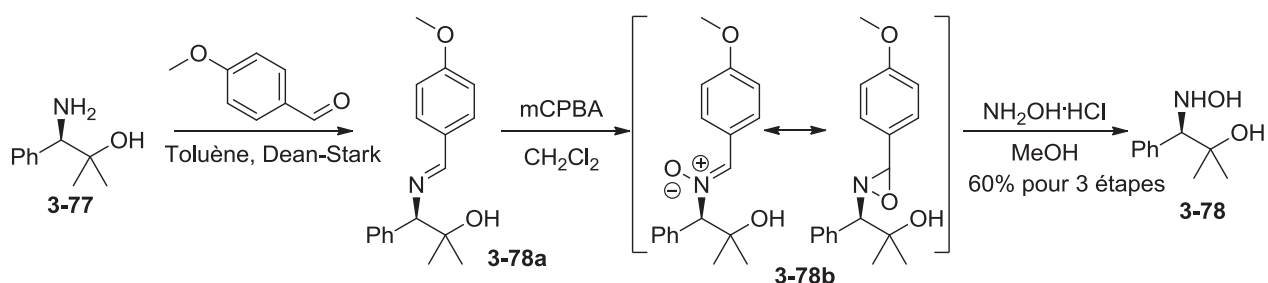


Schéma 185

L'hydroxylamine **3-78** a alors été engagée dans la formation de la cétonitronne **3-79** avec l'acide pyruvique (Schéma 186). Dans ce cas, la nitronne recherchée a été effectivement obtenue, en 2 temps. La formation de la nitronne acyclique est observée après une nuit à température ambiante et la cyclisation s'effectue après 10 heures de contact avec l'APTS au reflux du dichlorométhane. Le rendement modeste de 39% en produit purifié par chromatographie sur silice, nettement plus faible par rapport à celui obtenu avec l'hydroxylamine non substituée, est probablement lié à la contrainte stérique s'exerçant dans chacune des 2 étapes. Ensuite, la cycloaddition en conditions thermiques de la cétonitronne **3-79** avec l'éthyl vinyl éther a conduit à l'adduit attendu avec 47% de rendement sous la forme d'un mélange des 2 diastéréomères *trans* dans un rapport 80/20.

D'autre part l'hydroxylamine **3-78** a été engagée dans la formation de l'aldonitronne **3-80** cyclique suivant la même stratégie mais sans résultat.²²⁵

²²⁵ Amelle Mankou Makaya, Stage Master 2012, IMMM, Université du Maine

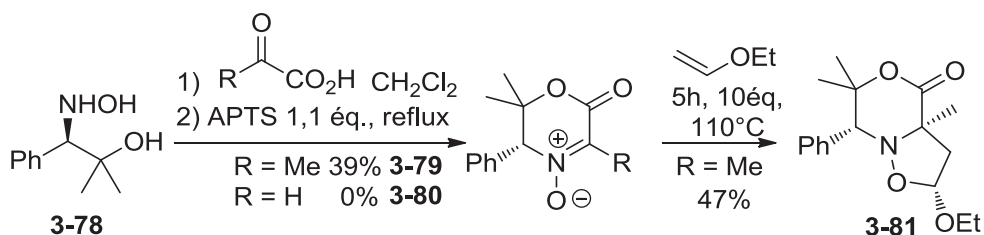


Schéma 186

Pour la préparation de la nitrone cyclique diméthylée en série « aldo » une autre stratégie a été envisagée par A. Mankou au cours de son stage au laboratoire selon le schéma de synthèse alternatif suivant (Schéma 187), basé sur l'oxydation finale de l'iminolactone dont la synthèse est décrite en deux étapes à partir de l'aminoalcool **3-77**. La première étape de *N*-alkylation/lactonisation tandem de cette synthèse bien que décrite²²⁴ s'est malheureusement avérée peu reproductible malgré plusieurs tentatives. Ce nouvel obstacle imprévu a empêché d'optimiser la synthèse de la nitrone **3-80**.

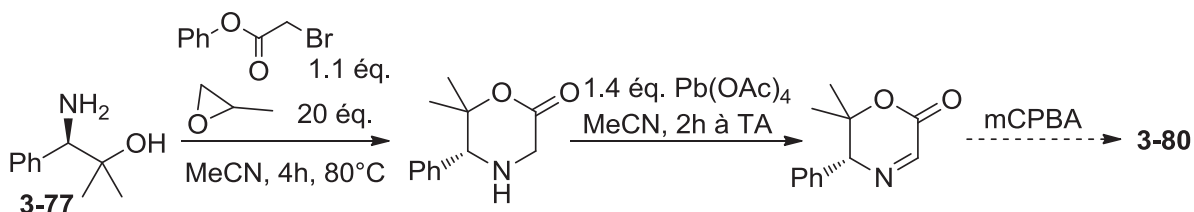


Schéma 187

4.3.3. Ouverture du cycle lactonique et *N*-déprotection

Les transformations fonctionnelles telles que la *N*-déprotection sélective et l'ouverture sélective de la liaison N-O des adduits bicycliques issus de la nitrone de Tamura ne sont pas maîtrisées dans la littérature. Les conditions d'hydrogénolyse sélective utilisées dans la série des cycloadduits monocycliques ont été testées sur ces cycloadduits. Après plusieurs tentatives d'ouverture du cycle **A** dans les conditions hydrogénolysantes par transfert d'hydrogène avec l'acide formique, aucun résultat n'a été obtenu. En revanche, selon les conditions d'hydrogénolyse décrites en série aldo par Tamura avec le réactif de Pearlman en présence de Boc₂O,²²¹ l'ouverture totale du bicyclic a lieu avec formation de la lactone **3-82** avec protection simultanée de la fonction amine par le groupement Boc. Notre hypothèse est que l'ouverture du cycle **B** se fait dans un premier temps, suivi par l'ouverture du cycle **A** *via* l'attaque de l'alcool libéré sur l'ester et transprotection concomitante de la fonction azotée. (Schéma 188).

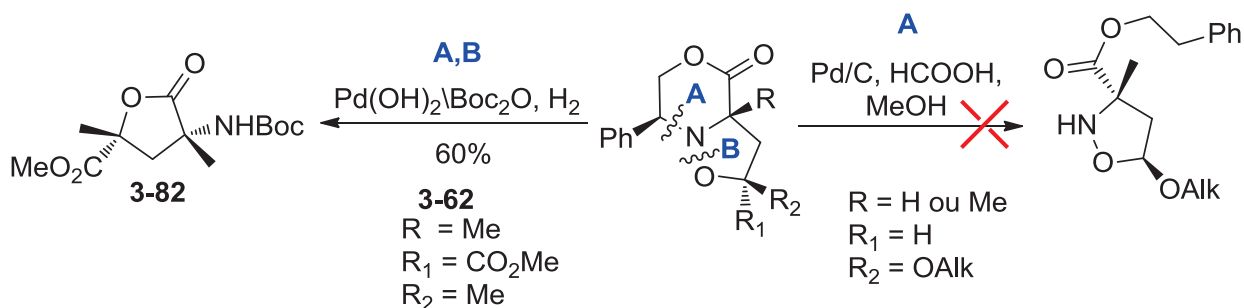


Schéma 188

Ces éléments nous ont amené à supposer que la *N*-débenzylation sélective nécessitait l'ouverture préalable du cycle lactonique. C'est pourquoi, les essais suivants ont été orientés vers l'ouverture du cycle **A**, par hydrolyse ou réduction de la lactone (Schéma 189). La saponification par la lithine du cycloadduit n'a pas apporté de résultat tangible. En revanche, l'ouverture par réduction avec LiBH_4 ²²⁶ a fourni les diols **3-83** et **3-84** avec des rendements respectifs de 68% et 81%. De plus, la purification totale du diastéréomère majoritaire (sous une forme énantiopure) a pu être réalisée par chromatographie au stade de ces diols. Dans les conditions mises en œuvre, la réduction en diol de **3-60** par le borohydrure de lithium n'est pas totale : l'hémicétal **3-84a**, produit de réduction partielle, qui a été isolé avec 17% rendement, a pu être réduit dans un second temps vers le diol désiré avec 95% de rendement par le même agent de réduction.

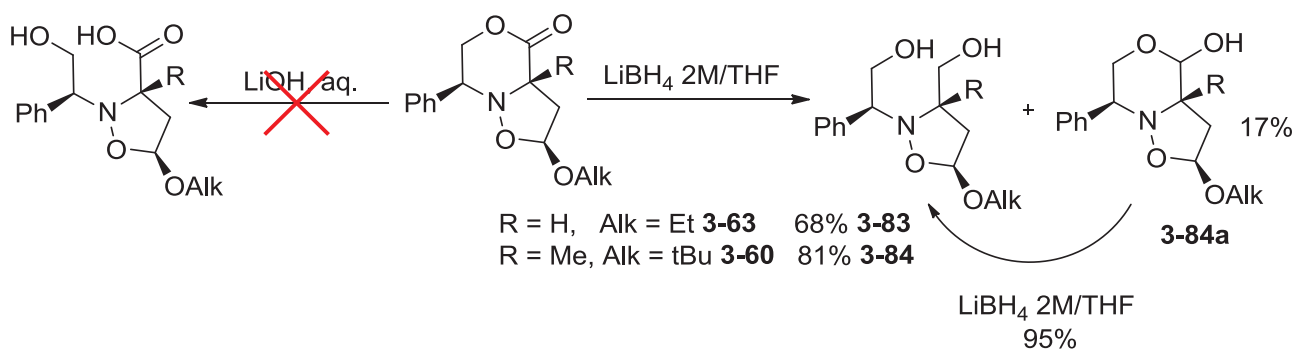


Schéma 189

Pour le diol **3-84** la structure RX a été obtenue. La configuration des stéréocentres prouve que le diol **3-84** est issu d'un cycloadduit **3-60** obtenu par l'approche *exo* du dipolarophile sur la face moins encombrée α (Figure 7).

²²⁶ S. Fustero, N. Mateu, L. Albert et J.L. Aceña, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 4429–4432

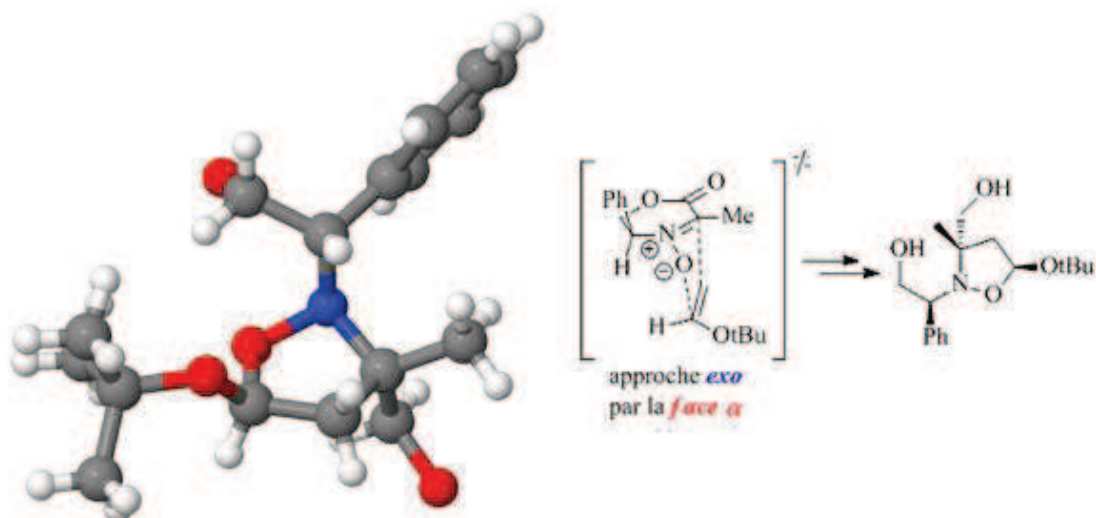


Figure 7

L'hydrogénolyse de cette dihydroxy-isoxazolidine avec l'acide formique donne un mélange complexe inexploitable, lié à de possibles réactions de transacétalisation dans ce milieu acide. Pour cette raison, les groupements hydroxy ont été préalablement protégés (Schéma 190, Tableau 45). La diprotection par un groupement *terbutyldiméthylsilyle* n'a pas abouti à des résultats satisfaisants probablement à cause des forts encombrements (essai 2). En revanche, le diacétate (essais 3 et 4) est facilement obtenu, et avec une pureté et un rendement très satisfaisants quand l'acétylation est réalisée dans la pyridine. Ces mêmes conditions ont permis de diacétyler le diol **3-83** issu de l'aldonitrone avec un bon rendement. Nous avons voulu enfin éprouver la possibilité d'introduire un groupe partant approprié sur ce type de diol pour mettre en oeuvre l'élimination et l'hydrolyse comme mode de N-déprotection alternatif. Nos différentes tentatives n'ont toutefois pas permis d'obtenir le (di)-mésylate de façon satisfaisante (essai 1).

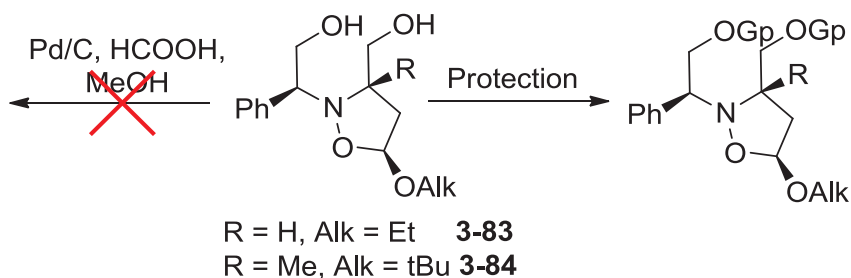


Schéma 190

Tableau 45

	<i>R</i>	<i>Alk</i>	<i>Gp</i>	<i>Conditions</i>	<i>Conversion</i>	<i>Rdt.</i>	<i>Prod.</i>
1	Me	tBu	Ms	MsCl, Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂ ²²⁷	<15%	--	--
2	Me	tBu	TBDPS	TBDPSCl, Et ₃ N, DMAP, CH ₂ Cl ₂ ²²⁸	67%	15%	3-85
3	Me	tBu	Ac	Ac ₂ O, DMAP, Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂ ²²⁹	100%	83%	3-86
4	Me	tBu	Ac	Ac ₂ O, DMAP, Et ₃ N, Pyridine ²³⁰	100%	95%	3-86
5	H	Et	Ac	Ac ₂ O, DMAP, Et ₃ N, Pyridine	100%	77%	3-87

Finaleme nt, la N-déprotection du diacétate **3-86** (Schéma 191, R = Me) a été accomplie dans les conditions de transfert d'hydrogène utilisées précédemment. Par contre, dans ces mêmes conditions, l'adduit **3-87** (R = H) ne subit pas la déprotection. Cette absence de réactivité est en accord avec les résultats infructueux évoqués précédemment avec les cycloadduits monocycliques issus d'aldonitrones. D'autres méthodes de déprotection de **3-87** ont été testées dans le but de former d'abord une imine puis de l'hydrolyser, en utilisant comme agent oxydant le NBS, IBX ou le système TPAP / NMO mais toutes ces tentatives n'ont abouti qu'à la dégradation du composé **3-87** ou à la suroxydation avec ouverture du cycle.²²⁵

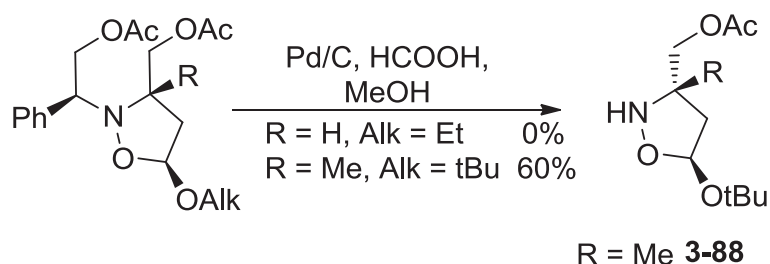


Schéma 191

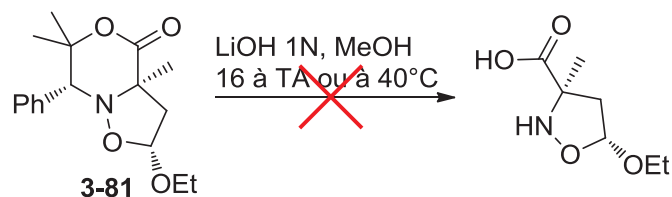
En outre, un essai préliminaire sur la saponification du cycloadduit diméthylé **3-81** a été réalisé sans résultat positif (Schéma 192).

²²⁷ Q. Zhao, F. Han, et D.L. Romero, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 3317–3322

²²⁸ P. Merino, T. Tejero, F. J. Unzurrunzaga, S. Franco, U. Chiacchio, M.G. Saita, D. Iannazzo, A. Piperno, G. Romeo *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, 16, 3865–3876

²²⁹ C. J. Hayes, A.E. Sherlock, M.P. Green, C. Wilson, A.J. Blake, M.D. Selby et J.C. Prodger, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 2041–2051

²³⁰ M. Martinková, J. Gonda, J. Raschmanová, M. Vojtičková, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 10603–10607



4.4. Couplage pseudo-peptidique des isoxazolidines

Au début de notre étude, la réactivité de la nouvelle isoxazolidine **3-88** a été testée selon les méthodes classiques de couplage peptidique. Dans les résultats antérieurs, le manque de réactivité observé pouvait être interprété par deux facteurs principaux : (i) la présence de la fonction ester en position α de l'hydroxylamine cyclique (ii) le fort encombrement autour du centre quaternaire vicinal, consécutif aux deux chaînes fonctionnelles. Compte tenu du nouvel aménagement fonctionnel autour du centre quaternaire de l'isoxazolidine **3-88**, nous pouvions escompter une meilleure réactivité. Toutefois, nos essais de couplage de la phénylglycine utilisant différents systèmes en conditions douces (EDCI / HOBt, EDCI / DMAP, HATU, IBCF) n'ont pas permis d'accéder au produit de couplage. (Schéma 193, Tableau 46).

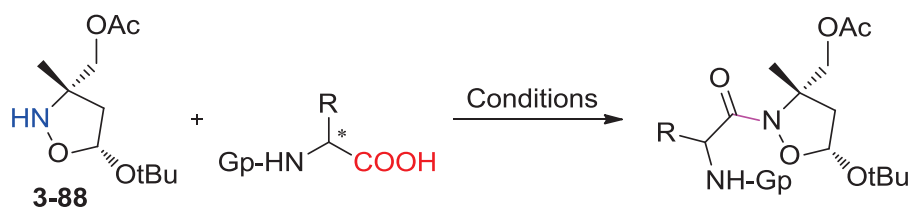


Tableau 46

	<i>Gp</i>	<i>Aminoacide</i>	<i>Agent couplage</i>	<i>Conditions</i>	<i>Résultat</i>
1	Cbz	Phe-OH	EDCI 1.5 éq	HOBt 1.0 éq, CH ₂ Cl ₂ , 0°C à TA	Prod.dép.
2	Cbz	Phe-OH	EDCI 1.5 éq	DMAP 1.1 éq, MeCN, 0°C à TA	Prod.dép.
3	Cbz	Phe-OH	HATU 1.1 éq	DIPEA 3 éq, DMF, TA	Prod.dép.
4	Cbz	Phe-OH	IBCF 3 éq	NMM 3 éq, THF, -15°C à TA	Prod.dép.

Ensuite, l'acylation par les anhydrides acétique et propionique a été testée de façon comparative (Schéma 194) et les réactions à haut rendement observées indiquent que les

isoxazolidines **3-88** et **3-20a** ont des réactivités assez proches. L'influence du centre quaternaire en position α de l'azote semble être le facteur prédominant dans cette réactivité quelle que soit la nature des substituants.

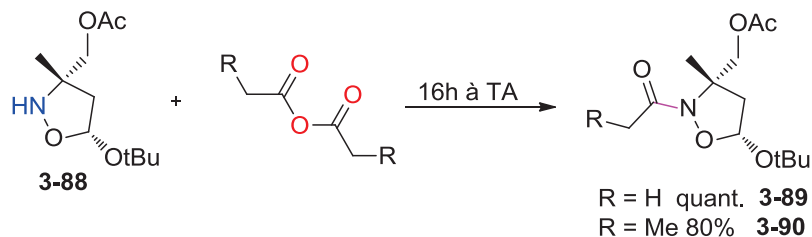


Schéma 194

Nous avons alors considéré le couplage de l'isoxazolidine **3-88** énantiopure avec le chlorure d'acide protégé dans des conditions propres à limiter l'épimérisation (Schéma 195, Tableau 47).

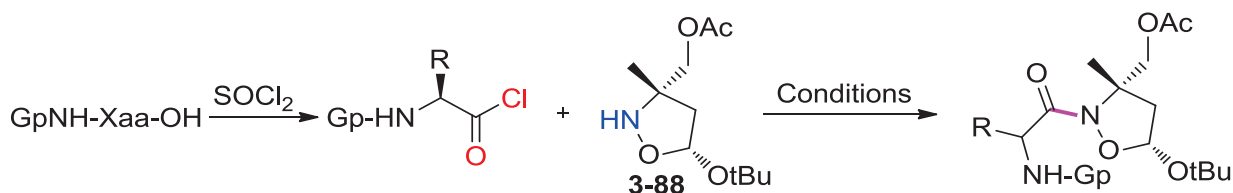


Schéma 195

Tableau 47

	<i>Aminoacide</i>		<i>Conditions</i>	<i>Conv.^b</i>	<i>Rdt.</i>	<i>rd</i>	
	R	Gp					
1	iPr	Phth ^a	Toluène, 115°C, 60 min (μ v)	100%	80% ^c	>95	3-91
2	Ph	Fmoc	Toluène, 115°C, 60 min (μ v)	100%	50%	66/34	3-92
3	Ph	Fmoc	Toluène, 70°C, 30 min (μ v)	100%	43%	80/20	3-92
4	Bn	Fmoc	Toluène, TA, 120 min (μ v)	40%	--	>95	3-93
5	Bn	Fmoc	Toluène, 50°C, 30 min (μ v)	85%	--	>95	3-93
6	Bn	Fmoc	Toluène, 70°C, 30 min (μ v)	100%	30%	>95	3-93
7	Bn	Fmoc	CHCl ₃ , 70°C, 30 min (μ v)	100%	--	90/10	3-93
8	Bn	Fmoc	MeCN, 70°C, 30 min (μ v)	100%	--	80/20	3-93
9	Bn	Fmoc ^d	Toluène, 70°C, 30 min (μ v)	100%	--	50/50	3-93
10		Fmoc-Pro-	Toluène, 70°C, 30 min (μ v)	100%	50%	50/50	3-94
11	iPr	Fmoc	Toluène, 70°C, 30 min (μ v)	100%	--	>95	3-95

^a A partir de l'acide aminé Phth-Val-OH ^bDéterminé par RMN ^cRendement calculé pour la réaction test sur 20 mg ^dFmoc-Phe-Cl racémique

Au début, les conditions adaptées pour le couplage de l'isoxazolidine **3-20a** (Schéma 173) ont été appliquées avec même le chlorure d'acide *N*-phtaloylé à l'isoxazolidine **3-88**. Après une heure de contact dans le toluène à 115°C sous irradiation micro-onde, le produit de couplage a été isolé avec un rendement très satisfaisant (80%) et une totale absence d'épimérisation (essai 1).

Une fois validé, le groupement phtaloylé a été abandonné au profit du groupement Fmoc, qui est plus fréquemment utilisé en synthèse peptidique du fait de sa plus grande labilité. Les chlorures d'acide *N*-Fmoc ont été préparés par traitement des aminoacides *N*-Fmoc par le chlorure de thionyle au reflux du dichlorométhane pendant une nuit et ont été utilisés dans l'étape de couplage sans purification préalable (Schéma 195).

Le premier essai, réalisé avec la *N*-Fmoc L-phénylglycine a fourni le produit avec une épimérisation significative (essai 2). Ce cas est particulièrement difficile car la présence du groupement phényle favorise la transformation du chlorure d'acide en cétène et par conséquent l'épimérisation. En réduisant le temps de contact à trente minutes à 70°C dans le toluène au lieu d'une heure à 115°C (essai 3) la conversion reste totale et l'épimérisation est réduite à 20%, le produit de couplage étant isolé avec un rendement de 43%. En série phénylalanine, ces mêmes conditions produisent une conversion totale avec une absence totale d'épimérisation : le produit de couplage diastéréomériquement pur est isolé dans ce cas avec un rendement décevant de 30% (essai 6). Des essais réalisés à plus basse température aboutissent à une conversion incomplète (essai 4,5). L'influence du solvant a été également étudiée d'où il ressort que l'utilisation d'acétonitrile ou de chloroforme n'est pas favorable car elle conduit à l'épimérisation partielle du produit final (essais 7 et 8). Il faut souligner ici la complexité du spectre RMN du produit brut en raison des sous-produits. Une détermination précise du taux d'épimérisation dans le cas du terme phénylalanine a nécessité de réaliser la même réaction avec le chlorure d'acide racémique (essais 9). Les L-valine et proline *N*-Fmoc ont été également couplées avec l'isoxazolidine avec des rendements moyens en produit isolé. Le produit de couplage issu de la L-proline apparaît sous la forme probable de deux rotamères.²³¹

²³¹ Vérification de cette hypothèse par RMN ¹H en température en cours

5. Conclusion et Perspectives

Pour conclure, l'extension asymétrique de la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 par la voie diastéréosélective a été étudiée. Les stratégies utilisant l'auxiliaire chiral sur l'atome d'azote de la nitrone et sur le dipolarophile ont été développées. Il s'avère que l'utilisation d'éthers vinyliques avec une copule chirale (e.g. vinylpantolactone) est peu efficace pour le contrôle de l'approche faciale ainsi que pour la sélectivité *exo/endo* vis-à-vis des cétonitrones. De plus, le caractère *exo* privilégié pour la CD-1,3 de ces nitrones a été confirmé, ce qui fait que le centre inducteur des éthers vinyliques reste éloigné de la nitrone dans l'état de transition, donc la sélectivité est faiblement influencée par sa présence (Schéma 170).

En revanche, la stratégie des nitrones chirales a donné des résultats plus exploitables dans les deux séries étudiées : cétonitrones acycliques et nitrones cycliques. D'une part, la sélectivité *trans* atteinte est très élevée et dans les deux cas les cycloadduits majoritaires peuvent être obtenus avec une pureté diastéréomérique jusqu'à 94%. (Schéma 171, Schéma 172, Schéma 179).

Par la suite, la position azotée a été déprotégée de façon chimiosélective sans rupture de la liaison N-O cyclique pour fournir les isoxazolidines *N*-acylables. Ces conditions d'hydrogénolyse présentent une bonne généralité quel que soit le substituant (R) porté par la position benzylique (e.g. Gp = Bn, DPM, (α -Me)-Bn, (α -AcOCH₂)-Bn) ou bien (R= H, Ph, Me, CH₂OAc). Pour les cycloadduits bicycliques non directement déprotégables dans ces conditions, une stratégie en trois étapes alternative a été développée avec succès. L'étape de couplage *pseudo* peptidique particulièrement difficile pour les isoxazolidines très encombrées en position α de l'azote a été optimisée. Des conditions non-épimérisantes ont été trouvées pour acyler l'isoxazolidine par emploi de chlorure d'acide N-protégé en l'absence de base (Schéma 173, Schéma 195). Il faut remarquer que cette méthode respecte les 2 groupements N-protecteurs testés (Phth, Fmoc) tout en respectant la stéréochimie, avec des rendements qui restent toutefois modestes.

Pour ces produits de couplage, la réaction de rupture de la liaison N-O est actuellement à l'étude pour obtenir les aldéhydes $\beta^3\beta^3$ -disubstitués mais ces résultats sont trop récents pour figurer dans ce manuscrit et nécessitent encore quelques développements.

Durant la dernière période de cette thèse, l'étude de la cycloaddition diastéréocontrôlée et asymétrique des cétonitrones substituées par une fonction ester a été étendue à de nouvelles cétonitrones chirales dans le cadre du projet ANR « Oxaprol », grâce à la collaboration engagée avec l'équipe grenobloise du Dr. Sandrine Py. Notamment, l'approche de Vasella avec la copule

chirale dérivée du mannose a été fructueusement réinvestie dans l'équipe de Grenoble²³² pour aboutir à la synthèse de nouvelles cétonitrones chirales de type **L-3-37**. Leur utilisation vis-à-vis des éthers vinyliques a apporté au projet global des résultats très prometteurs : les cycloadduits sont obtenus avec des diastéréosélectivités très élevées (Schéma 196) et de bonnes perspectives existent pour une *N*-déprotection.

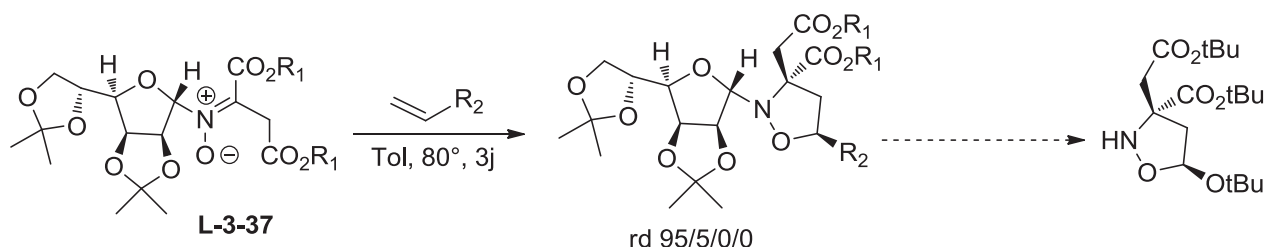


Schéma 196

L'extension de cette approche à d'autres cétonitrones isolables ou générées *in situ*, ou à la réaction de ces mêmes cétonitrones vis-à-vis de dipolarophiles pauvres a également fait l'objet de premiers travaux²³³ à l'encadrement desquels j'ai participé.

Une grande partie des résultats vont être réinvestis dans le cadre du projet « Oxaprol » pour la préparation de molécules de type oxa-Proline **L-3-38**. Ce projet envisage leur utilisation pour la synthèse de cyclodipeptides, dans l'élaboration de foldamères, ainsi que pour la préparation et l'évaluation d'oxaprolines différemment substituées en tant que nouveaux organocatalyseurs (Schéma 197).

²³² Travaux de X. Zhang, stage Master 2 juillet 2012, Université J. Fourier, Grenoble

²³³ Travaux d' A. Klimash, stage Master 1 juillet 2012, Université du Maine, Le Mans

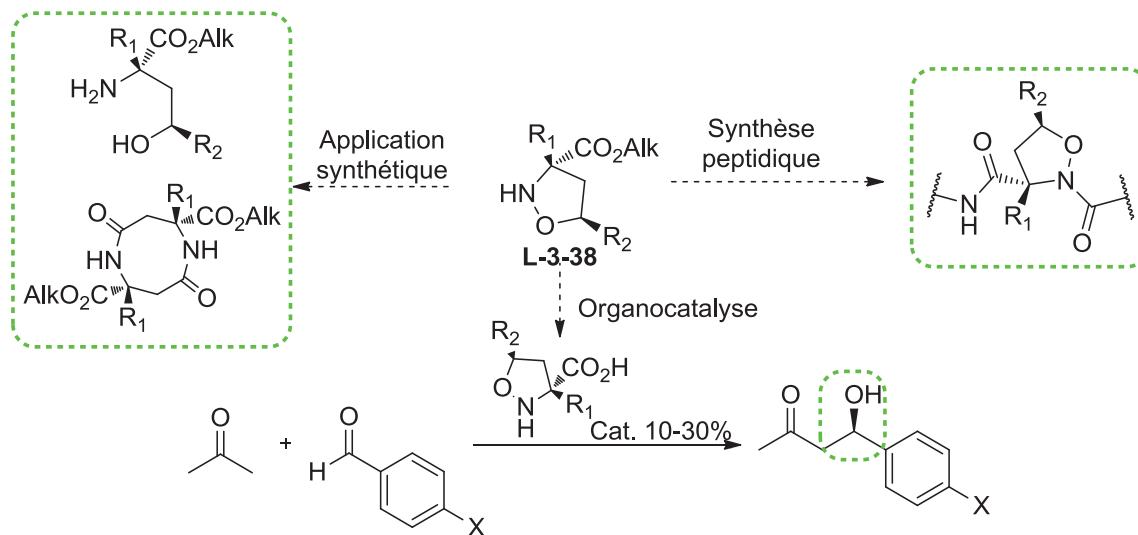


Schéma 197

Pour ce dernier objectif, l'accès aux dérivés non substitués en position 5 **L-3-38** peut être envisagé soit par réduction sélective d'adduits issus de sulfures vinyliques, soit par réduction ionique en position pseudo-acétalique des 5-alkoxy isoxazolidines (Schéma 198).

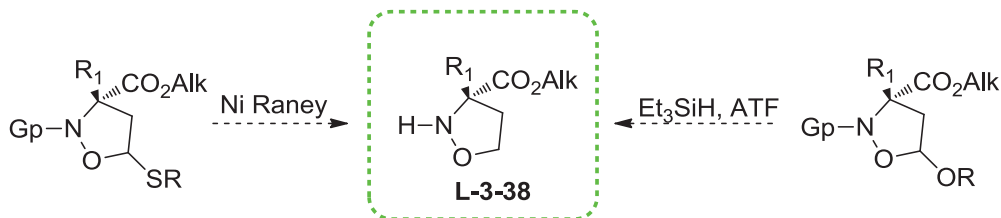
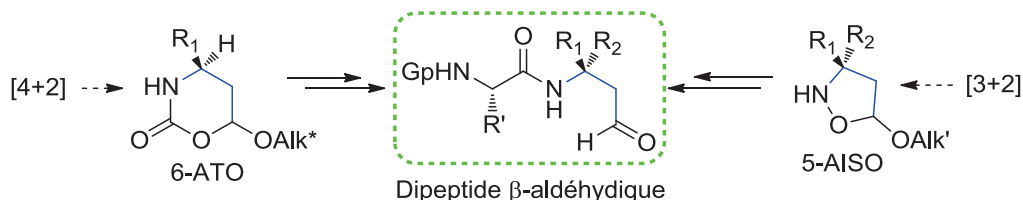


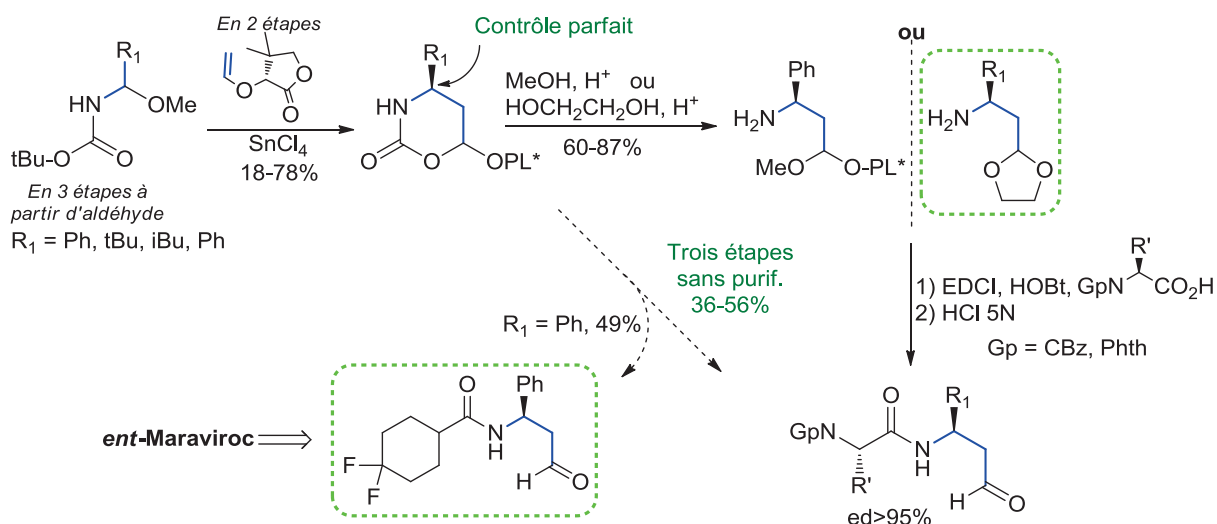
Schéma 198

Conclusion générale

Lors de ces travaux de thèse, nous avons développé une nouvelle voie pour la préparation de β -peptides aldéhydiques *via* une étape-clé de cycloaddition selon deux axes complémentaires. Dans ces stratégies la fonction aldéhydique est formée sous une forme masquée cyclique à six (6-ATO) ou cinq (5-AISO) chaînons présentant une position azotée potentiellement acylable. Après *N*-élongation la fonction aldéhyde est libérée par des méthodes appropriées.



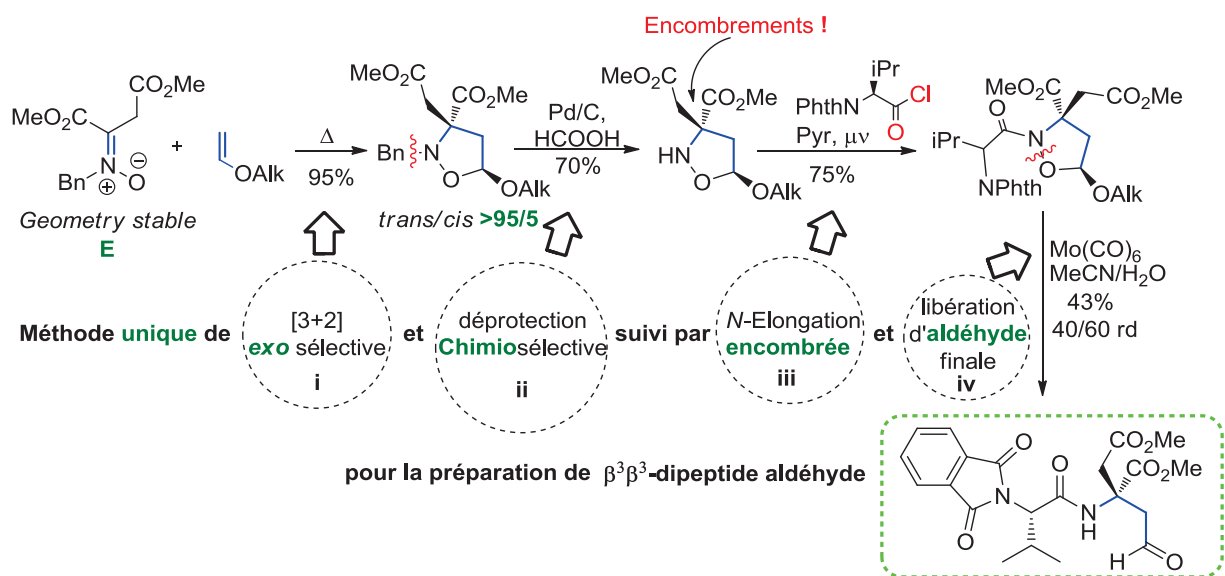
AXE [4+2]. Cet axe est basé sur l'expérience acquise en l'hétérocycloaddition [4+2] diastéréosélective des *N,O*-acétals *N*-Boc avec des dipolarophiles chiraux appropriés comme la (*R*)-vinylpantolactone. Cet axe a pu être développé vers l'accès à des peptides aldéhydés monosubstitués β^3 par différents substituants non-fonctionnels de type alkyle (tBu, iBu, Bn) ou aryle (Ph), la stéréogénie du futur centre β^3 du fragment *C*-terminal du peptide étant totalement contrôlée lors de l'étape de formation de ce hétérocycloadduit (6-ATO). La faible nucléophilie de ce dernier ne permet pas d'introduire par couplage direct un acide aminé *N*-déprotégeable, mais une solution indirecte a été apportée en mettant au point la transacétalisation des 6-ATO en β^3 -aminoacétals (mixtes et symétriques) correspondants.



Ces aminoacétals symétriques constituent des partenaires très adaptés pour la N-élongation d'un motif β -aldéhydique C-terminal. Après l'étape de couplage peptidique, la fonction aldéhydique est libérée par traitement acide pour fournir les β^3 -dipeptides avec des rendements voisins de 40% pour la séquence de trois étapes (~75% par étape) et une pureté diastéréoisomérique de 95%.

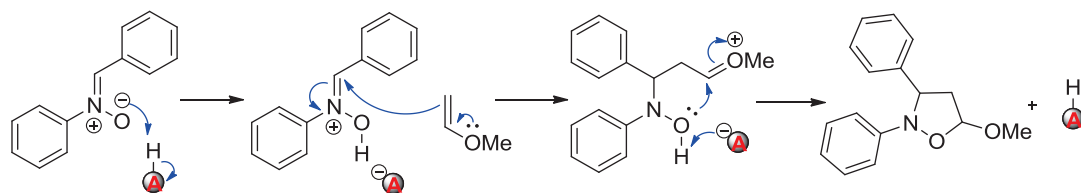
Cette approche a été également appliquée à la synthèse d'un β^3 -amido aldéhyde précurseur direct du *ent*-Maraviroc, principe actif développé en phase clinique contre le HIV. . '

AXE [3+2]. Cet axe est la partie principale de ce travail de thèse et s'est subdivisée en trois phases : (i) validation de la séquence en série racémique, puis extension asymétrique par voie (ii) énantiosélective ou (iii) diastéréosélective. L'étude en série modèle de la voie [3+2] a permis de valider l'accès aux dipeptides aldéhydiques $\beta^3\beta^3$ -disubstitués. La synthèse a été réalisée en quatre étapes : (i) cycloaddition [3+2] *exo*-sélective entre une cétonitrone fonctionnelle et un dipolarophile oxygéné, (ii) débenzylation chimiosélective (iii) N-élongation par couplage pseudo-peptidique utilisant un chlorure d'acide et (iv) rupture de la liaison N-O par voie réductive. Cette voie n'a pas pu être étendue aux aldonitrones testées, en raison des échecs rencontrés dans l'étape de N-déprotection.

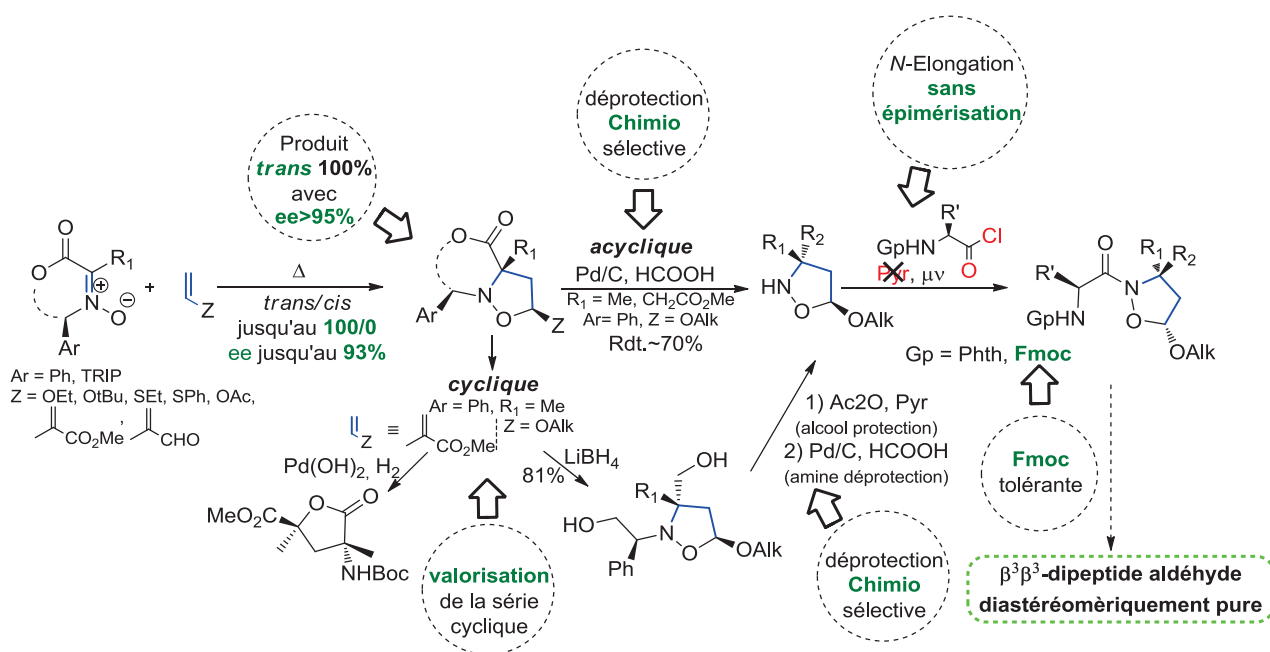


Après validation de la stratégie, nous avons tenté d'appliquer aux cétonitrones fonctionnelles les conditions de catalyse énantiosélective décrites dans la littérature avec les C,N-diarylaltonitrones. Au delà des échecs que nous avons rencontrés notamment avec les phosphoramides chiraux, nous avons pu formaliser l'inaptitude des nitrones substituées ester à la catalyse par un acide de Brönsted. Le mécanisme mis en jeu lors de l'activation par un acide de

Brønsted avec un éther d'énol semble s'effectuer par addition de l'éther d'énol sur un N-hydroxyiminium qui cyclise pour former une isoxazolidine thermodynamiquement stable.



En ce qui concerne l'extension asymétrique de la CD-1,3 par voie diastéréosélective, l'utilisation des cétonitrone esters chiraux acycliques (A) ou cycliques (B) a donné des résultats exploitables dans les deux séries étudiées. La fonction azotée a été déprotégée de façon chimiosélective sans rupture de liaison N-O cyclique pour fournir les isoxazolidines *N*-acylables énantiorenrichies, soit directement (A) soit *via* ouverture réductive et O-protection (B). Pour l'étape de couplage *pseudo*-peptidique de ces isoxazolidines très encombrées, des conditions non épimérisantes ont été trouvées, utilisant un chlorure d'acide en l'absence de base. Cette méthode, qui respecte les deux groupements N-protecteurs testés (Phth, Fmoc) et la stéréochimie de l'acide, reste encore à optimiser en terme de rendement.



Pour cette dernière partie, nous n'avons pas pu décrire dans le temps imparti pour ce manuscrit de thèse les dipeptides aldéhydiques ultimes, ni pu optimiser les conditions d'ouverture des isoxazolidines précurseurs ; néanmoins ce travail a permis d'ouvrir des voies qui seront exploitées dans des développements prochains au laboratoire.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Conditions générales d'analyses

Sauf indication contraire, toutes les manipulations ont été réalisées sous atmosphère d'argon. Les solvants anhydres (THF, éther, DCM) ont été séchés sur colonne d'alumine activée (appareil DRY STATION, Glass Technology GT S100). La verrerie utilisée dans les réactions a été séchée une nuit à l'étuve (80°C), puis refroidies sous courant d'argon.

Les CCM ont été effectuées sur plaque de silice Merck 60F 254. Les révélateurs utilisés sont l'UV, l'acide phosphomolybdique, la vanilline, la ninhydrine ou KMnO_4 . La chromatographie sur colonne a été effectuée sous pression de 1 à 2 bars sur gel de silice Merck (Kieselgel 60).

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) du proton (^1H , 400 MHz) et du carbone (^{13}C , 100 MHz) ont été réalisés sur un appareil Bruker Avance 400 ou Bruker DPX 200 (^1H , 200 MHz/ ^{13}C , 50 MHz). Le tétraméthylsilane (TMS) a été utilisé comme référence interne pour tous les solvants. Les déplacements chimiques (δ) sont indiqués en partie par million (ppm). Les constantes de couplage (J) sont exprimées en hertz (Hz) et la multiplicité des pics est désignée ci-dessous: singulet (s), doublet (d), doublet de doublet (dd), triplet (t), quadruplet (q), doublet de quadruplet (qd), multiplet (m).

Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectromètre ThermoNicolet : AVATAR 370 DTGS sans solvant à l'aide de l'ATR. Les spectres de masse à haute résolution (HRMS) ont été effectués sur un spectromètre Waters Micromass[®] GTC Premier[™].

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés avec un micropolarimètre Perkin-Elmer 241 à la longueur d'onde de la raie D du sodium.

Les valeurs d'excès énantiomériques ont été déterminées par HPLC chirale avec un chromatographe Waters 2690 Separation Module et Model 510 ou par GC chirale Agilent Technologies 7890 A GC Sytems, Detecteur FID, Colonne RESTEK, RT-Gamma-DEX.

Experimental part. Plan

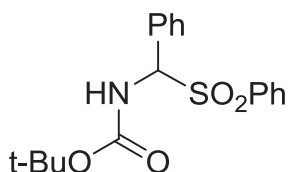
Conditions générales d'analyses	161
1. Experimental part for CHAPTER II.....	165
1.1. Preparation of 6-alkoxy tetrahydroxazinones (6-ATO)	165
1.1.1. Preparation of sulfones	165
1.1.2. Preparation of <i>N,O</i> -Acetals	167
1.1.3. Preparation of dienophile	169
1.1.4. Preparation of 6-ATO.....	170
1.2. Preparation of β -amino acetals	173
1.2.1. Mixed type of β -amino acetals	173
1.2.2. Symmetric type of β -amino acetals.....	174
1.2.3. General procedure for synthesis of symmetric acetals	174
1.2.4. Peptide coupling.....	178
1.2.5. β^3 -Dipeptide aldehydes	184
1.2.6. General procedure for the three-step synthesis of dipeptide aldehydes	187
2. Experimental part for CHAPTER III	195
2.1. Preparation of nitrones from hydroxylamine and carbonyl compounds	195
2.2. Preparation of nitrons by Winterfeld reaction (hydroxylamine/alkyne)	199
2.3. Preparation of hydroxylamines for the cyclic nitrones	201
2.3.1. Hydroxylamine of phenylglycinol	201
2.3.2. Preparation of dimethyl hydroxylamine.....	202
2.4. Preparation of cyclic nitrones.....	204
2.4.1. General procedure for the cyclic nitrone preparation.....	204
2.4.2. Cyclic ketonitrones (Me, CH ₂ Br, CH ₂ CO ₂ Me).....	204
2.4.3. Dimethyl nitrone	208
2.4.4. Aromatic cyclic nitrone	208
2.5. Cycloaddition reaction [3+2]	209
2.5.1. General procedure for the cycloaddition.....	209
2.5.2. Monocyclic cycloadducts	210
2.5.3. Chiral auxiliary.....	223
2.5.4. Bicyclic cycloadducts.....	226
2.6. Cycloadduct deprotection.....	239
2.6.1. General procedure for the deprotection of cycloadducts.	239
2.6.2. Direct Deprotection	239
2.7. Valorization of the bicyclic adducts.....	241
2.8. Peptide coupling.....	246
2.8.1. General procedure for pseudo peptide coupling	249
2.9. Aldehyde formation.....	253
2.10. Catalysis with Brønsted acids	255
2.11. Miscelanous.....	263

1. Experimental part for CHAPTER II

1.1. Preparation of 6-alkoxy tetrahydroxazinones (6-ATO)

1.1.1. Preparation of sulfones

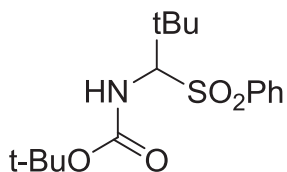
tert-Butyl-(phenyl(phenylsulfonyl)methyl)carbamate **2-1a**



According to Engberts,¹ a mixture of benzaldehyde (4.52 g, 42.7 mmol), *tert*-butyl carbamate (2.0 g, 17.07 mmol), sodium benzenesulfinate (7.0 g, 42.7 mmol) and formic acid (1.3 mL, 34.1 mmol) in methanol/water 1/2 (56 mL) under nitrogen was stirred at room temperature for 24 h. After cooling at 0°C, the resulting solid was separated by filtration, solubilized in dichloromethane (50 mL) and the organic layer was dried over MgSO₄. After concentration in vacuo, the sulfone **2-1a** was obtained as white crystals 4.31 g, 73% yield without further purification.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7.91 (2H, d, J = 6.8 Hz, Ph), 7.65-7.2 (8H, m, Ph), 5.87 and 5.73 (2H, 2d, J = 10.9 Hz, NH,CH), 1.25 (9H, s, tBu).

tert-Butyl (2,2-dimethyl-1-(phenylsulfonyl)propyl)carbamate **2-1b**



According to Petrini,² a mixture of *tert*-butyl carbamate (1.48 g, 12.6 mmol), THF (5 mL), water (12 mL), sodium benzenesulfinate (4.15 g, 25.3 mmol), trimethylacetaldehyde (2.18 g, 25.3 mmol) and formic acid (1.16 mL) under nitrogen was stirred at room temperature for 24 h. After

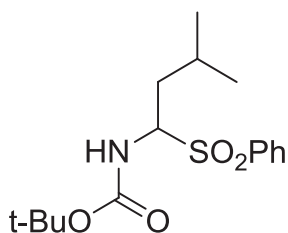
¹ Engberts, J.B.F.N.; Strating, J. *Recl. Trav.Chim.*, **1965**, *84*, 842.

² Mecozzi, T.; Petrini, M. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 8970.

partial THF evaporation, addition of water (4 mL) and cooling to 0°C, the resulting solid was separated by filtration. The solid was then dissolved in dichloromethane (30 mL) and dried over MgSO₄. After concentration in vacuo, the sulfone **2-1b** 2.2 g was obtained without further purification as white crystals (54 %).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) 7.90 (2H, d, J = 7.4 Hz, Ph), 7.56 (3H, m, Ph), 5.22 (1H, d, J = 11.4 Hz, NH), 4.64 (1H, d, J = 11.4 Hz, CH), 1.26 (9H, s, tBu), 1.19 (9H, s, tBu).

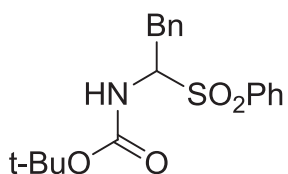
tert-Butyl (3-methyl-1-(phenylsulfonyl)butyl)carbamate **2-1c**



According to Sorimachi³, a mixture of *tert*-butyl carbamate (1.48 g, 12.6 mmol), THF (5 mL), water (12 mL), sodium benzenesulfinate (4.15 g, 25.3 mmol), isovaleraldehyde (2.18 g, 25.3 mmol) and formic acid (1.16 mL) under nitrogen was stirred at room temperature for 24 h. After partial THF evaporation, addition of water (4 mL) and cooling at 0°C, the resulting solid was filtrated. The solid was then dissolved in dichloromethane (30 mL) and the organic layer was dried over MgSO₄. After concentration in vacuo, the sulfone **2-1c** 3.84 g was obtained without need of further purification for the next step. White crystal (93 % crude).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) 7.92 (2H, d, J = 7.4 Hz, Ph), 7.5-7.6 (3H, m, Ph), 5.0-4.8 (2H, m, NH, CH_{ac}), 2.02 (1H, m, CH), 1.20 (9H, s, tBu), 1.01 (3H, d, J = 6.5 Hz, Me), 0.93 (3H, d, J = 6.5 Hz, Me).

tert-Butyl (2-phenyl-1-(phenylsulfonyl)ethyl)carbamate **2-1d**



A mixture of phenylacetaldehyde (4.62 g, 38.5 mmol), *tert*-butyl carbamate (3.0 g, 25.6 mmol), sodium benzenesulfinate (6.31 g, 38.5 mmol) and formic acid (1.95 mL, 51.3 mmol) in a

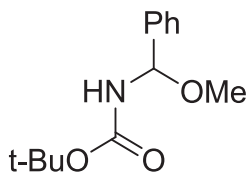
³ M. Terada, K. Machioka, K. Sorimachi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2553.

1/2 mixture methanol/water (72 mL) under nitrogen was stirred at room temperature for 24 h. After cooling at 0°C, the resulting solid was separated by filtration, dissolved in dichloromethane (70 mL) and the organic layer was dried over MgSO₄. After concentration in vacuo, the corresponding sulfone was obtained as white crystals 5.486 g, 65% yield. It was used in the next step without further purification⁴.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.95 (2H, d, J = 7.4 Hz, PhSO₂), 7.64 (1H, t, J = 7.4 Hz, PhSO₂), 7.54 (2H, t, J = 7.6 Hz, PhSO₂), 7.25 (5H, m, Ph), 5.14 (1H, dt, J = 10.8, 3.4 Hz, CH), 5.02 (1H, d, J = 10.8 Hz, NH), 3.65 (1H, dd, J = 14.8, 3.4 Hz, CH₂), 3.03 (1H, dd, J = 14.8, 10.8 Hz, CH₂), 1.11 (9H, s).

1.1.2. Preparation of *N,O*-Acetals

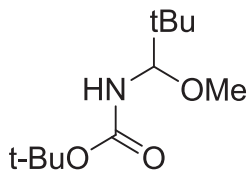
tert-Butyl (methoxy(phenyl)methyl)carbamate **2-2a**



The sulfone derivative **2-1a** (2.6 g, 10 mmol) was added to a solution of sodium methoxide (0.34 g of Na, 20 mmol) in methanol (40 mL), and the mixture was stirred at room temperature under nitrogen overnight. After dilution with water (90 mL) the precipitate was separated by filtration, dissolved in dichloromethane (110 mL) and the organic layer was dried over MgSO₄. After concentration in vacuo, the *N,O*-acetal **2-2a** was obtained 1.68 g, 94% yield. It was used in the next step without further purification⁴.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) 7.35 (5H, m, Ph), 5.82 (1H, d, J = 9.9 Hz, NH), 5.13 (1H, ~d, CH), 3.46 (3H, s, OMe), 1.49 (9H, s, tBu).

tert-Butyl (1-methoxy-2,2-dimethylpropyl)carbamate **2-2b**

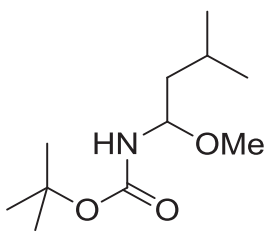


⁴ P. Gizecki, R. Dhal, C. Poulard, R.A. Youcef et G. Dujardin, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 9589–9592

The sulfone derivative **2-1b** (2.04 g, 6.24 mmol) was added to a solution of sodium methoxide (0.287 g of Na, 12.5 mmol) in methanol (20 mL), and the mixture was stirred at room temperature under nitrogen overnight. After dilution with water (80 mL), the precipitate was separated by filtration, dissolved in dichloromethane (60 mL) and the organic layer was dried over MgSO₄. After concentration in vacuo, the *N,O*-acetal **2-2a**⁴ was obtained 1.04 g, 71% yield without further purification.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 4.72 (1H, ~d, NH), 4.46 (1H, d, J = 10.6 Hz, CH), 3.33 (3H, s, OMe), 1.46 (9H, s, OtBu), 0.91 (9H, s, tBu).

tert-Butyl (1-methoxy-3-methylbutyl)carbamate **2-2c**



The sulfone derivative **2-1c** (3.6 g, 11.01 mmol) was added to a solution of sodium methoxide (0.506 g of Na, 22.02 mmol) in methanol (52 mL), and the mixture was stirred at room temperature under nitrogen overnight. After dilution with water (120 mL), the solution was extracted with dichloromethane (100 mL, 3 times) and the organic layer was dried over MgSO₄. After concentration in vacuo, *N,O*-acetal **2-2c** was obtained 1.90 g, 80% yield without further purification.

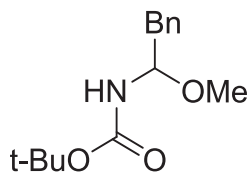
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 4.86 (1H, m, NH), 4.71 (1H, m, CH_{ac}), 3.33 (3H, s, OMe), 1.72 (1H, m, CH), 1.52 (1H, m, CH₂), 1.46 (9H, s, OtBu), 1.37 (1H, m, CH₂), 0.93 (3H, d, J = 2.9 Hz, Me), 0.91 (3H, d, J = 2.9 Hz, Me).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 155.5 (C=O), 81.8 (CH_{ac}), 79.6 (C⁴,tBu), 55.2 (OMe), 44.6 (CH₂), 28.3 (3Me, tBu), 24.6 (CH₃CHCH₃), 22.6 et 22.4 (CH₃CHCH₃).

IR (neat, cm⁻¹): 3316, 2956, 1683, 1523, 1365, 1251, 1154, 1048, 960.

HRMS (CI) [M-OCH₃]⁺ (C₁₀H₂₀NO₂): calc.: 186.1489, found: 186.1490.

tert-Butyl (1-methoxy-2-phenylethyl)carbamate **2-2d**

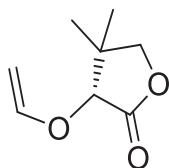


The sulfone derivative **2-1d** (5.48 g, 15.18 mmol) was added to a solution of sodium methoxide (0.697 g of Na, 30.36 mmol) in methanol (80 mL), and the mixture was stirred at room temperature under nitrogen overnight. After dilution with water (180 mL) solution was extracted with dichloromethane (100 mL, 3 times) and the organic layer was dried over MgSO₄. After concentration in vacuo, the *N,O*-acetal **2-2d** was obtained 3.79 g, 70% yield without further purification⁴.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.30 (5H, m, Ph), 5.08 (1H, m, NH), 4.77 (1H, m, CH_{ac}), 3.33 (3H, s), 2.92 and 2.91 (2H, 2s, CH₂), 1.41 (9H, s, OtBu).

1.1.3. Preparation of dienophile

(*R*)-4,4-Dimethyl-3-(vinylloxy)dihydrofuran-2(3H)-one **2-3b**⁵



R-(-)-pantolactone (previously recrystallized from xylene; 1mL/1g) (10.00 g, 76.83 mmol) was added to a solution of ethyl vinyl ether (147 mL, 20 eq.) and trifluoroacetic acid (0.456 mL, 6.1 mmol), and the mixture was stirred at room temperature under nitrogen for four days. After neutralization of the acid with an excess of Na₂CO₃ and filtration, the solution was concentrated *in vacuo*. The intermediate acetal was obtained in 100% yield and engaged in the next step without further purification. To a solution of this acetal (5 g, 24.7 mmol) in CH₂Cl₂ (25 mL) was added Et₃N (3 g, 29.64 mmol) and TMSOTf (6.04 g, 27.17 mmol, 1.1 eq.) was added dropwise. After 18 hours under stirring, the mixture was neutralized with 7.5 mL of NaOH 1M solution and diluted with 60 mL of petroleum ether. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted twice with 60 mL of petroleum ether. Organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. Flash chromatography on silica (EtOAc/Cyclo 20:80) afforded **2-3b** as a colorless oil (2.761 g, 71% yield). Enantiomeric excess was established by chiral CPG (RESTEK,

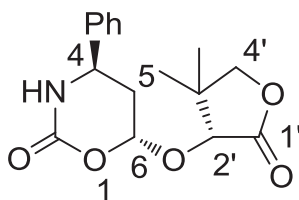
⁵ G. Dujardin, S. Rossignol, E. Brown, *Synthesis* **1998**, 763.

RT-Gamma-DEXsa. 30mx0.25mmx0.25 μ m, 120°C 1 min then 2°C/min to 180°C, D=3mL/min, T_R=21.066 min).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 6.46 (1H, dd, J = 6.5, 13.9 Hz, 1'-H), 4.54 (1H, dd, J = 2.3, 13.9 Hz, 2'-H_{trans}), 4.20 (1H, dd, J = 2.3, 6.5 Hz, 2'-H_{cis}), 4.17 (1H, s, CH), 4.03 (1H, d, J = 8.9 Hz, CH₂), 3.95 (1H, d, J = 8.9 Hz, CH₂), 1.25 (3H, s, Me), 1.15 (3H, s, Me).

1.1.4. Preparation of 6-ATO

(4*R*,6*R*)-6-(((*R*)-4,4-Dimethyl-2-oxotetrahydrofuran-3-yl)oxy)-4-phenyl-1,3-oxazinan-2-one **2-4a**



To a solution of (*R*)-(-)-O-vinyl pantolactone **2-3b** (4.33 g, 27.73 mmol) and N-Boc,O-Me-acetal **2-2a** (7.23 g, 30.50 mmol, 1.1 equiv) in anhydrous dichloromethane (275 mL) cooled at -40°C and under nitrogen was rapidly added dropwise SnCl₄ (30.5 mL, 1.1 equiv, 1 M in dichloromethane). After stirring during 1h at the same temperature, the mixture was quenched with a saturated aqueous NaHCO₃ solution (76 mL). After return to room temperature and extraction with dichloromethane (2 x 150 mL), the resulting organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo at room temperature. The crude tetrahydrooxazinone **2-4a** (exo- β /endo- β /exo- α : 93/6/1) was used for transacetalisation without further purification. Analytical sample of pure tetrahydrooxazinone **2-4a** exo- β was obtained after chromatography (silica gel 10/1, cyclohexane/ethyl acetate gradient from 80:20 to 0:100). The resulting oil was treated in a mixture 1/3 of diethylether/petroleum ether. The resulting suspension of white solid was filtrated to give the expected product without further purification (66%). R_f=0.05 (eluant: cyclohexane/ ethyl acetate 1/1, UV detection). $[\alpha]_D^{20} = -30.4$ (c 0.92, CH₂Cl₂).

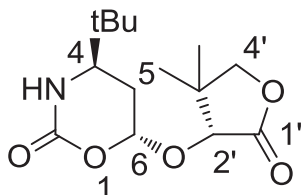
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.3-7.4 (5H, m, Ph), 5.49 (1H, t, J = 2.3 Hz, H-6), 5.43 (1H, br s, NH), 4.95 (1H, dd, J = 4.3, 11.6 Hz, H-4), 4.50 (1H, s, H-2'), 4.01 and 3.95 (2H, 2d, J = 9.0 Hz, H-4'a and H-4'b), 2.28 (1H, ddd, J = 2.3, 4.4, 14.2 Hz, H-5a), 2.06 (1H, ddd, J = 2.3, 11.7, 14.2 Hz, H-5b), 1.28 (3H, s, Me), 1.14 (3H, s, Me).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 173.4, 151.4, 140.0, 129.2, 128.7, 126.4, 97.4, 79.3, 75.5, 51.2, 40.5, 34.9, 23.4, 19.6.

IR (neat, cm^{-1}): 3216, 3190, 1790, 1718, 1423, 1300, 1159, 1132, 1076, 1055, 1012, 949, 764, 706, 656.

HRMS (LSIMS) $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_5$): calc: 306.1342, found: 306.1343.

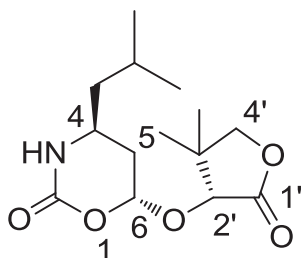
(4*R*,6*R*)-4-(*tert*-Butyl)-6-(((*R*)-4,4-dimethyl-2-oxotetrahydrofuran-3-yl)oxy)-1,3-oxazinan-2-one **2-4b**⁴



To a solution of (*R*)-(-)-*O*-vinyl pantolactone **2-3b** (322 mg, 2.06 mmol) and *N*-Boc,*O*-Me-acetal **2-2b** (493 mg, 2.27 mmol, 1.1 equiv) in anhydrous dichloromethane (20 mL) cooled at -78°C and under nitrogen was rapidly added dropwise SnCl_4 (2.27 mL, 1.1 equiv, 1 M in dichloromethane). After stirring 1h at the same temperature, the mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO_3 solution (6 mL). After return to room temperature and extraction with dichloromethane (2 x 15 mL), the resulting organic layer was dried over MgSO_4 and concentrated in vacuo at room temperature to give 720 mg of crude product. **2-4b** *exo*- β was obtained after chromatography (silica gel 10/1, cyclohexane/ethyl acetate gradient from 80:20 to 0:100). The resulting oil was treated in a 1/3 mixture of diethylether/petroleum ether to give a white solid, (283 mg, 48%). $R_f=0.05$ (eluant: cyclohexane/ ethyl acetate 1/1, UV detection).

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) 5.45 (1H, t, $J = 2.4$ Hz, H-6), 5.34 (1H, s, NH), 4.42 (1H, s, H-2'), 3.97 (1H, d, $J = 8.9$ Hz, H-4'a), 3.92 (1H, d, $J = 8.9$ Hz, H-4'b), 3.56 (1H, dd, $J = 12.3, 4.2$ Hz, H-4), 2.03 (1H, ddd, $J = 13.6, 4.2, 2.4$ Hz, H-5a), 1.76 (1H, ddd, $J = 13.6, 12.3, 2.4$ Hz, H-5b), 1.26 (3H, s, Me), 1.11 (3H, s, Me), 0.95 (9H, s, tBu).

(4*S*,6*R*)-6-(((*R*)-4,4-Dimethyl-2-oxotetrahydrofuran-3-yl)oxy)-4-isobutyl-1,3-oxazinan-2-one **2-4c**



To a solution of (R)-(-)-O-vinyl pantolactone **2-3b** (327 mg, 2.0 mmol) and N-Boc,O-Me-acetal **2-2c** (500 mg, 2.27 mmol, 1.1 equiv) in anhydrous dichloromethane (20 mL) cooled at -78°C and under nitrogen was rapidly added dropwise SnCl₄ (2.27 mL, 1.1 equiv, 1 M in dichloromethane). After stirring 1h at the same temperature, the mixture was quenched with a saturated aqueous NaHCO₃ solution (6 mL). After warming to room temperature and extraction with dichloromethane (2 x 15 mL), the resulting organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo at room temperature to give 720 mg of crude product (84/12/4/0 for *exo-β/endo-β/endo-α*). **2-4c** *exo-β* was obtained after chromatography (silica gel 10/1, cyclohexane/ethyl acetate gradient from 80:20 to 0:100). The resulting oil was treated in a mixture 1/3 of diethylether/petroleum ether to give a white solid, 234 mg (40%). R_f=0.1 (eluant: cyclohexane/ ethyl acetate 1/1, UV detection). [α]_D²⁰ = -61.8 (c 1.0, CHCl₃).

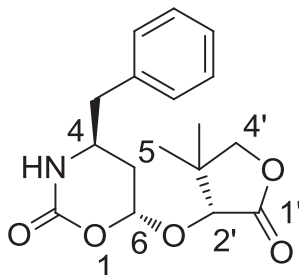
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 5.43 (2H, s, NH, H-6), 4.41 (1H, s, H-2') ; 4.02-3.84 (3H, m+s, H-4'a,b, H-4), 2.14-2.07 (1H, m, H-5a), 1.72-1.65 (2H, m, CH₂ of iBu), 1.46-1.31 (2H, m, H-5b, CH of iBu), 1.25 (3H, s, Me_{PL}), 1.10 (3H, s, Me_{PL}), 0.95 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, Me), 0.94 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, Me)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 173.4, 151.8, 97.8, 79.4, 75.5, 44.8, 44.4, 40.5, 32.2, 24.2, 23.4, 22.7, 22.6, 19.5

IR (neat, cm⁻¹): 2959 (C-H), 1785 (CO, lactone), 1715 (CO, carbamate), 1421, 1296, 1132, 1077, 1037, 994, 763, 601

HRMS (CI) [M+H]⁺ (C₁₄H₂₄NO₅): calcd: 286.1654, found: 286.1647.

(4*S*,6*R*)-4-Benzyl-6-(((*R*)-4,4-dimethyl-2-oxotetrahydrofuran-3-yl)oxy)-1,3-oxazinan-2-one **2-4d**⁴



To a solution of (R)-(-)-O-vinyl pantolactone **2-3b** (395 mg, 2.53 mmol) and N-Boc,O-Me-acetal **2-2d** (700 mg, 2.78 mmol, 1.1 equiv) in anhydrous dichloromethane (25 mL) cooled at -78°C and under nitrogen was rapidly added dropwise SnCl₄ (2.78 mL, 1.1 equiv, 1 M in dichloromethane). After stirring 1h at the same temperature, the mixture was quenched with a

saturated aqueous NaHCO₃ solution (9 mL). After warming to room temperature and extraction with dichloromethane (2 x 20 mL), the resulting organic layer was dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo at room temperature to give 1028 mg of crude product. **2-4d** exo- β was obtained after chromatography (silica gel 10/1, cyclohexane/ethyl acetate gradient from 80:20 to 0:100), yellow solid, 156 mg (19%).

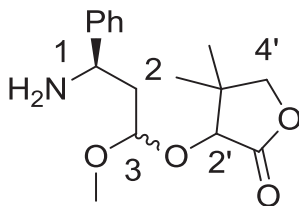
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.35 (2H, t, J = 7.4 Hz, Ph), 7.28 (1H, m, Ph), 7.20 (2H, d, J = 6.9 Hz, Ph), 5.44 (1H, t, J = 2.5 Hz, H-6), 5.32 (1H, m, NH), 4.42 (1H, s, H-2'), 4.06 (1H, m, H-4), 3.96 (1H, d, J = 8.9 Hz, H-4'a), 3.91 (1H, d, J = 8.9 Hz, H-4'b), 2.90 (1H, dd, J = 13.5, 5.2 Hz, CH₂ of Bn), 2.68 (1H, dd, J = 13.5, 8.6 Hz, CH₂ of Bn), 2.15 (1H, dt, J = 14.3, 2.5 Hz, H-5a), 1.79 (1H, ddd, J = 14.3, 11.8, 2.5 Hz, H-5b), 1.24 (3H, s, Me), 1.08 (3H, s, Me).

¹³C NMR + DEPT 135 (100 MHz, CDCl₃) 173.5 (C), 150.9 (C), 134.8 (C), 128.3 (CH), 127.9 (CH), 126.2 (CH), 96.8 (CH), 78.5 (CH), 74.5 (CH₂), 46.3 (CH), 40.9 (CH₂), 39.4 (C), 30.5 (CH₂), 22.2 (CH₃), 18.4 (CH₃).

1.2. Preparation of β -amino acetals

1.2.1. Mixed type of β -amino acetals

3-((3*R*)-3-Amino-1-methoxy-3-phenylpropoxy)-4,4-dimethyldihydrofuran-2(3H)-one **2-5a**



To the solution of 6-ATO Ph **2-4a** (305 mg, 1 mmol) in 5 mL of methanol was added p-TsOH (285 mg, 1.5 mmol). The mixture was stirred overnight until the disappearance of starting material according to TLC. Then 5 mL of saturated NaHCO₃ solution was added to quench the reaction. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was extracted with ethyl acetate (3 x 10 mL). The combined organic extracts were dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford an oil (255 mg, 87%), as a 65:25:10 mixture (¹H NMR) of the two diastereoisomeric mixed acetal **2-5a** and the symmetric dimethyl acetal **2-5b**. This mixture was submitted in the next step without further purification.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): major mixed acetal **2-5a** 7.4-7.2 (5H, m, Ph), 4.53 (1H, dd, J = 4.4, 5.5 Hz, H-3), 4.23 (1H, dd, J = 5.7, 8.0 Hz, H-1), 4.0 (1H, s, H-2'), 3.76 (3H, s, OMe), 3.61 (1H, d, J = 11.4 Hz, H-4'a), 3.43 (1H, d, J = 11.4 Hz, H-4'b), 2.10 (2H, m, H-2), 1.81 (2H, br s, NH₂), 1.11 (3H, s, Me), 0.91 (3H, s, Me). Characteristic signals of minor mixed acetal δ 5.06 (dd, J = 4.5, 7.2 Hz, H-3), 4.17 (dd, J = 4.8, 8.9 Hz, H-1), 3.34 (3H, s, OMe), 3.99 (1H, d, J = 8.9 Hz, H-4'a), 3.92 (1H, d, J = 8.9 Hz, H-4'b), 2.0 (2H, m, H-2), 1.20 (3H, s, Me), 1.11 (3H, s, Me). Characteristic signals of dimethyl acetal **2-5b** 4.38 (t, J = 5.7 Hz, H-3), 4.06 (m), 3.33 and 3.30 (3H+3H, 2s, OMe), 1.95 (m).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) major mixed acetal δ 169.3, 145.6, 128.5, 127.1, 126.4, 100.7, 83.5, 77.8, 51.9, 51.8, 43.5, 32.9, 21.7, 19.6. Characteristic signals of minor mixed acetal 127.1, 126.3, 101.2, 78.1, 76.3, 51.8, 52.2, 42.3, 23.0, 19.5. Characteristic signals of dimethyl acetal δ 102.9, 53.1, 52.6, 52.7, 42.1.

IR (neat, cm⁻¹): 2963, 2869, 1749, 1635, 1456, 1395, 1182, 1121, 1032, 1009, 699.

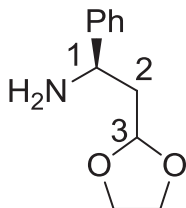
HRMS (CI) [M+H]⁺ (C₁₆H₂₄NO₄): calc.:196.1338, found: 196.1327.

1.2.2. Symmetric type of β-amino acetals

1.2.3. General procedure for synthesis of symmetric acetals

To the mixture of **6-ATO** (1 equiv) in dry dichloromethane (20 mL/ mmol of **6-ATO**) was added 1.5 equiv of *para*-toluenesulfonic acid and 3 equiv. of diol. The mixture was heated to 35°C and stirred during 48 h. After completion of the reaction (disappearance of starting material monitored by TLC), saturated aqueous NaHCO₃ (1.7 mL/ mmol of **6-ATO**) was added. The aqueous layer was extracted with dichloromethane three times. The organic layers were combined, dried over MgSO₄, and concentrated under vacuum affording crude symmetric acetal in mixture with pantolactone. This crude product could be used without further purification in a peptide coupling reaction. Pure product was obtained by precipitation with oxalic acid (1.1 equiv dissolved in minimum of ethyl acetate) in ether (50 mL/g of crude product). White solid was filtered, dissolved in a 3:1 mixture of ether and a 1 M solution of NaOH (1 mL/mmol) and stirred during 1 h. The aqueous layer was extracted with ether twice. The organic layers were combined, dried over MgSO₄, and concentrated under vacuum affording pure symmetric aminoacetal.

(*R*)-2-(1,3-Dioxolan-2-yl)-1-phenylethanamine **2-12a**



Following the general procedure 1.2.2.1, **2-12a** was synthesized from **2-4a** (1.00 g, 3.28 mmol) leading to 1.003 g of crude product (80% crude yield). After purification, **2-12a** was obtained as a colorless oil (260 mg, 41%, ee 99%). Rf = 0.2 (cyclohexane/AcOEt/Et₃N 1:1:0.02, KMnO₄ detection). $[\alpha]_D^{20} = +20.7$ (c 1.0, CHCl₃). GC (Restek β-Dex-sm 30 m x 0.25 mm x 0.25 μm, Helium, 100°C 1 min, 2°C/min to 160°C, 15 min, 3 mL/min) retention time 11.46 min (minor enantiomer:retention time 11.80 min).

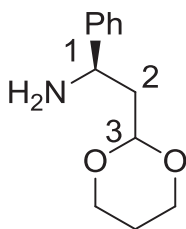
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.34 (4H, m, Ph), 7.24 (1H, m), 4.88 (1H, t, J = 4.9 Hz, H-3), 4.18 (1H, dd, J = 5.6, 7.9 Hz, H-1), 4.01-3.94 (2H, m, CH₂), 3.90-3.80 (2H, m, CH₂), 2.04 (1H, ddd, J = 5.6, 4.8, 14.3 Hz, H-2a), 2.00 (1H, ddd, J = 4.8, 7.9, 14.3 Hz, H-2b), 1.78 (2H, br s, NH₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 145.5 (C⁴ Ph), 128.4 (2CH Ph), 127.0 (CH Ph), 126.1 (2CH Ph), 103.0 (CH-1), 64.7 (CH₂), 64.5 (CH₂), 52.3 (CH-3), 42.7 (CH₂-2).

IR (neat, cm⁻¹): 2878, 1649, 1516, 1410, 1133, 1028, 942, 760, 699

HRMS [M+H]⁺ (C₁₁H₁₆NO₂) calc: 194.1181, found: 194.1185.

(*R*)-2-(1,3-Dioxan-2-yl)-1-phenylethanamine **2-12b**



Following the general procedure 1.2.2.1, **2-12b** was synthesized from **2-4a** (200 mg, 0.66 mmol) and 1,3-propanediol (60 mg, 1.2 equiv) leading to 184 mg of crude product (83% crude yield). After purification, **2-12b** was obtained as a colorless oil (60 mg, 44%). Rf=0.3 (cyclohexane/AcOEt/Et₃N 1:1:0.02, UV detection). $[\alpha]_D^{20} = +7.1$ (c 1.0, CHCl₃).

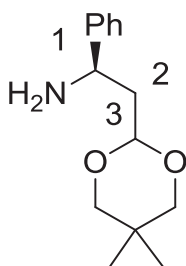
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.32 (4H, m, Ph), 7.24 (1H, m, Ph), 4.55 (1H, t, J = 5.1 Hz, H-3), 4.17 (1H, dd, J = 5.6, 8.1 Hz, H-1), 4.10 (2H, m, OCH₂^{eq}), 3.72 (2H, m, OCH₂^{ax}), 2.09 (1H, m, CH₂^{ax}), 1.96 (2H, m, H-2), 1.82 (2H, s, NH₂), 1.34 (1H, m, CH₂^{eq}).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): 146.1 (C^4 Ph), 128.7 (2CH Ph), 126.9 (CH Ph), 126.2 (2CH Ph), 100.8 (CH-3), 66.8 (OCH_2), 66.7 (OCH_2), 51.9 (CH-1), 44.4 (CH_2 -2), 25.8 (CH_2).

IR (neat, cm^{-1}): 2962, 2854, 1549, 1458, 1344, 1306, 1127, 1007, 766.

HRMS (CI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_2$) calc.: 208.1338, found: 208.1340.

(*R*)-2-(5,5-Dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-1-phenylethanamine **2-12c**



Following the general procedure 1.2.2.1, **2-12c** was synthesized from **2-4a** (420 mg, 1.38 mmol) and 2,2-dimethyl-1,3-propanediol (172 mg, 1.2 equiv) leading to 380 mg of crude product (76% crude yield). After purification, **2-12c** was obtained as a colorless oil (60 mg, 19%). $R_f = 0.15$ (cyclohexane/AcOEt/ Et_3N 1:1:0.02, vaniline detection).

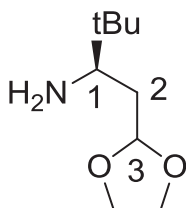
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.34 (4H, m, Ph), 7.25 (1H, m, Ph), 4.43 (1H, t, $J = 5.1$ Hz, H-3), 4.19 (1H, dd, $J = 5.8, 8.1$ Hz, H-1), 3.60 (2H, ddd, $J = 2.7, 7.2, 11.2$ Hz, CH_2^{eq}), 3.38 (2H, d, $J = 10.9$ Hz, CH_2^{ax}), 1.99 (2H, m, H-2), 1.62 (2H, s, NH_2), 1.20 (3H, s, Me), 0.70 (3H, s, Me).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): 146.2 (C^4 Ph), 128.5 (2CH Ph), 127.0 (CH Ph), 126.3 (2CH Ph), 100.8 (CH-3), 77.19 (CH_2), 77.23 (CH_2), 52.0 (CH-1), 44.1 (CH_2 -2), 30.2 (C^4), 23.1 (CH_3), 21.9 (CH_3).

IR (neat, cm^{-1}): 2953, 2869, 1783, 1646, 1520, 1470, 1394, 1362, 1132, 1038, 1011, 762, 699.

HRMS (CI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}_2$) calc.: 236.1651, found: 236.1653.

(*R*)-1-(1,3-Dioxolan-2-yl)-3,3-dimethylbutan-2-amine **2-13**



Following the general procedure 1.2.2.1, **2-13** was synthesized from **2-4b** (500 mg, 1.75 mmol) leading to 378 mg of crude product (72% crude yield). After purification, **2-13** was obtained as colorless oil (118 mg, 39%, ee 99%). $[\alpha]_D^{20} = +18.5$ (c 1.0, CHCl₃). GC (Restek β-Dex sm 30 m x 0.25 mm x 0.25 μm, Helium, 100°C 1 min, 2°C/min 150°C 10 min, 5°C/min 200°C 10 min, 3 mL/min) retention time 10.16 min (minor enantiomer: retention time 20.67 min).

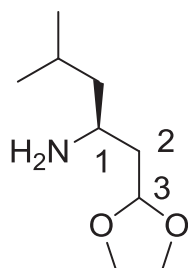
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 5.01 (1H, t, J = 4.9 Hz, H-3), 4.00 (2H, m, CH₂^{ax}), 3.84 (2H, m, CH₂^{eq}), 2.65 (1H, dd, J = 1.8, 10.7 Hz, H-1), 1.89 (1H, ddd, J = 1.8, 4.9, 13.7 Hz, H-2a), 1.53 (2H, s, NH₂), 1.45 (1H, ddd, J = 4.9, 10.7, 13.7 Hz, H-2b), 0.88 (9H, s, tBu).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 104.6 (CH-3), 64.9 (CH₂), 64.5 (CH₂), 56.8 (CH-1), 36.3 (CH₂-2), 34.2 (C⁴), 25.9 (3CH₃ tBu).

IR (neat, cm⁻¹): 2954, 2872, 1573, 1538, 1456, 1428, 1362, 1292, 1275, 1122, 1052, 1030, 979, 943, 812, 705, 540.

HRMS (CI) [M+H]⁺ (C₉H₂₀NO₂) calc.: 174.1494, found: 174.1499.

(S)-1-(1,3-Dioxolan-2-yl)-4-methylpentan-2-amine **2-14**



Following the general protocol 1.2.2.1, **2-14** was synthesized from **2-4c** (390 mg, 1.37 mmol) leading to 319 mg of crude product (81% crude yield). After purification, **2-14** was obtained as colorless oil (104 mg, 44%, ee 99%). $[\alpha]_D^{20} = +22.1$ (c 1.0, CHCl₃). GC (Restek β-Dex sm 30 m x 0.25 mm x 0.25 μm, Helium, 100°C 1 min, 2°C/min 150°C 10 min, 5°C/min 200°C 10 min, 3 mL/min) retention time 12.17 min (minor enantiomer: retention time 20.60 min).

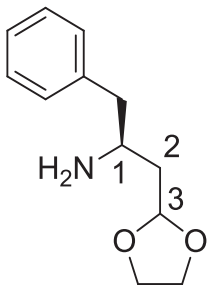
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 4.98 (1H, t, J = 4.9 Hz, H-3), 3.98 (2H, m, OCH₂), 3.84 (2H, m, OCH₂), 3.05 (1H, m, H-1), 1.79 (1H, m, H-2a), 1.71 (1H, m, CH₃CHCH₃), 1.63 (2H, br s, NH₂), 1.57 (1H, m, H-2b), 1.24 (2H, m, CH₂), 0.91 (3H, d, J = 6.6 Hz, Me), 0.90 (3H, d, J = 6.6 Hz, Me).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 103.6 (CH-3), 64.8 (OCH₂), 64.6 (OCH₂), 48.0 (CH₂), 45.6 (CH-3), 41.9 (CH₂-2), 24.6 (CH), 23.3 (CH₃), 22.0 (CH₃).

IR (neat, cm^{-1}): 2953, 2869, 1574, 1467, 1410, 1366, 1127, 1029, 942, 808, 721.

HRMS (CI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_9\text{H}_{20}\text{NO}_2$) calc.: 174.1494, found: 174.1496.

(*S*)-1-(1,3-Dioxolan-2-yl)-3-phenylpropan-2-amine **2-15**



Following the general protocol 1.2.2.1, **2-15** was synthesized from **2-4d** (55 mg, 0.17 mmol) leading to 85 mg of crude product. After purification, **2-15** was obtained as a colorless oil (11.6 mg, 33%, ee 99%). $[\alpha]_D^{20} = +8.0$ (c 1.0, CHCl_3). HPLC (Phenomenex Lux Cellulose-1250 x 4.60 mm 5 μm , 1 mL/min, trimethylpentane/*i*PrOH/ Et_2NH 1000/10/1, UV 247 nm) retention time 14.15 min (minor enantiomer: retention time 19.03 min).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.35-7.26 (2H, m, Ph), 7.26-7.20 (3H, m, Ph), 5.01 (1H, t, $J = 4.9$ Hz, H-3), 4.00-3.95 (2H, m, OCH_2), 3.90-3.82 (2H, m, OCH_2), 3.30 (1H, dddd, $J = 3.7, 5.1, 8.4, 8.9$ Hz, H-1), 2.81 (1H, dd, $J = 5.1, 13.3$ Hz, $\text{CH}_2\text{Ph-a}$), 2.59 (1H, dd, $J = 8.4, 13.3$ Hz, $\text{CH}_2\text{Ph-b}$), 1.89 (1H, ddd, $J = 3.7, 4.9, 14.1$ Hz, H-2a), 1.71 (1H, ddd, $J = 4.9, 8.9, 14.1$ Hz, H-2b), 1.58 (2H, s, NH_2).

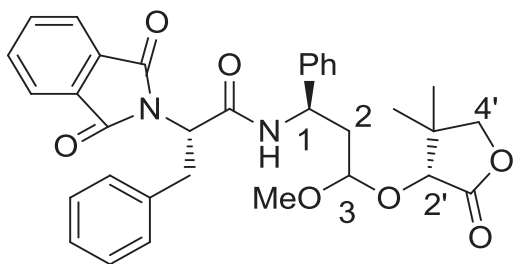
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): 139.0 (C^4 Ph), 129.3 (2CH Ph), 128.4 (2CH Ph), 126.3 (CH Ph), 103.5 (CH-3), 64.8 (OCH_2), 64.6 (OCH_2), 49.2 (CH-1), 45.0 (CH_2Ph), 40.9 (CH_2 -2).

IR (neat, cm^{-1}): 2924, 1724, 1600, 1453, 1410, 1271, 1133, 1029, 943, 803, 744, 699.

HRMS (CI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_2$) calc.: 208.1338, found: 208.1337.

1.2.4. Peptide coupling

(2*S*)-*N*-(((1*R*)-3-(((*R*)-4,4-Dimethyl-2-oxotetrahydrofuran-3-yl)oxy)-3-methoxy-1-phenylpropyl)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-3-phenylpropanamide **2-6**



To the mixture of L-Phthalyl-phenylalanine (222 mg, 1.753 mmol) in 5 mL of dry dichloromethane was added EDCI·HCl (144 mg, 0.753 mmol), HOBt (67 mg, 0.502 mmol) at 0°C. The mixture was stirred at the same temperature for 15 min. Then crude mixture of **2-5a** and **2-5b** (150 mg, 0.502 mmol) in 5 mL of dry dichloromethane was slowly added to the reaction. The reaction was stirred at 0°C for 1 h then at room temperature overnight. H₂O (10 mL) was added to quench the reaction. The solution was extracted with ethyl acetate (3 x 10 mL). The combined organic extracts were dried over MgSO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography using ethyl acetate/cyclohexane (1:3) as eluent affording **2-6** as a gum (62 mg, 43%). R_f = 0.63 (eluant: PE/EA 1/1, UV detection).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) major mixed acetal: 7.73 (2H, m, Phth), 7.62 (2H, m, Phth), 7.32-7.08 (10H, m, Ar), 5.26 (1H, q, J = 6.4 Hz, H-1), 5.16 (1H, dd, J = 7, 10 Hz, H-3), 4.41 (1H, t, J = 5.2 Hz, CH_{aa}), 3.91 (1H, s, H-2'), 3.69 (3H, s, OMe), 3.64 (2H, m, CH₂Ph), 3.44 (1H, d, J = 11.4 Hz, H-4'a), 3.33 (1H, d, J = 11.4 Hz, H-4'b), 2.20 (2H, m, H-2), 2.17 (1H, m, NH), 1.01 (3H, s, Me), 0.88 (3H, s, Me).

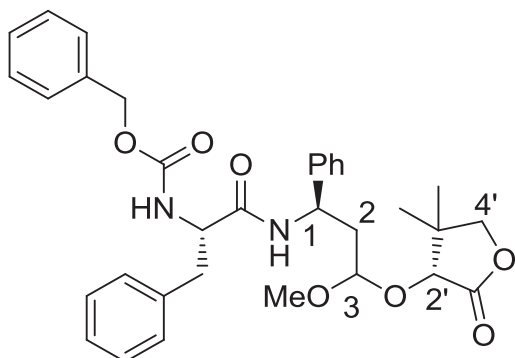
Characteristic signals of dimethyl acetal δ 7.77 (m, Ar), 7.67 (m, Ar), 7.34 (d, J = 7.4 Hz, Ar), 4.14 (t, H-3?), 3.58 (m, CH₂Ph?), 3.18, 3.06 (2s, OMe?), 2.03 (m).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) major mixed acetal: 169.2, 168.1, 167.6, 141.2, 137.1, 134.0, 131.8, 129.0, 128.6, 128.5, 127.1, 126.8, 126.0, 123.3, 100.0, 82.9, 77.5, 55.9, 51.9, 50.6, 40.0, 34.8, 32.9, 21.8, 19.4. Characteristic signals of dimethyl acetal: 167.9, 167.5, 141.1, 136.9, 134.3, 131.4, 128.8, 128.7, 127.2, 126.9, 123.5, 102.4, 53.5, 52.7, 50.8, 38.5, 34.6.

IR (neat, cm⁻¹): 3385, 3064, 2958, 2873, 1776, 1713, 1666, 1525, 1385.

HRMS (DCI, NH₃) [M+H]⁺ (C₃₃H₃₅N₂O₇): calc.: 571.2444, found: 571.2444.

[(1*S*)-1-[(1*R*,3*RS*)-3-((3*R*)-4,4-Dimethyl-2-oxo-tetrahydro-furan-3-yloxy)-3-methoxy-1-phenyl-propylcarbamoyl]-2-phenylethyl]-carbamic acid benzyl ester **2-10a**



To a solution of L-CBz-phenylalanine (299 mg, 1 mmol) in 10 mL of dry dichloromethane was added EDCI·HCl (191 mg, 1 mmol), HOBt (67 mg, 0.5 mmol), NMM (101 mg, 1 mmol) at 0°C. The mixture was stirred at the same temperature for 15 min. Then **2-5a/2-5b** (146 mg, 0.5 mmol) in 5 mL of dry dichloromethane was added slowly to the reaction. The reaction was stirred at 0°C for 1h then at room temperature overnight. H₂O (10 mL) was added to quench the reaction. The solution was extracted with ethyl acetate (3 x 10 mL). The combined organic extracts were dried over MgSO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure to remove the solvents. The residue was purified by flash chromatography using ethyl acetate/cyclohexane (1:0.5) as eluent affording a gum (100 mg, 35%) as a 52:48 mixture (¹H NMR) of the two diastereoisomeric mixed acetals **2-10a** R_f = 0.49 (eluant:PE/EA 1/0.8, UV detection).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) major mixed acetal: 7.50 (1H, d, J = 7.6 Hz, Ar), 7.4-7.15 (13H, m, Ar), 7.12 (2H, d, J = 7.1 Hz, Ar+NH), 5.64 (1H, d, J = 8.2 Hz, NH), 5.14 (1H, m, H-3), 5.05 (2H, m, OCH₂Ph), 4.51 (1H, m, CHCH₂Ph), 4.18 (1H, dd, J = 3.6, 7.5 Hz, H-1), 3.81 (1H, s, H-2'), 3.78 (3H, s, OMe), 3.44 (1H, d, J = 11.4 Hz, H-4'a), 3.22 (1H, m, H-4'b), 3.2-2.95 (2H, m, CH₂Ph), 2.09 (1H, ddd, J = 3.6, 6.2, 15.5 Hz, H-2a), 1.88 (1H, m, H-2b), 1.01 (3H, s, Me), 0.89 (3H, s, Me).
 Minor mixed acetal: 7.43 (1H, d, J = 7.0 Hz, Ar), 7.4-7.15 (13H, m, Ar), 7.03 (2H, d, J = 6.9 Hz, Ar+NH), 5.77 (1H, d, J = 8.3 Hz, NH), 5.24 (1H, ~q, J = 5.9 Hz, H-3), 5.05 (2H, m, OCH₂Ph), 4.51 (1H, m, CHCH₂Ph), 4.35 (1H, t, J = 4.4 Hz, H-1), 3.80 (1H, s, H-2'), 3.84 (3H, s, OMe), 3.49 (1H,

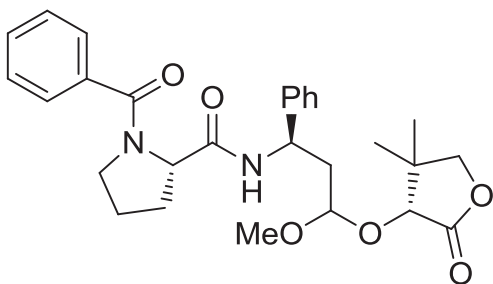
d, J = 11.5 Hz, H-4'a), 3.26 (1H, d, J = 11.5 Hz, H-4'b), 3.2-2.95 (2H, m, CH₂Ph), 2.12 (2H, m, H-2), 1.01 (3H, s, Me), 0.87 (3H, s, Me).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) major mixed acetal: 169.9, 169.2, 155.8, 140.7, 136.7, 136.4, 129.4, 128.6, 128.5, 128.1, 128.0, 127.0, 126.9, 125.9, 99.6, 82.6, 77.4, 66.8, 56.5, 52.1, 49.8, 39.3, 39.1, 32.9, 21.8, 19.3. Minor mixed acetal: 170.3, 169.5, 155.8, 141.1, 136.8, 136.6, 129.5, 128.6, 128.5, 127.9, 127.1, 126.8, 126.0, 99.4, 82.7, 77.4, 66.7, 66.6, 52.2, 49.6, 39.7, 39.0, 33.1, 21.8, 19.5.

IR (neat, cm⁻¹): 3308, 3031, 2955, 1714, 1659, 1536, 1241, 1143.

HRMS (DCI, NH₃) [M+H]⁺ (C₃₃H₃₉N₂O₇) calc.: 575.2757, found: 575.2764.

(2*S*)-1-Benzoyl-N-((1*R*)-3-(((*R*)-4,4-dimethyl-2-oxotetrahydrofuran-3-yl)oxy)-3-methoxy-1-phenylpropyl)pyrrolidine-2-carboxamide **2-10b**



To a stirred solution of L-N-benzoylproline (159 mg, 0.725 mmol) in 5 mL of dry dichloromethane was added at 0°C HOBt (69 mg, 0.51 mmol), EDCI·HCl (146 mg, 0.762 mmol), NMM (52 mg, 0.51 mmol) under N₂ atmosphere. The mixture was stirred at 0°C for 15 min and a solution of **2-5a/2-5b** (150 mg, 0.51 mmol) in 5 mL of dry dichloromethane was added. The reaction was stirred at room temperature overnight. H₂O (10 mL) was added to quench the reaction. The mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 10 mL). The combined organic extracts were dried over MgSO₄, filtered, and evaporated to afford the residue. It was purified by flash chromatography using cyclohexane/ethyl acetate (1:5) as eluent affording an oil (160 mg, 63%) as a 85:15 mixture (¹H NMR) of the two diastereoisomeric mixed acetals **2-10b** R_f = 0.37 (eluant: PE/EA 1/5, UV detection).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) major mixed acetal: 7.89 (1H, d, J = 7.9 Hz, Ar), 7.46 (2H, d, J = 7.4 Hz, Ar), 7.40 (3H, m, Ar), 7.28 (4H, m, Ar), 7.19 (1H, br s, NH), 5.21 (1H, q, J = 6.8 Hz, H-1), 4.81 (1H, dd, J = 5.4, 7.5 Hz, H-3), 4.43 (1H, t, J = 5.1 Hz, COCHN), 3.99 (1H, s, H-2'), 3.79 (3H, s,

OMe), 3.53 (1H, m, CH₂N), 3.50 (1H, d, J = 11.3 Hz, H-4'a), 3.43 (1H, m, CH₂N), 3.35 (1H, d, J = 11.3 Hz, H-4'b), 2.36 (1H, m, CH₂^{Pro}), 2.22 (2H, m, H-2a+CH₂^{Pro}), 2.10 (1H, m, H-2b), 2.03 (1H, m, CH₂^{Pro}), 1.62 (1H, m, CH₂^{Pro}), 1.06 (3H, s, Me), 0.88 (3H, s, Me).

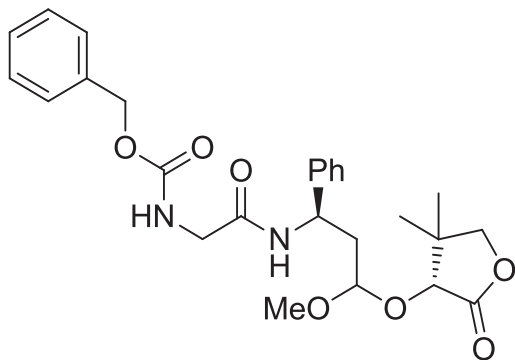
Characteristic signals of minor mixed acetal: 4.74 (1H, m, H-3), 4.36 (1H, m, CH^{Pro}), 3.92 (1H, s, H-2'), 3.76 (3H, s, OMe), 1.12 (3H, s, Me), 0.84 (3H, s, Me).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) major mixed acetal: 170.6, 170.4, 169.1, 141.7, 136.3, 130.0, 128.4, 128.2, 127.0, 126.8, 126.0, 99.8, 83.1, 77.5, 59.8, 51.8, 50.2, 50.0, 40.4, 32.8, 27.7, 23.4, 21.7, 19.5.

IR (neat, cm⁻¹): 3304, 3062, 2956, 1754, 1681, 1627, 1415, 1144.

HRMS (DCI, NH₃) [M+H]⁺ (C₂₈H₃₅N₂O₆) calc.: 495.2495, found: 495.2477.

Benzyl(2-(((1*R*)-3-(((*R*)-4,4-dimethyl-2-oxotetrahydrofuran-3-yl)oxy)-3-methoxy-1-phenylpropyl)amino)-2-oxoethyl)carbamate **2-10c**



To a stirred solution of CBz-glycine (160 mg, 0.765 mmol) in 5 mL of dry dichloromethane was added at 0°C HOBt (69 mg, 0.51 mmol), EDCI·HCl (146 mg, 0.762 mmol), NMM (76 mg, 0.75 mmol) under N₂ atmosphere. The mixture was stirred at 0°C for 15 min and a solution of **2-5a/2-5b** (150 mg, 0.51 mmol) in 5 mL of dry dichloromethane was added. The reaction was stirred for 1 h at 0°C and then overnight at room temperature. H₂O (10 mL) was added to quench the reaction. The mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 10 mL). The combined organic extracts were dried over MgSO₄, filtered, and evaporated to afford the residue. It was purified by flash chromatography using cyclohexane/ethyl acetate (1:5) as eluent affording **2-10c** as a unique diastereomer (252 mg, quantitative). R_f = 0.43 (eluant: PE/EA 1.2/1, UV detection).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.59 (1H, d, J = 7.0 Hz, Ar), 7.4-7.25 (7H, m, Ar), 7.21 (3H, m, Ar+NH), 5.90 (1H, ~t, NH), 5.29 (1H, q, J = 6.2 Hz, H-1), 5.16 (1H, d, J = 12.3 Hz, CH₂Ph), 5.08 (1H, d, J = 12.3 Hz, CH₂Ph), 4.42 (1H, t, J = 4.3 Hz, H-3), 4.02 (1H, dd, J = 5.8, 16.8 Hz, CH₂^{Gly}),

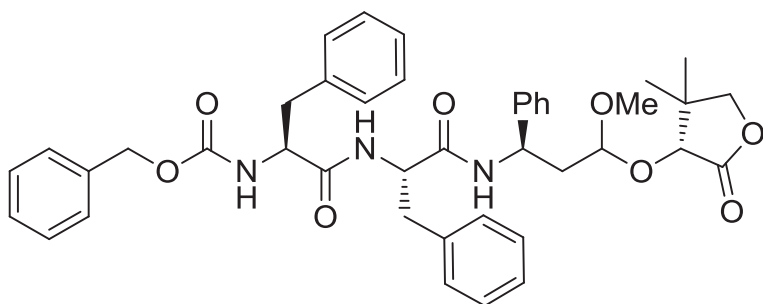
3.86 (1H, s, H-2'), 3.85 (1H, dd, J = 4.9, 16.8 Hz, CH₂^{Gly}), 3.78 (3H, s, OMe), 3.53 (1H, d, J = 11.4 Hz, H-4'a), 3.32 (1H, d, J = 11.4 Hz, H-4'b), 2.17 (2H, m, H-2), 1.03 (3H, s, Me), 0.89 (3H, s, Me).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 169.6, 168.3, 156.6, 141.3, 136.6, 128.6, 128.5, 128.1, 128.0, 127.2, 126.0, 99.5, 82.8, 77.4, 66.8, 52.1, 49.5, 44.5, 39.8, 32.9, 21.8, 19.4.

IR (neat, cm⁻¹): 3389, 3064, 2957, 1727, 1677, 1531, 1233, 1143.

HRMS (DCI, NH₃) [M+H]⁺ (C₂₆H₃₃N₂O₇) calc.: 485.2288, found: 485.2270.

Benzyl((2*S*)-1-(((2*S*)-1-(((1*R*)-3-(((*R*)-4,4-dimethyl-2-oxotetrahydrofuran-3-yl)oxy)-3-ethoxy-1-phenylpropyl)amino)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)amino)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)-carbamate
2-8



To a solution of **2-6** (210 mg, 0.369 mmol) in 10 mL of methanol was added a solution of hydrazine monohydrate (36.9 mg, 0.737 mmol) in 2 mL of methanol. The mixture was refluxed for 2.5 h until the disappearance of starting material according to TLC. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was submitted to the next step without further purification. To the mixture of L-Cbz-phenylalanine (156.6 mg, 0.523 mmol) in 5 mL of dry dichloromethane was added EDCI·HCl (105.7 mg, 0.551 mmol), HOBT (49 mg, 0.363 mmol), NMM (55 mg, 0.544 mmol) at 0°C. The mixture was stirred at the same temperature for 15 min. Then the compound obtained from the previous step in 5 mL of dry dichloromethane was added slowly to the reaction. The reaction was stirred at 0°C for 1 h then at room temperature overnight. H₂O (10 mL) was added to quench the reaction. The solution was extracted with ethyl acetate (3 x 10 mL). The combined organic extracts were dried over MgSO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography using ethyl acetate/cyclohexane (1:1) as eluent affording a gum (115 mg, 43%), which was a 89:11 mixture (¹H NMR) of the two diastereoisomeric mixed acetals **2-8**. R_f = 0.53 (eluant: PE/EA 1/1, UV detection).

¹H NMR (400 MHz, acetone-d₆) major mixed acetal : 7.80 (1H, d, J = 7.9 Hz, NH), 7.60 (1H, d, J = 7.6 Hz, NH), 7.4-7.1 (20H, m, Ar), 6.58 (1H, d, J = 7.5 Hz, NH), 5.17 (1H, q, J = 6.9 Hz, H-1), 5.03, 4.92 (2H, 2d, J_{AB} = 12.5 Hz, OCH₂Ph), 4.72 (1H, q, J = 7.0 Hz, CHCH₂Ph), 4.48 (1H, m, CHCH₂Ph), 4.44 (1H, t, J = 4.9 Hz, H-3), 4.06 (1H, s, H-2'), 3.78 (3H, s, OMe), 3.55 (1H, d, J = 11.2 Hz, H-4'a), 3.41 (1H, d, J = 11.2 Hz, H-4'b), 3.13 (1H, dd, J = 6.9, 13.7 Hz, CH₂Ph), 3.04 (1H, dd, J = 7.4, 13.7 Hz, CH₂Ph), 3.08 (1H, m, CH₂Ph), 2.88 (1H, m, CH₂Ph), 2.13 (1H, m, H-2), 2.04 (1H, m, H-2), 1.05 (3H, s, Me), 0.91 (3H, s, Me). Characteristic signals of minor mixed acetal: 7.87 (d, J = 7.9 Hz, NH), 6.70 (d, J = 7.1 Hz, NH), 5.28 (1H, m, H-1), 4.59 (1H, m, CHCH₂Ph), 4.12 (1H, s, H-2'), 3.58 (1H, d, J = 11.2 Hz, H-4'a), 3.47 (1H, d, J = 11.2 Hz, H-4'b), 3.08 (2H, m, CH₂Ph), 2.99 (1H, dd, J = 5.3, 13.9 Hz, CH₂Ph).

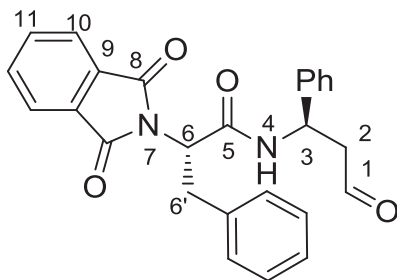
¹³C NMR (100 MHz, acetone-d₆) major mixed acetal: 171.9, 170.3, 169.9, 157.1, 143.4, 138.5, 138.4, 138.0, 130.4, 130.2, 129.3, 129.2, 129.2, 129.1, 128.6, 128.5, 127.8, 127.4, 127.3, 127.3, 100.3, 83.6, 78.0, 66.9, 57.4, 55.6, 52.0, 50.3, 41.4, 38.8, 38.6, 33.5, 21.9, 19.9. Characteristic signals of minor mixed acetal: 172.2, 83.8, 66.9, 57.9, 55.4, 50.0, 41.6, 33.4, 20.1.

IR (neat, cm⁻¹): 3295, 3063, 3030, 2955, 1705, 1645, 1533, 1231, 699.

HRMS (FD) [M]⁺(C₄₂H₄₇N₃O₈) calc.: 721.3363, found: 721.3394.

1.2.5. β³-Dipeptide aldehydes

(*S*)-2-(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)-*N*-((*R*)-3-oxo-1-phenylpropyl)-3-phenylpropanamide **2-7**



To the mixture of crude **2-6** (170 mg, 0.250 mmol) in 5 mL of acetonitrile was added 5 mL of 5 N HCl, the reaction was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture is then treated with a solution of NaOH 2 N (12 mL/mmol of **2-4a**) and with a saturated solution of NaHCO₃. Then the mixture was extracted with ethyl acetate (15 mL x 3). The combined organic extracts were washed with H₂O to remove the pantolactone, dried over MgSO₄, and filtered. The solvent was removed under reduced pressure. Flash chromatography on silica gel

(cyclohexane/acetone 80:20, then cyclohexane/acetone 50:50) afforded 26 mg of **2-7** as a white solid (24% for three steps)⁶.

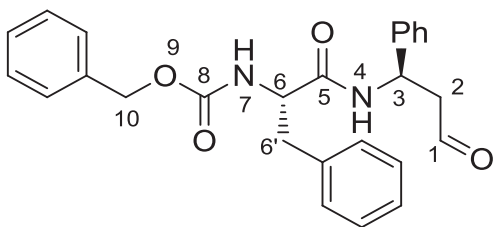
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.61 (1H, dd, J = 1.2, 2.1 Hz, H-1), 7.69 (2H, m, H-10), 7.60 (2H, m, H-9), 7.30-7.00 (10H, m, 2Ph), 6.90 (1H, d, J = 8.2 Hz, H-4), 5.43 (1H, q, J = 6.9 Hz, H-3), 5.03 (1H, dd, J = 6.0, 10.6 Hz, H-6), 3.50 (1H, dd, J = 6.0, 14.1 Hz, H-6'), 3.40 (1H, dd, J = 10.6, 14.1 Hz, H-6'), 2.96 (1H, ddd, J = 2.1, 6.5, 17.0 Hz, H-2a), 2.86 (1H, ddd, J = 1.2, 6.1, 17.0 Hz, H-2).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 200.1 (CH¹), 168.0 (C⁸), 167.9 (C⁹), 139.9 (C^{3'Ph}), 136.4 (C^{6''Ph}), 134.3 (CH^{Ph}), 131.4 (CH^{Ph}), 128.9 (CH^{Ph}), 128.7 (CH^{Ph}), 127.9 (CH^{Ph}), 127.1 (CH^{Ph}), 126.4 (CH^{Ph}), 123.5 (CH^{Ph}), 56.0 (CH⁶), 49.1 (CH³), 48.8 (CH₂²), 35.0(CH₂⁶).

IR (neat, cm⁻¹) : 3299, 1775, 1710, 1379, 718, 698

HRMS (ESI) [M+Na]⁺ for C₂₆H₂₂N₂O₄Na calc. 449.14773, found 449.1469.

Benzyl ((S)-1-oxo-1-(((R)-3-oxo-1-phenylpropyl)amino)-3-phenylpropan-2-yl)carbamate **2-11a**



To the mixture of **2-10a** (100 mg, 0.174 mmol) in 3 mL of acetonitrile was added 3 mL of 5 N HCl, the reaction was stirred at room temperature overnight. Then the mixture was extracted with ethyl acetate (10 mL x 3). The combined organic extracts were washed with H₂O to remove the pantolactone, dried over MgSO₄, and filtered. The solvent was removed under reduced pressure to afford 68 mg of **2-11a** as an oil. The compound was purified by flash chromatography affording **2-11a** (61 mg, 81%). R_f = 0.67 (EP/acetone 1:1, UV detection). [α]_D²⁰ = +64 (c 1, EtOH).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.51 (1H, s, H-1), 7.10-7.34 (15H, m, Ar), 6.54 (1H, s, NH), 5.43 (1H, m, NH), 5.34 (1H, m, H-6), 5.05 (2H, s, H-10), 4.40 (1H, ~d, J = 6.0 Hz, H-3), 3.12 (1H, dd, J = 5.6, 13.4 Hz, H-6'a), 2.97 (1H, dd, J = 7.8, 13.4 Hz, H-6'b), 2.84 (1H, dd, J = 6.0, 17.0 Hz, H-2a), 2.64 (1H, dd, J = 6.0, 17.0 Hz, H-2b).

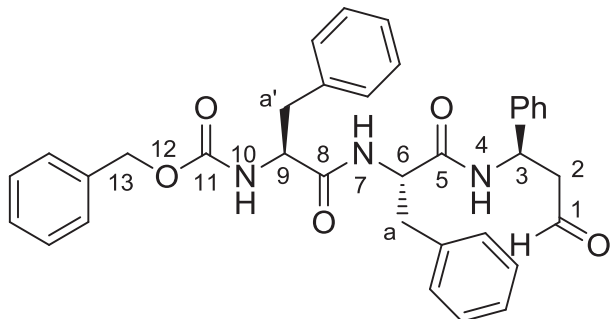
⁶ B. Yin, R. Dhal, V. Maisonneuve et G. Dujardin, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 3309–3313

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): 199.6 (CH^1), 170.2 (C^5), 155.9 (C^8), 139.8 (C^{Ph}), 136.4 (C^{Ph}), 136.1 (C^{Ph}), 126.3-129.4 (9CH^{Ph}), 67.2 (CH^6), 56.4 (CH^3), 48.7 (CH_2^{10}), 48.6 (CH_2^2), 38.6 (CH_2^6).

IR (neat, cm^{-1}): 3304, 3030, 2925, 1658, 1537, 1454, 1257, 1028, 747, 698.

HRMS (FD) $[\text{M}]^+$ ($\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$) calc.: 430.1893, found: 430.1906.

Benzyl((*S*)-1-oxo-1-(((*S*)-1-oxo-1-(((*R*)-3-oxo-1-phenylpropyl)amino)-3-phenylpropan-2-yl)amino)-3-phenylpropan-2-yl)carbamate **2-9**



To the mixture of **2-8** (60 mg, 0.083 mmol) in 2 mL of acetonitrile was added 2 mL of 5 N HCl, the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. Then the mixture was extracted with ethyl acetate (10 mL x 3). The combined organic extracts were washed with H_2O to remove the pantolactone, dried over MgSO_4 , and filtered. The solvent was removed under reduced pressure. It was purified by flash chromatography affording **2-9** as an oil (34 mg, 71%). $R_f = 0.57$ (PE/acetone 0.8:1, UV detection). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -10.1$ (c 0.6, CH_2Cl_2).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 9.54 (1H, s, H-1), 7.03-7.34 (18H, m, Ar), 6.97 (2H, s), 6.85 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.53 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 5.40 (1H, m), 5.27 (1H, d, $J = 5.8$ Hz), 4.94 (1H, d, $J = 12.1$ Hz), 4.77 (1H, d, $J = 12.1$ Hz), 4.63 (1H, m), 4.35 (1H, m), 3.12 (1H, dd, $J = 5.3, 13.6$ Hz), 2.90-3.02 (2H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 2.69 (1H, dd, $J = 5.8, 16.2$ Hz).

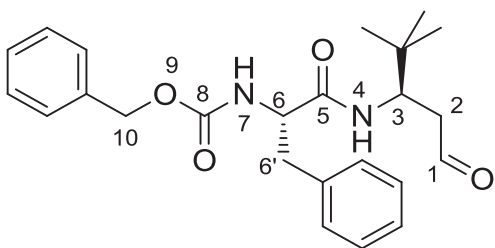
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): 199.9 (CH^1), 170.7, 169.6, 156.3, 140.2, 136.1, 135.8, 135.7, 126.4, 129.3 (CH), 67.2 (CH_2), 56.5 (CH), 54.1 (CH), 48.7 (CH_2), 48.5 (CH), 37.8 (2 CH_2). **IR** (neat, cm^{-1}): 3292, 3063, 3031, 2925, 1698, 1645, 1538, 1260, 698.

HRMS (FD) $[\text{M}]^+$ ($\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_5$) calc.: 577.2577, found: 577.2628.

1.2.6. General procedure for the three-step synthesis of dipeptide aldehydes

To the mixture of 6-ATO (1 equiv) in dry dichloromethane (20 mL/mmol of **2-4a-d**) was added 1.5 equiv of para-toluenesulfonic acid and 3 equiv of diol. The mixture was heated to 35°C and stirred during 48 h. After completion of the reaction (disappearance of starting material monitored by TLC), saturated aqueous NaHCO₃ (1.7 mL/mmol) was added. The aqueous layer was extracted with dichloromethane three times. The organic layers were combined, dried over MgSO₄, and concentrated under vacuum affording crude symmetric acetal in mixture with pantolactone. In a second step, to the N-protected amino acid (1.2 equiv) in solution in dry dichloromethane (9 mL/mmol of **2-4**) under nitrogen atmosphere was added EDCI (1.2 equiv) and HOBT (0.8 equiv) at 0°C. After 15 min, the preformed aminoacetal was added in solution in dichloromethane (7 mL/mmol of **2-4**). The solution was warmed up to room temperature and stirred overnight. Water (15 mL/mmol of **6**) was added and the reaction mixture was extracted with dichloromethane. The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum to give crude product. Finally, acetal was deprotected by dissolving crude mixture in acetonitrile (12 mL/mmol of **2-4**) and HCl 5 N (12 mL/mmol) and by stirring at room temperature overnight. The reaction mixture is then treated with a solution of NaOH 2 N (30 mL/mmol of **2-4**) and with a saturated solution of NaHCO₃ to complete neutralization.

Benzyl((*S*)-1-(((*R*)-4,4-dimethyl-1-oxopentan-3-yl)amino)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl) carbamate **2-16**



Dipeptide aldehyde **2-16** was prepared in three steps starting from **2-4b** (182 mg, 0.64 mmol) following the general procedure 1.2.5. After preparation of aminoacetal **2-13**, it was engaged in the coupling with CBzPhe (409 mg, 1.37 mmol, 2.1 equiv). The crude mixture was further deprotected affording 166 mg of crude product. Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/acetone 80:20, then cyclohexane/acetone 50:50) afforded **2-16** as a white solid (94 mg, 36% for three steps). R_f = 0.50 (cyclohexane/acetone 1:1). [α]_D²⁰ = -41.5 (c 1, EtOH).

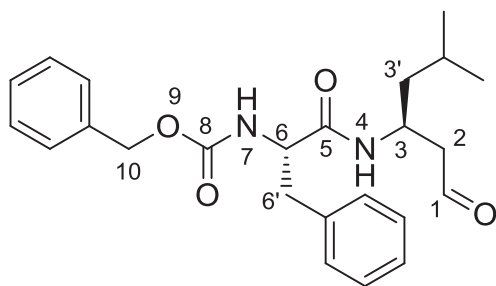
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.48 (1H, d, J = 2.4 Hz, H-1), 7.40-7.15 (10H, m, Ar), 6.12 (1H, m, NH-4), 5.54 (1H, d, J = 8.3 Hz, NH-7), 5.05 (2H, 2d, J = 12.7 Hz, H-10), 4.37 (1H, dt, J = 15.7, 7.2 Hz, H-6), 4.22 (1H, dt, J = 3.7, 9.9 Hz, H-3), 3.01 (2H, m, H-6'), 2.48 (1H, ddd, J = 1.2, 3.7, 15.9 Hz, H-2), 2.10 (1H, ddd, J = 3.7, 9.9, 15.9 Hz, H-2), 0.80 (9H, s, tBu).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 201.1 (CH¹), 170.8 (C⁵), 156.2 (C⁸), 136.6 (C^{Ph}), 136.2 (C^{Ph}), 130.2-127.0 (8CH^{Ph}), 67.1 (CH₂¹⁰), 53.5 (CH⁶), 52.6 (CH³), 44.8 (CH₂²), 38.2 (CH₂^{6'}), 34.3 (C^{tBu}), 26.2 (3CH₃^{tBu}).

IR (neat, cm⁻¹): 3286, 3027, 2955, 1721, 1698, 1655, 1533, 1454, 1367, 1231, 1083.

HRMS (CI) [M+H]⁺ (C₂₄H₃₁N₂O₄) calc.: 411.2284, found: 411.2267.

Benzyl((S)-1-(((S)-5-methyl-1-oxohexan-3-yl)amino)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl) carbamate **2-18**



Dipeptide aldehyde **2-18** was prepared in three steps starting from **2-4c** (234 mg, 0.82 mmol) following general procedure 1.2.5. After preparation of aminoacetal **2-14**, it was engaged in the coupling reaction with CBzPhe (368 mg, 1.23 mmol, 1.5 equiv). The crude mixture was further deprotected affording 284 mg of crude product. Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/acetone 80:20, then cyclohexane/acetone 50:50) afforded **2-18** as a white solid (137 mg, 41% for three steps). R_f = 0.53 (cyclohexane/acetone 1:1). [α]_D²⁰ = -17.9 (c 1, EtOH).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.56 (1H, s, H-1), 7.44-7.18 (10H, m, Ar), 5.96 (1H, d, J = 8.8 Hz, NH-4), 5.40 (1H, ~s, NH-7), 5.13 (2H, s, H-10), 4.41-4.26 (2H, m, H-6+H-3), 3.16 (1H, dd, J = 6.3, 13.6 Hz, H-6'), 3.00 (1H, dd, J = 8.0, 13.6 Hz, H-6'), 2.45 (2H, ~d, J = 5.2 Hz, H-2), 1.54-1.38 (2H, m, H-3'+CH₃CHCH₃), 1.28-1.18 (1H, m, H-3'), 0.90 (3H, d, J = 8.5 Hz, Me), 0.88 (3H, d, J = 8.5 Hz, Me).

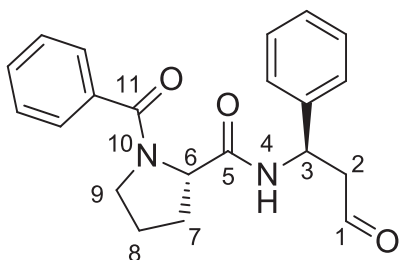
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 200.8 (CH¹), 170.3 (C⁵), 155.9 (C⁸), 136.4 (C^{Ph}), 136.1 (C^{Ph}), 129.4 (2CH^{Ph}), 128.8 (2CH^{Ph}), 128.6 (2CH^{Ph}), 128.3 (CH^{Ph}), 128.2 (2CH^{Ph}), 127.2 (CH^{Ph}), 67.2 (CH₂¹⁰),

56.6 (CH⁶), 48.4 (CH₂²), 43.4 (CH³), 43.3 (CH₂^{3'}), 38.6 (CH₂^{6'}), 24.9 (CH^{iBu}), 22.9 (CH₃^{iBu}), 21.9 (CH₃^{iBu}).

IR (neat, cm⁻¹): 3323, 3296, 1725, 1683, 1650, 1525, 1286, 1242, 1038.

HRMS (CI) [M+H]⁺ (C₂₄H₃₁N₂O₄) calc.: 411.2284, found: 411.2265.

(*S*)-1-Benzoyl-*N*-((*R*)-3-oxo-1-phenylpropyl)pyrrolidine-2-carboxamide **2-11b**



Dipeptide aldehyde **2-11b** was prepared following the three-step sequence starting from **2-4a** (177 mg, 0.58 mmol). After preparation of the aminoacetal **2-12a**, it was engaged in the coupling reaction with benzoyl proline (161 mg, 0.74 mmol, 1.5 equiv) following the general procedure 1.2.5. Crude mixture was further deprotected affording 103 mg of crude product **2-11b**. Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/acetone 80:20, then cyclohexane/acetone 50:50) afforded **2-11b** as a white solid (73 mg, 36% for three steps). R_f = 0.26 (cyclohexane/acetone 1:1). [α]_D²⁰ = +13.4 (c 1, EtOH).

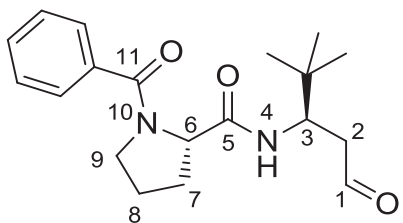
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.75 (1H, s, H-1), 7.88 (1H, ld, J = 7.8 Hz, NH-4), 7.45-7.30 (5H, m, Ar), 7.30-7.23 (5H, m, Ar), 5.52 (1H, m, H-3), 4.82 (1H, dd, J = 4.5, 7.4 Hz, H-6), 3.44 (2H, m, H-9), 3.01 (1H, ddd, J = 2.3, 7.6, 16.8 Hz, H-2), 2.91 (1H, ddd, J = 1.4, 5.8, 16.8 Hz, H-2), 2.46 (1H, m, H-7), 2.02 (2H, m, H-8+H-7), 1.81 (1H, m, H-8).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 198.8 (CH¹), 170.2 (C¹¹), 169.2 (C⁵), 139.6 (C^{Ph}), 135.0 (C^{Ph}), 129.1 (CH^{pPh}), 127.6 (2CH^{mPh}), 127.2 (2CH^{oPh}), 126.4 (CH^{pPh}), 125.7 (2CH^{mPh}), 125.2 (2CH^{oPh}), 58.6 (CH⁶), 49.2 (CH₂⁹), 48.6 (CH₂²), 47.6 (CH³), 25.8 (CH₂⁷), 24.2 (CH₂⁸).

IR (neat, cm⁻¹): 2954, 2849, 1751, 1732, 1643, 1615, 1467, 1257, 1186.

HRMS (CI) [M+H]⁺ (C₂₁H₂₃N₂O₃) calc.: 351.1709, found: 351.1709.

(*S*)-1-Benzoyl-*N*-((*R*)-4,4-dimethyl-1-oxopentan-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide **2-17**



Dipeptide aldehyde **2-17** was prepared following the three-step sequence 1.2.5 starting from **2-4b** (250 mg, 0.87 mmol). After preparation of aminoacetal **2-13**, it was engaged in the coupling with BzPro (206 mg, 0.95 mmol, 1.1 equiv). The crude mixture was further deprotected affording 190 mg of crude product. Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/acetone 80:20, then cyclohexane/acetone 50:50) afforded **2-17** as a white solid (97 mg, 34% for three steps). $R_f = 0.36$ (cyclohexane/acetone 1:1). $[\alpha]_D^{20} = -69.3$ (c 1, EtOH).

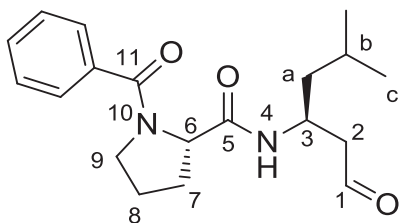
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.73 (1H, d, $J = 2.9$ Hz, H-1), 7.50-7.35 (5H, m, Ph), 7.41 (1H, m, NH-4), 4.77 (1H, dd, $J = 4.6, 7.8$ Hz, H-6), 4.33 (1H, dt, $J = 3.2, 10.2$ Hz, H-3), 3.47 (2H, m, H-9), 2.65 (1H, ddd, $J = 1.2, 3.2, 15.6$ Hz, H-2), 2.50 (1H, m, H-7), 2.36 (1H, ddd, $J = 3.2, 10.2, 15.6$ Hz, H-2), 2.03 (1H, m, H-8), 1.97 (1H, m, H-7), 1.82 (1H, m, H-8), 0.93 (9H, s, tBu).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 201.5 (CH¹), 171.4 (C¹¹), 170.5 (C⁵), 136.3 (C^{Ph}), 130.2 (CH^{pPh}), 128.5 (2CH^{mPh}), 126.8 (2CH^{oPh}), 59.7 (CH⁶), 52.8 (CH³), 50.4 (CH₂⁹), 45.3 (CH₂²), 34.4 (C^{tBu}), 26.5 (CH₂⁷), 26.3 (3CH₃^{tBu}), 25.4 (CH₂⁸).

IR (neat, cm⁻¹): 2951, 2912, 1723, 1661, 1612, 1574, 1446, 1238.

HRMS (CI) $[M+H]^+$ (C₁₉H₂₇N₂O₃) calc.: 331.2022, found: 331.2012.

(*S*)-1-Benzoyl-*N*-((*S*)-5-methyl-1-oxohexan-3-yl)pyrrolidine-2-carboxamide **2-19**



Dipeptide aldehyde **2-19** was prepared in three steps starting from **2-4c** (195 mg, 0.68 mmol) following the general procedure 1.2.5. After preparation of aminoacetal **2-14**, it was engaged in the coupling reaction with BzPro (180 mg, 0.82 mmol, 1.2 equiv). The crude mixture was further

deprotected affording 151 mg of crude product. Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/acetone 80:20, then cyclohexane/acetone 50:50) afforded **2-19** as a white solid (94 mg, 42% for three steps). $R_f = 0.35$ (cyclohexane/acetone 1:1). $[\alpha]_D^{20} = -77.6$ (c 1, EtOH).

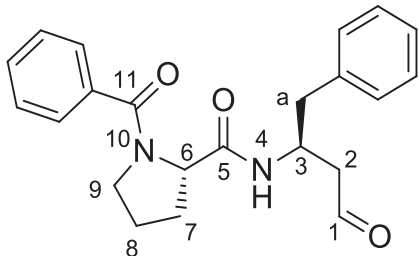
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 9.75 (1H, s, H-1), 7.50-7.38 (5H, m, Ph), 7.16 (1H, m, NH-4), 4.73 (1H, m, H-6), 4.41 (1H, m, H-3), 3.53-3.45 (2H, m, H-9), 2.61 (2H, m, H-2), 2.44 (1H, m, H-7), 2.03 (2H, m, H-7+8), 1.82 (1H, m, H-8), 1.62 (1H, m, H-b), 1.52 (1H, m, H-a), 1.31 (1H, m, H-a), 0.91 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, Me), 0.88 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, Me).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 200.5 (CH^1), 170.6 (C^{11}), 170.1 (C^5), 135.6 (C^{Ph}), 129.7 (CH^{Ph}), 127.8 (2CH^{Ph}), 126.3 (2CH^{Ph}), 59.3 (CH^6), 49.8 (CH_2^9), 48.7 (CH_2^2), 43.2 (CH_2^a), 42.9 (CH^3), 26.6 (CH_2^7), 24.8 (CH_2^8), 24.4 (CH^b), 22.3 (CH_3), 21.3 (CH_3).

IR (neat, cm^{-1}): 3255, 2955, 2867, 1723, 1669, 1611, 1557, 1446, 1427, 1365, 1340, 1243, 1144, 1027.

HRMS (CI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3$) calc.: 331.2022, found: 331.2027.

(*S*)-1-Benzoyl-N-((*S*)-4-oxo-1-phenylbutan-2-yl)pyrrolidine-2-carboxamide **2-20**



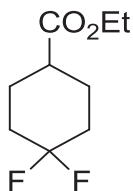
Dipeptide aldehyde **2-20** was prepared in three steps sequence starting from **2-4d** (78 mg, 0.24 mmol) following the general procedure 1.2.5. After preparation of aminoacetal **2-15**, it was engaged in the coupling reaction with BzPro (83 mg, 0.38 mmol, 1.6 equiv). The crude mixture was further deprotected affording 74 mg of crude product. Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/acetone 80:20, then cyclohexane/acetone 50:50) afforded **2-4d** as a white solid (37 mg, 41% for three steps). $R_f = 0.38$ (cyclohexane/acetone 1:1). $[\alpha]_D^{20} = -21.2$ (c 1, EtOH).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 9.71 (1H, s, H-1), 7.50-7.30 (5H, m, Ph), 7.25-7.11 (6H, m, Ph+NH-4), 4.69 (1H, m, H-6), 4.61 (1H, m, H-3), 3.42 (2H, m, H-9), 2.89 (2H, d, $J = 7.1$ Hz, H-a), 2.64 (2H, d, $J = 6.0$ Hz, H-2), 2.33 (1H, m, H-7), 1.99 (1H, m, H-7), 1.90 (1H, m, H-8), 1.78 (1H, m, H-8).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): 200.9 (CH^1), 171.3 (C^{11}), 170.8 (C^5), 137.6 (C^{Ph}), 136.0 (C^{Ph}), 130.4 (CH^{Ph}), 129.3 (2CH^{Ph}), 128.6 (2CH^{Ph}), 128.4 (2CH^{Ph}), 127.2 (2CH^{Ph}), 126.8 (CH^{Ph}), 60.1 (CH^9), 50.5 (CH_2^9), 47.6 (CH_2^2), 46.3 (CH^3), 40.4 (CH_2^{a}), 27.4 (CH_2^7), 25.3 (CH_2^8).

IR (neat, cm^{-1}): 3709, 2933, 1719, 1684, 1613, 1574, 1530, 1446, 1408, 1243, 1090, 1028. HRMS (CI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3$) calc.: 365.1865, found: 365.1853.

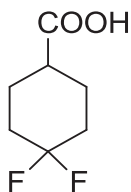
Ethyl 4,4-difluorocyclohexanecarboxylate **2-21a**



DAST (500 mg, 3.1 mmol, 1.55 eq.) was added in the flask under N_2 with 4-(ethyl carboxylate)-cyclohexanone (340 mg, 2.0 mmol) in CH_2Cl_2 (17mL) and was stirred at 0°C for 8h. After addition of NaHCO_3 (7 mL) aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3 x 10 mL) and the organic layer was dried over MgSO_4 . After concentration *in vacuo* **2-21a** 411 mg was obtained as oil. The residue was purified by flash chromatography using ethyl acetate/cyclohexane (silica 20:1 eluent 10/90 to 30/70) affording an oil (175 mg, 45%) with 10% of ethyl 4-fluorocyclohex-3-enecarboxylate.⁷

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): 5.8 (2H, q, $J = 7.1$ Hz, CH_2CH_3), 2.6-1.6 (9H, m, $\text{CH}+4\text{CH}_2$), 1.26 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, Me)

4,4-Difluorocyclohexanecarboxylic acid **2-21**



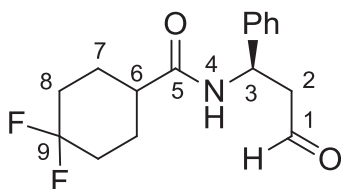
A mixture under nitrogen of NaOH 2M (2.5 mL) and **2-21a** (175 mg, 0.91 mmol) in solution in MeOH (2.5 mL) was stirred for 3 h at room temperature. The reaction mixture was then quenched with HCl 1M (5-6 mL) up to 4-5 pH and partial evaporation of MeOH *in vacuo*, aqueous

⁷ Price, D.; Gayton, S.; Selby, M. D.; Ahman, J.; Haycock-Lewandowski, S.; Stammen, B. L.; Warren, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5005-5007.

layer was extracted with AcOEt (3 x 10 mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to give 146 mg (84% yield) of crude **2-21** as an oil⁷.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 2.7-1.7 (9H, m, CH+4CH₂)

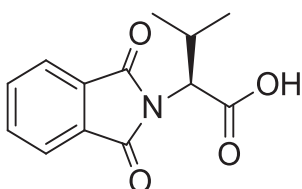
(*R*)-4,4-Difluoro-*N*-(3-oxo-1-phenylpropyl)cyclohexane carboxamide **2-22**⁸



Aldehyde **2-22** was prepared in three steps starting from **2-4a** (250 mg, 0.8 mmol) following the general procedure 1.2.5. After preparation of aminoacetal **2-12a**, it was engaged in the coupling reaction with 4,4-difluorocyclohexanecarboxylic acid (144 mg, 0.8 mmol, 1.0 equiv). The crude mixture was further deprotected affording 195 mg of crude product. Flash chromatography on silica gel (cyclohexane/acetone 80:20, then cyclohexane/acetone 50:50) afforded **2-22** as a yellow oil (115 mg, 49% for three steps). $[\alpha]_D^{20} = +44.2$ (c 1, CHCl₃).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 9.75 (1H, s, H-1), 7.38-7.22 (5H, m, Ph), 6.19 (1H, br d, NH-4), 5.49 (1H, m, H-3), 3.05 (1H, ddd, J = 2.6, 6.7, 16.9 Hz, H-2), 2.96 (1H, ddd, J = 1.3, 5.9, 16.9 Hz, H-2), 2.18 (3H, m, H-6+2H-8), 2.00-1.55 (6H, m, 4H-7+2H-8).

(*S*)-2-(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)-3-methylbutanoic acid (Phth-Val-OH) **2-23**⁹



In a 100ml flask fitted with a Dean-Stark and a reflux condenser are placed L-Valine (5 g, 42.68 mmol), phthalic anhydride (6.321 g, 42.68 mmol) and triethylamine (0.6 ml, 42.68 mmol) in 64 mL of toluene. The flask is heated to reflux and maintained for 3h. The mixture was cooled to rt and solvent was removed *in vacuo*. The solid residue is stirred with 86 mL of cold water and 2 mL of HCl to break all the lumps. The mixture is filtered, washed with cold water, and dried in oven at

⁸ Lou, S.; Moquist, P. N.; Schaus, S. E., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15398-15404; (b) Zhao, G.-L.; Lin, S.; Korotvicka, A.; Deiana, L.; Kullberg, M. Cordova, A. *Adv. Synth. Catal.*, **2010**, *352*, 2291-2298.

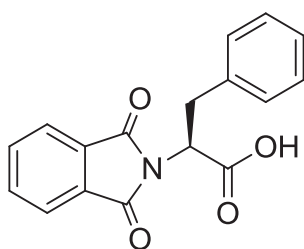
⁹ D. M. Shendage, R. Froehlich, G. Haufe, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3675.

70°C to afford 9.022 g of Phth-Val-OH **2-23** (87% yield). Product can be recrystallized from 20 mL of hot EtOH, adding 14 mL of water. $[\alpha]_D^{20} = -69$ (c 1, EtOH).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 9.8 (1H, br s, OH), 7.9-7.8 (2H, m, Ph), 7.8-7.7 (2H, m, Ph), 4.60 (1H, d, J = 8.5 Hz, NCH), 2.73 (1H, m, CH), 1.14 (3H, d, J = 6.7 Hz, Me), 0.89 (3H, d, J = 6.7 Hz, Me).

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN): 7.9-7.6 (4H, m, Ph), 4.53 (1H, d, J = 8.1 Hz, NCH), 2.64 (1H, m, CH), 1.11 (3H, d, J = 6.7 Hz, Me), 0.87 (3H, d, J = 6.7 Hz, Me).

(S)-2-(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)-3-phenylpropanoic acid (Phth-Phe-OH) **2-24**⁹



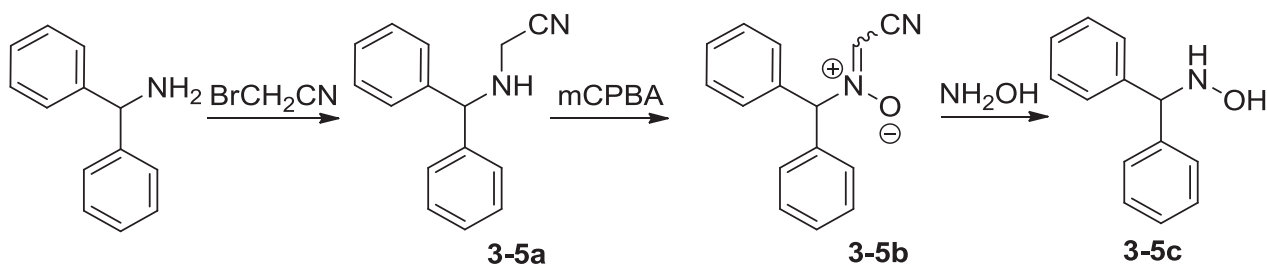
In a 100ml flask fitted with a water separator and a reflux condenser are placed L-Phenylalanine (5 g, 30.26 mmol) and phthalic anhydride (4.483 g, 30.26 mmol) in 45 mL of toluene, and triethylamine (0.42 ml, 30.26 mmol). The flask is heated to reflux and maintained for 3h. The mixture was cooled to rt and solvent was removed *in vacuo*. The solid residue is stirred with 86 mL of cold water and 2 mL of HCl to break all the lumps. The mixture is filtered, washed with cold water, and dried in oven at 70°C to afford 7.714 g of Phth-Phe-OH **2-24** (86% yield). Product can be recrystallized from 20ml of hot EtOH, adding 14mL of water. $[\alpha]_D^{20} = -211$ (c 1, EtOH).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 10.7 (1H, br s, OH), 7.9-7.6 (4H, m, Phth), 7.3-7.1 (5H, m, Ph), 5.23 (2H, t, J = 8.6 Hz, CH₂), 3.59 (1H, d, J = 8.6 Hz, CH)

2. Experimental part for CHAPTER III

2.1. Preparation of nitrones from hydroxylamine and carbonyl compounds

N-benzhydrylhydroxylamine **3-5c**¹⁰



First Step. To a MeCN (66 mL) solution of diphenylmethanamine (5.0 g, 27.32 mmol) were added *i*-Pr₂Net (9.5 mL, 54.6 mmol, 2 eq.) and BrCH₂CN (4.915 g, 41 mmol, 1.5 eq.). After stirring for 5h at r.t., the reaction mixture was concentrated on a rotary evaporator. The residue was portioned between sat. NaHCO₃ (50 mL), sat. NaCl (50 mL) and CHCl₃ (60 mL). The aqueous layer was extracted twice with CHCl₃, and the combined organic layers were washed with sat. NaCl, dried over MgSO₄, filtered and concentrated on a rotary evaporator to afford 8.057 g of a crude product. Recrystallization from 10 mL of MeOH gave 4.421 g (72%) of a pure compound. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (gradient from 5% to 30% AcOEt in cyclohexane) gave N-cyanomethyldiphenylmethanamine **3-5a** as a white solid (1.322 gr, 21%, 93% overall yield).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) 7.45-7.20 (10H, m, Ar), 5.07 (1H, s, CH), 3.54 (2H, s, CH₂).

Second step. N-cyanomethyldiphenylmethanamine **3-5a** (4.421 g, 20 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (100 mL). To this solution was added mCPBA (approx.70%, 10.5 g, 40 mmol, 2 eq.) in eight portions at 0°C. After stirring for 30 min at r.t., aqueous Na₂S₂O₃ (60 mL) and sat. NaHCO₃ (60 mL) were added and the resulting mixture was stirred for an additional 30 min. The mixture was then extracted three times with CH₂Cl₂ (100 mL), the combined extracts were washed with sat. NaCl, dried over MgSO₄, filtered and concentrated to afford 5.022 g of crude product **3-5b** as a yellow solid. Product was engaged on the next step without further purification.

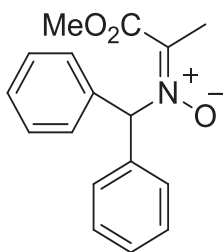
¹⁰ H. Tokuyama, T. Kuboyama, A. Amano, T. Yamashita, T. Fukuyama, *Synthesis*, **2000**, 9, 1299-1304

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) 7.43-7.27 (10H, m, Ar), 6.76 (1H, s, CHPh_2), 6.34 (1H, s, CH).

Third step. Crude nitrone **3-5b** was dissolved in MeOH (100 mL) and $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (6.910 g, 100 mmol, 5 eq.) was added. After stirring for 2h at 60°C the resulting mixture was cooled to r.t., diluted with CH_2Cl_2 (174 mL) and filtered through a pad of Celite. The filtrate was concentrated, and the residue was partitioned between CHCl_3 (150 mL) and NaHCO_3 sat. (120 mL). The aqueous layer was extracted twice with CHCl_3 (120 mL) and the combined extracts were washed with sat. NaCl, dried MgSO_4 and filtered. To the filtrate was added solution of $(\text{COOH})_2$ (3.766 g, 1.5eq.) in MeOH (12 mL) and the resulting suspension was concentrated to dryness. The white solid was diluted with Et_2O (50 mL) and collected by suction to afford 3.811 g (57% for 3 steps).

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6) 9.10 (2H, br s, NHOH), 7.45-7.15 (10H, m, Ar), 5.18 (1H, s, CH).

(*E*)-*N*-(1-methoxy-1-oxopropan-2-ylidene)-1,1-diphenylmethanamine oxide **3-3b**



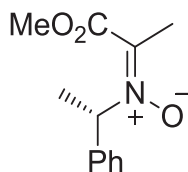
A mixture of methyl pyruvate (305 mg, 3.0 mmol, 1 eq.), $\text{DPMNHOH}\cdot(\text{COOH})_2$ **3-5c** (1.0 g, 3.0 mmol, 1.0 eq.), $\text{NaOAc}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (1.263 g, 9.3 mmol, 3.1 eq.), and MeOH (6 mL, 2 mL/mmol) was stirred at rt for 16 h and then concentrated under vacuum. The residue was dissolved in a mixture of CH_2Cl_2 (10 mL) and H_2O (5 mL). The organic phase was separated, washed with H_2O (5 mL x 3 times), dried over MgSO_4 , and concentrated under vacuum to afford a viscous residue (conversion 80%). Purification by column chromatography on silica gel with dichloromethane/cyclohexane (50/50 to CH_2Cl_2 pure, $R_f = 0.35$) gave 546 mg of nitrone **3-3b** (64%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.16 (1H, s, CH), 7.40-7.27 (10H, m, Ar), 3.83 (3H, s, CO_2CH_3), 2.30 (3H, s, CH_3)

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) 163.2 (C^4 , CO_2Me), 138.4 (C^4 , $\text{C}=\text{N}$), 137.5 (2C^4 , Ph), 129.0 (4CH, *o*-Ph), 128.4 (4CH, *m*-Ph), 128.2 (2CH, *p*-Ph), 76.7 (CH, Ph_2CH), 52.7 (CH_3 , CO_2Me), 15.6 (CH_3 , Me)

HRMS (DCI, NH₃) [M+H]⁺ (C₁₇H₁₇NO₃) calc.: 284.1287, found: 284.1273.

(*S,E*)-*N*-(1-methoxy-1-oxopropan-2-ylidene)-1-phenylethanamine oxide **3-50**

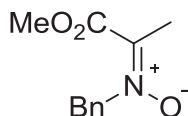


A mixture of methyl pyruvate (750 mg, 7.35 mmol, 1 eq.), (*S*)-*N*-(1-phenylethyl)hydroxylamine·1.5(COOH)₂ (2.0 g, 7.35 mmol, 1.0 eq.), NaOAc·3H₂O (3.101 g, 22 mmol, 3.1 eq.), in MeOH (22 mL, 2mL/mmol) was stirred at rt for 16 h and then concentrated under vacuum. The residue was dissolved in a mixture of CH₂Cl₂ (50 mL) and H₂O (15 mL). The organic phase was separated, washed three times with H₂O (15 mL), dried over MgSO₄, and concentrated under vacuum to afford a viscous residue (1.285 g, 80%) pure enough for next step.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.6-7.45 (2H, m, Ph), 7.40-7.28 (3H, m, Ph), 6.89 (1H, q, J = 6.7 Hz, CH), 3.83 (3H, s, CO₂Me), 2.23 (3H, s, Me-nitrone), 1.74 (3H, d, J = 6.7 Hz, Me-CH)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 163.2 (C⁴, CO₂Me), 139.2 (C⁴, C=N), 128.4 (2CH, Ph), 128.3 (CH, Ph), 127.6 (2CH, Ph), 126.0 (C⁴, Ph), 68.8 (CH, PhCHCH₃), 52.6 (CH₃, CO₂Me), 19.8 (CH₃, PhCHCH₃), 15.7 (CH₃, N=CCH₃)

(*E*)-*N*-(1-methoxy-1-oxopropan-2-ylidene)-1-phenylmethanamine oxide **3-3a**¹¹



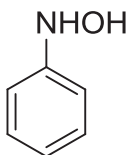
A mixture of methyl pyruvate (170 μL, 1 eq.), BnNHOH·HCl (300 mg, 1.1 eq.), NaOAc·3H₂O (306 mg, 1.2 eq.), and MeOH (4 mL, 2mL/mmol) was stirred at rt for 16 h and then concentrated under vacuum. The residue was dissolved in a mixture of CH₂Cl₂ (10 mL) and H₂O (5 mL). The organic phase was separated, washed three times with H₂O (5mL), dried over MgSO₄, and concentrated under vacuum to afford 320 mg of a viscous residue. Purification by column chromatography on silica gel with dichloromethane/cyclohexane (50/50 to pure CH₂Cl₂, R_f = 0.65)

¹¹ T.B.Nguyen, A.Beauseigneur, A.Martel, R.Dhal, M.Laurent, et G.Dujardin, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 610-620

gave 120 mg of nitron (30%). Additional extraction of aqueous layers with AcOEt gave 150 mg of pure product (38%). The overall yield is 68%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.55-7.45 (2H, m, Ph), 7.40-7.30 (3H, m, Ph), 5.69 (2H, s, CH_2), 3.83 (3H, s, CO_2Me), 2.25 (3H, s, Me)

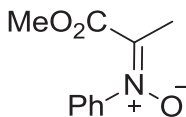
N-phenylhydroxylamine **3-42**¹²



To a vigorously stirring suspension of nitrobenzene (3.62 g, 29.4 mmol) and NH_4Cl (1.79 g, 33.5 mmol) in H_2O (56 mL) was added activated Zn powder (3.85 g, 58.8 mmol) portion-wise over the course of 10 min. The ZnO solid was filtered away after cooling the suspension. The solid was washed with 20 mL hot water, and the resultant filtrate extracted five times with CH_2Cl_2 (40 mL). The organic extracts were washed with brine (70 mL) and concentrated under reduced pressure to give a yellow woolen solid that was washed with warm hexanes and filtered to collect 1.45 g (46%) *N*-phenylhydroxylamine as an ivory woolen solid.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.4-7.2 (2H, m, Ph), 7.1-6.9 (3H, m, Ph), 6.8-6.1 (2H, br s, NHOH)

(*E*)-*N*-(1-methoxy-1-oxopropan-2-ylidene)aniline oxide **3-39**

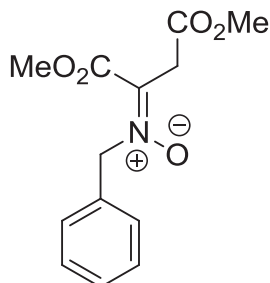


A mixture of methyl pyruvate (400 mg, 3.66 mmol, 1 eq.), PhNHOH **3-42** (400 mg, 3.84 mmol, 1.05 eq.), methanesulfonic acid (15 mg, 5% mol.) and CH_2Cl_2 (5 mL) was stirred at r.t. for 16 h and then concentrated under vacuum to afford 670 mg of a viscous residue. Purification by preparative chromatography on silica gel with ethyl acetate/cyclohexane 50/50 ($R_f = 0.1-0.3$) gave 200 mg of nitron (28%). The product showed a low stability on storage. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.40-7.30 (2H, m, Ph), 7.30-7.20 (3H, m, Ph), 3.61 (3H, s, CO_2Me), 2.45 (3H, s, Me)

¹² V. A. Schmidt, E. J. Alexanian, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 4491–4494

2.2. Preparation of nitrons by Winterfeld reaction (hydroxylamine/alkyne)

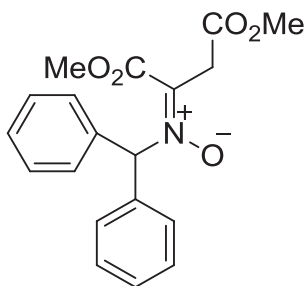
(*E*)-*N*-(1,4-dimethoxy-1,4-dioxobutan-2-ylidene)-1-phenylmethanamine oxide **3-4a**¹³



A solution of dimethylacetylenedicarboxylate (212 mg, 1.49 mmol, 1 eq.) in methanol (2 mL) was added dropwise to a suspension of *N*-benzylhydroxylamine·HCl (237 mg, 1.49 mmol, 1 éq.) and NaOAc·3H₂O (305 mg, 1.5 eq.) in dry methanol (5 mL) at 0°C. After 16h most of the methanol was removed *in vacuo*. The residue was dissolved in CH₂Cl₂ (20 mL) and washed three times with water (7 mL). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo* to afford 425 mg of crude nitron. Purification by column chromatography on silica gel with ether/cyclohexane (10/90 to 50/50) gave 375 mg of pure nitron (95%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.49-7.46 (2H, m, Ar), 7.37-7.32 (3H, m, Ar), 5.79 (2H, s, CH₂Ph), 3.83 (3H, s, CCO₂Me), 3.76 (2H, s, CH₂CO₂Me), 3.67 (3H, s, CH₂CO₂Me)

(*E*)-*N*-(1,4-dimethoxy-1,4-dioxobutan-2-ylidene)-1,1-diphenylmethanamine oxide **3-4b**



A solution of dimethylacetylenedicarboxylate (212 mg, 1.49 mmol, 1 eq.) in methanol (2 mL) was added dropwise to a suspension of *N*-benzhydrylhydroxylamine·HCl and NaOAc·3H₂O

¹³ T.B.Nguyen, A.Martel, R.Dhal et G.Dujardin, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 4493-4496

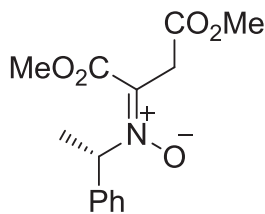
(305 mg, 1.5 eq.) in dry methanol (5 mL) at 0°C. After 16h most of the methanol was removed *in vacuo*. The residue was dissolved in CH₂Cl₂ (70 mL) and washed three times with water (20 mL). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo* to afford 577 mg of crude nitron. Purification by column chromatography on silica gel with ether/cyclohexane (10/90 to 50/50, R_f = 0.45 in 50/50) gave 500 mg of pure nitron (98%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.30 (1H, s, CH), 7.50-7.23 (10H, m, Ar), 3.84 (3H, s, CO₂Me), 3.79 (2H, s, CH₂), 3.68 (3H, s, CH₂CO₂Me).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 168.49 (C⁴, C=O), 161.97 (C⁴, C=O), 137.0 (C⁴, Ph), 135.7 (C⁴, Ph), 129.1 (2CH, Ph), 128.4 (4CH, Ph), 128.3 (4CH, Ph), 77.2 (CH, CH), 52.9 (CH₃, CO₂Me), 52.2 (CH₃, CO₂Me), 34.8 (CH₂, CH₂)

HRMS (DCI, NH₃) [M+H]⁺ (C₁₉H₂₀NO₅) calc.: 342.1341, found: 342.1336.

(*S,E*)-N-(1,4-dimethoxy-1,4-dioxobutan-2-ylidene)-1-phenylethanamine oxide **3-46**¹³



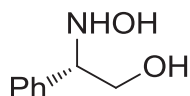
A solution of dimethylacetylenedicarboxylate (594 mg, 4.18 mmol, 1 eq.) in methanol (5 mL) was added dropwise to a suspension of (*S*)-N-hydroxy-1-phenylethanamine(COOH)₂ (1.0 g, 4.18mmol, 1.0 eq.) and NaOAc·3H₂O (1.258 g, 2.1 eq.) in dry methanol (22 mL) at 0°C. After 16h most of the methanol was removed *in vacuo*. The residue was dissolved in CH₂Cl₂ (150 mL) and washed three times with water (20 mL). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo* to afford 993 mg (85%) of pure nitron without further purification.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.50-7.47 (2H, m), 7.36 -7.28 (3H, m), 7.06 (1H, q, J = 6.8 Hz, CH), 3.83 (3H, s, CO₂Me), 3.72 (2H, s, CH₂), 3.65 (3H, s, CO₂Me), 1.74 (3H, d, J = 6.8 Hz, Me)

2.3. Preparation of hydroxylamines for the cyclic nitrones

2.3.1. Hydroxylamine of phenylglycinol

(*S*)-2-(hydroxyamino)-2-phenylethanol **L-3-37**¹⁴



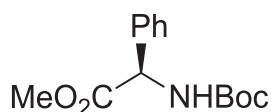
A solution of (*S*)-phenylglycinol (10 g, 73 mmol) and *p*-methoxybenzaldehyde (10.4 g, 76 mmol) in toluene (110 mL) was heated at reflux with a Dean-Stark trap for 2 h. After cooling to rt, the mixture was concentrated *in vacuo* to give crude (*S*)-2-phenyl-*N*-(4-methoxybenzylidene) aminoethanol, that was used in the next step without further purification. The crude imine was dissolved in dichloromethane (65 mL), and to the solution was added dropwise a solution of *m*-chloroperbenzoic acid (75% purity, 19 g) in dichloromethane (160 mL) at 0°C over 1.5 h. After further stirring for 30 min, precipitated *m*-chlorobenzoic acid was filtered off, and the filtrate was washed with a 10% aqueous solution of potassium carbonate (70 mL) and dried over MgSO₄. The solution was concentrated *in vacuo* to give a residue which was dissolved in methanol (45 mL). To the solution was added hydroxylamine hydrochloride (10.0 g, 150 mmol, 2 eq.) in methanol at room temperature, and the mixture was further stirred for 18 h. Concentrated hydrochloric acid (10 mL) was added to the mixture, and the mixture was concentrated *in vacuo* to give a residue, which was partitioned between water (100 mL) and ether (150 mL). The aqueous phase was further washed with ether until no nonpolar materials were observed by TLC analysis. The aqueous phase was neutralized by adding sodium carbonate and then extracted eight times with chloroform (50 mL) with salting-out. The organic phases were combined, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated *in vacuo* to afford (*S*)-2-(hydroxyamino)-2-phenylethanol (9.5 g, 85%) as a crystalline solid. This crude product was engaged in the next step without further purification.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.4-7.25 (5H, m, Ph), 4.91 (3H, br s, NHOH+OH), 4.12 (1H, t, J = 5.9 Hz, CH), 3.86 (2H, d, J = 5.9 Hz, CH₂)

¹⁴ O. Tamura, K. Gotanda, J. Yoshino, Y. Morita, R. Terashima, M. Kikuchi, T. Miyawaki, N. Mita, M. Yamashita, H. Ishibashi and M. Sakamoto, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 8544

2.3.2. Preparation of dimethyl hydroxylamine

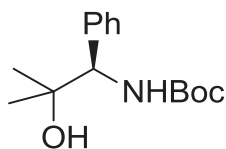
(*S*)-methyl 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-phenylacetate **3-77a**¹⁵



A solution of methyl (*S*)-phenylglycinate hydrochloride in 250mL of CH₂Cl₂ was sparged with ammoniac gaz for 2h. Solid was filtered off, and organic phase evaporated to afford 8.140 g of pure ester of aminoacide (98%). It was dissolved in 70 mL of MeCN and Boc₂O (11.829 g, 1.1 eq.) was added at r.t. The mixture was stirred for 30 min and diluted with excess of toluene (30 mL). The solvent was removed under reduced pressure and the resulting yellow solid was recrystallized from AcOEt/Cyclohexane 1/10 (250mL) to afford 10.67 g (81%) of Boc-*S*-phenylglycine methyl ester as a white solid. Additional product can be recovered from the filtrate of recrystallization by chromatography purification or additional recrystallization.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.55-7.15 (5H, m, Ph), 5.32 (1H, br s, NH), 5.17 (1H, d, J = 8.0 Hz, CH), 3.72 (3H, s, CO₂Me), 1,43 (9H, s, tBu)

(*R*)-tert-butyl (2-hydroxy-2-methyl-1-phenylpropyl)carbamate **3-77b**¹⁵

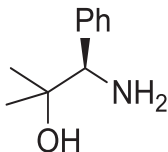


To a solution of Boc-*L*-phenylglycine methyl ester **3-77a** (7g, 26,4 mmol) in THF (100mL) was added dropwise MeMgBr (2.95M, 31.3mL, 3.5 eq.) in THF (184mL) at 0°C. The mixture was warmed to r.t. stirred for 2h, quenched with sat. aq. NH₄Cl (15mL) and finally filtered through a pad of Celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the resulting yellow solid was recrystallized from AcOEt/Cyclohexane 1/10 (100mL) to afford 3.2 g (45%) of (*R*)-tert-butyl (2-hydroxy-2-methyl-1-phenylpropyl) carbamate. Additional product was recovered from the filtrate of recrystallization by chromatography purification (3.1 g, 44%)

¹⁵ S. Tohma, K. Rikimaru, A. Endo, K. Shimamoto, T. Kan, T. Fukuyama, *Synthesis*, **2004**, 6, 909-917

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.35-7.26 (5H, m, Ph), 5.50 (1H, br s, NH), 4.51 (1H, br s, CH), 1.62 (1H, br s, OH), 1.40 (9H, s, tBu), 1.33 (3H, s, Me), 1.06 (3H, s, Me)

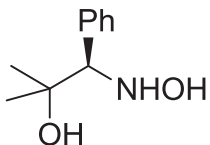
(*R*)-1-amino-2-methyl-1-phenylpropan-2-ol **3-77**¹⁵



To a solution of (*R*)-*tert*-butyl (2-hydroxy-2-methyl-1-phenylpropyl)carbamate **3-77b** (1.8 g, 6.8 mmol) in MeOH (4 mL) was added dropwise SOCl_2 (2.5 mL, (eq.) at 0°C. The mixture was stirred for 1h at r.t., diluted with excess of CH_2Cl_2 (100 mL) and the solution was sparged with NH_3 for 1h. The mixture was filtered through a pad of Celite and the filtrate was concentrated under reduced pressure to afford 1.06 g (93%) of (*R*)-1-amino-2-methyl-1-phenylpropan-2-ol as a brown solid. Pure sample was obtained after double recrystallization from EtOH as white crystals [α]_D²⁰ = +101 (c = 2.5, CHCl_3).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.35-7.26 (5H, m, Ph), 3.83 (1H, s, CH), 2.47 (3H, br s, NH+OH), 1.21 (3H, s, Me), 1.04 (3H, s, Me)

(*R*)-1-(hydroxyamino)-2-methyl-1-phenylpropan-2-ol **3-78**



The hydroxylamine was prepared according to the same procedure for the phenylglycinol starting from 800 mg of aminoalcohol (4.84 mmol) to afford 520 mg (60% yield for 3 steps).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.40-7.20 (5H, m, Ph), 4.02 (1H, s, CH), 1.18 (3H, s, Me), 1.16 (3H, s, Me)

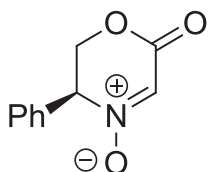
2.4. Preparation of cyclic nitrones

2.4.1. General procedure for the cyclic nitronone preparation.

To a solution of corresponding carbonyl acid (385 mg, 4.38 mmol, 1.1 eq.) in dichloromethane (0.3M) was added dropwise a solution of (*S*)-2-(hydroxyamino)-2-phenylethanol **L-3-37** (1.0 eq.) in dichloromethane (0.2M), and the mixture was stirred in general for 16h to achieve complete conversion. Then *p*-toluenesulfonic acid (1.1 eq.) was added to the mixture, and the mixture was heated at reflux for 2 h. After cooling, the mixture was diluted with water (5 mL/mmol) and CH₂Cl₂ (5 mL/mmol), and the aqueous layer was extracted three times with dichloromethane (5 mL/mmol). The organic phases were combined, washed with a saturated aqueous solution of sodium bicarbonate (3 mL/mmol), dried over MgSO₄, and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* to give crude nitronone generally engaged without further purification in the next step. Otherwise, pure nitronone could be obtained by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/cyclohexane 1/1).

2.4.2. Cyclic ketonitrones (Me, CH₂Br, CH₂CO₂Me)

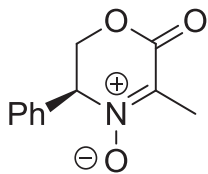
(*S*)-6-oxo-3-phenyl-3,6-dihydro-2H-1,4-oxazine 4-oxide **3-57**¹⁴



The solution of glyoxylic acid (328 mg, 3.57 mmol,) in dichloromethane (12 mL) was refluxed with Dean-Stark to eliminate water by azeotrope formation. Then according to general procedure 2.4.1 with **L-3-37** (500 mg, 3.26 mmol) 500 mg (80%) of nitronone **3-57** was obtained.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.41-7.29 (6H, m, Ph+CH), 5.07 (1H, t, J = 6.0 Hz, CH), 4.79-4.60 (2H, m, CH₂)

(*S*)-5-methyl-6-oxo-3-phenyl-3,6-dihydro-2H-1,4-oxazine 4-oxide **3-58**



According to general procedure 2.4.1 with pyruvic acid (385 mg, 4.38 mmol) and **L-3-37** (610 mg, 3.98 mmol) was obtained 582 mg (71%) of nitrone **3-58** ($R_f = 0.25$ in Cy/AcOEt 1/1).

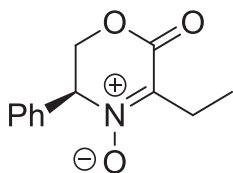
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.44-7.40 (3H, m, Ph), 7.37-7.32 (2H, m, Ph), 5.13 (1H, t, $J = 4.0$ Hz, CH), 4.83 (1H, dd, $J = 4.0, 12.3$ Hz, CH_2), 4.70 (1H, dd, $J = 4.0, 12.3$ Hz, CH_2), 2.31 (3H, s, Me)

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) 158.1 (C^4 , CO), 136.2 (C^4 , CN), 132.15 (C^4 , C^{Ar}), 129.6 (CH, *p*-Ph), 129.1 (2CH, *o*-Ph), 127.1 (2CH, *m*-Ph), 70.5 (CH), 66.8 (CH_2), 11.9 (CH_3)

HRMS (DCI, NH_3) $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_3$) calc.: 206.0817, found: 206.0818.

IR (neat, cm^{-1}): 2985, 1716, 1552, 1449, 1301, 1260, 1127, 1071, 960

(*S*)-5-ethyl-6-oxo-3-phenyl-3,6-dihydro-2H-1,4-oxazine 4-oxide **3-66**



According to general procedure 2.4.1 with 2-oxobutanoic acid (100 mg, 0.98 mmol) and **L-3-37** (136 mg, 0.89 mmol) after 18h at r.t. and then with PTSA (186 mg, 0.98 mmol) in 18h of reflux was obtained 83 mg (43%) of nitrone **3-66** ($R_f = 0.46$ in Cy/AcOEt 1/1).. $[\alpha]_D^{20} = -32.9$ ($c = 0.99$, CHCl_3)

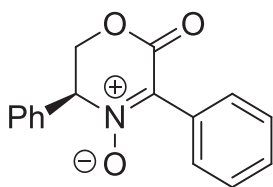
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.44-7.36 (5H, m, Ph), 5.11 (1H, t, $J = 3.9$ Hz, CH), 4.82 (1H, dd, $J = 3.9, 12.5$ Hz, CH_2), 4.67 (1H, dd, $J = 3.9, 12.5$ Hz, CH_2), 2.81 (2H, m, CH_2CH_3), 1.18 (3H, t, $J = 7.3$ Hz, CH_2CH_3)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 158.8 (C^4 , CO), 140.9 (C^4 , CN), 132.3 (C^4 , C^{Ar}), 129.7 (CH, *p*-Ph), 129.4 (2CH, *o*-Ph), 127.0 (2CH, *m*-Ph), 70.7 (CH, CH_2CH), 67.0 (CH_2 , CH_2CH), 19.3 (CH_2 , CH_2CH_3), 9.2 (CH_3 , CH_2CH_3)

HRMS (CI, NH_3) [$\text{M}+\text{H}^+$] ($\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_3$) calc.: 220.0974, found: 220.0976

IR (neat, cm^{-1}): 2986, 2935, 1715, 1553, 1449, 1401, 1301, 1126, 1072, 961

(*S*)-6-oxo-3,5-diphenyl-3,6-dihydro-2H-1,4-oxazine 4-oxide **3-67**



According to general procedure 2.4.1 with 2-oxo-2-phenylacetic (165 mg, 1.1 mmol) and **L-3-37** (153 mg, 1.0 mmol) after 18h at r.t. and then with PTSA (209 mg, 1.1 mmol) in 18h of reflux was obtained 154 mg (58%) of nitrone **3-67** ($R_f = 0.49$ in Cy/AcOEt 1/1). $[\alpha]_D^{20} = +16.1$ ($c = 1.01$, CHCl_3)

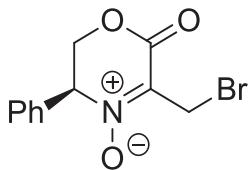
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.70-7.81 (2H, m, Ph), 7.47-7.41 (8H, m, Ph), 5.28 (1H, t, $J = 3.7$ Hz, CH), 4.99 (1H, dd, $J = 3.7, 12.5$ Hz, CH_2), 4.83 (1H, dd, $J = 3.7, 12.5$ Hz, CH_2)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 158.7 (C^4 , CO), 136.2 (C^4 , CN), 135.5 (C^4 , C^{Ar}), 132.10 (C^4 , C^{Ar}), 130.3 (2CH, Ph), 129.7 (2CH, Ph), 129.1 (2CH, Ph), 127.9 (2CH, Ph), 127.1 (2CH, Ph), 72.0 (CH), 66.4 (CH_2)

IR (neat, cm^{-1}): 2924, 1712, 1551, 1494, 1452, 1398, 1361, 1275, 1199, 1099, 1013, 920

HRMS (CI, NH_3) [$\text{M}+\text{NH}_4^+$] ($\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$) calc.: 285.1239, found: 285.1240

(*S*)-5-(bromomethyl)-6-oxo-3-phenyl-3,6-dihydro-2H-1,4-oxazine 4-oxide **3-75**



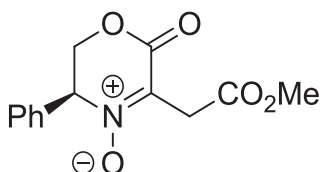
According to general procedure 2.4.1 from 200 mg of **L-3-37** and 240 mg of bromopyruvic acid 130 mg of nitron was obtained (35% crude yield). Product could not be purified by column chromatography because of degradation.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.5-7.2 (5H, m, Ph), 5.19 (1H, t, J = 4.1 Hz, CH), 4.86 (1H, dd, J = 4.1, 12.4 Hz, OCH₂), 4.73 (1H, dd, J = 4.1, 12.4 Hz, OCH₂), 4.51 (1H, d, J = 9.7, CH₂Br), 4.46 (1H, d, J = 9.7, CH₂Br)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 157.5 (C⁴, C=O), 136.0 (C⁴, C=N), 131.6 (C⁴, Ph), 130.0 (CH, Ph), 129.4 (2CH, Ph), 127.3 (2CH, Ph), 71.6 (CH, CHPh), 67.1 (CH₂, CH₂O), 19.7 (CH₂, CH₂Br)

HRMS (DCI, NH₃) [M+H]⁺ (C₁₁H₁₀BrNO₃) calc.: 283.9922, found: 283.9919.

(*S*)-5-(2-methoxy-2-oxoethyl)-6-oxo-3-phenyl-3,6-dihydro-2H-1,4-oxazine 4-oxide **3-74**

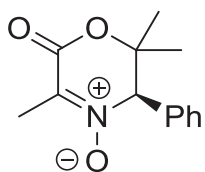


According to general procedure 2.4.1 nitron was prepared from 100 mg of **L-3-37** and 92 mg of DMAD. Pure nitron was obtained by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/cyclohexane 1/1, R_f = 0.21) (24 mg, 14% yield).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.45-7.25 (5H, m, Ph), 4.95 (1H, dd, J = 7.4, 7.6 Hz, CH), 4.67 (1H, dd, J = 7.6, 8.8 Hz, OCH₂), 4.36 (1H, dd, J = 7.4, 8.8 Hz, OCH₂), 3.67 (3H, s, CO₂Me), 3.66 (1H, d, J = 17.9, CH₂CO₂Me), 3.15 (1H, d, J = 17.9, CH₂CO₂Me)

2.4.3. Dimethyl nitrone

(*R*)-2,2,5-trimethyl-6-oxo-3-phenyl-3,6-dihydro-2H-1,4-oxazine 4-oxide **3-79**



According to general procedure 2.4.1 crude nitrone was obtained from pyruvic acid (106 mg, 1.21 mmol) and (*R*)-1-(hydroxyamino)-2-methyl-1-phenylpropan-2-ol **3-78** (200 mg, 1.10 mmol mmol). Purification by column chromatography on silica gel (ethyl acetate/cyclohexane 1/1, $R_f = 0.27$) affords 100 mg of pure nitrone (39%).

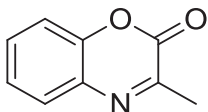
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.44-7.36 (3H, m, Ph), 7.28-7.22 (2H, m, Ph), 4.78 (1H, s, CH), 2.33 (3H, s, $\text{N}=\text{CCH}_3$), 1.67 (3H, s, OCCH_3), 1.23 (3H, s, OCCH_3)

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) 159.3 (C^4 , CO), 134.7 (C^4 , CN), 132.3 (C^4 , C^{Ar}), 129.9 (CH, *p*-Ph), 129.2 (2CH, *o*-Ph), 128.1 (2CH, *m*-Ph), 80.4 (CH), 78.9 (OC^4Me_2), 27.4 (CH_3 , OCMe_2), 25.3 (CH_3 , OCMe_2), 11.9 (CH_3)

HRMS (DCI, NH_3) $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3$) calc.: 234.1130, found: 234.1132.

2.4.4. Aromatic cyclic nitrone

3-methyl-2H-benzo[*b*][1,4]oxazin-2-one **3-40a**¹⁶



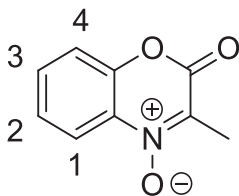
The mixture of 2-amino phenol (2 g, 18.3 mmol) and ethyl pyruvate (2.234 g, 19.24 mmol, 1.05 eq.) in EtOH (28mL) was refluxed for 16h at 110°C. The mixture was cooled to r.t. and concentrated *in vacuo* to give a residue, which was diluted with CH_2Cl_2 (150 mL) and filtered. Filtrate was evaporated and purified by column chromatography (CH_2Cl_2 /Cyclohexane 1/1 to CH_2Cl_2 pure, $R_f = 0.31$ in pure DCM) to afford 700 mg of pure imine (24%).

¹⁶ H. Miyabe, Y. Yamaoka, Y. Takemoto, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2099.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.71 (1H, dd, $J = 1.7, 7.8$ Hz, H-Ar), 7.50-7.25 (3H, m, Ar), 2.58 (3H, s, Me)

HRMS (FD) $[\text{M}]^+(\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}_2)$ calc.: 161.0477, found: 161.0484

3-methyl-2-oxo-2H-benzo[b][1,4]oxazine 4-oxide **3-40**



Imine was dissolved in dichloromethane (5 mL), and to the solution was added dropwise a solution of *m*-chloroperbenzoic acid (75% purity, 507 mg, 1.58 eq.) in dichloromethane (5 mL) at 0°C over 30 min. After further stirring for 5h, precipitated *m*-chlorobenzoic acid was filtered off, and the filtrate was washed with a 10% aqueous solution of potassium carbonate and dried over MgSO_4 . After filtration, the filtrate was concentrated *in vacuo* to give a residue which was purified by column chromatography on silica gel (ether/cyclohexane 1/9 to 2/8, $R_f = 0.7$ in 1/1 mix.) to afford 50 mg of pure nitron (15%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.20-8.00 (1H, m, H-1), 7.35-7.20 (3H, m, Ar), 2.75 (3H, s, Me)

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) 169.4 (C^4 , $\text{C}=\text{O}$), 151.5 (C^4 , $\text{C}=\text{N}$), 142.2 (C^4 , $\text{C}-\text{O}$), 127.6 (C^4 , $\text{C}-\text{N}$), 125.3 (CH, C-2), 124.8 (CH, C-3), 115.9 (CH, C-1), 109.8 (CH, C-4), 25.0 (CH_3 , CH_3),

HRMS (FD) $[\text{M}]^+(\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}_3)$ calc.: 177.0434, found: 177.0426

2.5. Cycloaddition reaction [3+2]

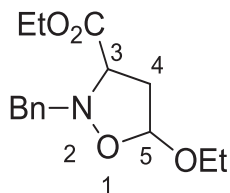
2.5.1. General procedure for the cycloaddition.

The corresponding nitron was mixed with 3 to 10 equivalents (according to the case) of dipolarophile and heated (under thermal or micro-wave conditions) at $t^\circ\text{C}$ for **T** hours. After cooling, the reaction mixture was concentrated *in vacuo* and purified on chromatography column with the corresponding eluent, to afford the expected cycloadduct.

2.5.2. Monocyclic cycloadducts

2.5.2.1. Racemic/ *N*-Bn

Ethyl 2-benzyl-5-ethoxyisoxazolidine-3-carboxylate **3-7**¹⁷

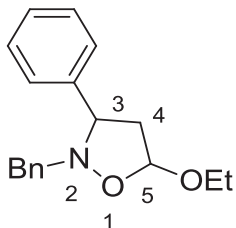


According to general procedure 2.5.1 from 1 g of **3-2** and 10 equivalents of vinyl ethyl ether (50°C, 24h). Eluent : Et₂O in cyclohexane 1/9 to 1/1. Obtained 1.314 g (84%) of non separable **3-7** *exo/endo* 87/13 diastereomers ratio.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) **exo**: 7.40 (2H, m, Ph), 7.33-7.25 (3H, m, Ph), 5.14 (1H, dd, J = 5.5, 2.2 Hz, H-5), 4.22 (1H, d, J = 14.3 Hz, CH₂-Bn), 4.15 (1H, q, J = 7.1 Hz, CO₂CH₂CH₃), 4.14 (1H, q, J = 7.1 Hz, CO₂CH₂CH₃), 4.02 (1H, d, J = 14.3 Hz, CH₂-Bn), 3.73 (1H, dq, J = 9.6, 7.1 Hz, CHOCH₂CH₃), 3.48 (1H, dd, 8.8, 7.1 Hz, H-3), 3.39 (1H, dq, J = 9.6, 7.1 Hz, CHOCH₂CH₃), 2.64 (1H, ddd, J = 13.2, 8.8, 5.5 Hz, H-4a), 2.54 (1H, ddd, J = 13.2, 7.1, 2.2 Hz, H-4b), 1.24 (3H, t, J = 7.1 Hz, CO₂CH₂CH₃), 1.15 (3H, t, J = 7.1 Hz, CHOCH₂CH₃); **endo**:: 7.40 (2H, m, Ph), 7.33-7.25 (3H, m, Ph), 5.24 (1H, d, J = 5.0 Hz, H-5), 4.34 (1H, d, J = 13.2 Hz, CH₂-Bn), 4.18 (1H, d, J = 13.2 Hz, CH₂-Bn), 4.11 (2H, q, J = 7.1 Hz, CO₂CH₂CH₃), 3.91 (1H, ~t, J = 7.7 Hz, H-3), 3.80 (1H, dq, J = 9.4, 7.2 Hz, CHOCH₂CH₃), 3.47 (1H, dq, J = 9.4, 7.2 Hz, CHOCH₂CH₃), 2.74 (1H, ddd, J = 13.2, 8.2, 5.5 Hz, H-4a), 2.56 (1H, ddd, J = 13.2, 7.2, 1.1 Hz, H-4b), 1.22 (3H, t, J = 7.1 Hz, CO₂CH₂CH₃), 1.20 (3H, t, J = 7.2 Hz, CHOCH₂CH₃)

¹⁷ K.B. Jensen, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2353-2360

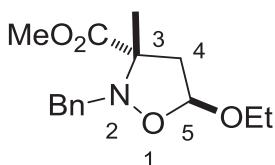
Methyl 2-benzyl-5-ethoxy-3-methylisoxazolidine-3-carboxylate **3-6**¹⁸



According to general procedure 2.5.1 from 105 mg of **3-1** and 10 equivalents of vinyl ethyl ether (80°C, 72h). Eluent : Et₂O/cyclohexane 1/1. Obtained 110 mg (78%) of non separable **3-6** *exo/endo* 67/33 diastereomers ratio.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) **Trans**: 7.44-7.19 (10h, m Ar), 5.19 (1H, d, J = 4.9 Hz, H-5), 4.31 (1H, dd, J = 6.4, 10.2 Hz, H-3), 4.08 (2H, d, J = 2.9 Hz, CH₂Ph), 3.86 (1H, dq, J = 7.1, 9.5 Hz, CH₂CH₃), 3.48 (1H, dq, J = 7.1, 9.5 Hz, CH₂CH₃), 2.62 (1H, dd, J = 6.4, 12.7 Hz, H-4), 2.45 (1H, ddd, J = 4.9, 10.2, 12.7 Hz, H-4), 1.26 (3H, t, J = 7.1 Hz, CH₂CH₃); **Cis** : 7.49-7.19 (10H, m Ar), 5.17 (1H, dd, J = 6.3, 3.0 Hz, H-5), 4.02 (1H, d, J = 14.8 Hz, H-3), 3.77 (1H, dq, J = 7.1, 9.3 Hz, CH₂CH₃), 3.65 (2H, d, J = 14.7 Hz, CH₂Ph), 3.47 (1H, dq, J = 7.1, 9.3 Hz, CH₂CH₃), 2.88 (1H, m, H-4), 2.31 (1H, m, H-4), 1.21 (3H, t, J = 7.1 Hz, CH₂CH₃)

Methyl 2-benzyl-5-ethoxy-3-methylisoxazolidine-3-carboxylate **3-8**¹¹



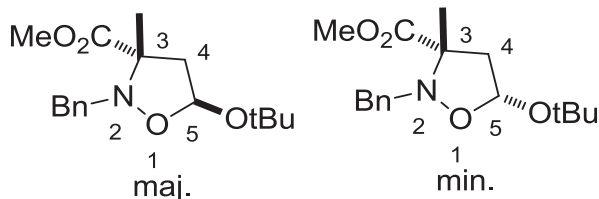
According to general procedure 2.5.1 from 130 mg of **3-3a** and 10 equivalents of vinyl ethyl ether (80°C, 72h). Eluent : Et₂O/cyclohexane 1/1. Obtained 168 mg (98%) of non separable **3-8** *trans/cis* 75/25 diastereomers ratio (ethyl acetate/cyclohexane 1/1, R_f = 0.27).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) **trans**: 7.45-7.40 (2H, m, Ph), 7.32-7.29 (2H, m, Ph), 7.25-7.21 (1H, m, Ph), 5.16 (1H, dd, J = 3.5, 6.3 Hz, H-5), 4.12 (1H, d, J = 14.7 Hz, CH₂Ph), 3.79 (1H, d, J = 14.7 Hz, CH₂Ph), 3.78 (3H, CO₂Me), 3.65-3.57 (1H, m, CH₂CH₃), 3.44-3.34 (1H, m, CH₂CH₃), 3.16 (1H, dd, 6.3, 13.4 Hz, H-4a), 2.16 (1H, dd, J = 3.5, 13.4 Hz, H-4b), 1.50 (3H, s, Me-3), 1.14 (3H, t,

¹⁸ J.-P.G. Seerden, M. Boeren, H.W. Scheeren, *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 11843-11852

$J = 7.1$ Hz, CH_2CH_3) **cis**: 7.45-7.40 (2H, m, Ph), 7.32-7.29 (2H, m, Ph), 7.25-7.21 (1H, m, Ph), 5.10 (1H, dd, $J = 3.0, 6.3$ Hz, H-5), 4.19 (1H, d, $J = 14.4$ Hz, CH_2Ph), 3.88 (1H, d, $J = 14.4$ Hz, CH_2Ph), 3.70 (3H, CO_2Me), 3.65-3.57 (1H, m, CH_2CH_3), 3.44-3.34 (1H, m, CH_2CH_3), 2.86 (1H, dd, 3.0, 13.6 Hz, H-4a), 2.45 (1H, dd, $J = 6.3, 13.6$ Hz, H-4b), 1.45 (3H, s, Me-3), 1.13 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, CH_2CH_3)

Methyl 2-benzyl-5-(tert-butoxy)-3-methylisoxazolidine-3-carboxylate **3-9**



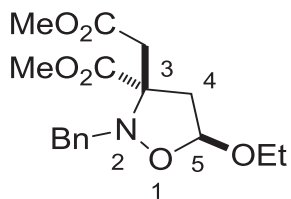
According to general procedure 2.5.1 from 130 mg of **3-3a** and 10 equivalents of vinyl ethyl ether (80°C , 72h). Eluent : Et_2O /cyclohexane 1/1. Obtained 168 mg (98%) of non separable **3-9** *trans/cis* 93/7 diastereomers ratio (ethyl acetate/cyclohexane 1/1, $R_f = 0.25$).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) **maj.** 7.45-7.40 (2H, m, Ph), 7.32-7.17 (3H, m, Ph), 5.44 (1H, dd, $J = 4.2, 6.5$ Hz, H-5), 4.11 (1H, d, $J = 14.9$ Hz, CH_2Ph), 3.78 (1H, d, $J = 14.9$ Hz, CH_2Ph), 3.77 (3H, CO_2Me), 3.09 (1H, dd, 6.5, 13.1 Hz, H-4a), 2.12 (1H, dd, $J = 4.2, 13.1$ Hz, H-4b), 1.48 (3H, s, Me-3), 1.11 (9H, s, tBu)) Characteristic signals of **min.** 5.39 (1H, dd, $J = 4.3, 6.7$ Hz, H-5), 3.70 (3H, s, CO_2Me), 2.80 (1H, dd, $J = 4.3, 13.4$ Hz, H-4a), 2.42 (1H, dd, $J = 6.7, 13.4$ Hz, H-4b), 1.60 (3H, s, 3-Me)

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) 172.8 (C^4 , CO_2Me), 137.8 (C^4 , Ph), 128.2 (2CH, Ph), 127.5 (2CH, Ph), 126.4 (CH, Ph), 96.5 (CH, C-5), 74.2 (C^4 , tBu), 69.9 (C^4 , C-3), 55.7 (CH_2 , CH_2Ph), 51.7 (CH_3 , CO_2Me), 46.8 (CH_2 , C-4), 28.3 (3 CH_3 , tBu), 19.1 (CH_3 , Me-3)

HRMS (DCI, NH_3) $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_4$) calc.: 308.1862, found: 308.1855.

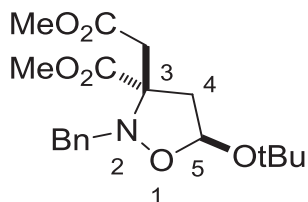
Methyl 2-benzyl-5-ethoxy-3-(2-methoxy-2-oxoethyl)isoxazolidine-3-carboxylate **3-10**¹³



According to general procedure 2.5.1 from 830 mg of **3-4a** and 10 equivalents of vinyl ethyl ether (90°C, 72h). Eluent : Et₂O/cyclohexane 1/1, R_f = 0.43. Obtained 900 mg (90%) of non separable **3-10** *trans/cis* 92/8 diastereomers ratio.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.39-7.37 (2H, m, Ph) 7.32-7.29 (2H, m, Ph), 7.26-7.21 (1H, m, Ph), 5.20 (1H, dd, J = 6.3, 3.0 Hz, H-5), 4.04 (1H, d, J = 14.7 Hz, CH₂Ph), 3.80 (3H, s, CO₂Me), 3.68 (3H, s, CO₂Me), 3.64 (1H, d, J = 14.7 Hz, CH₂Ph), 3.64-3.56 (1H, m, CH₂CH₃), 3.45-3.38 (1H, m, CH₂CH₃), 3.39 (dd, J = 13.9, 6.3 Hz, H-4a), 3.13 (1H, d, J = 16.9 Hz, CH₂CO₂Me), 2.76 (1H, d, J = 16.9 Hz, CH₂CO₂Me), 2.21 (dd, J = 13.9, 3.0 Hz, H-4b), 1.13 (3H, t, J = 7.1 Hz, CH₂CH₃).

Methyl 2-benzyl-5-(tert-butoxy)-3-(2-methoxy-2-oxoethyl)isoxazolidine-3-carboxylate **3-11**¹³

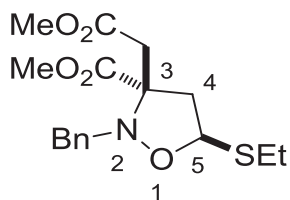


According to general procedure 2.5.1 from 1030 mg of **3-3a** and 3 equivalents of vinyl tert butyl ether (90°C, 72h). Eluent : Et₂O/cyclohexane 1/1, R_f = 0.51. Obtained 1330 mg (94%) of non-separable **3-11** *trans/cis* 98/2 diastereomers ratio.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.39-7.36 (2H, m, Ph), 7.31-7.26 (2H, m, Ph), 7.24-7.20 (1H, m, Ph), 5.47 (1H, dd, J = 6.7, 3.5 Hz, H-5), 4.01 (1H, d, J = 14.4 Hz, CH₂Ph), 3.80 (3H, s, CO₂Me), 3.67 (3H, s, CO₂Me), 3.59 (1H, d, J = 14.4 Hz, CH₂Ph), 3.35 (1H, dd, J = 13.4, 6.7 Hz, H-4a), 3.14 (1H, d, J = 16.7 Hz, CH₂CO₂Me), 2.77 (1H, d, J = 16.7 Hz, CH₂CO₂Me), 2.15 (1H, dd, J = 13.4, 3.5 Hz, H-4b), 1.10 (9H, s, tBu).

Methyl-2-benzyl-5-(ethylthio)-3-(2-methoxy-2-oxoethyl)isoxazolidine-3-carboxylate

3-12

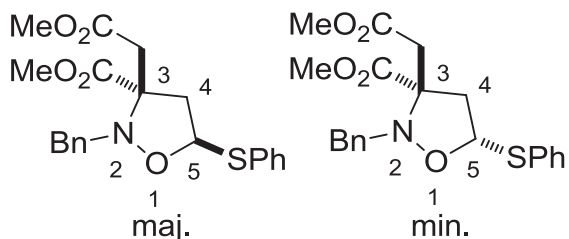


According to general procedure 2.5.1 from 100 mg of **3-4a** and 3 equivalents of vinyl ethyl sulfide (100°C, 24h). Eluent : AcOEt/cyclohexane 1/4. Obtained 95 mg (71%) of non separable **3-12** *trans/cis* 87/13 (proved by comparing the intensities of the signals in the NOESY spectrum) diastereomers ratio (ethyl acetate/cyclohexane 1/4, Rf = 0.25).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) **trans** : 7.45-7.20 (5H, m, Ph), 5.44 (1H, dd, J = 5.2, 8.1 Hz, H-5), 4.07 (1H, d, J = 14.8 Hz, CH₂Ph), 3.81 (3H, s, CO₂Me), 3.74 (1H, d, J = 14.8 Hz, CH₂Ph), 3.69 (3H, s, CO₂Me), 3.56 (dd, J = 13.6, 8.1 Hz, H-4a), 3.13 (1H, d, J = 16.9 Hz, CH₂CO₂Me), 2.70 (1H, d, J = 16.9 Hz, CH₂CO₂Me), 2.65-2.50 (2H, m, CH₂CH₃), 2.13 (dd, J = 13.6, 5.2 Hz, H-4b), 1.15 (3H, t, J = 7.3 Hz, CH₂CH₃). Characteristic signals of **cis** : 5.19 (1H, dd, J = 7.0, 8.0 Hz, H-5), 3.77 (3H, s, CO₂Me), 3.02 (1H, dd, J = 7.0, 13.8 Hz, H-4a), 2.79 (1H, dd, J = 8.0, 13.8 Hz, H-4b), 1.20 (3H, t, J = 7.4 Hz, CH₂CH₃)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 170.7 (C⁴, CO₂Me), 170.6 (C⁴, CO₂Me), 137.3 (C⁴, Ph), 128.1 (2CH, Ph), 128.0 (2CH, Ph), 127.0 (CH, Ph), 81.7 (CH, C-5), 69.8 (C⁴, C-3), 55.1 (CH₂, CH₂Ph), 52.3 (CH₃, CO₂Me), 52.0 (CH₃, CO₂Me), 45.9 (CH₂, C-4), 39.4 (CH₂, CH₂CO₂Me), 26.1 (CH₂, SCH₂CH₃), 15.1 (CH₃, SCH₂CH₃)

HRMS (DCI, NH₃) [M+H]⁺ (C₁₇H₂₃NO₅S) calc.: 354.1375, found: 354.1373.



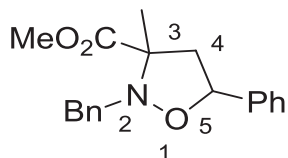
According to general procedure 2.5.1 from 100 mg of **3-4a** and 10 equivalents of vinyl phenyl sulfide (100°C, 24h). Eluent : AcOEt/cyclohexane 1/4. Obtained 100 mg (66%) of non separable **3-13** *trans/cis* 80/20 (proved by comparing the intensities of the signals in the NOESY spectrum) diastereomers ratio (ethyl acetate/cyclohexane 1/4, Rf = 0.28).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) **trans**. 7.5-7.1 (10H, m, Ph), 5.55 (1H, dd, J = 5.5, 8.1 Hz, H-5), 4.09 (1H, d, J = 14.7 Hz, CH₂Ph), 3.78 (3H, s, CO₂Me), 3.70 (3H, s, CO₂Me), 3.67 (1H, d, J = 14.7 Hz, CH₂Ph), 3.62 (dd, J = 13.8, 8.1 Hz, H-4a), 3.16 (1H, d, J = 16.8 Hz, CH₂CO₂Me), 2.72 (1H, d, J = 16.8 Hz, CH₂CO₂Me), 2.25 (dd, J = 13.8, 5.5 Hz, H-4b) Characteristic signals of **cis**. 5.38 (1H, dd, J = 6.3, 8.0 Hz, H-5), 3.16 (1H, d, J = 16.2 Hz, CH₂CO₂Me), 3.13 (1H, dd, J = 6.3, 13.9 Hz, H-4a), 2.91 (1H, dd, J = 8.0, 13.9 Hz, H-4b), 2.77 (1H, d, J = 16.2 Hz, CH₂CO₂Me)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) **trans** : 169.6 (C⁴, CO₂Me), 169.4 (C⁴, CO₂Me), 136.1 (C⁴, Ph), 133.6 (C⁴, Ph), 131.8 (2CH, Ph), 127.6 (2CH, Ph), 127.4 (2CH, Ph), 127.2 (2CH, Ph), 126.5 (CH, Ph), 126.1 (CH, Ph), 83.8 (CH, C-5), 68.9 (C⁴, C-3), 54.3 (CH₂, CH₂Ph), 51.3 (CH₃, CO₂Me), 51.0 (CH₃, CO₂Me), 44.6 (CH₂, C-4), 38.4 (CH₂, CH₂CO₂Me)

HRMS (DCI, NH₃) [M+H]⁺ (C₂₁H₂₃NO₅S) calc.: 402.1375, found: 402.1375.

Methyl 2-benzyl-3-methyl-5-phenylisoxazolidine-3-carboxylate **3-45**



According to general procedure 2.5.1 from 100 mg of **3-3a** and 5 equivalents of styrene (115°C, 2.5h, μv). Eluent : CH₂Cl₂/cyclohexane 1/1. Obtained 23 mg (15%) of non separable **3-45**

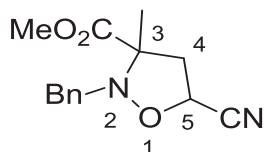
cis/trans 60/40 (proved by comparing the intensities of the signals in the NOESY spectrum) diastereomers ratio (ethyl acetate/cyclohexane 1/1, R_f = 0.66).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) *cis* : 7.50-7.15 (10H, m, Ar), 5.15 (1H, dd, J = 7.5, 8.3 Hz, H-5), 4.08 (1H, d, J = 14.1 Hz, CH₂Ph), 3.89 (1H, d, J = 14.1 Hz, CH₂Ph), 3.79 (3H, CO₂Me), 3.30 (1H, dd, 8.3, 12.5 Hz, H-4a), 2.17 (1H, dd, J = 7.5, 12.5 Hz, H-4b), 1.52 (3H, s, Me); *trans* : 7.50-7.15 (10H, m, Ar), 5.08 (1H, dd, J = 7.5, 8.4 Hz, H-5), 3.99 (2H, s, CH₂Ph), 3.78 (3H, CO₂Me), 2.91 (1H, dd, 7.5, 12.5 Hz, H-4a), 2.56 (1H, dd, J = 8.4, 12.5 Hz, H-4b), 1.55 (3H, s, Me)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) *cis* : 172.9 (C⁴, CO₂Me), 142.5 (C⁴, Ph), 138.2 (C⁴, Ph), 128.8 (2CH, Ph), 128.4 (2CH, Ph), 128.2 (2CH, Ph), 125.9 (2CH, Ph), 127.3 (CH, Ph), 126.9 (CH, Ph), 77.6 (CH, C-5), 70.2 (C⁴, C-3), 56.0 (CH₂, CH₂Ph), 52.2 (CH₃, CO₂Me), 49.3 (CH₂, C-4), 20.0 (CH₃, Me-3); *trans*: 173.5 (C⁴, CO₂Me), 150.1 (C⁴, Ph), 140.4 (C⁴, Ph), 128.7 (2CH, Ph), 128.3 (2CH, Ph), 128.2 (2CH, Ph), 127.1 (2CH, Ph), 127.8 (CH, Ph), 127.0 (CH, Ph), 78.0 (CH, C-5), 70.4 (C⁴, C-3), 55.6 (CH₂, CH₂Ph), 52.1 (CH₃, CO₂Me), 48.6 (CH₂, C-4), 20.8 (CH₃, Me-3)

HRMS (DCI, NH₃) [M+H]⁺ (C₂₁H₂₅NO₄) calc.: 312.1600, found: 312.1591.

Methyl 5-acetoxy-2-benzyl-3-methylisoxazolidine-3-carboxylate **3-44**



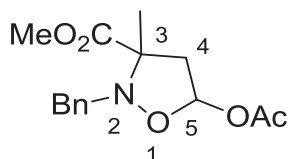
According to general procedure 2.5.1 from 100 mg of **3-3a** and 5 equivalents of acetonitrile (115°C, 2.5h, μ v). Eluent : CH₂Cl₂/cyclohexane 1/1. Obtained 32 mg (25%) of non separable **3-44** *cis/trans* 60/40 (proved by comparing the intensities of the signals in the NOESY spectrum) diastereomers ratio (ethyl acetate/cyclohexane 1/1, R_f = 0.57).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) *cis* : 7.50-7.2 (5H, m, Ar), 4.76 (1H, dd, J = 5.1, 9.2 Hz, H-5), 4.25-3.75 (2H, m, CH₂Ph), 3.79 (3H, CO₂Me), 3.32 (1H, dd, 9.2, 12.6 Hz, H-4a), 2.49 (1H, dd, J = 5.1, 12.6 Hz, H-4b), 1.55 (3H, s, Me); *trans*: 7.50-7.20 (5H, m, Ar), 4.71 (1H, dd, J = 4.0, 9.5 Hz, H-5), 4.25-3.75 (2H, m, CH₂Ph), 3.80 (3H, CO₂Me), 3.23 (1H, dd, J = 4.0, 12.6 Hz, H-4a), 2.54 (1H, dd, J = 9.5, 12.6 Hz, H-4b), 1.48 (3H, s, Me)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) *cis* : 171.4 (C⁴, CO₂Me), 136.9 (C⁴, Ph), 128.4 (2CH, Ph), 128.0 (2CH, Ph), 128.3 (CH, Ph), 69.4 (C⁴, C-3), 63.3 (CH, C-5), 55.2 (CH₂, CH₂Ph), 52.5 (CH₃, CO₂Me), 45.2 (CH₂, C-4), 19.9 (CH₃, Me-3); *trans* : 171.3 (C⁴, CO₂Me), 136.8 (C⁴, Ph), 128.4 (2CH, Ph), 127.4 (2CH, Ph), 127.5 (CH, Ph), 69.0 (C⁴, C-3), 63.0 (CH, C-5), 55.4 (CH₂, CH₂Ph), 52.7 (CH₃, CO₂Me), 45.2 (CH₂, C-4), 19.0 (CH₃, Me-3);

HRMS (DCI, NH₃) [M+H]⁺ (C₁₄H₁₆N₂O₃) calc.: 261.1239, found: 261.1235.

Methyl 5-acetoxy-2-benzyl-3-methylisoxazolidine-3-carboxylate **3-43**

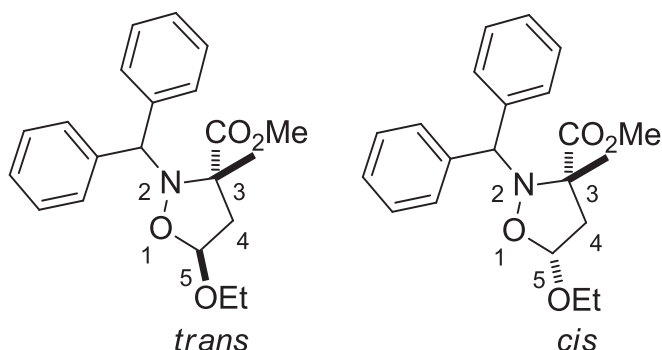


According to general procedure 2.5.1 from 100 mg of **3-3a** and 5 equivalents of vinyl acetate (115°C, 2.5h, μ v). Eluent : CH₂Cl₂/cyclohexane 1/1. Obtained 30 mg (21%) of **3-43** *trans/cis* 52/48 ratio of non separable diastereoisomers (ethyl acetate/cyclohexane 1/1, R_f = 0.52).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) **maj.:** 7.50-7.2 (5H, m, Ar), 6.32 (1H, dd, J = 3.5, 6.8 Hz, H-5), 4.08 (1H, d, J = 14.9 Hz, CH₂Ph), 3.77 (1H, d, J = 14.9 Hz, CH₂Ph), 3.79 (3H, CO₂Me), 3.24 (1H, dd, 6.8, 13.5 Hz, H-4a), 2.28 (1H, dd, J = 3.5, 13.5 Hz, H-4b), 2.05 (3H, s, Ac), 1.50 (3H, s, Me); **min.:** 7.50-7.20 (5H, m, Ar), 6.28 (1H, dd, J = 3.1, 6.7 Hz, H-5), 4.16 (1H, d, J = 14.0 Hz, CH₂Ph), 3.94 (1H, d, J = 14.0 Hz, CH₂Ph), 3.72 (3H, CO₂Me), 2.98 (1H, dd, J = 3.1, 13.8 Hz, H-4a), 2.61 (1H, dd, J = 6.7, 13.8 Hz, H-4b), 2.04 (3H, s, Ac), 1.49 (3H, s, Me)

2.5.2.2. N-DPM

Methyl 2-benzhydryl-5-ethoxy-3-methylisoxazolidine-3-carboxylate **3-14**



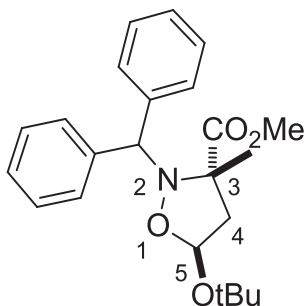
According to general procedure 2.5.1 from 60 mg of **3-3b** and 10 equivalents of vinyl ethyl ether (90°C, 24h). Eluent : Et₂O/cyclohexane 1/1. Obtained 53 mg (70%) of **3-14** *trans/cis* 86/14 mixture of diastereomers (proved by comparing the intensities of the signals in the NOESY spectrum). Diastereomer *trans* could be enriched up to 98/2 ratio by chromatography purification (Cy/Et₂O 1/1, R_f = 0.52).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) *trans* : 7.60-7.10 (10H, m, Ar), 5.22 (1H, s, Ph₂CH), 5.05 (1H, dd, J = 6.4, 3.5 Hz, H-5), 3.71 (3H, s, CO₂Me), 3.39 (1H, dq, J = 7.1, 9.5 Hz, CH₂CH₃), 3.27 (1H, dq, J = 7.1, 9.5 Hz, CH₂CH₃), 3.10 (1H, dd, J = 6.4, 13.4 Hz, H-4a), 2.21 (1H, dd, J = 3.5, 13.4 Hz, H-4b), 1.16 (3H, t, J = 7.1 Hz, CH₂CH₃), 0.97 (3H, s, Me); *cis* : 7.60-7.10 (10H, m, Ar), 5.07 (1H, dd, J = 3.7, 6.5 Hz, H-5), 5.03 (1H, s, Ph₂CH), 3.63 (1H, dq, J = 7.1, 9.5 Hz, CH₂CH₃), 3.38 (1H, dq, J = 7.1, 9.5 Hz, CH₂CH₃), 3.25 (3H, s, CO₂Me), 2.89 (1H, dd, J = 3.3, 13.1 Hz, H-4a), 2.38 (1H, dd, J = 6.5, 13.1 Hz, H-4b), 1.44 (3H, s, Me), 1.21 (3H, t, J = 7.1 Hz, CH₂CH₃)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) *trans* : 173.3 (C⁴, CO₂Me), 143.6 (C⁴, Ph), 141.4 (C⁴, Ph), 128.7 (2CH, Ph), 128.1 (2CH, Ph), 128.0 (2CH, Ph), 127.2 (CH, Ph), 127.0 (2CH, Ph), 126.6 (CH, Ph), 101.0 (CH, C-5), 71.1 (C⁴, C-3), 70.7 (CH, CHPh₂), 64.1 (CH₂, CH₂CH₃), 52.0 (CH₃, CO₂Me), 48.3 (CH₂, C-4), 21.6 (CH₃, Me-3), 14.9 (CH₃, CH₂CH₃)

HRMS (DCI, NH₃) [M+H]⁺ (C₂₁H₂₅NO₄) calc.: 356.1862, found: 356.1854.

Methyl 2-benzhydryl-5-(tert-butoxy)-3-methylisoxazolidine-3-carboxylate **3-15**



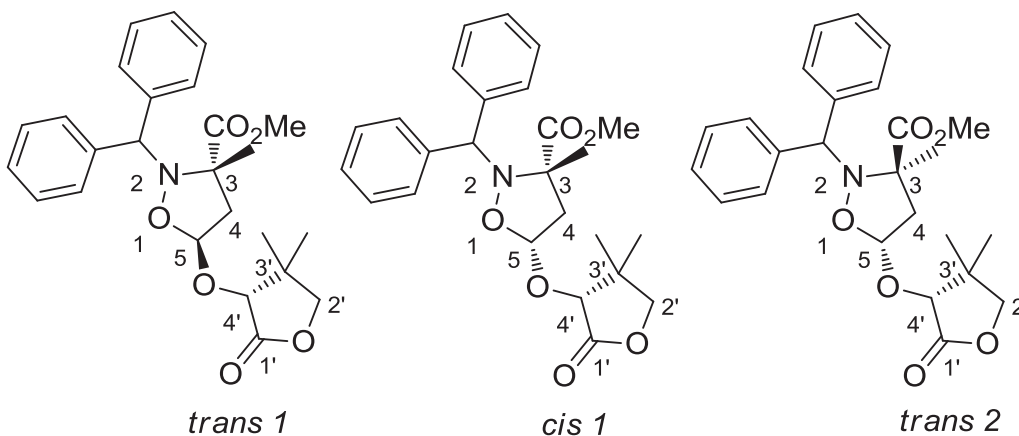
According to general procedure 2.4.1 from 300 mg of **3-3b** and 3 equivalents of vinyl *tert* butyl ether (90°C, 24h). Eluent : Et₂O/cyclohexane 1/1. Obtained 246 mg (83%) of non separable **3-15** *trans/cis* 95/5 diastereomers ratio (Cy/Et₂O 1/1, R_f = 0.63).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.60-7.45 (4H, m, Ar), 7.30-7.05 (6H, m, Ar), 5.35 (1H, dd, J = 6.7, 4.3 Hz, H-5), 5.17 (1H, s, CHPh₂), 3.70 (3H, s, CO₂Me), 3.07 (1H, dd, J = 6.7, 13.3 Hz, H-4a), 2.17 (1H, dd, J = 4.3, 13.3 Hz, H-4b), 1.01 (9H, s, tBu), 1.00 (3H, s, Me)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 173.6 (C⁴, CO₂Me), 143.4 (C⁴, Ph), 142.1 (C⁴, Ph), 128.6 (2CH, Ph), 128.1 (2CH, Ph), 127.9 (2CH, Ph), 127.4 (2CH, Ph), 126.9 (CH, Ph), 126.6 (CH, Ph), 96.4 (CH, C-5), 74.7 (C⁴, tBu), 71.4 (C⁴, C-3), 71.0 (CH, CHPh₂), 52.1 (CH₃, CO₂Me), 48.4 (CH₂, C-4), 28.4 (CH₃, tBu), 21.3 (CH₃, Me-3)

HRMS (DCI, NH₃) [M+H]⁺ (C₂₃H₂₉NO₄) calc.: 384.2175, found: 384.2166.

Methyl 2-benzhydryl-5-(((R)-4,4-dimethyl-2-oxotetrahydrofuran-3-yl)oxy)-3-ethylisoxazolidine-3-carboxylate **3-48**



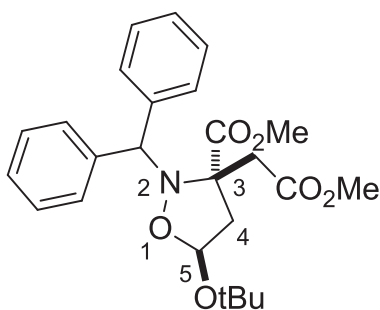
According to general procedure 2.5.1 from 62 mg of **3-3b** and 3 equivalents of vinyl pantolactone (90°C, 72h). Eluent : Et₂O/cyclohexane 1/1. Obtained 80 mg (85%) of **3-48** with a 48/35/12/5 of *trans1/cis1/trans2/cis2* (proved by comparing the intensities of the signals in the NOESY spectrum) diastereomers ratio partially separable (Cy/Et₂O 1/1, R_f = 0.3, 0.27, 0.25).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) **trans 1**. 7.60-7.10 (10H, m, Ar), 5.77 (1H, dd, J = 6.4, 3.2 Hz, H-5), 4.97 (1H, s, CHPh₂), 4.10-3.80 (3H, m, H-2',4'), 3.32 (3H, s, CO₂Me), 3.07 (1H, dd, J = 6.4, 13.3, H-4a), 2.31 (1H, dd, J = 3.2, 13.3 Hz, H-4b), 1.30-1.10 (9H, m, Me) **cis 1**. 7.60-7.10 (10H, m, Ar), 5.74 (1H, dd, J = 6.4, 3.2 Hz, H-5), 5.11 (1H, s, CHPh₂), 4.10-3.80 (3H, m, H-2',4'), 3.66 (3H, s, CO₂Me), 2.95 (1H, dd, J = 3.2, 13.1, H-4a), 2.48 (1H, dd, J = 6.4, 13.1 Hz, H-4b), 1.30-1.10 (9H, m, Me) **trans 2**. 7.60-7.10 (10H, m, Ar), 5.28 (1H, dd, J = 6.2, 3.2 Hz, H-5), 5.20 (1H, s, CHPh₂), 4.10-3.80 (3H, m, H-2',4'), 3.71 (3H, s, CO₂Me), 3.08 (1H, dd, J = 6.2, 13.2, H-4a), 2.46 (1H, dd, J = 3.2, 13.2 Hz, H-4b), 1.30-1.10 (9H, m, Me)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 175.5, 175.3, 172.8, 172.5, 143.3, 143.0, 140.5, 140.3, 138.9, 129.1, 128.9, 128.8, 128.2, 128.1, 127.9, 127.6, 127.4, 127.4, 127.0, 126.9, 126.8, 99.1, 98.5, 98.3, 78.3, 78.0, 77.7, 76.5, 76.4, 75.3, 71.2, 70.6, 70.1, 69.6, 68.9, 52.1, 52.0, 51.8, 51.2, 49.8, 49.5, 40.5, 40.2, 23.8, 23.1, 23.0, 22.3, 21.7, 19.8, 19.7, 19.6, 16.4

HRMS (DCI, NH₃) [M+H]⁺ (C₂₅H₂₉NO₆) calc.: 440.2073, found: 440.2087.

Methyl 2-benzhydryl-5-(tert-butoxy)-3-(2-methoxy-2-oxoethyl)isoxazolidine-3-carboxylate **3-16**



According to general procedure 2.5.1 from 150 mg of **3-4b** and 3 equivalents of vinyl tert butyl ether (90°C, 72h). Eluent : Et₂O/cyclohexane 1/1, R_f = 0.51. Obtained 200 mg (93%) of **3-16** (unique diastereomer).

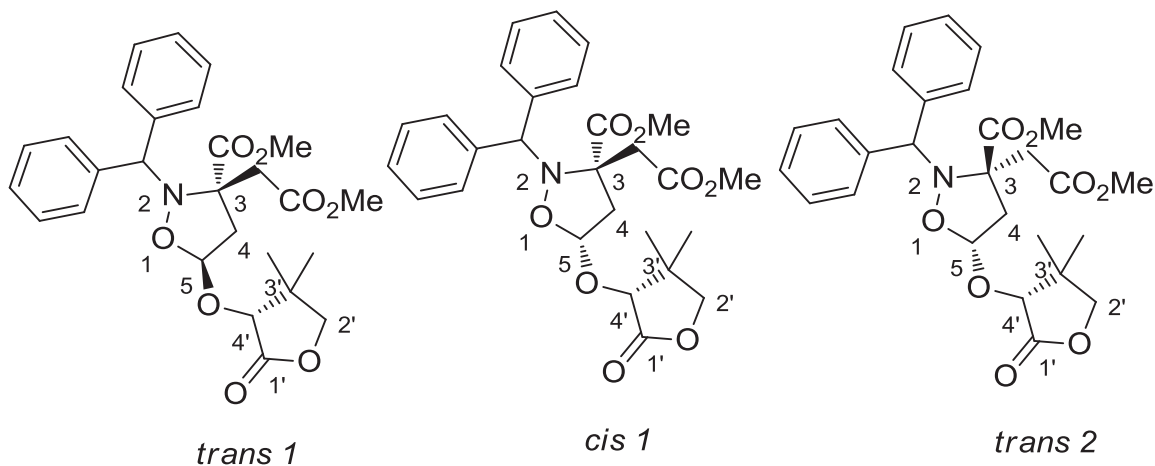
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.52-7.43 (4H, m, Ar), 7.30-7.15 (6H, m, Ar), 5.39 (1H, dd, J = 6.8, 4.0 Hz, H-5), 4.92 (1H, s, CHPh₂), 3.66 (3H, s, CO₂Me), 3.54 (3H, s, CO₂Me), 3.30 (1H, dd, J =

6.8, 13.4, H-4a), 2.48 (1H, d, J = 16.6 Hz, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 2.38 (1H, d, J = 16.6 Hz, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 2.20 (1H, dd, J = 4.0, 13.4 Hz, H-4b), 1.08 (9H, s, tBu)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 168.9 (C^4 , CO_2Me), 140.7 (C^4 , Ph), 138.8 (C^4 , Ph), 126.7 (2CH, Ph), 126.0 (2CH, Ph), 125.9 (2CH, Ph), 125.5 (2CH, Ph), 125.4 (CH, Ph), 124.6 (CH, Ph), 93.4 (CH, C-5), 72.7 (C^4 , tBu), 69.3 (C^4 , C-3), 69.2 (CH, CHPh_2), 50.0 (CH_3 , CO_2Me), 49.6 (CH_3 , CO_2Me), 45.1 (CH_2 , C-4), 38.5 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 26.5 (CH_3 , tBu)

HRMS (DCI, NH_3) $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_6$) calc.: 441.2151, found: 441.2157.

Methyl 2-benzhydryl-5-(((R)-4,4-dimethyl-2-oxotetrahydrofuran-3-yl)oxy)-3-(2-methoxy-2-oxoethyl)isoxazolidine-3-carboxylate **3-49**



According to general procedure 2.5.1 from 80 mg of **3-4b** and 3 equivalents of vinyl pantolactone (90°C, 72h). Eluent : Et_2O /cyclohexane 1/1. Obtained 100 mg (83%) of **3-88** with a 60/22/15/3 of *trans1/cis1/trans2/cis2* (proved by comparing the intensities of the signals in the NOESY spectrum) diastereomers ratio partially separable ($\text{Cy}/\text{Et}_2\text{O}$ 1/1, $R_f=0.3, 0.27, 0.23$).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) **trans 1**. 7.60-7.10 (10H, m, Ar), 5.80 (1H, dd, J = 6.4, 3.2 Hz, H-5), 4.89 (1H, s, CHPh_2), 3.95 (1H, d, J = 8.8 Hz, H-2'a), 3.90 (1H, s, H-4'), 3.83 (1H, d, J = 8.8 Hz, H-2'b), 3.66 (3H, s, CO_2Me), 3.55 (3H, s, CO_2Me), 3.42 (1H, dd, J = 6.4, 13.8, H-4a), 2.46 (1H, d, 16.7 Hz, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 2.39 (1H, d, 16.7 Hz, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 2.38 (1H, dd, J = 3.2, 13.8 Hz, H-4b), 1.18 (3H, s, Me), 1.15 (3H, s, Me) **cis 1**. 7.60-7.10 (10H, m, Ar), 5.73 (1H, dd, J = 6.4, 3.6 Hz, H-5), 5.14 (1H, s, CHPh_2), 4.00-3.80 (3H, m, H-2',4'), 3.65 (3H, s, CO_2Me), 3.24 (3H, s, CO_2Me), 3.22 (1H, dd, J = 6.4, 13.9 Hz, H-4a), 3.10 (1H, dd, J = 3.6, 13.9 Hz, H-4b), 3.06 (1H, d, 15.7 Hz, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 2.87 (1H, d, 15.7 Hz, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 1.20 (3H, s, Me), 1.18 (3H, s, Me); **trans 2**.

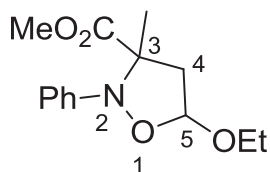
7.60-7.10 (10H, m, Ar), 5.30 (1H, dd, $J = 6.3, 2.7$ Hz, H-5), 4.90 (1H, s, CHPh_2), 4.04-3.86 (3H, m, H-2',4'), 3.70 (3H, s, CO_2Me), 3.54 (3H, s, CO_2Me), 3.40 (1H, dd, $J = 6.3, 13.8$ Hz, H-4a), 2.59 (1H, d, 16.7 Hz, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 2.52 (1H, dd, $J = 2.7, 13.8$ Hz, H-4b), 2.34 (1H, d, 16.7 Hz, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 1.23 (3H, s, Me), 1.07 (3H, s, Me)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) **trans 1** : 175.2 (C^4 , $\text{C}=\text{O}-1'$), 170.7 (C^4 , CO_2Me), 170.4 (C^4 , CO_2Me), 142.5 (C^4 , Ph), 140.0 (C^4 , Ph), 128.7 (2CH, Ph), 128.3 (2CH, Ph), 128.1 (2CH, Ph), 127.5 (2CH, Ph), 127.9 (CH, Ph), 126.9 (CH, Ph), 98.6 (CH, C-5), 78.1 (CH, C-4'), 76.3 (CH_2 , C-2'), 71.1 (C^4 , C-3), 71.4 (CH, CHPh_2), 52.1 (CH_3 , CO_2Me), 51.7 (CH_3 , CO_2Me), 47.1 (CH_2 , C-4), 40.9 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 40.2 (C^4 , C-3'), 23.1 (CH_3 , Me-3'), 19.6 (CH_3 , Me-3'); **cis 1** 175.3 (C^4 , $\text{C}=\text{O}-1'$), 171.4 (C^4 , CO_2Me), 170.3 (C^4 , CO_2Me), 142.9 (C^4 , Ph), 139.1 (C^4 , Ph), 128.6 (2CH, Ph), 128.5 (2CH, Ph), 128.0 (2CH, Ph), 127.4 (2CH, Ph), 127.5 (CH, Ph), 127.0 (CH, Ph), 98.5 (CH, C-5), 77.8 (CH, C-4'), 76.5 (CH_2 , C-2'), 70.4 (C^4 , C-3), 70.2 (CH, CHPh_2), 52.4 (CH_3 , CO_2Me), 51.8 (CH_3 , CO_2Me), 47.4 (CH_2 , C-4), 40.9 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 40.2 (C^4 , C-3'), 23.7 (CH_3 , Me-3'), 19.5 (CH_3 , Me-3'); **trans 2** : 177.3 (C^4 , $\text{C}=\text{O}-1'$), 171.0 (C^4 , CO_2Me), 170.5 (C^4 , CO_2Me), 142.4 (C^4 , Ph), 139.9 (C^4 , Ph), 128.7 (2CH, Ph), 128.3 (2CH, Ph), 128.2 (2CH, Ph), 128.1 (2CH, Ph), 127.4 (CH, Ph), 126.8 (CH, Ph), 99.2 (CH, C-5), 75.7 (CH, C-4'), 75.4 (CH_2 , C-2'), 71.1 (C^4 , C-3), 71.4 (CH, CHPh_2), 52.1 (CH_3 , CO_2Me), 51.7 (CH_3 , CO_2Me), 47.3 (CH_2 , C-4), 40.5 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 40.3 (C^4 , C-3'), 22.9 (CH_3 , Me-3'), 19.7 (CH_3 , Me-3')

HRMS (DCI, NH_3) $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{NO}_8$) calc.: 498.2128, found: 498.2129.

2.5.2.3. N-Ph

Methyl 5-ethoxy-3-methyl-2-phenylisoxazolidine-3-carboxylate **3-41**



According to general procedure 2.5.1 from 31 mg of **3-39** and 3 equivalents of vinyl ethyl ether (TA, 72h). Eluent : Et_2O /cyclohexane 1/1, $R_f = 0.42$. Obtained 25 mg (60%) of non separable **3-41** *trans/cis* 95/5 (proved by comparing the intensities of the signals in the NOESY spectrum) diastereomers ratio.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) **trans**: 7.50-7.10 (5H, m, Ph), 5.37 (1H, dd, J = 2.4, 6.2 Hz, H-5), 4.00-3.80 (2H, m, CH₂CH₃), 3.85 (3H, s, CO₂Me), 2.86 (1H, dd, J = 2.4, 13.2 Hz, H-4a), 2.52 (1H, dd, J = 6.2, 13.2 Hz, H-4b), 1.40-1.20 (6H, m, Me+CH₂CH₃) **cis**: 7.50-7.10 (5H, m, Ph), 5.40 (1H, dd, J = 3.1, 6.0 Hz, H-5), 4.00-3.80 (2H, m, CH₂CH₃), 3.45 (3H, s, CO₂Me), 3.13 (1H, dd, J = 6.1, 13.1 Hz, H-4a), 2.28 (1H, dd, J = 3.0, 13.1 Hz, H-4b), 1.40-1.20 (6H, m, Me+CH₂CH₃)

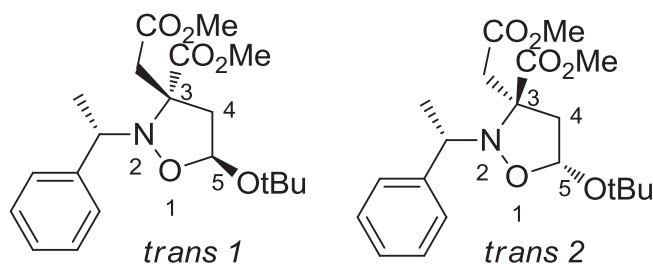
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) **trans** : 173.6 (C⁴, CO₂Me), 146.6 (C⁴, Ph), 128.5 (2CH, Ph), 125.4 (2CH, Ph), 118.2 (CH, Ph), 100.0 (CH, C-5), 71.3 (C⁴, C-3), 64.4 (CH₂, CH₂CH₃), 52.9 (CH₃, CO₂Me), 49.3 (CH₂, C-4), 18.6 (CH₃, Me-3), 15.0 (CH₃, CH₂CH₃); **cis** : 173.1 (C⁴, CO₂Me), 145.3 (C⁴, Ph), 128.2 (2CH, Ph), 125.5 (2CH, Ph), 120.1 (CH, Ph), 100.8 (CH, C-5), 69.9 (C⁴, C-3), 64.0 (CH₂, CH₂CH₃), 52.0 (CH₃, CO₂Me), 48.1 (CH₂, C-4), 20.4 (CH₃, Me-3), 15.1 (CH₃, CH₂CH₃);

HRMS (DCI, NH₃) [M+H]⁺ (C₁₄H₁₉NO₄) calc.: 265.1314, found: 265.1302.

2.5.3. Chiral auxiliary

2.5.3.1. N-αMeBn

(3*R*,5*S*)-methyl 5-(tert-butoxy)-3-(2-methoxy-2-oxoethyl)-2-((*S*)-1-phenylethyl)isoxazolidine-3-carboxylate **3-47**

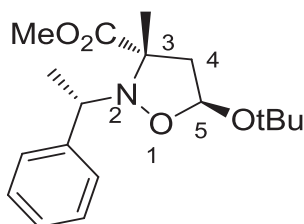


According to general procedure 2.5.1 from 624 mg of **3-46** and 3 equivalents of vinyl tert butyl ether (90°C, 72h). Eluent : Et₂O/cyclohexane 1/1. Obtained 660 mg (78%) of non separable **3-47** *trans*1/*trans*2 70/30 mixture of diastereomers. Diastereomer *trans* 1 could be enriched up to 95/5/0/0 (R_f = 0.47/0.45 in Et₂O/cyclohexane 1/1) ratio by chromatography purification.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) **trans 1**: 7.39-7.37 (2H, m, Ph), 7.32-7.23 (3H, m, ph), 5.49 (1H, dd, J = 6.8, 3.8 Hz, H-5), 3.81 (1H, q, J = 6.3 Hz, CHCH₃), 3.73 (3H, s, CO₂Me), 3.51 (3H, s, CO₂Me), 3.26 (1H, dd, J = 13.4, 6.8 Hz, H-4a), 2.31 (1H, d, J = 16.9 Hz, CH₂CO₂Me), 2.23 (1H, d, J = 16.9 Hz, CH₂CO₂Me), 2.06 (1H, dd, J = 13.4, 3.8 Hz, H-4b), 1.41 (3H, d, J = 6.3 Hz, CHCH₃), 1.29

(9H, s, tBu) **trans 2**: 7.38-7.35 (2H, m, Ph), 7.29-7.25 (2H, m, Ph), 7.21-7.17 (1H, m, Ph), 5.42 (1H, dd, J = 6.6, 3.8 Hz, H-5), 3.94 (1H, q, J = 6.3 Hz, CHCH₃), 3.62 (3H, s, CO₂Me), 3.60 (3H, s, CO₂Me), 3.26 (1H, dd, J = 13.6, 6.6 Hz, H-4a), 3.12 (1H, d, J = 16.4 Hz, CH₂CO₂Me), 2.97 (1H, d, J = 16.4 Hz, CH₂CO₂Me), 2.23 (1H, dd, J = 13.6, 3.5 Hz, H-4b), 1.48 (3H, d, J = 6.5 Hz, CHCH₃), 1.11 (9H, s, tBu).

(3*S*,5*S*)-methyl 5-(tert-butoxy)-3-methyl-2-((*S*)-1-phenylethyl)isoxazolidine-3-carboxylate **3-52**



According to general procedure 2.5.1 from 40 mg of **3-50** and 3 equivalents of vinyl tert butyl ether (95°C, 72h). Eluent : Et₂O/cyclohexane 1/1, R_f = 0.56. Obtained 34 mg (60%) of non separable **3-52 trans1/trans2** 73/27 (proved by comparing the intensities of the signals in the NOESY spectrum) mixture of diastereomers.

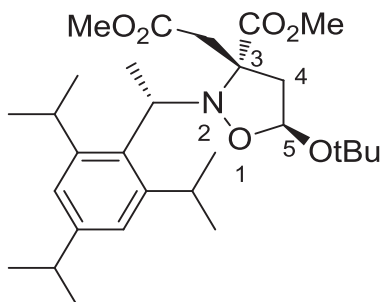
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) **trans1**: 7.45-7.15 (5H, m, Ph), 5.42 (1H, dd, J = 4.2, 6.7 Hz, H-5), 4.09 (1H, q, J = 6.6 Hz, PhCHCH₃), 3.61 (3H, s, CO₂Me), 3.05 (1H, dd, J = 6.7, 13.2 Hz, H-4), 2.08 (1H, dd, J = 4.2, 13.2 Hz, H-4), 1.50 (3H, d, J = 6.6 Hz, PhCHCH₃), 1.29 (3H, s, Me-3), 1.18 (9H, s, tBu); **trans2**: 7.45-7.15 (5H, m, Ph), 5.42 (1H, dd, J = 4.2, 6.5 Hz, H-5), 3.96 (1H, q, J = 6.3 Hz, PhCHCH₃), 3.73 (3H, s, CO₂Me), 2.88 (1H, dd, J = 6.5, 13.1 Hz, H-4), 2.04 (1H, dd, J = 4.2, 13.1 Hz, H-4), 1.42 (3H, d, J = 6.3 Hz, PhCHCH₃), 1.27 (9H, s, tBu), 0.91 (3H, s, Me-3);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) **trans1**: 173.9 (C⁴, CO₂Me), 144.7 (C⁴, Ph), 128.1 (2CH, Ph), 127.3 (2CH, Ph), 126.8 (CH, Ph), 97.2 (CH, C-5), 74.8 (C⁴, tBu), 70.8 (C⁴, C-3), 62.6 (CH, ArCHCH₃), 52.3 (CH₃, CO₂Me), 47.9 (CH₂, C-4), 28.6 (3CH₃, tBu), 23.7 (CH₃, ArCHCH₃), 20.4 (CH₃, Me-3); **trans2**: 173.1 (C⁴, CO₂Me), 143.0 (C⁴, Ph), 128.2 (2CH, Ph), 127.8 (2CH, Ph), 127.6 (CH, Ph), 94.4 (CH, C-5), 74.5 (C⁴, tBu), 69.8 (C⁴, C-3), 61.9 (CH, ArCHCH₃), 51.6 (CH₃, CO₂Me), 50.2 (CH₂, C-4), 29.0 (3CH₃, tBu), 23.4 (CH₃, ArCHCH₃), 21.3 (CH₃, Me-3);

HRMS (DCI, NH₃) [M+H]⁺ (C₁₈H₂₇NO₄) calc.: 322.2018, found: 322.2003.

2.5.3.2. N-TRIP

(3*R*,5*S*)-methyl5-(tert-butoxy)-3-(2-methoxy-2-oxoethyl)-2-((*S*)-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethyl)isoxazolidine-3-carboxylate **3-56**



According to general procedure 2.5.1 from 40 mg of corresponding nitrone¹⁹ and 7 equivalents of vinyl *tert* butyl ether (50°C, 72h). Eluent : Et₂O/cyclohexane 1/1, R_f = 0.64. Obtained 39 mg (78%) of non separable **3-56** with 85/15 mixture of diastereomers (Major product has *trans* configuration. Proved by comparing the intensities of the signals in the NOESY spectrum).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) **Maj** : 7.01-6.95 (2H, m, Ar), 5.46 (1H, dd, J = 3.3, 6.7 Hz, H-5), 4.72 (1H, q, J = 7.0 Hz, CHCH₃), 4.23 (1H, s, J = 6.9 Hz, ArCH(CH₃)₂), 3.59 (3H, s, CO₂Me), 3.54 (3H, s, CO₂Me), 3.36 (1H, s, J = 6.9 Hz, ArCH(CH₃)₂), 3.23 (1H, dd, J = 6.7, 13.2 Hz, H-4a), 2.83 (1H, s, J = 6.9 Hz, ArCH(CH₃)₂), 2.71 (1H, d, J = 17.1 Hz, CH₂CO₂Me), 2.32 (1H, d, J = 17.1 Hz, CH₂CO₂Me), 2.08 (1H, dd, J = 3.3, 13.2 Hz, H-4b), 1.47 (3H, d, J = 7.0 Hz, CHCH₃), 1.34 (3H, d, J = 6.9 Hz, ArCH(CH₃)₂), 1.27 (3H, d, J = 6.9 Hz, ArCH(CH₃)₂), 1.26 (3H, d, J = 6.9 Hz, ArCH(CH₃)₂), 1.23 (3H, d, J = 6.9 Hz, ArCH(CH₃)₂), 1.18 (3H, d, J = 6.9 Hz, ArCH(CH₃)₂), 1.11 (3H, d, J = 6.9 Hz, ArCH(CH₃)₂) **Min** : 7.01-6.95 (2H, m, Ar), 5.29 (1H, dd, J = 4.4, 7.1 Hz, H-5), 4.73 (1H, q, J = 6.8 Hz, CHCH₃), 4.03 (1H, m, ArCH(CH₃)₂), 3.68 (3H, s, CO₂Me), 3.64 (3H, s, CO₂Me), 3.36 (1H, m, ArCH(CH₃)₂), 3.08 (1H, d, J = 15.8 Hz, CH₂CO₂Me), 2.86 (1H, dd, J = 7.1, 13.5 Hz, H-4a), 2.81 (1H, m, ArCH(CH₃)₂), 2.69 (1H, d, J = 15.8 Hz, CH₂CO₂Me), 2.15 (1H, dd, J = 4.4, 13.5 Hz, H-4b), 1.60 (3H, d, J = 6.9 Hz, CHCH₃), 1.4-1.0 (18H, m, ArCH(CH₃)₂), 1.27 (9H, s, tBu)

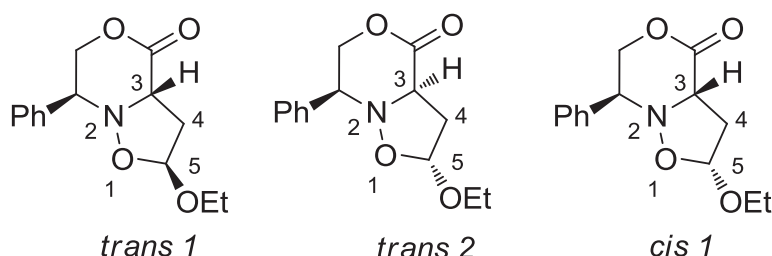
¹⁹ Composé préparé et fourni par le Dr. S. Py, DCM-SERCO, UMR 5250 CNRS, Université J. Fourier de Grenoble.

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) **Maj** : 171.4 (C^4 , CO_2Me), 171.3 (C^4 , CO_2Me), 149.5 (C^4 , Ar), 147.0 (C^4 , Ar), 145.3 (C^4 , Ar), 134.2 (C^4 , Ar), 123.5 (CH, Ar), 120.6 (CH, Ar), 94.9 (CH, C-5), 74.4 (C^4 , tBu), 71.0 (C^4 , C-3), 54.5 (CH, ArCHCH $_3$), 51.9 (CH_3 , CO_2Me), 51.5 (CH_3 , CO_2Me), 47.3 (CH_2 , C-4), 39.4 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 33.9 (CH, iPr), 28.9 (3 CH_3 , tBu), 28.8 (CH, iPr), 28.3 (CH, iPr), 26.0 (CH_3 , iPr), 25.3 (CH_3 , iPr), 24.7 (CH_3 , iPr), 24.0 (2 CH_3 , iPr), 23.2 (CH_3 , iPr), 21.5 (CH_3 , ArCHCH $_3$)

HRMS (DCI, NH_3) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ ($\text{C}_{29}\text{H}_{47}\text{NO}_6$) calc.: 505.3403, found: 505.3386.

2.5.4. Bicyclic cycloadducts

(2*S*,7*S*)-2-ethoxy-7-phenyltetrahydroisoxazolo[3,2-*c*][1,4]oxazin-4(2*H*)-one **3-63**²⁰

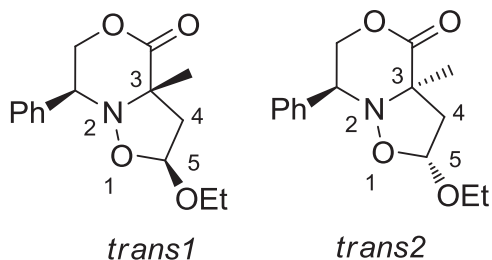


According to general procedure 2.5.1 from 200 mg of **3-57** and 10 equivalents of vinyl ethyl ether (r.t. in toluene, 16h). Eluent: Et_2O /cyclohexane 1/1. Obtained 220 mg (80%) of non separable **3-63** with *trans1/trans2/cis1* 83/8/9/0 mixture of diastereomers.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) *trans1* : 7.50-7.34 (5H, m, Ph), 5.19 (1H, br d, $J = 5.0$ Hz, H-5), 4.49 (1H, br t, $J = 8.2$ Hz, H-3), 4.36 (1H, dd, $J = 3.6, 11.9$ Hz, OCH_2CHPh), 4.27 (1H, dd, $J = 9.9, 11.9$ Hz, OCH_2CHPh), 4.12 (1H, dd, $J = 3.6, 9.9$ Hz, OCH_2CHPh), 3.72 (1H, dq, $J = 6.9, 9.6$ Hz, CH_2CH_3), 3.42 (1H, dq, $J = 6.9, 9.6$ Hz, CH_2CH_3), 2.79 (1H, ddd, $J = 13.2, 8.9, 5.0$ Hz, H-4a), 2.68 (1H, ddd, $J = 13.2, 8.2, 1.0$ Hz, H-4b), 1.19 (3H, t, $J = 6.9$ Hz, CH_2CH_3)

²⁰ O. Tamura, K. Gotanda, J. Yoshino, Y. Morita, R. Terashima, M. Kikuchi, T. Miyawaki, N. Mita, M. Yamashita, H. Ishibashi and M. Sakamoto, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 8544

(2*S*,3*aS*,7*S*)-2-ethoxy-3*a*-methyl-7-phenyltetrahydroisoxazolo[3,2-*c*][1,4]oxazin-4(2*H*)-one **3-59**



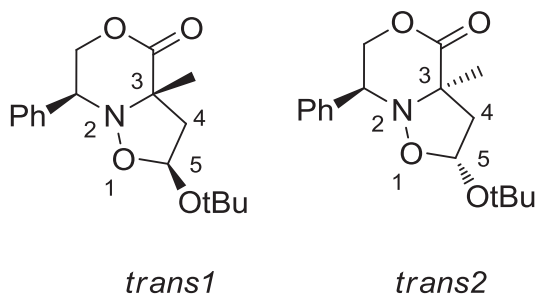
According to general procedure 2.5.1 from 300 mg of **3-58** and 10 equivalents of vinyl ethyl ether (100°C, 5h, μ v). Eluent: Et₂O/cyclohexane 1/1, R_f = 0.51. Obtained 389 mg (96%) of non separable **3-59** (Mp = 67.3°C) *trans1/trans2/cis1/cis2* 80/15/5/0 mixture of diastereomers.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) *trans1*. 7.50-7.44 (2H, m, Ph), 7.42-7.30 (3H, m, Ph), 5.16 (1H, dd, J = 5.7, 0.9 Hz, H-5), 4.28 (1H, dd, J = 4.0, 11.9 Hz, OCH₂CHPh), 4.23 (1H, dd, J = 9.9, 11.9 Hz, OCH₂CHPh), 4.09 (1H, dd, J = 4.0, 9.9 Hz, OCH₂CHPh), 3.69 (1H, dq, J = 7.1, 9.6 Hz, CH₂CH₃), 3.38 (1H, dq, J = 7.1, 9.6 Hz, CH₂CH₃), 2.92 (1H, dd, J = 5.7, 13.6 Hz, H-4a), 2.45 (1H, dd, J = 0.9, 13.6 Hz, H-4b), 1.78 (3H, s, CCH₃), 1.18 (3H, t, J = 7.1 Hz, CH₂CH₃); *trans2*. 7.50-7.44 (2H, m, Ph), 7.42-7.30 (3H, m, Ph), 5.18 (1H, dd, J = 6.0, 2.4 Hz, H-5), 4.67 (1H, dd, J = 3.9, 10.2 Hz, OCH₂CHPh), 4.21 (1H, dd, J = 3.9, 11.6 Hz, OCH₂CHPh), 4.17 (1H, dd, J = 10.2, 11.6 Hz, OCH₂CHPh), 3.44 (1H, dq, J = 7.1, 9.6 Hz, CH₂CH₃), 3.28 (1H, dq, J = 7.1, 9.6 Hz, CH₂CH₃), 2.95 (1H, dd, J = 2.4, 13.9 Hz, H-4a), 2.68 (1H, dd, J = 6.0, 13.9 Hz, H-4b), 1.66 (3H, s, CCH₃), 1.11 (3H, t, J = 7.1 Hz, CH₂CH₃)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) *trans1*. 173.2 (C⁴, CO₂Me), 136.2 (C⁴, Ph), 128.7 (2CH, Ph), 128.4 (CH, Ph), 127.4 (2CH, Ph), 100.7 (CH, C-5), 69.3 (CH₂, OCH₂CHPh), 67.1 (C⁴, CH₃CN), 65.4 (CH, OCH₂CHPh), 63.4 (CH₂, CH₂CH₃), 46.5 (CH₂, C-4), 27.4 (CH₃, CH₃CN), 15.2 (CH₃, CH₂CH₃); *trans2*. 172.1 (C⁴, CO₂Me), 136.3 (C⁴, Ph), 128.4 (2CH, Ph), 127.9 (CH, Ph), 127.6 (2CH, Ph), 104.3 (CH, C-5), 70.2 (C⁴, CH₃CN), 68.8 (CH₂, OCH₂CHPh), 64.8 (CH, OCH₂CHPh), 63.9 (CH₂, CH₂CH₃), 48.5 (CH₂, C-4), 27.3 (CH₃, CH₃CN), 14.8 (CH₃, CH₂CH₃)

HRMS (DCI, NH₃) [M+H]⁺ (C₁₅H₁₉NO₄) calc.: 278.1392, found: 278.1392.

(2*S*,3*aS*,7*S*)-2-(tert-butoxy)-3*a*-methyl-7-phenyltetrahydroisoxazolo[3,2-*c*][1,4]oxazin-4(2*H*)-one **3-60**



According to general procedure 2.5.1 from 7270 mg of **3-58** and 3 equivalents of vinyl tert butyl ether (100°C, 7h, μ v). The residue was purified by recrystallization (from hexane/ether 95/5 100mL) and column chromatography (Et₂O/cyclohexane 1/1, R_f = 0.53) to provide the expected adduct **3-60** (10.16 g, 94%, for the sum of all fractions/ Mp = 113.5°C) with a 80/10/10/0 *trans1/trans2/cis1/cis2* diastereoisomers ratio. Diastereomer *trans 1* could be enriched up to 93/7/0/0 ratio by second recrystallization.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) *trans1*. 7.50-7.44 (2H, m, Ph), 7.42-7.28 (3H, m, Ph), 5.45 (1H, dd, J = 6.1, 0.9 Hz, H-5), 4.27 (1H, dd, J = 4.2, 11.9 Hz, OCH₂CHPh), 4.22 (1H, dd, J = 9.9, 11.9 Hz, OCH₂CHPh), 4.06 (1H, dd, J = 4.2, 9.9 Hz, OCH₂CHPh), 2.90 (1H, dd, J = 6.0, 13.3 Hz, H-4a), 2.35 (1H, dd, J = 0.9, 13.3 Hz, H-4b), 1.79 (3H, s, CCH₃), 1.16 (9H, s, tBu) ; *trans2*. 7.50-7.44 (2H, m, Ph), 7.42-7.28 (3H, m, Ph), 5.45 (1H, dd, J = 6.1, 0.9 Hz, H-5), 4.72 (1H, dd, J = 3.5, 10.6 Hz, OCH₂CHPh), 4.30-4.15 (2H, m, OCH₂CHPh+OCH₂CHPh), 2.82 (1H, dd, J = 3.2, 14.1 Hz, H-4a), 2.68 (1H, dd, J = 6.5, 14.1 Hz, H-4b), 1.64 (3H, s, CCH₃), 1.00 (9H, s, tBu)

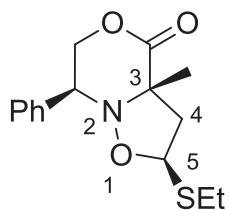
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) *trans1*. 173.4 (C⁴, CO₂Me), 136.2 (C⁴, Ph), 128.6 (2CH, Ph), 128.3 (CH, Ph), 127.5 (2CH, Ph), 96.2 (CH, C-5), 74.9 (C⁴, tBu), 69.4 (CH₂, OCH₂CHPh), 67.5 (C⁴, CH₃CN), 65.1 (CH, OCH₂CHPh), 63.4 (CH₂, CH₂CH₃), 47.2 (CH₂, C-4), 28.7 (3CH₃, tBu), 27.3 (CH₃, CH₃CN)

HRMS (DCI, NH₃) [M+H]⁺ (C₁₇H₂₃NO₄) calc.: 306.1705, found: 306.1703.

IR (neat, cm⁻¹): 2969, 2934, 1748, 1459, 1390, 1365, 1316, 1302, 1242, 1195, 1127, 1088, 945

(2*R*,3*aS*,7*S*)-2-(ethylthio)-3*a*-methyl-7-phenyltetrahydroisoxazolo[3,2-*c*][1,4]oxazin-4(2*H*)-one

3-64



trans 1

According to general procedure 2.5.1 from **3-58** and 1.1 equivalents of vinyl ethyl ether (115°C, 12h, in toluene, $\mu\nu$). Eluent: AcOEt/cyclohexane 3/7, $R_f = 0.51$. Cycloadduct **3-64** obtained (44%) as a non separable 62/24/14/0 *trans1/trans2/cis1* mixture of diastereomers.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) *trans1*. 7.50-7.30 (5H, m, Ph), 5.35 (1H, dd, $J = 5.8, 8.3$ Hz, H-5), 4.30 (1H, dd, $J = 3.4, 11.2$ Hz, OCH₂CHPh), 4.21 (2H, m, OCH₂CHPh), 3.30 (1H, dd, $J = 8.3, 13.9$ Hz, H-4a), 2.57 (2H, q, $J = 7.5$ Hz, CH₂CH₃), 2.34 (1H, dd, $J = 5.8, 13.9$ Hz, H-4b), 1.76 (3H, s, CCH₃), 1.17 (3H, t, $J = 7.5$ Hz, CH₂CH₃)

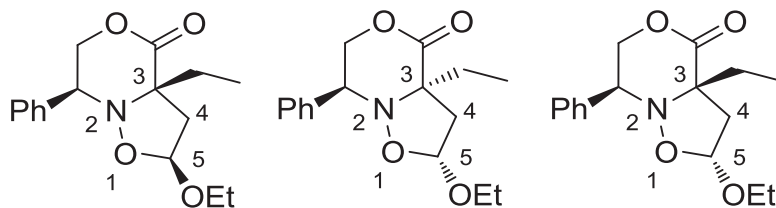
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) *trans1*. 172.3 (C⁴, CO₂Me), 135.5 (C⁴, Ph), 128.8 (2CH, Ph), 128.4 (CH, Ph), 127.5 (2CH, Ph), 81.2 (CH, C-5), 69.4 (CH₂, OCH₂CHPh), 68.7 (C⁴, CH₃CN), 62.9 (CH, OCH₂CHPh), 47.7 (CH₂, C-4), 27.1 (CH₂,SCH₂CH₃), 26.2 (CH₃, CH₃CN), 15.1 (CH₃, CH₂CH₃)

HRMS (DCI, NH₃) [M+H]⁺ (C₁₅H₂₀NO₃S) calc.: 294.1163, found: 294.1152.

IR (neat, cm⁻¹): 2928, 1738, 1604, 1555, 1454, 1396, 1374, 1264, 1209, 1145, 1115, 1030, 962

(2*S*,3*aS*,7*S*)-2-(tert-butoxy)-3*a*-methyl-7-phenyltetrahydroisoxazolo[3,2-*c*][1,4]oxazin-4(2*H*)-one **3-**

68



trans 1

trans 2

cis 1

According to general procedure 2.5.1 from **3-66** and 3 equivalents of vinyl ethyl ether (90°C, 4h, μ v). Eluent AcOEt/cyclohexane 3/7 (R_f = 0.59) to provide the expected adduct **3-68** (79%) with a 90/6/4/0 *trans1/trans2/cis1/cis2* diastereoisomers ratio.

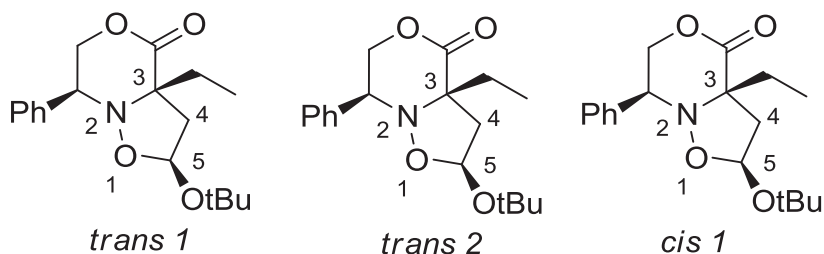
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) **trans1**. 7.50-7.35 (5H, m, Ph), 5.20 (1H, dd, J = 6.4, 0.3 Hz, H-5), 4.18 (2H, m, OCH_2CHPh), 4.05 (1H, dd, J = 6.4, 8.1 Hz, OCH_2CHPh), 2.87 (1H, dd, J = 6.4, 13.7 Hz, H-4a), 2.49 (1H, dd, J = 0.3, 13.7 Hz, H-4b), 2.29 (1H, dq, J = 7.3, 14.0 Hz, CCH_2CH_3), 2.07 (1H, dq, J = 7.3, 14.0 Hz, CCH_2CH_3), 1.15 (3H, t, J = 7.1 Hz, CH_2CH_3), 1.09 (3H, t, J = 7.3 Hz, CH_2CH_3)

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) **trans1**. 172.3 (C^4 , CO_2Me), 136.3 (C^4 , Ph), 128.6 (2CH, Ph), 128.4 (CH, Ph), 127.6 (2CH, Ph), 96.4 (CH, C-5), 75.0 (CH_2 , OCH_2CHPh), 72.6 (C^4 , C-3), 69.7 (CH, OCH_2CHPh), 64.4 (CH_2 , CH_2CH_3), 46.1 (CH_2 , C-4), 32.2 (CH_2 , CCH_2CH_3), 28.7 (CH_3 , OCH_2CH_3), 9.7 (CH_3 , CCH_2CH_3)

HRMS (DCI, NH_3) $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_4$) calc.: 292.1549, found: 292.1551.

IR (neat, cm^{-1}): 2977, 1728, 1488, 1454, 1397, 1377, 1351, 1303, 1255, 1242, 1148, 1110, 1079, 1043, 1002, 974, 879

(2*S*,3*aS*,7*S*)-2-(tert-butoxy)-3*a*-ethyl-7-phenyltetrahydroisoxazolo[3,2-*c*][1,4]oxazin-4(2H)-one
3-69



According to general procedure 2.5.1 from **3-66** and 10 equivalents of vinyl ethyl ether (90°C, 4h, μ v). Eluent AcOEt/cyclohexane 2/8, R_f = 0.30. Obtained **3-69** (78%) of non separable 83/15/2/0 *trans1/trans2/cis1/cis2* mixture of diastereoisomers.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) **trans1**. 7.50-7.28 (5H, m, Ph), 5.48 (1H, dd, J = 6.4, 1.7 Hz, H-5), 4.18 (2H, m, OCH_2CHPh), 4.05 (1H, dd, J = 5.6, 8.3 Hz, OCH_2CHPh), 2.88 (1H, dd, J = 6.4, 13.4

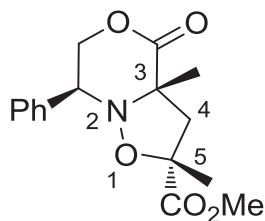
Hz, H-4a), 2.37 (1H, dd, J = 0.9, 13.3 Hz, H-4b), 2.28 (1H, dd, J = 7.3, 14.0 Hz, CH_2CH_3), 2.08 (1H, dd, J = 7.3, 14.0 Hz, CH_2CH_3), 1.14 (9H, s, tBu), 1.10 (3H, t, J = 7.3 Hz, CH_2CH_3)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) *trans1*. 172.3 (C^4 , CO_2Me), 136.3 (C^4 , Ph), 128.6 (2CH, Ph), 128.4 (CH, Ph), 127.6 (2CH, Ph), 96.4 (CH, C-5), 75.0 (C^4 , tBu), 72.6 (C^4 , C-3), 69.7 (CH_2 , OCH_2CHPh), 64.4 (CH, OCH_2CHPh), 46.1 (CH_2 , C-4), 32.2 (CH_2 , CH_2CH_3), 28.7 (3 CH_3 , tBu), 9.7 (CH_3 , CH_2CH_3);

HRMS (DCI, NH_3) $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NO}_4$) calc.: 320.1862, found: 320.1857.

IR (neat, cm^{-1}): 2969, 1746, 1497, 1459, 1391, 1366, 1317, 1241, 1195, 1128, 1036, 975

(2*R*, 3*aS*, 7*S*)-methyl 2,3*a*-dimethyl-4-oxo-7-phenylhexahydroisoxazolo[3,2-*c*][1,4]oxazine-2-carboxylate **3-62**



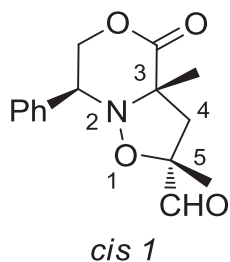
According to general procedure 2.5.1 from 100 mg of **3-58** and 10 equivalents of methyl metacrylate (100°C, 5h, μv). Eluent: Et_2O /cyclohexane 1/1, R_f = 0.67. Obtained 123 mg (83%) of non separable **3-62** *trans1/trans2/cis1* 95/5/0/0 mixture of diastereoisomers.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.45-7.30 (5H, m, Ph), 4.33 (1H, dd, J = 3.9, 10.1 Hz, OCH_2CHPh), 4.20 (1H, dd, J = 3.9, 11.6 Hz, OCH_2CHPh), 4.15 (1H, dd, J = 10.1, 11.6 Hz, OCH_2CHPh), 3.65 (3H, s, CO_2Me), 3.57 (1H, d, J = 13.6 Hz, H-4a), 2.42 (1H, d, J = 13.6 Hz, H-4b), 1.74 (3H, s, CH_3), 1.55 (3H, s, Me)

IR (neat, cm^{-1}): 2988, 2925, 1748, 1721, 1466, 1444, 1396, 1321, 1279, 1229, 1186, 1147, 1040, 982

(2*R*,3*aS*,7*S*)-2,3*a*-dimethyl-4-oxo-7-phenylhexahydroisoxazolo[3,2-*c*][1,4]oxazine-2-carbaldehyde

3-65



According to general procedure 2.5.1 from **3-66** and 3 equivalents of methacroleine (90°C, 4h, $\mu\nu$). Eluent: AcOEt/cyclohexane 3/7 R_f = 0.45. Product yield is 84% of **3-71** with a *cis*1/*cis*2/*trans*1/*trans*2 97/3/0/0 ratio.

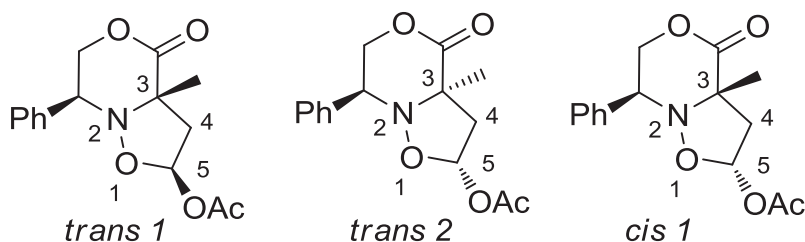
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 9.47 (1H, s, COH), 7.40-7.35 (5H, m, Ph), 4.16 (2H, d, J = 6.8 Hz, OCH_2CHPh), 3.88 (1H, t, J = 6.8 Hz, OCH_2CHPh), 3.35 (1H, d, J = 13.6 Hz, H-4a), 2.28 (1H, d, J = 13.6 Hz, H-4b), 1.79 (3H, s, 5- CH_3), 1.40 (3H, s, 3- CH_3)

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) 200.2 (C^4 , COH), 170.7 (C^4 , CO), 134.4 (C^4 , Ph), 128.7 (2CH, Ph), 128.5 (CH, Ph), 127.3 (2CH, Ph), 86.4 (C^4 , C-5), 70.6 (C^4 , C-3), 69.6 (CH_2 , PhCHCH_2O), 62.5 (CH, PhCHCH_2O), 44.5 (CH_2 , C-4), 25.9 (CH_3 , 5- CH_3), 21.0 (CH_3 , 3- CH_3)

HRMS (DCI, NH_3) $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_4$) calc.: 276.1236, found: 276.1223.

IR (neat, cm^{-1}): 2931, 1728, 1455, 1395, 1144, 1071.

(2*S*,3*aS*,7*S*)-3*a*-methyl-4-oxo-7-phenylhexahydroisoxazolo[3,2-*c*][1,4]oxazin-2-yl acetate **3-61**



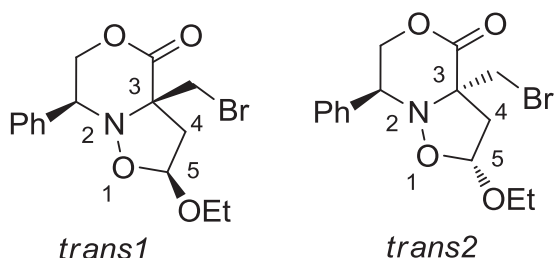
According to general procedure 2.5.1 from 40 mg of **3-58** and 3 equivalents of vinyl acetate (100°C, 5h, $\mu\nu$). Eluent: Et_2O /cyclohexane 1/1, R_f = 0.51. Obtained 34 mg (60%) of **3-61** with a *trans*1/*trans*2/*cis*1/*cis*2 84/10/6/0 ratio of non separable diastereoisomers.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) **trans 1** : 7.45-7.30 (5H, m, Ph), 6.40 (1H, dd, J = 5.7, 0.5 Hz, H-5), 4.32 (1H, dd, J = 4.0, 12.2 Hz, OCH₂CHPh), 4.27 (1H, dd, J = 9.8, 12.2 Hz, OCH₂CHPh), 4.12 (1H, dd, J = 9.8, 4.0 Hz, OCH₂CHPh), 3.11 (1H, dd, J = 5.7, 14.2 Hz, H-4a), 2.56 (1H, dd, J = 0.5, 14.2 Hz, H-4b), 2.07 (3H, s, Ac), 1.78 (3H, s, CH₃) Characteristic signals of **trans 2** : 3.37 (1H, dd, J = 6.9, 14.2 Hz, H-4a), 2.41 (1H, dd, J = 3.0, 14.2 Hz, H-4b), Characteristic signals of **cis 1** : 2.78 (1H, dd, J = 5.9, 14.2 Hz, H-4a)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 172.3 (C⁴, C=O^{Cycle}), 169.7 (C⁴, Ac), 135.4 (C⁴, Ph), 128.8 (2CH, Ph), 128.6 (CH, Ph), 127.4 (2CH, Ph), 94.5 (CH, C-5), 69.1 (CH₂, CHCH₂O), 66.7 (C⁴, C-3), 65.3 (CH, CHCH₂O), 46.2 (CH₂, C-4), 27.1 (CH₃, Me-3), 21.2 (CH₃, Ac)

HRMS (DCI, NH₃) [M+H]⁺ (C₁₅H₁₇NO₅) calc.: 292.1185, found: 292.1193.

(2*S*,3*aS*,7*S*)-3a-(bromomethyl)-2-(tert-butoxy)-7-phenyltetrahydroisoxazolo[3,2-*c*][1,4]oxazin-4(2H)-one **3-76**



According to general procedure 2.5.1 from 43 mg of **3-75** and 3 equivalents of vinyl ethyl ether (100°C, 5h, μ v). Eluent: CH₂Cl₂, R_f = 0.47. Obtained 17 mg (32%) of **3-76** with a *trans1/trans2/cis1/cis2* 83/17/0/0 ratio of non separable diastéréoisomères (proved by comparing the intensities of the signals in the NOESY spectrum).

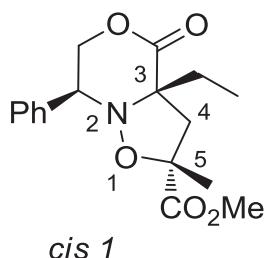
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) **trans 1**. 7.55-7.46 (2H, m, Ph), 7.46-7.30 (3H, m, Ph), 5.26 (1H, dd, J = 5.7, 0.4 Hz, H-5), 4.43 (1H, dd, J = 10.9, 11.7 Hz, OCH₂CHPh), 4.21 (1H, d, J = 10.3 Hz, CH₂Br), 4.17 (1H, dd, J = 3.2, 11.7 Hz, OCH₂CHPh), 4.05 (1H, dd, J = 3.2, 10.9 Hz, OCH₂CHPh), 3.88 (1H, d, J = 10.2 Hz, CH₂Br), 3.70 (1H, dq, J = 7.0, 16.3 Hz, CH₂CH₃), 3.35 (1H, dq, J = 7.0, 16.3 Hz, CH₂CH₃), 2.90 (1H, dd, J = 5.7, 14.1 Hz, H-4a), 2.61 (1H, dd, J = 0.4, 14.1 Hz, H-4b), 1.15 (3H, t, J = 7.0 Hz, CH₂CH₃) ; **trans 2**. 7.55-7.46 (2H, m, Ph), 7.46-7.30 (3H, m, Ph), 5.19 (1H, dd, J = 6.2, 2.9 Hz, H-5), 4.83 (1H, dd, J = 3.2, 10.9 Hz, OCH₂CHPh), 4.36 (1H, dd, J = 10.9, 11.3 Hz, OCH₂CHPh), 4.18 (1H, dd, J = 3.2, 11.3 Hz, OCH₂CHPh), 3.82 (1H, d, J = 9.9 Hz, CH₂Br),

3.63 (1H, d, J = 9.9 Hz, CH₂Br), 3.44 (1H, dq, J = 7.0, 16.2 Hz, CH₂CH₃), 3.27 (1H, dq, J = 7.0, 16.2 Hz, CH₂CH₃), 2.95 (1H, dd, J = 2.9, 14.9 Hz, H-4a), 2.78 (1H, dd, J = 6.2, 14.9 Hz, H-4b), 1.12 (3H, t, J = 7.0 Hz, CH₂CH₃);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) **trans 1**: 169.1 (C⁴, C=O), 135.1 (C⁴, Ph), 128.3 (2CH, Ph), 128.1 (CH, Ph), 127.1 (2CH, Ph), 100.0 (CH, C-5), 71.8 (C⁴, tBu), 69.3 (CH₂, CHCH₂O), 64.5 (CH, CHCH₂O), 63.5 (C⁴, C-3), 44.8 (CH₂, C-4s), 37.4 (CH₂, CH₂Br), 14.5 (3CH₃, tBu); **trans 2**: 169.2 (C⁴, C=O), 135.3 (C⁴, Ph), 128.4 (2CH, Ph), 128.2 (CH, Ph), 127.2 (2CH, Ph), 103.7 (CH, C-5), 72.9 (C⁴, tBu), 70.0 (CH₂, CHCH₂O), 63.7 (CH, CHCH₂O), 63.3 (C⁴, C-3), 47.2 (CH₂, C-4), 37.0 (CH₂, CH₂Br), 14.2 (3CH₃, tBu)

HRMS (DCI, NH₃) [M+H]⁺ (C₁₅H₁₈BrNO₄) calc.: 356.0497, found: 356.0492.

(2*R*,3*aS*,7*S*)-methyl 3*a*-ethyl-2-methyl-4-oxo-7-phenylhexahydroisoxazolo[3,2-*c*][1,4]oxazine-2-carboxylate **3-70**



According to general procedure 2.5.1 from **3-66** and 3 equivalents of methyl metacrylate (90°C, 4h, μ v). Eluent: AcOEt/cyclohexane 3/7, R_f = 0.42. Product yield is >90% of **3-70** with a *cis1/cis2/trans1/trans2* 97/3/0/0 ratio.

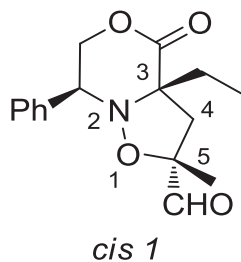
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.45-7.30 (5H, m, Ph), 4.28 (1H, dd, J = 3.7, 10.0 Hz, OCH₂CHPh), 4.20 (1H, dd, J = 3.9, 11.7 Hz, OCH₂CHPh), 4.15 (1H, dd, J = 10.0, 11.7 Hz, OCH₂CHPh), 3.65 (3H, s, CO₂Me), 3.56 (1H, d, J = 13.7 Hz, H-4a), 2.42 (1H, d, J = 13.7 Hz, H-4b), 2.06 (2H, m, CH₂CH₃), 1.52 (3H, s, 5-CH₃), 1.11 (3H, t, J = 7.3 Hz, CH₂CH₃)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 174.7 (C⁴, CO₂Me), 171.2 (C⁴, CO), 135.8 (C⁴, Ph), 128.8 (2CH, Ph), 128.4 (CH, Ph), 127.5 (2CH, Ph), 83.2 (C⁴, C-5), 75.3 (C⁴, C-3), 70.1 (CH₂, PhCHCH₂O), 62.4 (CH, PhCHCH₂O), 52.7 (CH₃, CO₂Me), 49.0 (CH₂, C-4), 32.1 (CH₂, CH₂CH₃), 25.1 (CH₃, 5-CH₃), 10.0 (CH₃, CH₂CH₃)

HRMS (DCI, NH₃) [M+H]⁺ (C₁₈H₂₆NO₄) calc.: 320.1498, found: 320.1494.

IR (neat, cm⁻¹): 2931, 2860, 1733, 1719, 1455, 1438, 1396, 1298, 1257, 1182, 1151, 1087, 1042

(2*R*,3*aS*,7*S*)-3*a*-ethyl-2-methyl-4-oxo-7-phenylhexahydroisoxazolo[3,2-*c*][1,4]oxazine-2-carbaldehyde **3-71**



According to general procedure 2.5.1 from **3-66** and 3 equivalents of methacroleine (90°C, 4h, μv). Eluent: AcOEt/cyclohexane 3/7, R_f = 0.48. Product yield is 84% of **3-71** with a *cis*1/*cis*2/*trans*1/*trans*2 97/3/0/0 ratio.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.48 (1H, s, COH), 7.45-7.30 (5H, m, Ph), 4.13 (2H, m, OCH₂CHPh), 3.88 (1H, dd, J = 5.4, 8.2 Hz, OCH₂CHPh), 3.27 (1H, d, J = 13.7 Hz, H-4a), 2.27 (1H, d, J = 13.7 Hz, H-4b), 2.09 (2H, m, CH₂CH₃), 1.37 (3H, s, 5-CH₃), 1.13 (3H, t, J = 7.1 Hz, CH₂CH₃)

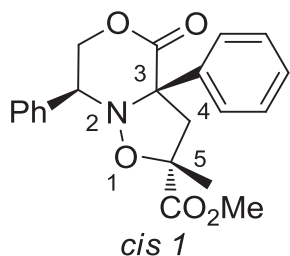
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 200.8 (C⁴, COH), 170.8 (C⁴, CO), 135.1 (C⁴, Ph), 129.1 (2CH, Ph), 129.0 (CH, Ph), 127.7 (2CH, Ph), 86.5 (C⁴, C-5), 76.0 (C⁴, C-3), 70.1 (CH₂, PhCHCH₂O), 62.7 (CH, PhCHCH₂O), 44.9 (CH₂, C-4), 32.2 (CH₂, CH₂CH₃), 21.4 (CH₃, 5-CH₃), 10.0 (CH₃, CH₂CH₃)

HRMS (DCI, NH₃) [M+H]⁺ (C₁₆H₂₀NO₄) calc.: 290.1392, found: 290.1382.

IR (neat, cm⁻¹): 2969, 2942, 1728, 1458, 1395, 1319, 1182, 1042, 985

(2*R*,3*aR*,7*S*)-methyl
carboxylate **3-72**

2-methyl-4-oxo-3*a*,7-diphenylhexahydroisoxazolo[3,2-*c*][1,4]oxazine-2-



According to general procedure 2.5.1 from **3-67** and 3 equivalents of methyl metacrylate (90°C, 4h, μ v). Eluent: AcOEt/cyclohexane 3/7, R_f = 0.43. Product yield is >90% of **3-72** with a *cis*1/*cis*2/*trans*1/*trans*2 97/3/0/0 ratio.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.90-7.82 (2h, m, Ph), 7.55-7.52 (2H, m, Ph), 7.45-7.30 (6H, m, Ph), 4.96 (1H, dd, $J = 3.7, 11.5$ Hz, OCH_2CHPh), 4.16 (1H, dd, $J = 3.7, 11.7$ Hz, OCH_2CHPh), 4.06 (1H, dd, $J = 11.5, 11.7$ Hz, OCH_2CHPh), 3.75 (3H, s, CO_2Me), 3.88 (1H, d, $J = 13.5$ Hz, H-4a), 2.70 (1H, d, $J = 13.5$ Hz, H-4b), 1.35 (3H, s, 5- CH_3)

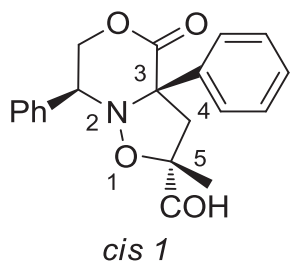
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) 173.9 (C^4 , CO_2Me), 169.9 (C^4 , CO), 139.2 (C^4 , Ph), 136.7 (C^4 , Ph), 129.0 (2CH, Ph), 128.9 (2CH, Ph), 128.7 (CH, Ph), 128.4 (CH, Ph), 127.9 (2CH, Ph), 126.4 (2CH, Ph), 83.8 (C^4 , C-5), 74.8 (C^4 , C-3), 68.8 (CH_2 , PhCHCH_2O), 65.5 (CH, PhCHCH_2O), 52.9 (CH_2 , C-4), 23.2 (CH_3 , 5- CH_3)

HRMS (DCI, NH_3) $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NO}_5$) calc.: 368.1498, found: 368.1488.

IR (neat, cm^{-1}): 2952, 1741, 1491, 1448, 1391, 1316, 1270, 1198, 1141, 1115, 1041, 979, 901

(2*R*,3*aR*,7*S*)-2-methyl-4-oxo-3*a*,7-diphenylhexahydroisoxazolo[3,2-*c*][1,4]oxazine-2-carbaldehyde

3-73



According to general procedure 2.5.1 from **3-67** and 3 equivalents of methacroleine (90°C, 4h, μ v). Eluent: AcOEt/cyclohexane 2/8, R_f = 0.33. Product yield is 78% of **3-73** with one unique diastereomere.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 9.48 (1H, s, COH), 7.45-7.30 (5H, m, Ph), 4.13 (2H, m, OCH_2CHPh), 3.88 (1H, dd, J = 5.4, 8.2 Hz, OCH_2CHPh), 3.27 (1H, d, J = 13.7 Hz, H-4a), 2.27 (1H, d, J = 13.7 Hz, H-4b), 2.09 (2H, m, CH_2CH_3), 1.37 (3H, s, 5- CH_3), 1.13 (3H, t, J = 7.1 Hz, CH_2CH_3)

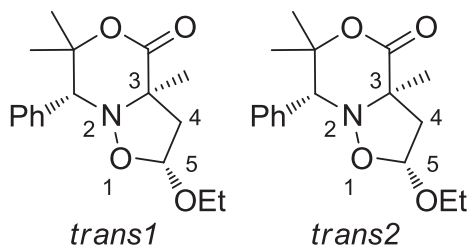
$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) 199.3 (C^4 , COH), 169.7 (C^4 , CO), 138.7 (C^4 , Ph), 135.7 (C^4 , Ph), 130.0 (2CH, Ph), 128.9 (2CH, Ph), 128.6 (CH, Ph), 127.6 (CH, Ph), 127.3 (2CH, Ph), 126.0 (2CH, Ph), 86.5 (C^4 , C-5), 75.5 (C^4 , C-3), 69.4 (CH_2 , PhCHCH $_2\text{O}$), 65.1 (CH, PhCHCH $_2\text{O}$), 48.3 (CH_2 , C-4), 20.2 (CH_3 , 5- CH_3)

HRMS (DCI, NH_3) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ ($\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}_4$) calc.: 337.1392, found: 337.1388.

IR (neat, cm^{-1}): 2925, 2852, 1735, 1493, 1455, 1396, 1313, 1299, 1200, 1152, 1088, 1043, 976

(2*R*,3*aR*,7*R*)-2-ethoxy-3*a*,6,6-trimethyl-7-phenyltetrahydroisoxazolo[3,2-*c*][1,4]oxazin-4(2*H*)-one

3-81



According to general procedure 2.5.1 from 32 mg of **3-79** and 3 equivalents of vinyl ethyl ether (110°C, 5h, μ v). Eluent: Et₂O/cyclohexane 1/1, R_f = 0.71. Obtained 20 mg (47%) of **3-81** with a *trans1/trans2/cis1/cis2* 80/20/0/0 ratio of non separable diastéréoisomères (proved by comparing the intensities of the signals in the NOESY spectrum).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) **trans1**. 7.55-7.20 (5H, m, Ph), 5.18 (1H, dd, J = 6.2, 0.6 Hz, H-5), 3.79 (1H, s, CHPh), 3.64 (1H, dq, J = 7.0, 9.5 Hz, CH₂CH₃), 3.31 (1H, dq, J = 7.0, 9.5 Hz, CH₂CH₃), 2.84 (1H, dd, J = 6.2, 13.6 Hz, H-4a), 2.49 (1H, dd, J = 0.6, 13.6 Hz, H-4b), 1.86 (3H, s, CH₃), 1.40 (3H, s, Me), 1.23 (3H, s, Me), 1.14 (3H, t, J = 7.0 Hz, Me); **trans2**. 7.55-7.20 (5H, m, Ph), 5.15 (1H, dd, J = 6.2, 3.7 Hz, H-5), 3.81 (1H, s, CHPh), 3.10 (1H, dq, J = 7.0, 9.5 Hz, CH₂CH₃), 3.04 (1H, dq, J = 7.0, 9.5 Hz, CH₂CH₃), 2.81 (1H, dd, J = 3.7, 14.2 Hz, H-4a), 2.76 (1H, dd, J = 6.2, 14.2 Hz, H-4b), 2.04 (3H, s, CH₃), 1.65 (3H, s, Me), 1.42 (3H, s, Me), 0.99 (3H, t, J = 7.0 Hz, Me)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) **trans1**: 172.3 (C⁴, C=O), 136.5 (C⁴, Ph), 129.0 (2CH, Ph), 128.2 (CH, Ph), 128.1 (2CH, Ph), 101.9 (CH, C-5), 83.6 (CH₂, CHCMe₂O), 72.9 (CH, CHCMe₂O), 67.5 (C⁴, C-3), 64.3 (CH₂, CH₂CH₃), 45.8 (CH₂, C-4), 27.1 (CH₃, CMe₂), 25.7 (CH₃, Me-3), 22.1 (CH₃, CMe₂); **trans2**: 172.3 (C⁴, C=O), 136.7 (C⁴, Ph), 128.9 (2CH, Ph), 128.3 (CH, Ph), 127.9 (2CH, Ph), 104.7 (CH, C-5), 84.2 (CH₂, CHCMe₂O), 71.9 (CH, CHCMe₂O), 68.7 (C⁴, C-3), 64.2 (CH₂, CH₂CH₃), 48.5 (CH₂, C-4), 26.9 (CH₃, CMe₂), 26.1 (CH₃, Me-3), 21.8 (CH₃, CMe₂)

HRMS (DCI, NH₃) [M+H]⁺ (C₁₇H₂₃NO₄) calc.: 306.1705, found: 306.1694.

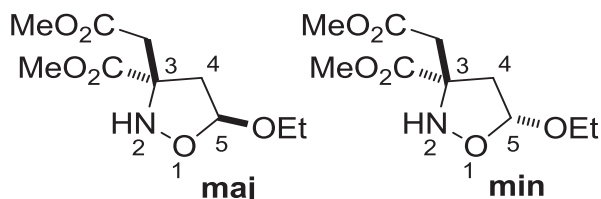
2.6. Cycloadduct deprotection

2.6.1. General procedure for the deprotection of cycloadducts.

Under argon, to a stirred solution of adduct (1.0 eq.) in methanol (1.7 M) and Pd/C (10%, 80 mg/mmol) was added dropwise formic acid (40 eq.). After 16 h of stirring at rt, the reaction mixture was diluted with AcOEt (7 mL/mmol) and filtered over Celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure²¹. The viscous residue was partitioned between AcOEt (7 mL/mmol) and aqueous saturated NaHCO₃ (5 mL/mmol). The aqueous phase was separated and extracted twice with AcOEt (5 mL/mmol). The combined AcOEt phases were washed with brine (10 ml/mmol), dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under vacuum. Crude product was purified by silica gel chromatography (Et₂O/cyclohexane, 1:1, R_f = 0.15-0.20) to afford pure product.

2.6.2. Direct Deprotection

(3*R*,5*S*)-methyl 5-ethoxy-3-(2-methoxy-2-oxoethyl)isoxazolidine-3-carboxylate **3-19**¹¹

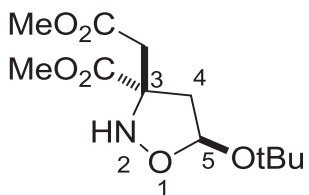


According to general procedure 2.6.1 from 500 mg of **3-10** was obtained 256 mg (70%) of racemic **3-19** with 92/8 of diastereoisomers ratio.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) **maj** : 6.26 (1H, br s, NH), 5.29 (1H, dd, J = 1.4, 5.6 Hz, H-5), 3.78 (3H, s, CO₂Me), 3.75 (1H, dq, J = 7.1, 9.7 Hz, OCH₂CH₃), 3.70 (3H, s, CO₂Me), 3.48 (1H, dq, J = 7.1, 9.7 Hz, OCH₂CH₃), 3.10 (1H, d, J = 16.0 Hz, CH₂CO₂Me), 2.99 (1H, dd, J = 5.6, 13.7 Hz, H-4a), 2.87 (1H, d, J = 16.0 Hz, CH₂CO₂Me), 2.13 (1H, dd, J = 1.4, 13.7 Hz, H-4b), 1.20 (3H, t, J = 7.1 Hz, OCH₂CH₃) **min** : 6.78 (1H, br s, NH), 5.23 (1H, dd, J = 2.2, 4.0 Hz, H-5), 3.81 (3H, s, CO₂Me), 3.74 (1H, dq, J = 7.0, 9.8 Hz, OCH₂CH₃), 3.68 (3H, s, CO₂Me), 3.48 (1H, dq, J = 7.0, 9.8 Hz, OCH₂CH₃), 2.92 (1H, d, J = 16.2 Hz, CH₂CO₂Me), 2.76 (1H, d, J = 16.2 Hz, CH₂CO₂Me), 2.36 (1H, d, J = 2.2 Hz, H-4a), 2.36 (1H, d, J = 4.0 Hz, H-4b), 1.20 (3H, t, J = 7.0 Hz, OCH₂CH₃)

²¹ Applied for the high-scale reaction, over 1 mmol. For the small scale reaction mixture is directly neutralized with saturated NaHCO₃ solution and solid Na₂CO₃ to pH>7 and extracted.

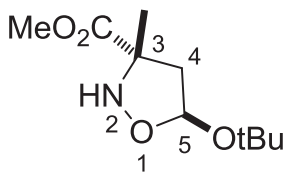
(3*R*,5*S*)-methyl 5-(tert-butoxy)-3-(2-methoxy-2-oxoethyl)isoxazolidine-3-carboxylate **3-20a**¹¹



According to general procedure 2.6.1. from 600 mg of **3-47** was obtained 356 mg (79%) of **3-20a** (diastereoisomers ratio >95/5).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 6.10 (1H, br s, NH), 5.58 (1H, dd, J = 1.3, 5.6 Hz, H-5), 3.77 (3H, s, CO₂Me), 3.70 (3H, s, CO₂Me), 3.09 (1H, d, J = 15.9 Hz, CH₂CO₂Me), 2.98 (1H, dd, J = 5.6, 13.5 Hz, H-4a), 2.87 (1H, d, J = 15.9 Hz, CH₂CO₂Me), 2.04 (1H, dd, J = 1.3, 13.5 Hz, H-4b), 1.24 (9H, s, tBu)

(3*S*,5*S*)-methyl 5-(tert-butoxy)-3-methylisoxazolidine-3-carboxylate **3-18**

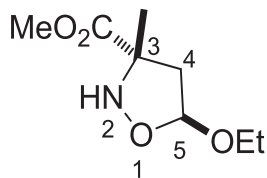


According to general procedure 2.6.1. from 70 mg of **3-15** was obtained 12 mg (30%) of racemic **3-18** (trans/cis ratio >95/5).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 5.69 (1H, br s, NH), 5.56 (1H, dd, J = 1.8, 5.7 Hz, H-5), 3.76 (3H, s, CO₂Me), 3.03 (1H, dd, J = 5.7, 13.4 Hz, H-4a), 1.89 (1H, dd, J = 1.8, 13.4 Hz, H-4b), 1.52 (3H, s, Me), 1.24 (9H, s, tBu)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 174.9 (C⁴, CO₂Me), 100.5 (CH, C-5), 75.1 (C⁴, C-NH), 67.3 (C⁴, OCM₃), 52.7 (CH₃, CO₂Me), 47.8 (CH₂, C-4), 28.8 (3CH₃, tBu), 21.0 (CH₃, Me-3)

(3*S*,5*S*)-methyl 5-ethoxy-3-methylisoxazolidine-3-carboxylate **3-17**



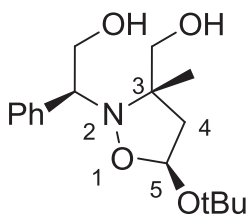
According to general procedure 2.6.1. from 60 mg of **3-8** was obtained 35 mg (83%) of racemic **3-17**.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 5.32 (1H, br s, NH), 5.26 (1H, dd, J = 1.8, 5.7 Hz, H-5), 3.76 (3H, s, CO₂Me), 3.74 (1H, dq, J = 7.1, 10.1 Hz, CH₂CH₃), 3.49 (1H, dq, J = 7.1, 10.1 Hz, CH₂CH₃), 3.07 (1H, dd, J = 5.7, 13.6 Hz, H-4a), 1.96 (1H, dd, J = 1.8, 13.6 Hz, H-4b), 1.52 (3H, s, Me), 1.21 (3H, t, J = 7.1 Hz, CH₂CH₃)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 173.1 (C⁴, CO₂Me), 103.8 (CH, C-5), 65.6 (C⁴, C-3), 62.1 (CH₂, CH₂CH₃), 51.3 (CH₃, CO₂Me), 45.3 (CH₂, C-4), 19.4 (CH₃, Me-3), 13.5 (CH₃, CH₂CH₃),

2.7. Valorization of the bicyclic adducts

(*S*)-2-((3*S*,5*S*)-5-(tert-butoxy)-3-(hydroxymethyl)-3-methylisoxazolidin-2-yl)-2-phenylethanol **3-84**



LiBH₄ (2M in THF, 3.7 mL, 7.40 mmol, 3.0 eq.) was added dropwise to a solution of cycloadduct **3-60** (780 mg, 2.55 mmol) in THF (37 mL). The mixture was stirred at room temperature for 16 h, and then H₂O was added slowly (20 mL). The aqueous layer was extracted twice with EtOAc (50 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. The product was purified by column chromatography on silica (AcOEt/cyclohexane 10/90 to 50/50) to afford 478 mg of one pure diastereomer (R_f = 0.27, [α]_D²⁰ = +87°/ c 1.01/ CHCl₃, Mp = 78.5°C) and 50 mg of the minor diastereomer (R_f = 0.25, overall yield: 81%) as a white solid and 17% (130 mg) of hemiacetal **3-84a** (R_f = 0.57). Obtained hemiacetal (Mp = 131.3 °C) could be transformed to diol by additional reduction with 2 eq. of LiBH₄ in 95 % yield.

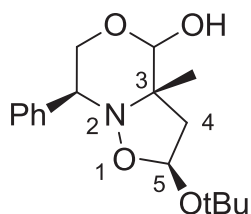
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.40-7.25 (5H, m, Ph), 5.47 (1H, dd, J = 4.5, 6.5 Hz, H-5), 4.28 (1H, dd, J = 3.1, 6.5 Hz, CHCH₂OH), 4.03 (1H, ddd, J = 6.5, 11.5, 4.1 Hz, CHCH₂OH), 3.71 (1H, ddd, J = 3.1, 11.5, 9.1 Hz, CHCH₂OH), 3.41 (1H, dd, J = 4.1, 9.1 Hz, CHCH₂OH), 3.31 (1H, dd, J = 5.8, 10.7 Hz, CCH₂OH), 2.98 (1H, dd, J = 6.8, 10.7 Hz, CCH₂OH), 2.45 (1H, dd, J = 6.5, 13.5 Hz, H-4a), 2.25 (1H, dd, J = 5.8, 6.8 Hz, CCH₂OH), 2.10 (1H, dd, J = 4.5, 13.5 Hz, H-4b), 1.29 (9H, s, tBu), 1.00 (3H, s, Me)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 140.5 (C⁴, Ph), 128.7 (2CH, Ph), 127.8 (CH, Ph), 127.7 (2CH, Ph), 98.8 (CH, C-5), 75.6 (C⁴, CMe₃), 68.5 (CH, CHCH₂OH), 68.4 (C⁴, C-3), 67.8 (CH₂, CCH₂OH), 67.4 (CH₂, CHCH₂OH), 45.5 (CH₂, C-4), 28.5 (3CH₃, tBu), 19.4 (CH₃, Me-3)

HRMS (DCI, NH₃) [M+H]⁺ (C₁₇H₂₇NO₄) calc.: 310.2005, found: 310.2018.

IR (neat, cm⁻¹): 3435, 2981, 2930, 2902, 2371, 1452, 1395, 1239, 1192, 1070, 1055, 970

(2*S*,3*aS*,7*S*)-2-(tert-butoxy)-3*a*-methyl-7-phenylhexahydroisoxazolo[3,2-*c*][1,4]oxazin-4-ol **3-84a**

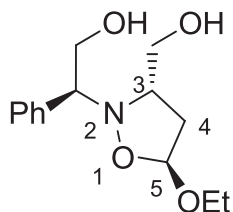


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.45-7.25 (5H, m, Ph), 5.75 (1H, dd, J = 1.5, 7.4 Hz, H-5), 4.87 (1H, d, J = 5.5 Hz, OCHOH), 3.81 (1H, dd, 3.9, 11.7 Hz, CHCH₂O), 3.79 (1H, dd, J = 3.9, 12.7 Hz, CHCH₂O), 3.41 (1H, d, J = 5.5 Hz, OCHOH), 3.37 (1H, dd, J = 11.7, 12.7 Hz, CHCH₂O), 2.87 (1H, dd, J = 7.5, 13.0 Hz, H-4a), 1.88 (1H, dd, J = 1.5, 13.0 Hz, H-4b), 1.54 (3H, s, Me), 1.15 (9H, s, tBu)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 138.1 (C⁴, Ph), 128.4 (2CH, Ph), 127.8 (2CH, Ph), 127.6 (CH, Ph), 99.0 (CH, C-5), 98.2 (CH, OCHOH), 74.9 (C⁴, tBu), 67.3 (CH₂, OCH₂CH), 67.1 (C⁴, C-3), 64.8 (CH, OCH₂CH), 38.6 (CH₂, C-4), 28.7 (3CH₃, tBu), 23.8 (CH₃, Me-3)

HRMS (FD) [M]⁺(C₁₇H₂₅NO₄) calc.: 307.1784, found: 307.1779

(*S*)-2-(((3*S*,5*S*)-5-(tert-butoxy)-3-(hydroxymethyl)-3-methylisoxazolidin-2-yl)-2-phenylethanol **3-83**²²



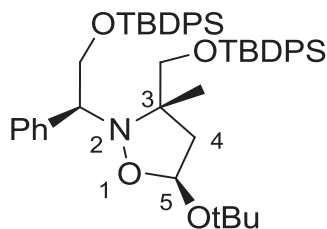
LiBH₄ (2M in THF, 0.5 mL, 2.09 mmol, 2.5 eq.) was added dropwise to a solution of cycloadduct **3-63** (220 mg, 0.836 mmol) in THF (8 mL). The mixture was stirred at room temperature for 16 h, and then H₂O was added slowly (5 mL). The aqueous layer was extracted twice with EtOAc (15 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. The product was purified by column chromatography on silica (MeOH/toluene 10/90) to afford 150 mg of **3-83** (68%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.28 (3H, t, J = 6.0 Hz), 2.32 (2H, m, CH₂), 3.08 (1H, m, CH₂), 3.24 (1H, m, CH₂), 3.40 (1H, m, CH₂), 3.58 (1H, m, CH₂), 3.92 (2H, m, CH + CH₂), 4.11 (1H, m, CH₂), 4.32 (1H, t, J = 6 Hz, CH), 5.29 (1H, dd, J = 4.0, 1.0, Hz, CH), 7.30-7.38 (5H, m, Ph)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 15.2 (CH₃), 37.7 (CH₂), 63.4 (CH₂), 63.7 (CH₂), 64.6 (CH₂), 66.6 (CH₂), 72.8 (CH), 105.8 (CH), 125.1 (CH), 128.2 (CH), 128.3 (CH), 128.4 (CH), 128.9 (CH), 135.2 (CH), 138.6 (CH)

MS (DCI-CH₄): *m/z* = 268.32 [MH⁺];

(3*S*,5*S*)-5-(tert-butoxy)-2-(((*S*)-2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-1-phenylethyl)-3-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-3-methylisoxazolidine **3-85**

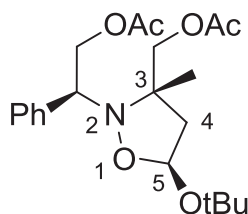


²² Amelle Mankou Makaya, Stage Master 2012, IMMM, Université du Maine

To a solution of **3-83** (41 mg, 0.13 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) were added tert-butyldiphenylsilyl chloride (139 mg, 0.29 mmol, 2.2 eq.), Et₃N (60 mg, 0.34 mmol, 2.6 eq.), and DMAP (28 mg, 0.08 mmol, 0.6 eq.). The resulting solution was stirred at ambient temperature for 12 h at which time 0.1 M HCl (10 mL) was added. The organic layer was separated and washed with brine (10 mL), dried over MgSO₄, and evaporated to afford the crude product. Purification by chromatography on silica (cyclohexane/AcOEt, 80/20, R_f = 0.68) furnished pure adduct (16 mg, 15%) as an oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.60-7.45 (4H, m, Ar), 7.45-7.10 (21H, m, Ar), 4.94 (1H, dd, J = 4.3, 6.8 Hz, H-5), 4.35 (1H, dd, J = 4.6, 8.8 Hz, CHCH₂O), 4.31 (1H, dd, J = 4.6, 8.8 Hz, CHCH₂O), 3.69 (1H, t, J = 8.8 Hz, CHCH₂O), 3.41 (1H, d, J = 9.6, CCH₂O), 3.24 (1H, d, J = 9.6, CCH₂O), 2.50 (1H, dd, J = 6.8, 13.6 Hz, H-4a), 1.92 (1H, dd, J = 4.3, 13.6 Hz, H-4b), 1.56 (3H, s, Me), 1.01 (9H, s, tBu), 0.99 (9H, s, tBu), 0.86 (9H, s, tBu).

((3*S*,5*S*)-2-((*S*)-2-acetoxy-1-phenylethyl)-5-(tert-butoxy)-3-methylisoxazolidin-3-yl)methyl acetate
3-86



To a solution of diol **3-84** (180 mg, 0.58 mmol) in pyridine (4.5 mL) were added DMAP (10 mg, 0.09 mmol, 15% mol) and acetic anhydride (0.16 mL, 1.74 mmol, 3 eq.). The solution was maintained under stirring for 5h at room temperature. Then, the solvent was removed *in vacuo* and the residue was poured into cold water (7 mL) and extracted twice with CH₂Cl₂ (10 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and solvent was evaporated under reduced pressure. Eventually, the purity of crude product may allow to use it without further purification. Otherwise, it could be purified by chromatography on silica gel (cyclohexane/AcOEt, 2:1, R_f = 0.57). (217 mg, 95%).

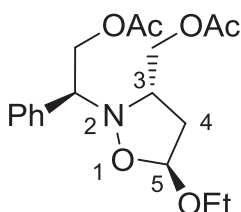
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.46-7.36 (2H, m, Ph), 7.35-7.25 (3H, m, Ph), 5.47 (1H, dd, J = 4.3, 6.7 Hz, H-5), 4.75 (1H, dd, J = 2.1, 8.6 Hz, CHCH₂OAc), 4.45 (1H, dd, J = 7.3, 2.1 Hz, CHCH₂OAc), 4.39 (1H, dd, J = 7.3, 8.6 Hz, CHCH₂OAc), 3.85 (1H, d, J = 10.9 Hz, CH₂OAc),

3.78 (1H, d, J = 10.9 Hz, CH₂OAc), 2.44 (1H, dd, J = 6.7, 13.8 Hz, H-4a), 2.07 (1H, dd, J = 4.3, 13.8 Hz, H-4b), 2.03 (3H, s, Ac), 1.87 (3H, s, Ac), 1.28 (9H, s, tBu), 0.93 (3H, s, Me),

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 170.8 (C⁴, CO₂Me), 170.7 (C⁴, CO₂Me), 140.4 (C⁴, Ph), 128.5 (2CH, Ph), 128.0 (2CH, Ph), 127.5 (CH, Ph), 98.9 (CH, C-5), 75.1 (C⁴, CMe₃), 68.7 (CH₂, CCH₂OAc), 67.6 (C⁴, C-3), 67.1 (CH₂, CHCH₂OAc), 64.8 (CH₂, CHCH₂OAc), 45.5 (CH₂, C-4), 28.6 (3CH₃, tBu), 20.9 (CH₃, Ac), 20.8 (CH₃, Ac), 20.0 (CH₃, Me-3)

HRMS (FD) [M]⁺(C₂₁H₃₁NO₆) calc.: 393.2151, found: 393.2186

((3*S*,5*S*)-2-((*S*)-2-acetoxy-1-phenylethyl)-5-ethoxyisoxazolidin-3-yl)methyl acetate **3-87**²²



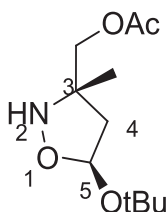
To a solution of diol **3-83** (150 mg, 0.563 mmol) in pyridine (4.2 mL) were added DMAP (10 mg, 0.09 mmol, 15% mol) and acetic anhydride (0.17 mL, 1.74 mmol, 3 eq.). The solution was maintained under stirring for 5h at room temperature. Then, the solvent was removed *in vacuo* and the residue was poured into cold water (7 mL) and extracted twice with CH₂Cl₂ (10 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and solvent was evaporated under reduced pressure. Eventually, the purity of crude product may allow to use it without further purification. Otherwise, it could be purified by chromatography on silica gel (cyclohexane/AcOEt, 2:1, R_f = 0.45). (151 mg, 77%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.19 (3H, m, CH₃), 1.92 (3H, m, CH₃), 1.95 (3H, m, CH₃), 2.2 (1H, m, CH₂), 2.42 (1H, m, CH₂), 3.76 (1H, dd, J = 6.0, 2.0 Hz, CH₂), 3.95 (1H, m, CH), 4.41 (2H, m, CH₂), 4.70 (1H, q, J = 8.0 Hz, CH), 5.32 (1H, dd, J = 4.0, 2.0 Hz, CH), 7.34 (5H, m, Ph)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 14.2 (CH₃), 20.8 (CH₃), 38.1 (CH₂), 60.2 (CH), 64.5 (CH₂), 65.4 (CH₂), 66.3 (CH₂), 69.8 (CH), 105.6 (CH), 128.3 (CH), 128.5 (CH), 128.6 (CH), 138.5 (C⁴), 170.5 (C⁴), 170.6 (C⁴)

MS (DCI-CH4): $m/z = 352.39$ [MH⁺]

((3*S*,5*S*)-5-(tert-butoxy)-3-methylisoxazolidin-3-yl)methyl acetate **3-88**



According to general procedure 2.6.1 from 590 mg of **3-86** was obtained (eluent of chromatography: AcOEt/petroleum ether, 1/1, $R_f = 0.46$) 208 mg (60%) of **3-88**. $[\alpha]_D^{20} = +149^\circ\text{C}$ (c 1.02, CH₂Cl₂).

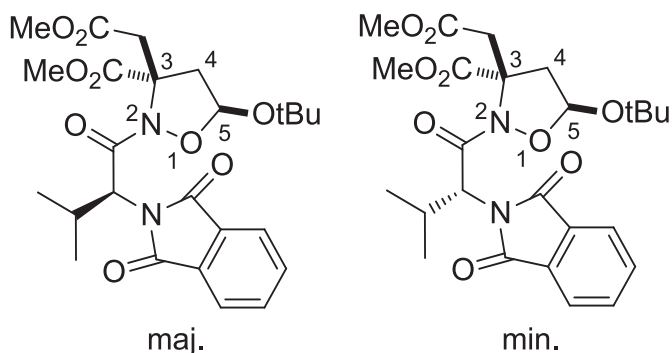
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 5.58 (1H, br s, NH), 5.52 (1H, dd, $J = 1.4, 5.6$ Hz, H-5), 3.93 (1H, d, $J = 10.9$ Hz, CH₂OAc), 3.89 (1H, d, $J = 10.9$ Hz, CH₂OAc), 2.22 (1H, dd, $J = 5.6, 13.4$ Hz, H-4a), 2.09 (3H, s, Ac), 1.79 (1H, dd, $J = 1.4, 13.4$ Hz, H-4b), 1.31 (3H, s, Me), 1.25 (9H, s, tBu)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 171.1 (C⁴, Ac), 100.7 (CH, C-5), 74.9 (C⁴, CMe₃), 62.4 (C⁴, C-3), 68.6 (CH₂, CH₂OAc), 46.8 (CH₂, C-4), 28.9 (3CH₃, tBu), 20.9 (CH₃, CO₂Me), 20.3 (CH₃, Me),

HRMS (FD) [M]⁺(C₁₁H₂₁NO₄) calc.: 231.1471, found: 231.1478

2.8. Peptide coupling

(3*R*,5*S*)-methyl-5-(tert-butoxy)-2-((+/-)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-3-methylbutanoyl)-3-(2-methoxy-2-oxoethyl)isoxazolidine-3-carboxylate **3-23**



The residue of chloride of amino acid²³ (42 mg, 0.16 mmol), was dissolved in dry toluene (2 mL). Pyridine (23 μ L, 0.30 mmol) was added, followed by a solution of compound **3-17** (40 mg, 0.15 mmol) in 1 mL of toluene. The mixture was heated to reflux (117°C) for 16 h, cooled to rt and concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by silica gel chromatography (Ether/cyclohexane, 1:1, R_f = 0.50) affords 44 mg, 60% of pure product **3-20** with 64/36 diastereomeres ratio.

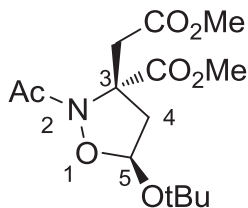
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) **maj.** : 7.87-7.80 (2H, m, Ar), 7.74-7.69 (2H, m, Ar), 5.62 (1H, dd, J = 3.5, 5.1 Hz, H-5), 4.71 (1H, d, J = 9.4 Hz, O=CCHN), 3.75 (3H, s, CO₂Me), 3.65 (3H, s, CO₂Me), 3.51 (1H, d, J = 16.3 Hz, CH₂CO₂Me), 2.86 (1H, dd, J = 3.5, 13.4 Hz, H-4a), 2.77 (1H, dd, J = 5.1, 13.4 Hz, H-4b), 2.77 (1H, d, J = 16.3 Hz, CH₂CO₂Me), 2.66 (1H, m, CH₃CHCH₃), 1.07 (9H, s, tBu), 1.06 (3H, d, J = 6.7 Hz, CH₃CHCH₃), 0.89 (3H, d, J = 6.7 Hz, CH₃CHCH₃) **min.** : 7.87-7.80 (2H, m, Ar), 7.74-7.69 (2H, m, Ar), 5.50 (1H, dd, J = 1.9, 5.2 Hz, H-5), 4.68 (1H, d, J = 10.6 Hz, O=CCHN), 3.70 (3H, s, CO₂Me), 3.66 (1H, d, J = 16.2 Hz, CH₂CO₂Me), 3.61 (3H, s, CO₂Me), 2.93 (1H, d, J = 16.2 Hz, CH₂CO₂Me), 2.90 (1H, dd, J = 1.9, 13.2 Hz, H-4a), 2.89 (1H, m, CH₃CHCH₃), 2.68 (1H, dd, J = 5.2, 13.2 Hz, H-4b), 1.30 (9H, s, tBu), 1.08 (3H, d, J = 6.7 Hz, CH₃CHCH₃), 0.86 (3H, d, J = 6.7 Hz, CH₃CHCH₃)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) **maj.** 171.0 (C⁴, C=O), 170.5 (C⁴, C=O), 167.5 (2C⁴, C=O^{Phth}), 164.0 (C⁴, C=O^{Amide}), 134.0 (2C⁴, Phth), 131.8 (2CH, Phth), 123.4 (2CH, Phth), 98.6 (CH, C-5), 76.3 (C⁴, tBu), 65.8 (C⁴, C-3), 56.6 (CH, O=CCHN), 53.0 (CH₃, CO₂Me), 51.6 (CH₃, CO₂Me), 44.5 (CH₂, C-4), 37.7 (CH₂, CH₂CO₂Me), 28.3 (3CH₃, tBu), 27.6 (CH, CH₃CHCH₃), 20.2 (CH₃, iPr), 19.1 (CH₃, iPr); **min.:** 171.0 (C⁴, C=O), 169.9 (C⁴, C=O), 167.3 (2C⁴, C=O^{Phth}), 162.9 (C⁴, C=O^{Amide}), 131.8 (2C⁴, Phth), 131.7 (2CH, Phth), 123.3 (2CH, Phth), 97.8 (CH, C-5), 77.2 (C⁴, tBu), 65.7 (C⁴, C-3), 57.2 (CH, O=CCHN), 52.9 (CH₃, CO₂Me), 51.7 (CH₃, CO₂Me), 44.4 (CH₂, C-4), 37.6 (CH₂, CH₂CO₂Me), 28.6 (3CH₃, tBu), 26.6 (CH, CH₃CHCH₃), 20.3 (CH₃, iPr), 18.8 (CH₃, iPr).

HRMS (DCI, NH₃) [M+H]⁺ (C₂₅H₃₂N₂O₉) calc.: 505.2181, found: 505.2176.

²³ All the aminoacyl chlorides were prepared from enantiopure protected aminoacids according to common procedure: 1mmol of aminoacid in DCM with 10 eq. of SOCl₂ were refluxed for 12h, cooled to rt and evaporated. Product, was triturated with petroleum ether, filtered, dried *in vacuo* and used in the coupling step without further purification.

(3*R*,5*S*)-methyl 2-acetyl-5-(tert-butoxy)-3-(2-methoxy-2-oxoethyl)isoxazolidine-3-carboxylate **3-21**



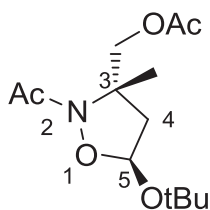
The solution of **3-20a** (54 mg, 0.05 mmol) in Ac₂O (1 mL) was stirred at rt for 16 h. The reaction mixture was then evaporated under reduced pressure to afford acetamide as a pale yellow oil (62 mg, quant.).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 5.63 (1H, dd, J = 2.0, 5.1 Hz, H-5), 3.74 (3H, s, CO₂Me), 3.71 (3H, s, CO₂Me), 3.56 (1H, d, J = 16.2 Hz, CH₂CO₂Me), 3.00 (1H, dd, J = 2.0, 13.4 Hz, H-4a), 2.91 (1H, d, J = 16.2 Hz, CH₂CO₂Me), 2.08 (1H, dd, J = 5.1, 13.4 Hz, H-4b), 2.08 (3H, s, Ac), 1.28 (9H, s, tBu)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 171.0 (C⁴, CO₂Me), 170.9 (C⁴, CO₂Me), 167.1 (C⁴, NCOMe), 97.2 (CH, C-5), 76.0 (C⁴, tBu), 65.1 (C⁴, C-3), 53.0 (CH₃, CO₂Me), 51.6 (CH₃, CO₂Me), 45.1 (CH₂, C-4), 37.9 (CH₂, CH₂CO₂Me), 28.5 (3CH₃, tBu), 21.3 (CH₃,NCOMe)

HRMS (DCI, NH₃) [M+H]⁺ (C₁₄H₂₄NO₇) calc.: 318.1553, found: 318.1550.

((3*S*,5*S*)-2-acetyl-5-(tert-butoxy)-3-methylisoxazolidin-3-yl)methyl acetate **3-89**

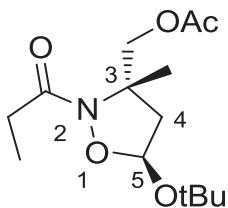


The solution of **3-70** (12 mg, 0.05 mmol) in Ac₂O (1 mL) was stirred at rt for 16 h. The reaction mixture was then evaporated under reduced pressure to afford acetamide as a pale yellow oil (14 mg, quant.).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 5.42 (1H, dd, J = 0.8, 5.4 Hz, H-5), 4.46 (1H, d, J = 11.0 Hz, CH₂OAc), 4.25 (1H, d, J = 11.0 Hz, CH₂OAc), 2.55 (1H, dd, J = 5.4, 12.7 Hz, H-4a), 2.07 (3H, s, Ac), 2.06 (3H, s, Ac), 2.03 (1H, dd, J = 0.9, 12.7 Hz, H-4b), 1.67 (3H, s, Me), 1.27 (9H, s, tBu)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 170.6 (C^4 , CO_2Me), 166.3 (C^4 , NCOMe), 96.0 (CH , C-5), 75.4 (C^4 , tBu), 66.2 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 62.7 (C^4 , C-3), 46.2 (CH_2 , C-4), 28.7 (3 CH_3 , tBu), 22.2 (CH_3 , CO_2Me), 21.6 (CH_3 , CH_3), 20.9 (CH_3 , NCOMe)

((3*S*,5*S*)-5-(tert-butoxy)-3-methyl-2-propionylisoxazolidin-3-yl)methyl acetate **3-90**



A solution of NH compound **3-88** (15 mg, 0.06 mmol) in propionic anhydride (1 mL) was stirred at rt for 16 h. The reaction mixture was then evaporated under reduced pressure to afford acetamide as a pale yellow oil (14 mg, 80%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 5.42 (1H, dd, $J = 1.0, 5.5$ Hz, H-5), 4.47 (1H, d, $J = 10.9$ Hz, CH_2OAc), 4.25 (1H, d, $J = 10.9$ Hz, CH_2OAc), 2.54 (1H, dd, $J = 5.5, 12.7$ Hz, H-4a), 2.39 (1H, dq, $J = 7.6, 11.9$ Hz, CH_2CH_3), 2.37 (1H, dq, $J = 7.6, 11.9$ Hz, CH_2CH_3), 2.07 (3H, s, Ac), 2.02 (1H, dd, $J = 1.0, 12.7$ Hz, H-4b), 1.66 (3H, s, 3-Me), 1.27 (9H, s, tBu), 1.11 (3h, t, $J = 7.6$ Hz, CH_2CH_3).

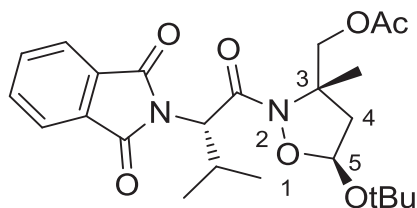
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 170.6 (C^4 , CO_2Me), 169.8 (C^4 , NCOMe), 95.9 (CH , C-5), 75.4 (C^4 , tBu), 66.1 (CH_2 , $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 62.7 (C^4 , C-3), 46.2 (CH_2 , C-4), 28.7 (3 CH_3 , tBu), 27.3 (CH_2 , CH_2CH_3), (21.7 (CH_3 , 3- CH_3), 20.8 (CH_3 , CO_2Me), 8.42 (CH_3 , CH_2CH_3).

HRMS (DCI, NH_3) $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_5$) calc.: 304.1391, found: 304.1396.

2.8.1. General procedure for pseudo peptide coupling

Procedure for was adopted for couplings of 3-70 with amino acid chlorides. The residue of amino acid chloride (1.25 eq.) and 3-70 (1.0 eq.) were dissolved in dry toluene (0.05M). The mixture was heated to T°C for t min under micro-wave irradiation and then evaporated under vacuum. Purification of the residue by preparative silica gel chromatography (AcOEt/cyclohexane, 1:1 or THF/Hexane 3/7) affords pure product.

((3*S*,5*S*)-5-(tert-butoxy)-2-((*S*)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-3-methylbutanoyl)-3-methylisoxazolidin-3-yl)methyl acetate **3-91**



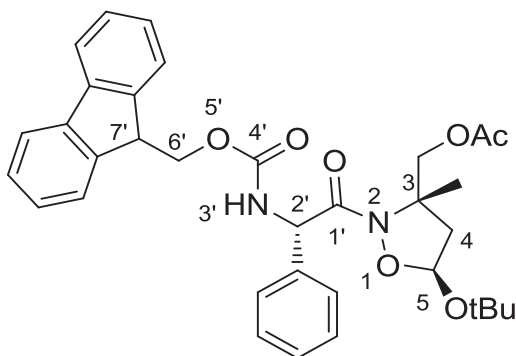
According to general procedure 2.8.1 from 28 mg (110°C, 60 min, μ v) of **3-88** was obtained 31 mg (80%) of pure product **3-91** ($R_f = 0.45$ in Cy/AcOEt 1/1).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.88-7.83 (2H, m, Ar), 7.73-7.68 (2H, m, Ar), 5.44 (1H, dd, $J = 1.7, 5.5$ Hz, H-5), 4.86 (1H, d, $J = 10.0$ Hz, $\text{O}=\text{CCHN}$), 4.6 (1H, d, $J = 11.1$ Hz, CH_2OAc), 4.27 (1H, d, $J = 11.1$ Hz, CH_2OAc), 3.03 (1H, md, $J = 6.7, 10.0$ Hz, CH_3CHCH_3), 2.51 (1H, dd, $J = 5.5, 12.7$ Hz, H-4a), 2.06 (3H, s, Ac), 1.97 (1H, dd, $J = 1.7, 12.7$ Hz, H-4b), 1.59 (3H, s, Me), 1.17 (9H, s, tBu), 1.11 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, CH_3CHCH_3), 0.94 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, CH_3CHCH_3)

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) 170.5 (C^4 , Ac), 168.0 (C^4 , $\text{C}=\text{O}^{\text{Phth}}$), 167.8 (C^4 , $\text{C}=\text{O}^{\text{Phth}}$), 163.2 (C^4 , $\text{C}=\text{O}^{\text{Amide}}$), 134.3 (CH, Phth), 133.9 (CH, Phth), 131.9 (C^4 , Phth), 131.6 (C^4 , Phth), 123.7 (CH, Phth), 123.4 (CH, Phth), 96.6 (CH, C-5), 75.8 (C^4 , tBu), 65.5 ($\text{CH}_2, \text{CH}_2\text{OAc}$), 63.6 (C^4 , C-3), 58.1 (CH, $\text{O}=\text{CCHN}$), 45.5 (CH_2 , C-4), 29.7 (CH_3 , Me-3), 28.5 (CH_3 , Ac), 28.3 (3 CH_3 , tBu), 27.5 (CH, CH_3CHCH_3), 20.8 (2 CH_3 , iPr).

HRMS (DCI, NH_3) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ ($\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_7$) calc.: 461.2288, found: 461.2294.

((3*S*,5*S*)-2-((*S*)-2-(((9H-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-2-phenylacetyl)-5-(tert-butoxy)-3-methylisoxazolidin-3-yl)methyl acetate **3-92**



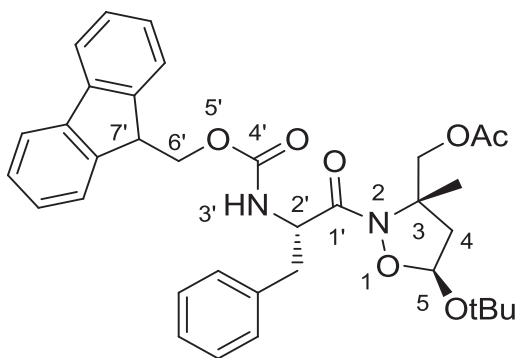
According to general procedure 2.8.1 from 135 mg of **3-88** (70°C, 30 min, $\mu\nu$) was obtained 87 mg (43%) of pure product **3-92** with a 80/20 diastereomers ratio ($R_f = 0.47$ in THF/Hexane 3/7).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.74 (2H, d, $J = 7.6$ Hz, Ar), 7.54 (1H, dd, $J = 6.5, 5.9$ Hz, Ar), 7.38 (2H, t, $J = 7.6$ Hz, Ar), 7.32-7.12 (7H, m, Ar), 6.24 (1H, d, $J = 8.0$, NH), 5.66 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-2'), 5.37 (1H, dd, $J = 5.5, 1.0$ Hz, H-5), 4.55 (1H, d, $J = 11.2$ Hz, CH_2OAc), 4.32 (2H, m, H-6'), 4.18 (1H, t, $J = 7.2$ Hz, H-7'), 4.08 (1H, d, $J = 11.2$ Hz, CH_2OAc), 2.47 (1H, dd, $J = 5.5, 12.7$ Hz, H-4), 2.00 (1H, dd, $J = 1.0, 12.7$ Hz, H-4), 1.76 (3H, s, Ac), 1.71 (3H, s, Me-3), 1.31 (9H, s, tBu)

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) 170.3 (C^4 , Ac), 164.1 (C^4 , C-1'), 155.2 (C^4 , C-4'), 144.0 (C^4 , Ar), 143.9 (C^4 , Ar), 141.2 (2 C^4 , Ar), 138.2 (C^4 , Ph), 128.5 (2CH, Ar), 127.9 (CH, Ar), 127.8 (2CH, Ar), 127.6 (2CH, Ar), 127.0 (2CH, Ar), 125.3 (CH, Ar), 125.2 (CH, Ar), 119.9 (2CH, Ar), 96.7 (CH, C-5), 75.9 (C^4 , tBu), 67.0 (CH_2 , C-6'), 64.9 (CH_2 , CH_2OAc), 63.4 (C^4 , C-3), 56.2 (CH, C-2'), 47.1 (CH, C-7'), 45.4 (CH_2 , C-4), 28.7 (3 CH_3 , tBu), 21.4 (CH_3 , Me-3), 20.4 (CH_3 , Ac)

HRMS (DCI, NH_3) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ ($\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_7$) calc.: 587.2757, found: 587.2745.

((3*S*,5*S*)-2-((*S*)-2-(((9*H*-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-3-phenylpropanoyl)-5-(tert-butoxy)-3-methylisoxazolidin-3-yl)methyl acetate **3-93**



According to general procedure 2.8.1 from 157 mg of **3-88** (70°C, 30 min, $\mu\nu$) was obtained 70 mg (30%) of pure product **3-93** ($R_f = 0.18$ in THF/Hexane 3/7)

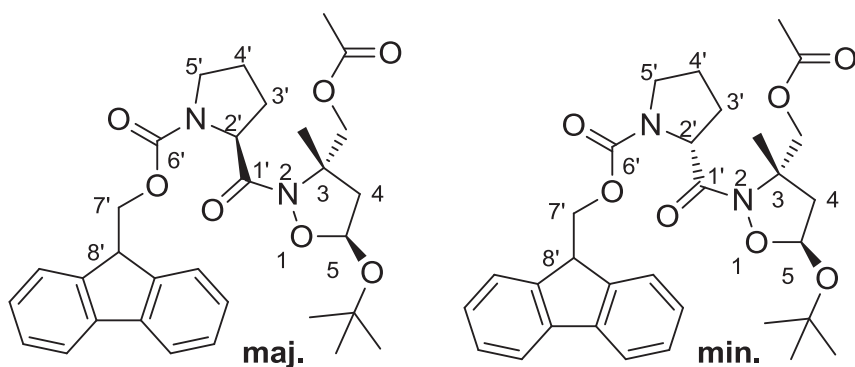
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.75 (2H, d, $J = 7.6$ Hz, Ar), 7.54 (1H, dd, $J = 6.5, 5.9$ Hz, Ar), 7.38 (2H, t, $J = 7.6$ Hz, Ar), 7.32-7.12 (7H, m, Ar), 5.52 (1H, dd, $J = 5.5, 0.3$ Hz, H-5), 5.52 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, H-3'), 4.98 (1H, ddd, $J = 4.7, 7.4, 8.6$ Hz, H-2'), 4.46 (1H, d, $J = 11.2$ Hz, CH_2OAc), 4.38 (1H, dd, $J = 10.1, 13.4$ Hz, H-6'), 4.24 (1H, d, $J = 11.2$ Hz, CH_2OAc), 4.15 (1H, dd, $J = 7.7, 13.4$ Hz, H-6'), 4.15 (1H, dd, $J = 7.7, 10.1$ Hz, H-7'), 3.16 (1H, dd, $J = 4.8, 13.8$ Hz, CH_2Ph), 2.87 (1H,

dd, $J = 7.4, 13.8$ Hz, CH₂Ph), 2.58 (1H, dd, $J = 5.5, 12.7$ Hz, H-4), 2.08 (3H, s, Ac), 2.06 (1H, dd, $J = 0.3, 12.7$ Hz, H-4), 1.70 (3H, s, Me-3), 1.31 (9H, s, tBu)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 170.5 (C⁴, Ac), 166.0 (C⁴, C-1'), 155.5 (C⁴, C-4'), 144.0 (C⁴, Ar), 143.9 (C⁴, Ar), 141.3 (2C⁴, Ar), 136.5 (C⁴, Ph), 129.6 (2CH, Ar), 128.3 (2CH, Ar), 127.6 (2CH, Ar), 127.0 (2CH, Ar), 126.8 (CH, Ar), 125.4 (CH, Ar), 125.2 (CH, Ar), 119.9 (2CH, Ar), 96.8 (CH, C-5), 76.0 (C⁴, tBu), 66.8 (CH₂, C-6'), 65.8 (CH₂, CH₂OAc), 63.5 (C⁴, C-3), 53.3 (CH, C-2'), 47.1 (CH, C-7'), 45.7 (CH₂, C-4), 38.1 (CH₂, CH₂Ph), 28.6 (3CH₃, tBu), 21.5 (CH₃, Me-3), 20.8 (CH₃, Ac)

HRMS (FD) [M]⁺(C₃₅H₄₀N₂O₇) calc.: 600.2836, found: 600.2886

(*S*)-(9H-fluoren-9-yl)methyl-2-((3*S*,5*S*)-3-(acetoxymethyl)-5-(tert-butoxy)-3-methylisoxazolidine-2-carbonyl)pyrrolidine-1-carboxylate **3-94**



According to general procedure 2.7.1 from 135 mg of **3-88** (70°C, 30 min, $\mu\nu$) was obtained 95 mg (50%) of pure product **3-94** with a 60/40 diastereomeres ratio²⁴ ($R_f = 0.23$ in THF/Hexane 3/7).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) **maj.** : 7.75 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, Ar), 7.61 (2H, dd, $J = 3.1, 7.2$ Hz, Ar), 7.39 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, Ar), 7.30 (2H, dt, $J = 1.6, 7.2$ Hz, Ar), 5.47 (1H, dd, $J = 5.4, 1.0$ Hz, H-5), 4.74 (1H, dd, $J = 2.1, 8.6$ Hz, H-2'), 4.52 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, CH₂OAc), 4.42 (1H, dd, $J = 10.3, 7.5$ Hz, H-7'), 4.29 (1H, dd, $J = 7.1, 7.4$ Hz, H-8'), 4.22 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, CH₂OAc), 4.19 (1H, dd, $J = 7.1, 10.3$ Hz, H-7'), 3.73 (1H, m, H-5'), 3.56 (1H, m, H-5'), 2.52 (1H, dd, $J = 5.4, 10.7$ Hz, H-4), 2.06 (3H, s, OAc), 2.2-1.9 (4H, m, H-3', H-4'), 1.98 (1H, dd, $J = 1.0, 10.7$ Hz, H-4), 1.69 (3H, s,

²⁴ This ratio could be attributed to two possible rotamers *cis/trans* of amide bond

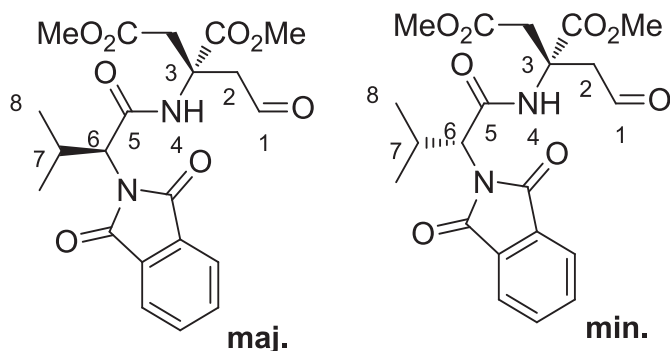
Me-3), 1.31 (9H, s, tBu) **min.** : 7.74 (2H, dd, J = 2.6, 7.2 Hz, Ar), 7.66 (2H, dd, J = 4.1, 7.2 Hz, Ar), 7.36 (2H, dd, J = 7.2, 2.6 Hz, Ar), 7.29 (2H, dt, J = 1.6, 7.2 Hz, Ar), 5.49 (1H, dd, J = 5.5, 1.5 Hz, H-5), 4.81 (1H, dd, J = 2.6, 8.8 Hz, H-2'), 4.55 (1H, d, J = 11.0 Hz, CH₂OAc), 4.42 (1H, dd, J = 10.3, 7.5 Hz, H-7'), 4.29 (1H, dd, J = 7.1, 7.4 Hz, H-8'), 4.28 (1H, d, J = 11.0 Hz, CH₂OAc), 4.19 (1H, dd, J = 7.1, 10.3 Hz, H-7'), 3.73 (1H, m, H-5'), 3.56 (1H, m, H-5'), 2.55 (1H, dd, J = 5.5, 10.7 Hz, H-4), 2.07 (3H, s, Ac), 2.2-1.9 (4H, m, H-3', H-4'), 2.03 (1H, dd, J = 1.5, 10.7 Hz, H-4), 1.71 (3H, s, Me-3), 1.19 (9H, s, tBu)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) **maj.** : 170.4 (C⁴, Ac), 167.4 (C⁴, C-1'), 154.9 (C⁴, C-6'), 144.5 (C⁴, Ar), 144.0 (C⁴, Ar), 141.3 (C⁴, Ar), 141.1 (C⁴, Ar), 127.3 (2CH, Ar), 127.1 (2CH, Ar), 125.6 (2CH, Ar), 125.5 (2CH, Ar), 96.4 (CH, C-5), 75.7 (C⁴, tBu), 67.3 (CH₂, C-7'), 65.7 (CH₂, CH₂OAc), 63.2 (C⁴, C-3), 58.8 (CH, C-2'), 47.3 (CH, C-7'), 46.8 (CH₂, C-5'), 45.8 (CH₂, C-4), 34.2 (CH₂, C-3'), 28.6 (3CH₃, tBu), 22.7 (CH₂, C-4'), 21.7 (CH₃, Me-3), 20.8 (CH₃, Ac) ; **min.** : 170.3 (C⁴, Ac), 167.1 (C⁴, C-1'), 154.8 (C⁴, C-6'), 144.4 (C⁴, Ar), 144.3 (C⁴, Ar), 141.2 (C⁴, Ar), 135.8 (C⁴, Ar), 127.0 (2CH, Ar), 126.9 (2CH, Ar), 125.4 (2CH, Ar), 125.3 (2CH, Ar), 96.6 (CH, C-5), 75.6 (C⁴, tBu), 68.0 (CH₂, C-7'), 65.5 (CH₂, CH₂OAc), 63.3 (C⁴, C-3), 58.7 (CH, C-2'), 47.5 (CH, C-7'), 47.4 (CH₂, C-5'), 45.9 (CH₂, C-4), 34.3 (CH₂, C-3'), 28.7 (3CH₃, tBu), 22.6 (CH₂, C-4'), 22.0 (CH₃, Me-3), 20.8 (CH₃, Ac)

HRMS (DCI, NH₃) [M+H]⁺ (C₃₁H₃₈N₂O₇) calc.: 551.2757, found: 551.2759.

2.9. Aldehyde formation

(*R*)-dimethyl-2-(((+/-)-2-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)-3-methylbutanamido)-2-(2-oxoethyl)-succinate
3-24



A mixture of dipeptide **3-23** (70 mg, 0.138 mmol) and Mo(CO)₆ (73 mg, 0.276 mmol) in CH₃CN (1.5 mL) and H₂O (0.5 mL) was refluxed at 90°C for 3 d and then concentrated under vacuum. The residue was partitioned between AcOEt (10 mL) and H₂O (5 mL). The aqueous phase was separated and extracted twice with AcOEt (10 mL). The combined AcOEt phases were dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under vacuum. Purification of the residue by silica gel chromatography with acetone/cyclohexane 1/1 (R_f=0.50) yielded aldehyde as a pale yellow oil (26 mg, 43%) with 60/40 diastereomers ratio

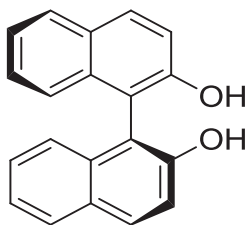
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) **maj.** : 9.60 (1H, dd, J = 1.0, 1.6 Hz, H-1), 7.92 (1H, br s, H-4), 7.90-7.86 (2H, m, Ar), 7.76-7.72 (2H, m, Ar), 4.34 (1H, d, J = 11.0 Hz, H-6), 3.79 (3H, s, CO₂Me), 3.73 (1H, dd, J = 1.6, 17.5 Hz, H-2), 3.48 (3H, s, CO₂Me), 3.43 (1H, d, J = 15.1 Hz, CH₂CO₂Me), 2.99 (1H, dd, J = 1.0, 17.5 Hz, H-2), 2.89 (1H, d, J = 15.1 Hz, CH₂CO₂Me), 1.06 (3H, d, J = 6.6 Hz, H-8), 0.85 (3H, d, J = 6.6 Hz, H-8) **min.** : 9.57 (1H, dd, J = 1.4, 1.6 Hz, H-1), 7.92 (1H, br s, H-4), 7.90-7.86 (2H, m, Ar), 7.76-7.72 (2H, m, Ar), 4.34 (1H, d, J = 11.0 Hz, H-6), 3.80 (3H, s, CO₂Me), 3.70 (1H, dd, J = 1.6, 17.1 Hz, H-2), 3.56 (3H, s, CO₂Me), 3.50 (1H, d, J = 15.4 Hz, CH₂CO₂Me), 2.93 (1H, dd, J = 1.4, 17.1 Hz, H-2), 2.85 (1H, d, J = 15.1 Hz, CH₂CO₂Me), 1.07 (3H, d, J = 6.6 Hz, H-8), 0.86 (3H, d, J = 6.6 Hz, H-8)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) **maj.** : 197.8 (CH, C-1), 171.4 (C⁴, CO₂Me), 169.5 (C⁴, CO₂Me), 168.3 (C⁴, C=O^{Phth}), 168.1 (C⁴, C-5), 134.3 (2CH, Ar), 131.5 (2C⁴, Ar), 123.6 (2CH, Ar), 62.8 (CH, C-6), 58.4 (C⁴, C-3), 53.3 (CH₃, CO₂Me), 51.7 (CH₃, CO₂Me), 47.7 (CH₂, C-2), 39.8 (CH₂, CH₂CO₂Me), 26.9 (CH, C-7), 19.4 (2CH₃, C-8) ; **min.** : 197.7 (CH, C-1), 171.4 (C⁴, CO₂Me), 169.4 (C⁴, CO₂Me), 168.2 (C⁴, C=O^{Phth}), 168.1 (C⁴, C-5), 134.3 (2CH, Ar), 131.5 (2C⁴, Ar), 123.6 (2CH, Ar), 62.7 (CH, C-6), 58.4 (C⁴, C-3), 53.4 (CH₃, CO₂Me), 51.8 (CH₃, CO₂Me), 47.6 (CH₂, C-2), 39.6 (CH₂, CH₂CO₂Me), 27.3 (CH, C-7), 19.9 (2CH₃, C-8)

HRMS (DCI, NH₃) [M+H]⁺ (C₂₁H₂₄N₂O₈) calc.: 433.1611, found: 433.1573.

2.10. Catalysis with Brønsted acids

S-BINOL 3-27S²⁵

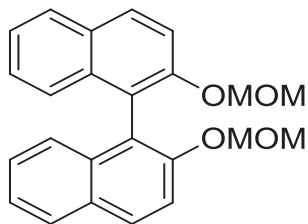


A 250-mL flask, equipped with a magnetic stirring bar and a reflux condenser, is charged with 1,1'-bi-2-naphthol (11.5 g, 40 mmol), and N-benzylcinchonidinium chloride (9.3 g, 22 mmol). Acetonitrile (150 mL) is added, and the resulting suspension is refluxed for 4h, cooled and stirred at room temperature overnight. The mixture is then cooled to 0°C, kept at that temperature for 2h, and filtered. The filtrate is concentrated to dryness, redissolved in AcOEt (150 mL), and washed with 1N HCl (50 mL twice), and brine (50 mL). The organic layer is dried over MgSO₄, filtered and concentrated to a light brown solid (5.1 g, 89% recovery, 99% S-enantiomer [α]_D²⁰ = -28.0 (THF, c 1)). The solid complex is washed with MeCN (30 mL). The resulting solid complex is transferred to a 250 mL flask. Methanol (50 mL) is added, and the resulting suspension is refluxed for 24h to upgrade the ee. After cooling the mixture to rt, it is filtered and the solid is treated with a mixture of AcOEt (150 mL) and 1N HCl (75 mL), and stirred until complete dissolution occurs (40 min). The solution is transferred to a separatory funnel, and the organic layer is separated and then washed with 1N HCl (75 mL) and brine (75 mL). The organic layer is dried over MgSO₄ and concentrated to give an off-white crystalline solid (9.8 g, 85%, ee=99.8%, [α]_D²⁰ = +27.9 (THF, c 1)).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.00-7.80 (4H, m, Ar), 7.45-7.20 (6H, m, Ar), 7.20-7.10 (2H, m, Ar), 5.02 (2H, s, 2xOH)

²⁵ D. Cai, D. L. Hughes, T. R. Verhoeven, et P. J. Reider *Organic Syntheses*, **2004**, 10, 93

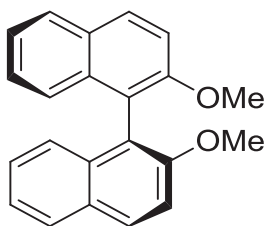
2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthalene **3-28**²⁶



(+/-)-BINOL (2.0 g, 7.0 mmol, 1.0 equiv) was added portion-wise to a suspension of NaH (700 mg, 60% in mineral oil, 17.5 mmol, 2.5 equiv) in THF (30 mL) at 0 °C. After 1 h the MOM-Cl (1.4 g, 17.5 mmol, 2.5 eq.) was added dropwise and the reaction mixture was stirred for 16 h at rt. For aqueous work-up, H₂O was added (20mL), extracted with AcOEt (30 x 3 times) and the combined organic layers dried over MgSO₄. The resulting solid was washed with pentane followed by drying afforded the 2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthalene as a colourless solid (2.11 g, 81%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.86 (2H, d, J = 9.0 Hz, Ar), 7.78 (2H, d, J = 8.1 Hz, Ar), 7.49 (2H, d, J = 9.1 Hz, Ar), 7.28-7.12 (6H, m, Ar), 5.00 (2H, d, J = 6.7 Hz, CH₂), 4.89 (2H, d, J = 6.7 Hz, CH₂), 3.15 (6H, s, Me)

(S)-2,2'-dimethoxy-1,1'-binaphthalene **3-29S**²⁷



In the flask were charged (S)-(-)-2,2'-dihydroxy-1,1'-dinaphthyl (250 mg, 0.874 mmol) and acetone (4 mL). The mixture was stirred until homogeneous before anhydrous potassium carbonate (454 mg, 3.23 mmol) was added. The heterogeneous mixture was then refluxed under nitrogen. Methyl iodide (0.5 mL, 5.24 mmol, 6 eq.) was added to the refluxing solution via syringe. The mixture was stirred and refluxed for a minimum of 4 h, when a second portion of methyl iodide (0.25 mL, 2.62 mol, 3 eq.) was added to ensure complete protection of the binaphthol. After 18 h

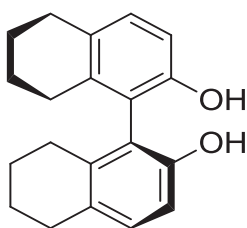
²⁶ Y.Loewer, C.Weiss, A. Biju, R.Frohlich, F. Glorius, *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 2324–2327

²⁷ P. Tsang, R.R. Schrock, A.H. Hoveyda, *Organometallics*, **2001**, 20, 5658-5669

the volatile components were removed by rotary evaporation, and the resulting light yellow residue was dissolved in distilled water (10 mL). This mixture was stirred for 1 h to ensure that all potassium carbonate was removed from the solid. The white flaky powder was filtered off and dried *in vacuo* (263 mg, 96%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.97 (2H, d, $J = 9.0$ Hz, Ar), 7.86 (2H, d, $J = 8.2$ Hz, Ar), 7.45 (2H, d, $J = 9.0$ Hz, Ar), 7.30 (2H, ddd, $J = 1.4, 6.9, 8.2$ Hz, Ar), 7.20 (2H, ddd, $J = 1.4, 6.9, 8.2$ Hz, Ar), 7.10 (2H, d, $J = 8.2$ Hz, Ar), 3.75 (6H, s, OMe).

(*S*)-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahydro-[1,1'-binaphthalene]-2,2'-diol **3-32S**²⁸

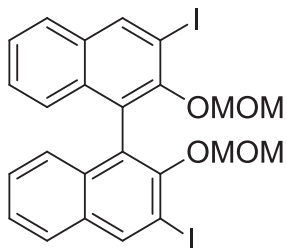


To a suspension of 1,1'-Bi(2-naphthol) **3-27S** (500 mg, 1.74 mmol), in 10 mL of acetic acid was added PtO_2 (40 mg, 10%mol) under Ar. The atmosphere of the flask was evacuated under vacuum and purged with H_2 . This step was repeated three times and then mixture was stirred for 48h at room temperature. The resulting solution was monitored by TLC (cyclohexane/AcOEt 70/30), and became gradually black. Then it was filtered over Celite and diluted with AcOEt and neutralized with NaHCO_3 sat. at least 5 times. The organic layer was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated in vacuo to afford 431 mg (84%) of pure product as white solid.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.06 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, Ar), 6.82 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, Ar), 4.59 (2H, s, OH), 2.75 (4H, dd, $J = 5.7, 6.2$ Hz, Aliph.), 2.22 (4H, m, Aliph.), 1.71 (8H, m, Aliph.)

²⁸ G. Pousse, A. Devineau, V. Dalla, L. Humphreys, M. Lasne, J. Rouden, J. Blanchet, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 10617–10622

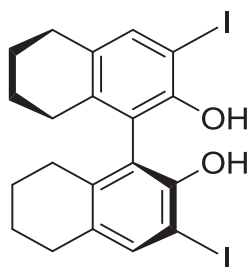
3,3'-diiodo-2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthalene **3-31**²⁹



In a dry flask was prepared a solution of 2,2'-bis(methoxymethoxy)-1,1'-binaphthalene (200 mg, 0.53 mmol) **3-28** in THF (4.76 mL). The reaction mixture was cooled to -78°C , and 2.0 M n-BuLi in hexane (0.95 mL, 3.5 eq.), was added dropwise over 10 min. The yellow solution was stirred for 30 min., warmed to 0°C and stirred for an additional 1h, during which time the solution turned brown. The reaction mixture was then cooled to -78°C , and a solution of I_2 in THF (509 mg in 2 mL, 3.75 eq.), was transferred *via* syringe. After stirring for 20 min, the reaction mixture was warmed to 0°C and stirred for an additional 30 min. The reaction mixture was quenched with saturated Na_2SO_3 (10mL) and extracted three times with Et_2O (10 mL). The combined organic layers were washed with water, brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated to afford 234 mg (70%) of crude product that was engaged in the next step without further purification.

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.58 (2H, s, Ar), 7.82 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, Ar), 7.47 (2H, t, $J = 7.4$ Hz, Ar), 7.34 (2H, t, $J = 7.8$ Hz, Ar), 7.21 (2H, d, $J = 8.8$ Hz, Ar), 4.81 (2H, d, $J = 5.7$ Hz, CH_2), 4.69 (2H, d, $J = 5.7$ Hz, CH_2), 2.64 (6H, s, Me)

(S)-3,3'-diiodo-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahydro-[1,1'-binaphthalene]-2,2'-diol **3-33S**²⁸



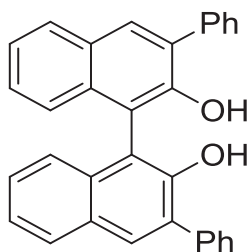
To a solution of (S)-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahydro-1,10-binaphthyl-2,20-diol **3-32S** (533 g, 1.81 mmol) in CH_2Cl_2 (17 mL) were added successively at room temperature, morpholine (1 mL, 6

²⁹ R. L. LaLonde, Z. J. Wang, M. Mba, A. D. Lackner, et F. D. Toste, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 598–601

eq.) and I₂ (919 mg, 2 eq.). The mixture was stirred for 12 h and it turned progressively red. Then CH₂Cl₂ (17 mL) and HCl (1 N, 17 mL) were added. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ and the combined organic layers were washed successively with a saturated sodium thiosulfate solution three times (20 mL) and brine, then dried over MgSO₄ and concentrated to afford crude product, which was purified by chromatography on silica (Cyclohexane/CH₂Cl₂ 4/1 to 1/4) affording colorless solid (752 mg, 76%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.51 (2H, s, Ar), 4.97 (2H, s, OH), 2.78–2.70 (4H, m, Aliph.), 2.31–2.22 (2H, m, Aliph.), 2.15–2.05 (2H, m, Aliph.), 1.76–1.65 (8H, m, Aliph.)

3,3'-diphenyl-[1,1'-binaphthalene]-2,2'-diol **3-34**³⁰

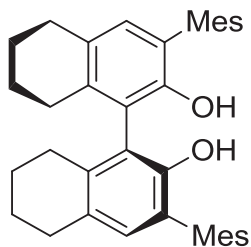


A solution of Na₂CO₃ (107 mg, 1.0 mmol, 5.26 equiv) in H₂O (0.5 mL) was added to a suspension of **3-31** (120 mg, 0.19 mmol), PhB(OH)₂ (60 mg, 2.56 equiv), and Pd(PPh₃)₄ (14 mg, 0.012 mmol, 6% mol) in DME (1 mL). The mixture was degassed by introducing a stream of nitrogen for 15 min and then heated under reflux for 8 h. After cooling, the mixture was diluted with Et₂O (5 mL), filtered through Celite, and dried over MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in a mixture of THF (3 mL) and MeOH (1 mL) and conc. H₂SO₄ (60 μL) was added. After 21 h, the reaction mixture was diluted with Et₂O (10 mL), NaHCO₃ (120 mg) and MgSO₄ (300 mg) were added, the mixture was stirred for 1.5 h, and the solids were filtered off. Removal of the solvent under reduced pressure and flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 90:10) as a colorless solid affording 62 mg (74%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.02 (2H, s, Ar), 7.92 (2H, d, J = 7.8 Hz, Ar), 7.73 (2H, dd, J = 1.5, 8.5 Hz, Ar), 7.49 (2H, dd, J = 8.4, 7.1 Hz, Ar), 7.43-7.36 (4H, m, Ar), 7.31 (2H, dd, J = 1.5, 8.3 Hz, Ar), 7.23 (2H, d, J = 9.1 Hz, Ar), 5.34 (2H, s, OH).

³⁰ D. Säinger et R.Brückner, *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 6688 – 6703

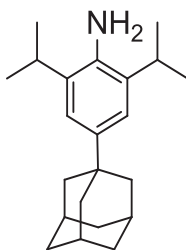
(S)-3,3'-dimesityl-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahydro-[1,1'-binaphthalene]-2,2'-diol **3-35S**²⁸



A round bottom flask was charged with (S)-3,3'-diiodo-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahydro-1,1'-binaphthyl-2,2'-diol **3-33S** (500 mg, 0.92 mmol), Pd₂(dba)₃ (83 mg, 0.1 eq.), K₃PO₄ (971 mg, 4.6 mmol, 5 eq.), 2,4,6-trimethylphenylboronic acid (750 mg, 3.68 mmol, 4 eq.), the phosphine S-Phos (75 mg, 0.2 eq.) in 10 mL of toluene under an argon atmosphere. The mixture was degassed with argon during 2 min, and then stirred at 100°C for 18 h. Then AcOEt (40 mL) and HCl (2 N, 40 mL) were added. The aqueous layer was extracted with AcOEt and the organic layers were combined, washed with brine (30 mL), dried over MgSO₄ and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc, 95:5) to afford **3-35S** as a white solid (203 mg, 42%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 6.93 (4H, s, Ar), 6.80 (2H, s, Ar), 4.53 (2H, s, OH), 2.76 (4H, t, J = 6.2 Hz, Aliph.), 2.32 (4H, m, Aliph.), 2.00 (18H, s, Me x 6), 1.76 (8H, m, Aliph.)

4-((3r,5r,7r)-adamantan-1-yl)-2,6-diisopropylaniline **3-25**³¹



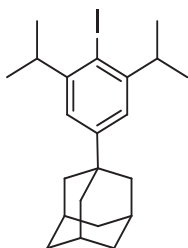
A mixture of 2,6-diisopropylaniline (3.670 g, 20.73 mmol) and 1-bromoadamantane (4.468 g, 20.73 mmol) was stirred at 210°C with microwave irradiation (300 W) for 3 h. After cooling, an amber solid was obtained. It was ground in a mortar and treated with Et₂O (50 mL). The precipitate was filtered and washed with Et₂O. The solid was added to a mixture of 2 N aq. NaOH (150 mL) and Et₂O (400 mL). The mixture was well stirred for 1 h until clear solution phases were obtained.

³¹ P. Jiao, D. Nakashima, et H. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2411–2413

The organic layer was washed with H₂O (100 mL), dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to afford 2.580 g of **3-25** as a white solid in 40% yield

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 7.05 (2H, s, Ar), 3.62 (2H, br s, NH₂), 2.94 (2H, m, CH^{iPr}), 2.08 (3H, m, Ad), 1.91 (6H, m, Ad), 1.76 (6H, m, Ad), 1.29 (12H, d, J = 6.8 Hz, CH₃^{iPr})

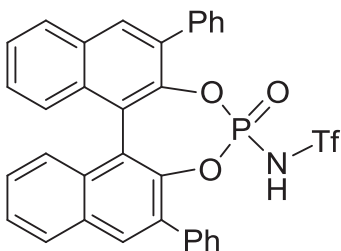
(3r,5r,7r)-1-(4-iodo-3,5-diisopropylphenyl)adamantine **3-26**³¹



A solution of isoamyl nitrite (1.685 g, 14.4 mmol) in anhydrous toluene (15 mL) was added dropwise over 30 min to a stirred solution of 4-(1-adamantyl)-2,6-diisopropylaniline (2.244 g, 7.2 mmol) **3-25** and I₂ (1.822 g, 7.2 mmol) in anhydrous toluene (10 mL), which was heated at 85°C. After completion of addition, stirring was continued for a further 30 min. After cooling to r.t., the mixture was washed with 10% aq. Na₂S₂O₃ (30 mL) and 10% aq. NaOH (20 mL). The insoluble orange solid was filtered off, and the filtrate dried over MgSO₄ and concentrated. The resulting dark solid was treated with hexane (30 mL) and purified by chromatography on a dry column of silica gel using hexane as eluent (5 × 30 mL). The eluates were concentrated to give a pale brown solid, which was washed with acetone and dried in air. 1.64 g of 4-(1-adamantyl)-1-iodo-2,6-diisopropylbenzene was obtained as white solid in 54% yield.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.09 (2H, s, Ar), 3.40 (2H, m, CH^{iPr}), 2.10 (3H, m, Ad), 1.91 (6H, m, Ad), 1.77 (6H, m, Ad), 1.24 (12H, d, J = 6.8 Hz, CH₃^{iPr}).

1,1,1-trifluoro-N-(4-oxido-2,6-diphenyldinaphtho[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxaphosphepin-4-yl)methanesulfonamide **3-37**

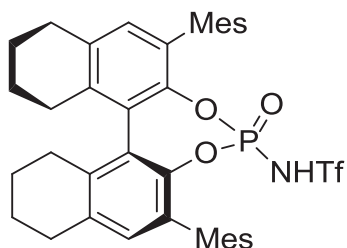


To a stirred solution of **3-34** (62 mg, 0.14 mmol), DMAP (35 mg, 2.05 eq.) and Et₃N (0.137 mL, 1.52 eq.) in CH₂Cl₂ (1 mL) cooled at 0°C was added POCl₃ (20 μL, 1.52 eq.). The mixture was stirred at 0°C for 3 min and at r.t. for 2 h. Anhydrous EtCN (2 mL) was added followed with TfNH₂ (43 mg, 2.05 eq.). The mixture was stirred at 100°C for 12 h. After cooling to r.t., H₂O (10 mL) was added and the mixture well stirred. The organic layer was separated and the aq. layer extracted with Et₂O (2 × 5 mL). The combined organic layers were washed with sat. aq. NaHCO₃ (5 mL), 4 N aq. HCl (2 × 5 mL), dried over MgSO₄ and concentrated. A pale brown solid was obtained. It was purified by chromatography on a short column of silica with 1/1 cyclohexane/AcOEt. Obtained fractions were diluted in 5 mL of AcOEt and washed twice with 10 mL of 4 N HCl to afford 50 mg (56%) of phosphoramidate **3-37**.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.07 (1H, s, Ar), 7.98 (1H, s, Ar), 7.97 (1H, d, J = 11.5 Hz, Ar), 7.91 (1H, d, J = 8 Hz, Ar), 7.65 (2H, d, J = 7 Hz, Ar), 7.54 (3H, d, J = 6.5 Hz, Ar), 7.50 -7.20 (m, Ph), 7.20-7.05 (1H, m, Ar)

³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) -4.97

N-((4S,11bS)-2,6-dimesityl-4-oxido-8,9,10,11,12,13,14,15-octahydrodinaphtho[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxaphosphepin-4-yl)-1,1,1-trifluoromethanesulfonamide **3-36S**²⁸

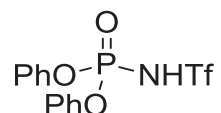


BINOL-H8 mesityl (164 mg, 0.31 mmol) was dissolved in dry dichloromethane (5 mL) and cooled to 0°C under argon atmosphere. Et₃N (0.3 mL, 7 eq.), POCl₃ (44 μL, 1.2 eq.) and DMAP (78 mg, 2 eq.) were added. The reaction mixture was stirred for 2 h at r.t.. TfNH₂ (95 mg, 2.5 eq.) and dry propionitrile (4.5 mL) were added and the reaction mixture was heated at reflux at 85°C for 4 h. The solution was cooled to r.t., quenched with water (10 mL) and stirred for 1 h. The solution was extracted three times with Et₂O (10 mL), the organic layers were combined, washed with NaHCO₃ (10 mL) and with 5N HCl (10 mL). The solution was dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (cyclohexane/AcOEt 1/1) to

yield a white solid. This solid was dissolved in AcOEt and washed again twice with 5N HCl to yield a white foam (134 mg, 60%)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 6.70–7.10 (6H, m, Ar), 5.2 (1H, br s, NH), 2.60–2.90 (6H, m, Aliph.), 2.25–2.45 (5H, m, Aliph.), 2.25 (5H, m, Aliph.), 1.95–2.15 (9H, m, Aliph.), 1.61–1.90 (9H, m, Aliph.)

Diphenyl (trifluoromethyl)sulfonylphosphoramidate **3-38**³²

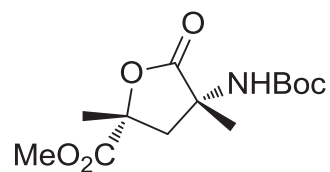


To a mixture of trifluoromethanesulfonamide (200 mg, 1.34 mmol) and K_2CO_3 (185 mg, 1.34 mmol) in dry CH_3CN (3 mL) at 0 °C was slowly added diphenyl chlorophosphate (400 mg, 1.49 mmol). The mixture was allowed to warm up to room temperature and was stirred for 15 h. The reaction was quenched with water. The phases were separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O . The combined organic phases were washed with saturated aqueous NaHCO_3 and aqueous HCl (6N), respectively. After the HCl layer was extracted with Et_2O once again, the combined organic phases were dried over MgSO_4 , filtered and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (cyclohexane/AcOEt 3/7) to yield a white solid. This solid was dissolved in AcOEt and washed again twice with 5N HCl to yield a white foam (276 mg, 54%) of the expected pure *N*-Tf-phosphoramidate.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 9.21 (1H, br s, NH), 7.35-7.30 (4H, m, Ph), 7.25-7.17 (6H, m, Ph)

2.11. Miscelanous

(2R,4R)-methyl-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2,4-dimethyl-5-oxotetrahydrofuran-2-carboxylate
3-82



³² K. Tomooka, M. Suzuki, M. Shimada, R. Ni, et K. Uehara, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 4926–4929

Into the flask with solution of cycloadduit **3-62** (125 mg, 0.41 mmol), in 3 mL of MeOH was added 125 mg of Pd(OH)₂ (10%mol, C) under Ar. The mixture was placed under 1 atm. of H₂ and stirred for 5h at r.t. The resulting mixture was filtered through Celite and evaporated. The residue was diluted with 3 mL of MeCN. Then 3 drops of NaHCO₃ sat. and Boc₂O (446 mg, 2 mmol) was added and stirred for additional 24h at r.t. Diluted with H₂O (5 mL) and AcOEt (10 mL). The aqueous layer was extracted twice with AcOEt (10mL). The organic phases were dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by flash chromatography (cyclohexane/AcOEt 1/1, R_f = 0.34) to afford 71 mg (60%) of white solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 3.81 (3H, s, CO₂Me), 2.72 (1H, d, J = 13.6 Hz, CH₂), 2.66 (1H, d, J = 13.6 Hz, CH₂), 1.75 (3H, s, Me), 1.44 (9H, s, Boc), 1.40 (3H, s, Me)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 176.2 (C⁴, C=O^{lact}), 172.9 (C⁴, CO₂Me), 154.2 (C⁴, C=O^{Boc}), 80.6 (C⁴, CCO₂Me), 71.2 (C⁴, CMe₃), 57.0 (C⁴, CNH), 53.0 (CH₃, CO₂Me), 44.6 (CH₂, CH₂), 28.3 (3CH₃, Boc), 25.1 (CH₃, CH₃CCO₂Me), 24.0 (CH₃, CH₃CNH)

Réexamen des conditions expérimentales permettant le couplage direct avec 6-ATO

Etude par RMN des espèces intermédiaires

Reproductibilité du couplage

Indépendamment de l'impossibilité d'utiliser les produits du couplage direct entre le 6-ATO et l'acide aminé phthaloylé, nous avons rencontré des difficultés pour reproduire cette réaction de couplage ; ceci nous a amené à étudier les conditions précisées dans les travaux antérieurs¹.

Nous nous sommes basés sur ces résultats pour étudier à nouveau le couplage du 6-ATO avec un acide aminé. Pour cela, les acides aminés phthaloylés ont été préparés avec d'excellents rendements². Ils ont ensuite été mis en réaction avec le 6-ATO phényle.

Dans nos premiers essais, ce couplage, mis en œuvre dans les conditions décrites, ne fonctionne pas. Après distillation du MeCN, par contre, la réaction fonctionne avec une conversion de 50 %, mais le résultat s'avère peu reproductible et l'épimérisation du produit final est régulièrement observée³.

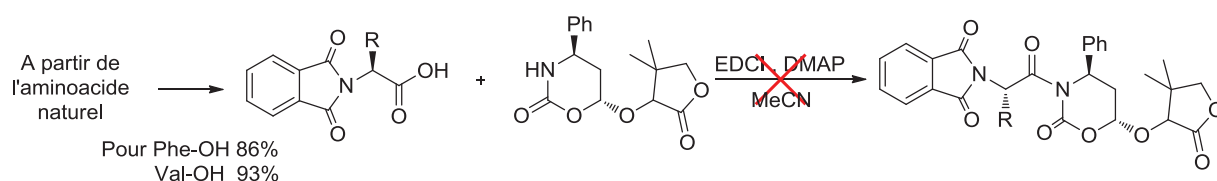


Schéma 1

C'est pourquoi, une étude complète de cette réaction a été effectuée en essayant de rechercher les conditions optimales et de mettre en évidence les paramètres essentiels de ce couplage. Après un examen détaillé, nous avons fait varier les paramètres d'optimisation suivants:

- Acide aminé (énantiopur ou racémique)
- Carbodiimide (EDCI·HCl, EDCI·MeI, DCC)
- Stœchiométrie des réactifs (notamment la DMAP)
- Qualité des réactifs
- Présence d'additifs (base organique additionnelle)
- Gamme de température

¹ B. Yin, R. Dhal, V. Maisonneuve, et G. Dujardin, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 3309-3313

² P. Meffre, P. Durand, et F. Le Goffic, *Org. Synth.*, **1999**, 76, 123

³ Le stockage sur tamis moléculaire du solvant semble être rédhibitoire et la distillation juste avant usage semble nécessaire pour cette réaction.

Malgré le nombre d'essais réalisés et les soins apportés au contrôle de ces différents paramètres, la réaction est restée non reproductible. Notre meilleur résultat en utilisant l'acide énantiopur a été de 90% de rendement avec un rapport de diastéréoisomères de 75/25. Dans des conditions identiques, d'autres essais ont donné un taux d'épimérisation plus faible (98/2) avec un rendement inférieur (20% à partir de l'acide énantiopur et 60% pour l'acide racémique avec un rapport de diast. de 80:20).

Malgré ces variations de paramètres, aucune condition reproductible n'a pu être mise en évidence. Il apparaît que l'azote du 6-ATO est peu nucléophile et est parfois en compétition avec d'autres nucléophiles faibles présents dans le milieu.

Pour les études de la réactivité du 6-ATO, nous avons préparé des analogues simplifiés de 6-ATO susceptibles de présenter une nucléophilie plus importante du fait d'une diminution de leur encombrement.

Préparation d'analogues simplifiés du 6-ATO

Nous avons préparé des analogues de 6-ATO modifiés en position 6 : non-substitués ou *gem*-diméthylé. Ces deux composés ont été préparés précédemment par l'équipe de Davies.⁴ Leurs résultats ont été reproduits.

Dans une première étape, l'amine porteuse d'un auxiliaire chiral a été préparée à partir de l'amine chirale par amination réductrice avec un rendement de 68 %. Cette amine a été préparée également sous forme racémique avec un rendement équivalent (Schéma 2).

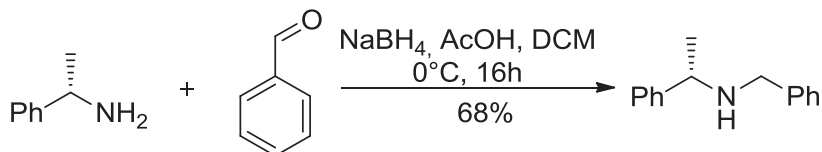


Schéma 2

Ensuite, les esters de méthyle et de *tert*-butyle de l'acide cinnamique ont été préparés par estérification simple (pour méthyle) ou sous conditions de Steglich (pour *t*Bu) avec 94% et 62% de rendements respectivement. Les β-amino esters ont été préparés suivant la littérature par l'addition

⁴ S.G. Davies, A. Garner, P. M. Roberts, A.D. Smith, M.J. Sweet et J.E. Thomson, *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, *4*, 2753–2768

conjuguée hautement diastéréosélective de (*S*)-*N*-benzyl-*N*-(α -méthylbenzyl)-amidure de lithium sur les esters α,β -insaturés correspondants (Me, tBu).⁵ Les produits ont été obtenus de façon stéréosélective⁶ avec des rendements de 90% (pour l'ester du Me) et 75% (pour l'ester de tBu) (Schéma 3).

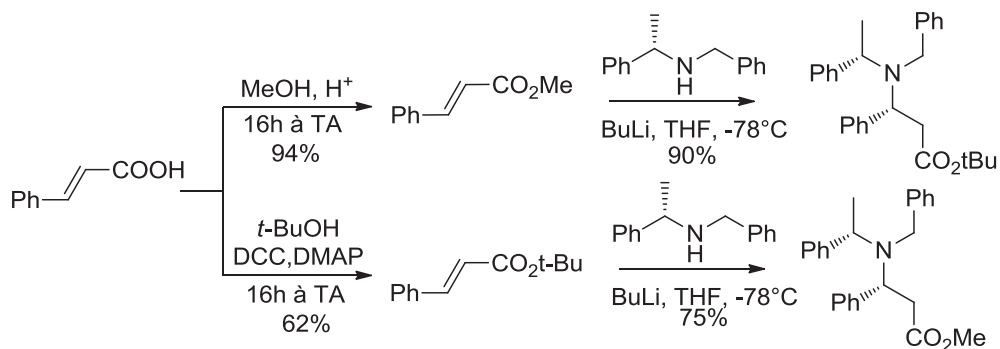


Schéma 3

L'oxazinanone est alors préparée par une stratégie utilisant un groupe *N*-protecteur Boc comme équivalent d'un carbonyle.⁷ Le β -amino ester est transformé en β -amino ester *N*-Boc protégé avec un excellent rendement par hydrogénolyse suivie *in situ* par la protection avec Boc₂O avec 81% de rendement. Ensuite le substrat est réduit en alcool aminé *N*-Boc (90%). La cyclisation basique de l'amino-alcool *N*-Boc génère le (*R*)-4-phényl-(1,3)-oxazinan-2-one avec 53% de rendement dans l'étape finale (Schéma 4).

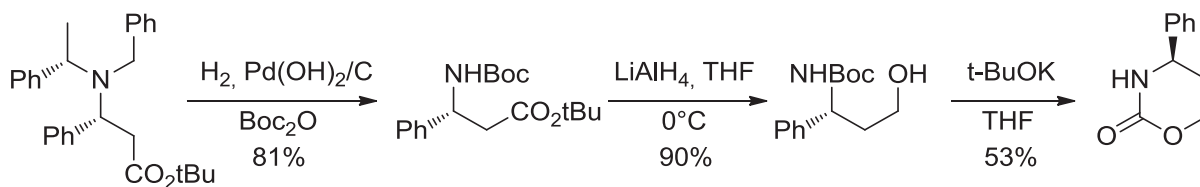


Schéma 4

Une stratégie similaire a été appliquée pour la synthèse sélective de l'oxazinone diméthylée. En première étape, l'addition de MeMgBr sur l'ester méthylique donne l'alcool tertiaire *N*-protégé avec un rendement de 75%. L'hydrogénolyse et la formation du carbamate concomitante donne l'alcool *N*-Boc avec 64% rendement. Après le traitement avec tBuOK, l'oxazinone correspondante est obtenue avec 40% de rendement pour la dernière étape (Schéma 5).

⁵ S. G. Davies et O. Ichihara, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1991**, 2, 183

⁶ Toujours un seul diastéréomère présent sur le spectre RMN

⁷ S. D. Bull, S. G. Davies, S. Jones, M. E. C. Polywka, R. S. Prasad et H. J. Sanganee, *Synlett*, **1998**, 519.

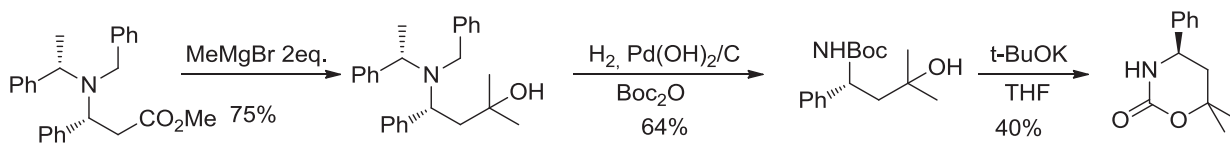


Schéma 5

Tentatives de couplage avec les analogues

Ces analogues simplifiés ont été mis en réaction avec l'acide aminé Phth-Val-OH selon les conditions préconisées par Biaolin Yin. Les essais ont été faits avec le carbamate cyclique non substitué (Schéma 6).

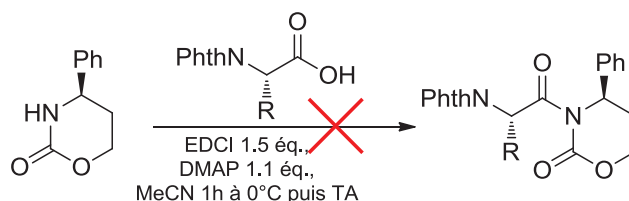


Schéma 6

Les résultats infructueux obtenus après plusieurs tentatives montrent que l'atome d'azote de la fonction de carbamate est peu réactif. Comparativement au carbamate non-substitué à 6-chainons utilisé par Biaolin Yin, la présence d'un phényle en position α de l'azote diminue encore la nucléophilie par encombrement stérique et empêche le couplage. L'analogue diméthylé encore plus encombré n'a pas été testé. Pour pouvoir utiliser les 6-ATO en couplage peptidique, nous avons recherché les causes possibles de ce manque de reproductibilité par l'identification d'un paramètre passé inaperçu dans l'étude initiale et susceptible d'être essentiel pour l'efficacité du couplage.

Couplage avec différents agents acylants

Les différents essais de couplage du 6-ATO réalisés avec des conditions très variables montrent que la position azotée du 6-ATO est faiblement nucléophile. Ceci est dû au fait que, d'une part, l'azote est présent sous forme de carbamate cyclique et que, d'autre part, le cycloadduit est équipé de deux substituants qui encombrer les deux faces du cycle.

Devant cette faible réactivité, une autre variable d'ajustement est la réactivité de l'agent acylant. Différents agents acylants parmi les plus actifs ont été envisagés :

- Au départ d'un chlorure d'acide

Nous avons voulu vérifier la réactivité du 6-ATO sur un électrophile issu d'un chlorure d'acide, malgré le fait que ces conditions sont, en général, évitées en chimie peptidique à cause du risque d'épimérisation. Le chlorure d'acide de l'acide aminé a été préparé à partir de l'acide aminé phthaloylé et SOCl_2 (Schéma 2)⁸.

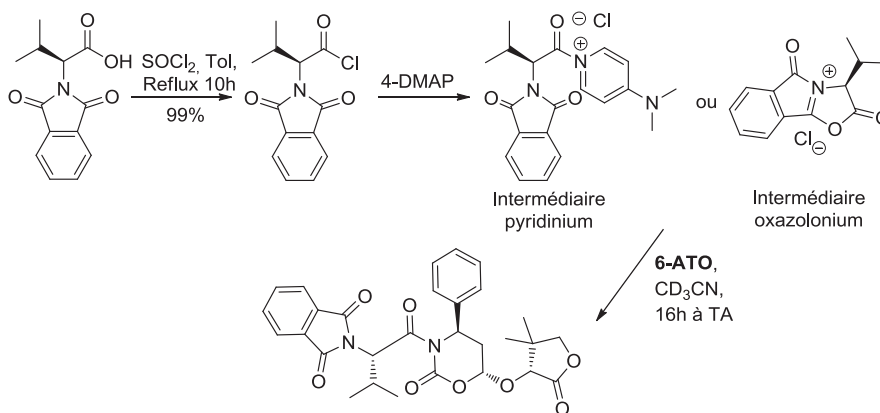


Schéma 7

Sur le spectre RMN du produit brut, on voit clairement le changement après la formation du chlorure d'acide (de 4.53 ppm/ 8.1 Hz vers 4.89 ppm/ 7.2 Hz) (Figure 1, spectres A et B).

Ensuite, celui-ci est mis en présence de DMAP. Il se forme alors une deuxième espèce activée visible sur le spectre RMN (5.76 ppm/ 7.6 Hz) (Figure 1, spectre C). Dans la littérature, l'espèce la plus communément admise est la présence d'un acyl-pyridinium.⁹ Nous avons également envisagé la formation d'un "oxazolonium" plus hypothétique qui pourrait rendre compte de l'isomérisation observée¹⁰.

Le 6-ATO est alors ajouté à cette espèce activée et, après 72h, donne les produits de couplage avec 40% de conversion et un rapport de diastéréoisomères de 90/10 (faible épimérisation) (Figure 1, spectre D). Les produits sont caractérisés par les signaux situés à 5,4 ppm et 5,2 ppm pour les diastéréoisomères majoritaire et minoritaire respectivement.

⁸ S. Mallakpour, H. Seyedjamali, *Amino Acids*, **2008**, *34*, 531–538

⁹ Benoiton N. L., *Chemistry of Peptide Synthesis*, Ed. Taylor & Francis, 2006, Boca Raton.

¹⁰ Dans le cas de cet intermédiaire, le centre chiral peut être détruit par la tautomérisation du carbonyle en position α

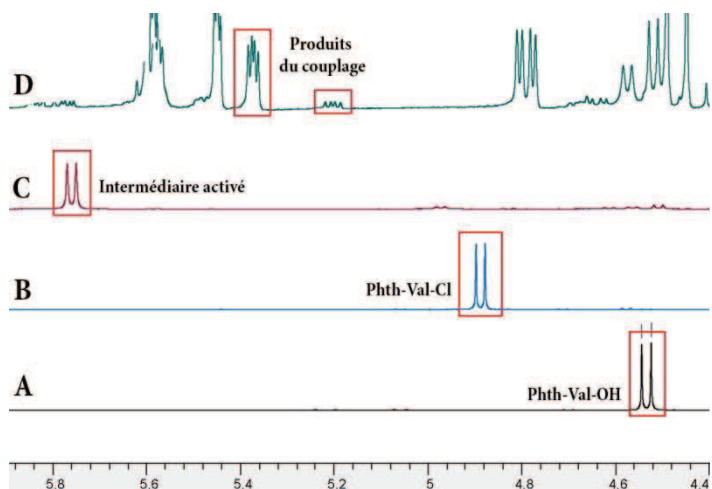


Figure 1 : Spectres RMN dans CD_3CN à 400 MHz (zone du signal du proton au pied de l'atome d'azote) : **A.** PhthValOH; **B.** PhthValCl; **C.** PhthValCl + DMAP; **D.** PhthValCl + DMAP + 6-ATO.

- Au départ d'un anhydride symétrique.

L'anhydride symétrique est également une espèce très activée d'un acide. Sa formation a été effectuée par la méthode de R. Mestres et C. Palomo¹¹ en utilisant le phosphoramidochloridate de *N*-phényle (Schéma 8)¹². L'anhydride symétrique a été isolé avec un très bon rendement. Sur le spectre RMN, on constate un changement de déplacement chimique. Ainsi, le doublet qui correspond au proton en α de l'azote a subi un léger déblindage de 4,53 ppm (CD_3CN) à 4,58 ppm (CD_3CN).¹³

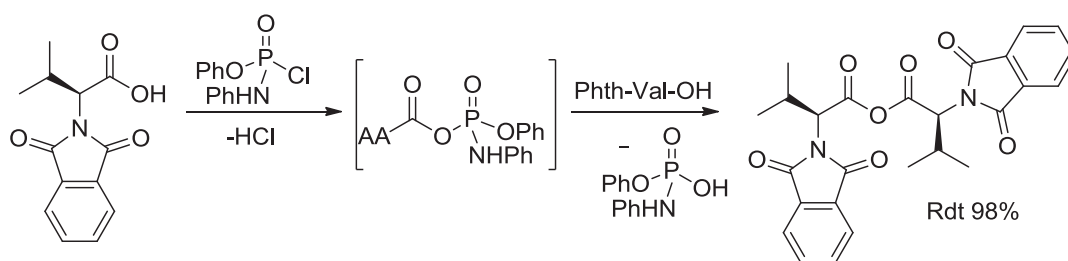


Schéma 8

¹¹ R. Mestres et C. Palomo, *Synthesis*, **1981**, 3, 218-220

¹² L'agent phosphoré a été préparé en une étape à partir de la $(\text{PhO})\text{P}(\text{O})\text{Cl}_2$ et PhNH_2 selon la méthode décrite par W.S. Zielinski et Z. Lesnikowski, *Synthesis*, **1976**, 186

¹³ La plupart des spectres ont été réalisés dans CD_3CN , car l'acétonitrile est le solvant de la réaction étudiée. Pour l'anhydride, nous avons étudié l'évolution des signaux dans CDCl_3 également. Dans ce cas, le doublet de l'acide à 4,60 ppm/ $J_3=8,4\text{Hz}$ a été transformé en deux doublets à 4,54 ppm/ $J_3=7,8\text{Hz}$ et 4,49 ppm/ $J_3=8,0\text{Hz}$.

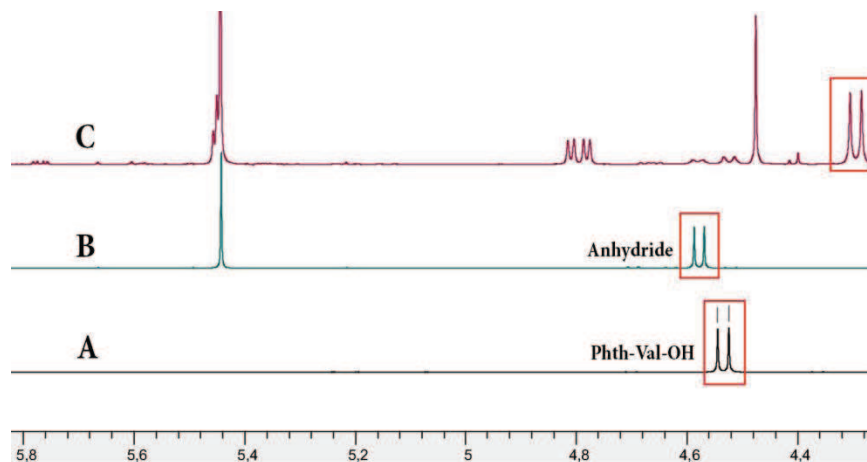


Figure 2 : Spectres RMN dans CD_3CN à 400 MHz : A. PhthValOH; B. Anhydride de PhthValOH; C. Anhydride + DMAP + 6-ATO.

Après ajout de DMAP et de 6-ATO, même après deux jours de réaction, aucun produit couplé ne se forme et le 6-ATO reste intact. Le signal de l'anhydride disparaît par contre et on constate l'apparition d'un signal à 4,3 ppm non attribué mais caractéristique d'un résidu de PhthVal non activé. Nous supposons que le 6-ATO ne réagit pas avec l'anhydride que ce soit en présence ou en l'absence de DMAP pour activer le système.

- Comparaison avec l'activation par un carbodiimide.

Ces deux modes d'activation ont été comparés avec la réaction de couplage faisant usage de carbodiimides (Schéma 9).

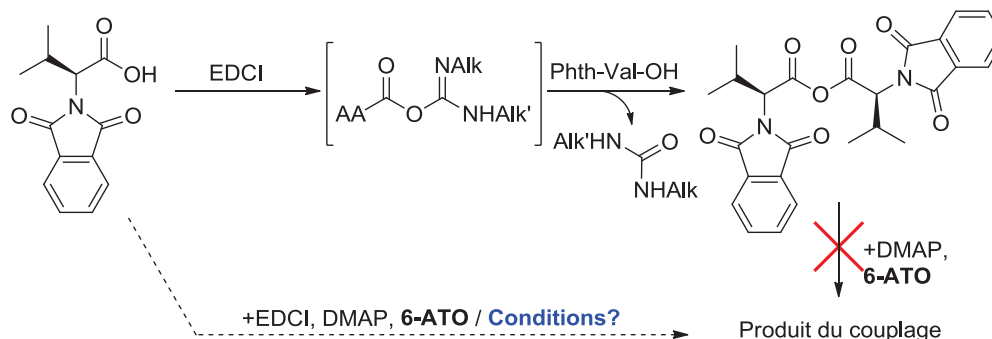


Schéma 9

La Figure 3 représente la zone du spectre RMN caractéristique avec le signal du proton au pied de l'atome d'azote. Après addition d'EDCI sur une solution de valine phthaloylée, on constate

la formation de l'anhydride symétrique (signal identique à 4.58 ppm/ 7.2 Hz) (Figure 3, spectres B et D).¹⁴

L'addition de DMAP conduit à la formation d'une autre espèce (5.18/ 8.2 Hz et 5.00 ppm), qui est stable en solution car elle est toujours présente sur le spectre RMN après deux jours à TA. Cette espèce est complètement différente de celle qui est observée au départ du chlorure d'acide. Il ne nous a pas été possible d'isoler cette espèce mais il est régulièrement reporté la formation d'un composé *N*-acyl-urée non réactif lors du couplage d'un acide aminé avec un carbodiimide en l'absence de nucléophile.¹⁵

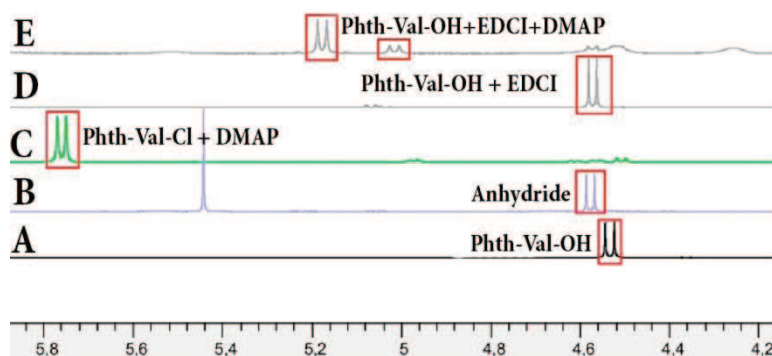


Figure 3 : Spectres RMN dans CD₃CN à 400 MHz : A. PhthValOH; B. Anhydride symétrique; C. PhthValCl + DMAP; D. PhthValOH + EDCI; E. PhthValOH + EDCI + DMAP.

La réaction entre le 6-ATO et Phth-Val-OH a ensuite été étudiée directement dans un tube RMN. Le résultat de cette réaction est comparé avec ceux déjà discutés plus haut et obtenus au départ du chlorure d'acide et de l'anhydride symétrique (Figure 4). Le système étudié (Phth-Val-OH+EDCI+DMAP) après 48h a donné seulement 19% de conversion avec un rapport 82/18 de diastéréoisomères (spectre D). De la même manière que pour le spectre issu de l'anhydride symétrique (spectre B versus spectre D), on observe la présence d'un signal important à 4.3 ppm, probablement issu de la réaction de l'anhydride symétrique confirmant le fait que l'espèce activée formée, dans le cas du couplage au carbodiimide, est un anhydride.

¹⁴ La formation intermédiaire d'anhydride symétrique est couramment évoquée dans le cas des couplages avec un carbodiimide. Voir par exemple (a) réf 1. (b) Chen, F. M. F.; Kuroda, K.; Benoiton, N. L. *Synthesis* **1978**, 928-929.

¹⁵ Quelques exemples : (a) Takacs, E.; Berente, Z.; Hada, V.; Maho, S.; Kollar, L.; Skoda-Földes, R. *Tetrahedron* **2009**, 65, 4659-4663. (b) Lataifeh, A.; Kraatz, H.-B. *Inorg.Chim. Acta* **2009**, 362, 3867-3871. (c) Akita, H.; Chen, C. Y.; Kato, K. *Tetrahedron* **1998**, 54, 11011-11026.

De manière identique à la réaction sans 6-ATO, on observe la formation de l'espèce (5.18/8.2 Hz et 5.00 ppm) attribuée à une forme non réactive, probablement un composé de type *N*-acylurée.

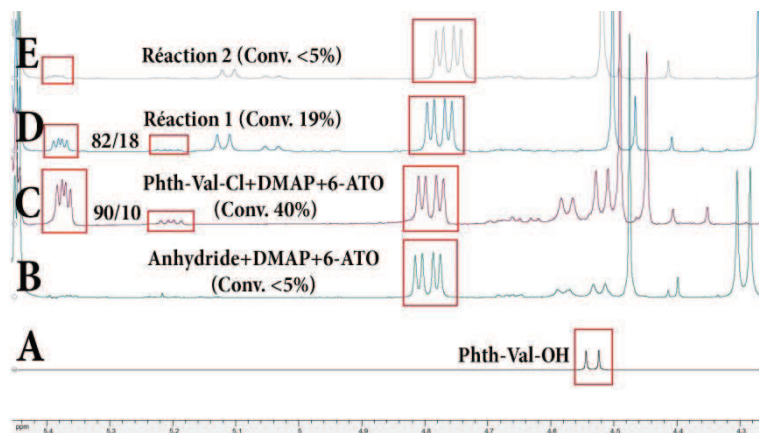


Figure 4: Spectres RMN dans CD_3CN à 400 MHz : A. PhthValOH; B. Anhydride symétrique + 6-ATO; C. PhthValCl + DMAP+6-ATO; D. PhthValOH+EDCI+DMAP+6-ATO; E. Conditions identiques à D.

Après un examen attentif de l'ensemble des résultats, nous avons conclu que **la réaction de couplage est fortement dépendante du type d'intermédiaire généré, la formation de l'anhydride devant être absolument évitée.**

- Conséquence : amélioration du protocole expérimental

Le respect de la condition qui vient d'être énoncée suppose que le DMAP soit présent dans le milieu réactionnel lors de la mise en contact de l'EDCI avec l'acide aminé : celui-ci doit donc être ajouté goutte à goutte en dernier en solution dans l'acétonitrile au mélange des autres réactifs en suspension dans l'acétonitrile.

En fin de compte, par cette modification, nous avons réussi à obtenir une reproductibilité stable du couplage direct entre le 6-ATO **2-4a** et l'acide aminé phthaloylé avec 57% de rendement. Le produit couplé a été obtenu avec une certaine épimérisation (82/18 rd) probablement à cause d'un mauvais ajustement de la quantité de DMAP dans le milieu réactionnel.

Pour clarifier cet aspect d'épimérisation du produit obtenu à partir de l'acide aminé énantiopur, une étude sur le taux d'épimérisation du produit final a été effectuée. Chacun des deux diastéréomères du produit couplé a été pris sous sa forme enrichie et mis en solution avec 1 éq. de DMAP. Après une nuit, le composé L-L est passé d'un rapport 10:90 à 20:80. Le léger réchauffement à 30°C oriente l'équilibre vers 60:40 qui se maintient en cours de deux jours

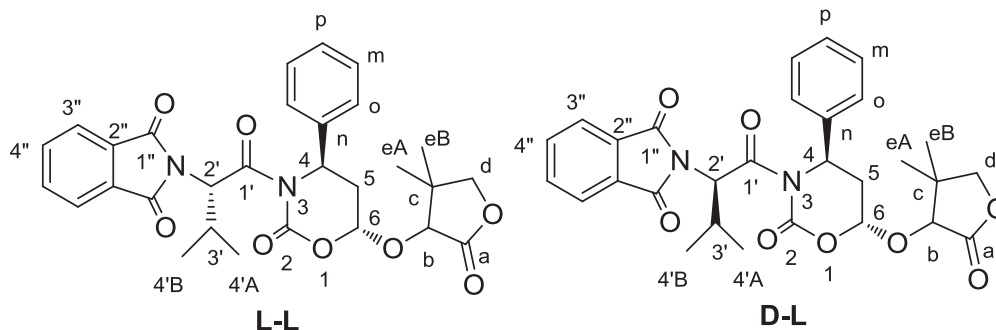
suivants. De même, l'isomère D-L enrichi à 83:17, descend après réchauffement à 58:42. Nous concluons que le produit est soumis à l'épimérisation vers le mélange thermodynamique en présence de DMAP en solution.

- Conclusion

Dans son nouveau protocole précisant l'ordre d'introduction des réactions, les conditions de couplage direct entre le 6-ATO et l'acide aminé ont été retrouvées. L'ordre de l'addition de réactifs est crucial. Cependant, il est toujours difficile d'éviter l'épimérisation à cause du DMAP présent dans le milieu.

DESCRIPTION OF THE PRODUCTS

2-((2*S*)-1-((4*R*,6*R*)-6-((4,4-Dimethyl-2-oxotetrahydrofuran-3-yl)oxy)-2-oxo-4-phenyl-1,3-oxazinan-3-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)isoindoline-1,3-dione



The solution of N-Phtaloyl valine (370 mg, 1.5 mmol) in 2 ml of dry acetonitrile was added dropwise to the cold mixture (0°C) of EDCl.HCl (287 mg, 1.5 mmol), tetrahydroxazinone **2-4a** (305 mg, 1 mmol), and DMAP (134 mg, 1.1 mmol) in 3 mL of dry acetonitrile and then the mixture was stirred at 20 °C overnight under N₂ atmosphere. 10 mL of H₂O was added and the resulting mixture was extracted with ethyl acetate (3×10 mL). The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo* at room temperature. Chromatography (THF/hexane from 1/9 to 1/1) afforded the coupled products in two fractions: 116 mg 10/90 : L-L/D-L and 295 mg with diastereomeric ratio and 90/10 L-L/D-L. Overall yield 76%, overall ratio 68/32 L-L/D-L.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): **L-L** 7.79 (1h, m, H-3''), 7.70 (1H, m, 4''), 7.16 (3H, m, *m,p*-Ph), 7.08 (2H, m, *o*-Ph), 5.76 (1H, d, J = 9.3 Hz, H-2'), 5.71 (1H, ~t, J = 6.4 Hz, H-4), 5.37 (1H, dd, J = 3.5, 6.1 Hz, H-6), 4.30 (1H, s, H-b), 3.99 (1H, d, J = 9.0 Hz, H-d_A), 3.94 (1H, d, J = 9.0 Hz, H-d_B), 2.92 (1H, m, H-3'), 2.47 (1H, dt, J = 6.3, 14.4 Hz, H-5_A), 2.40 (1H, ddd, J = 3.5, 6.7, 14.4 Hz, H-5_B), 1.19 (3H,s, Me_{eA}), 1.09 (3H, d, J = 6.7 Hz, Me_{4'A}), 1.07 (3H, s, Me_{eB}), 0.93 (3H, s, Me_{4'B})

Dia min. **D-L** 7.88 (1h, m, H-4''), 7.75 (1H, m, 3''), 7.37 (2H, t, J = 7.4 Hz, *m*-Ph), 7.29 (1H, m, *p*-Ph), 7.17 (2H, d, J = 7.3 Hz, *o*-Ph), 5.66 (1H, d, J = 7.1 Hz, H-2'), 5.53 (1H, ~t, J = 4.7 Hz, H-4), 5.23 (1H, dd, J = 4.3, 9.4 Hz, H-6), 3.79 (1H, d, J = 8.9 Hz, H-d_A), 3.78 (1H, s, H-b), 3.56 (1H, d, J = 8.9 Hz, H-d_B), 2.75 (1H, m, H-3'), 2.56 (1H, dt, J = 3.9, 14.5 Hz, H-5_A), 2.28 (1H, ddd, J = 5.3, 9.4, 14.5 Hz, H-5_B), 1.09 (3H, d, J = 6.7 Hz, Me_{4'A}), 0.93 (3H, d, J = 6.8 Hz, Me_{4'B}), 0.89 (3H,s, Me_{eA}), 0.88 (3H, s, Me_{eB})

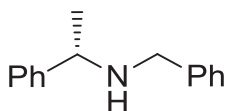
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): L-L 173.2 (C-a), 170.5 (C-1'), 167.4 (C-1''), 149.2 (C-2), 139.3 (C-Ph), 133.9 (CH-4''), 131.8 (C-2''), 128.7 (CH-*m*Ph), 127.8 (CH-*p*Ph), 125.8 (CH-*o*Ph), 123.3 (CH-3''), 98.3 (CH-6), 79.7 (CH-b), 75.8 (CH₂-d), 60.2 (CH-2'), 53.6 (CH-4), 40.4 (C-c), 35.5 (CH₂-5), 28.6 (CH-3'), 23.0 (CH₃-eA), 19.9 (CH₃-4'A), 19.4 (CH₃-eB), 19.2 (CH₃-4'B)

D-L 172.6 (C^a), 172.3 (C-1'), 167.8 (C-1''), 149.1 (C-2), 138.4 (C-Ph), 134.3 (CH-4''), 131.6 (C-2''), 129.1 (CH-*m*Ph), 128.0 (CH-*p*Ph), 125.0 (CH-*o*Ph), 123.6 (CH-3''), 98.5 (CH-6), 78.2 (CH-b), 75.5 (CH₂-d), 59.8 (CH-2'), 54.7 (CH-4), 40.1 (C-c), 34.5 (CH₂-5), 29.8 (CH-3'), 23.0 (CH₃-eA), 20.6 (CH₃-4'A), 19.3 (CH₃-eB), 18.8 (CH₃-4'B)

IR (neat, cm⁻¹) L-L 2965, 1754, 1714, 1384, 1058, 719.

HRMS (ESI) [M+Na]⁺ for C₂₉H₃₀N₂O₈Na calc. 557.18999, found 557.1898.

(S)-N-benzyl-1-phenylethylamine

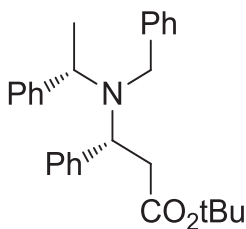


A 100mL three-necked round bottomed flask was purged with nitrogen and charged with NaBH₄ (468 mg, 12.3mmol), CH₂Cl₂ (27mL), and the suspension was cooled to 0°C. Glacial acetic acid (2.12 mL, 37.1mmol) was added dropwise over 5 minutes maintaining the internal temperature of the flask below 5°C. Upon completion of acid addition, the reaction mixture was allowed to further react at 0°C for 45 minutes to ensure completion of formation of sodium triacetoxyborohydride. The flask was warmed to ambient temperature (25°C) over 30 minutes. (S)-α-methyl-1-benzylamine (1 g, 8.2 mmol) in glacial acetic acid (0.70 mL, 12.3 mmol) was added to the flask and allowed to stir for 5 minutes, then benzaldehyde (0.83 mL, 8.2 mmol) was added to the flask dropwise. The reaction mixture was further stirred to rt for 16 hours. Upon completion, the reaction mixture was quenched by slow addition of a saturated solution of NaHCO₃ (28mL) and extracted with AcOEt (4 x 30mL). The resulting organic layers were combined, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo* by rotary evaporation. The resulting yellow oil was diluted into 90 mL of AcOEt and a solution of oxalic acid (743 mg) in hot (70°C) AcOEt (13 mL) was added to the solution. The salt was allowed to precipitate overnight before filtration through a Büchner funnel. The ammonium salt was washed with cold (0°C) AcOEt (10mL). The XII

oxalate salt was dried *in vacuo*. To obtain the free amine, the oxalate salt was stirred in a biphasic solution of 6N KOH and ether (1:1) for 6 hours. Organic phase was separated, dried over MgSO₄ and evaporated to afford 1.179 g of amine (68% yield). $\alpha_D^{20} = -50.6$ (c 1.42, CHCl₃)¹⁶

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.37-7.20 (10H, m), 3.80 (1H, q, J = 6.6 Hz, CH), 3.64 (1H, d, J = 13.3 Hz, CH₂Ph), 3.59 (1H, d, J = 13.3 Hz, CH₂Ph), 1.63 (1H, broad s, NH), 1.36 (3H, d, J = 6.6 Hz, Me)

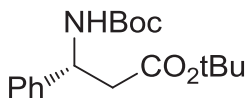
(R)-tert-Butyl 3-(benzyl((S)-1-phenylethyl)amino)-3-phenylpropanoate



A butyllithium solution (2.5 M in hexane, 7.83 mL, 19.58 mmol) was added to (*S*)-*N*-benzyl-1-phenylethanamine (4.137 g, 19.58 mmol) in THF (146 mL) at 0°C. The resulting red solution was stirred at 0°C for 15 min and cooled to -78°C. *Tert*-butyl cinnamate (2g, 9.79 mmol) in THF (30 mL) was added dropwise and the mixture stirred for 30 min before quenching with a saturated aqueous solution of ammonium chloride (20 mL) and a sodium chloride solution (20 mL). Extraction of the aqueous layer with ether (2 x 150 mL), drying (MgSO₄), filtration and evaporation gave a mixture of the adduct and the excess amine as a pale yellow oil. Column chromatography (petrol:ether 4:1) gave the pure adduct 3.455 g (85% yield). ¹H NMR spectroscopic analysis was used to determine the diastereomeric excess¹⁷.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 7.5-7.1 (15H, m, Ar), 4.39 (1H, dd, J = 5.9, 9.2 Hz, CH), 3.98 (1H, q, J = 6.8 Hz, CH), 3.66 (2H, s, CH₂Ph), 2.5 (2H, m, CH₂CO₂tBu), 1.42 (9H, s, tBu), 1.25 (3H, d, J = 6.8 Hz, Me)

(R)-tert-Butyl 3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-phenylpropanoate



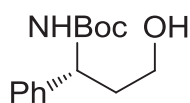
¹⁶ Meyers, A. I.; Brown, J. D. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5617-5620. Z. Han, Z. Wang, X. Zhang, K. Ding, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5345.

¹⁷ S.G. Davies, A. W. Mulvaney, A. J. Russell, A. D. Smith, *Tetrahedron Asymm.* **2007**, *18*, 1554.

Pd(OH)₂/C (1.72 g, 10% mol) was added to a vigorously stirred solution of the (*R*)-*tert*-Butyl 3-(benzyl((*S*)-1-phenylethyl)amino)-3-phenylpropanoate (3.455 g, 8.31 mmol) and Boc₂O (1.995 g, 9.14 mmol, 1.1 equiv.) in degassed MeOH (17 mL) at rt. The reaction vessel was flushed with H₂ and the reaction mixture was stirred under H₂ (5 atm) for 24 h. The reaction mixture was filtered through Celite (eluent EtOAc) and concentrated *in vacuo*. Column chromatography (cyclohexane:ether 10:1) gave the pure adduct 2.187 g (81% yield)¹⁸.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 7.19–7.35 (5H, m, Ph), 5.49 (1H, br s, NH), 5.02–5.11 (1H, m, CH), 2.62–2.80 (2H, m, CH₂), 1.43 (9H, s, tBu), 1.34 (9H, s, tBu)

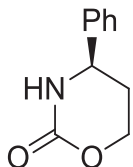
(*R*)-*tert*-Butyl (3-hydroxy-1-phenylpropyl) carbamate



A solution of (*R*)-*tert*-Butyl 3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-phenylpropanoate (2.1 g, 6.52 mmol) in THF (165mL) at 0 °C was treated with LiAlH₄ (1.237 g, 32.608 mmol, 5.0 equiv.). The reaction mixture was allowed to warm to rt over 12 h, then cooled again to 0 °C prior to the careful addition of ice. The resulting mixture was diluted with EtOAc, stirred for several hours, then filtered through Celite (eluent EtOAc) and concentrated *in vacuo* to give 1.473 g of the crude reaction mixture (90% yield brut). Product was used without further purification in the next step¹⁸.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 7.21–7.35 (5H, m, Ph), 4.70 (1H, m, CH), 3.49–3.62 (2H, m, CH₂OH), 1.91 (2H, m, CH₂), 1.42 (9H, s, tBu)

(*R*)-4-Phenyl-1,3-oxazinan-2-one

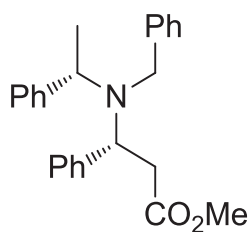


¹⁸ S. G. Davies, A. C. Garner, P. M. Roberts, A. D. Smith, M. J. Sweet, J. E. Thomson, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2753.

*t*BuOK (576 mg, 5.13 mmol, 1.5 equiv.) was added to a solution of the (*R*)-*tert*-Butyl (3-hydroxy-1-phenylpropyl) carbamate (765 mg, 3.42 mmol) in THF (60 mL) at 0°C. After warming to rt over 12 h, a saturated aqueous solution of NH₄Cl (6 mL) was added. The resulting mixture was extracted with AcOEt and the organic layer was washed with brine, then dried and concentrated *in vacuo*. Recrystallization from AcOEt/Petroleum gave (*R*)-4-Phenyl-1,3-oxazinan-2-one as white crystals (321 mg, 53% yield)¹⁸.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 7.42–7.31 (5H, m, Ph), 5.76 (1H, br s, NH), 4.67 (1H, m, CH), 4.31 (2H, m, CH₂OH), 2.24–2.29 (1H, m, CH₂a), 1.97–2.03 (1H, m, CH₂b)

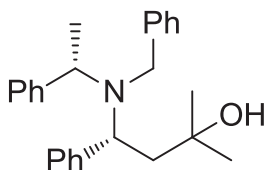
(*R*)-Methyl 3-(benzyl((*S*)-1-phenylethyl)amino)-3-phenylpropanoate



Butyl lithium solution (2.5 M in hexane, 9.86 mL, 24.66 mmol) was added to the secondary amine (*S*)-*N*-benzyl-1-phenylethanamine (5.211 g, 24.66 mmol) in THF (184 mL) at 0°C. The resulting red solution was stirred at 0°C for 15 min and cooled to -78°C. Methyl cinnamate (2 g, 12.33 mmol) in THF (30 mL) was added dropwise and the mixture stirred for 30 min before quenching with saturated aqueous solutions ammonium chloride (25 mL) and sodium chloride (25 mL). Extraction of the aqueous layer with ether (2 x 200 mL), drying (MgSO₄), filtration and evaporation gave a mixture of the adduct and the excess amine as a pale yellow oil. Column chromatography (petrol:ether 4:1) gave the pure adduct 4.207 g (90% yield). ¹H NMR spectroscopic analysis was used to determine the diastereomeric excess (ee > 95%)¹⁸.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 7.5–7.1 (15H, m, Ar), 4.44 (1H, dd, J = 6.0, 8.9 Hz, CH), 3.98 (1H, q, J = 6.8 Hz, CH), 3.75 (1H, d, J = 14.4, CH₂Ph-a), 3.64 (1H, d, J = 14.4, CH₂Ph-b), 3.46 (3H, s, OMe), 2.69 (1H, dd, J = 6.0, 15.1, CH₂CO₂Me), 2.56 (1H, dd, J = 8.9, 15.1, CH₂CO₂tMe), 1.21 (3H, d, J = 6.8 Hz, Me)

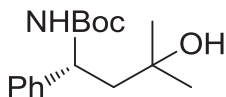
(*R*)-4-(Benzyl((*S*)-1-phenylethyl)amino)-2-methyl-4-phenylbutan-2-ol



MeMgBr (2.67 mL, 8.03 mmol, 3.0 equiv.) was added dropwise to a solution of (*R*)-Methyl 3-(benzyl((*S*)-1-phenylethyl)amino)-3-phenylpropanoate (1 g, 2.67 mmol) in THF (50 mL) at -78°C . After warming to rt over 12 h, the reaction mixture was cooled to 0°C and a saturated aqueous solution of NH_4Cl (8 mL) was added. The resulting mixture was allowed to warm to rt over 30 min, then extracted with DCM (2 x 80 mL). The organic layer was washed with brine, then dried and concentrated *in vacuo*. Column chromatography (cyclohexane: ethyl acetate 9:1) gave the pure adduct 743 mg (75% yield)¹⁸.

¹H NMR (200 MHz, CDCl_3): 7.42-7.23 (15H, m, Ar), 5.83 (1H, s, OH), 4.32 (1H, dd, $J = 11.1, 3.1$ Hz, CH), 4.26 (1H, d, $J = 13.2$ Hz, $\text{CH}_2\text{Ph-a}$), 4.12 (1H, q, $J = 7.0$ Hz, CH), 3.60 (1H, d, $J = 13.2$, $\text{CH}_2\text{Ph-b}$), 2.45 (1H, dd, $J = 14.5, 11.1$, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 1.41 (1H, dd, $J = 14.5, 3.1$, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 1.13 (3H, s, Me), 1.03 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, Me), 0.63 (3H, s, Me).

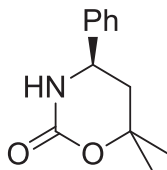
(*R*)-*tert*-Butyl (3-hydroxy-3-methyl-1-phenylbutyl)carbamate



$\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (367 mg, 10% mol) was added to a vigorously stirred solution of the aminoalcohol (*R*)-4-(Benzyl((*S*)-1-phenylethyl)amino)-2-methyl-4-phenylbutan-2-ol (662 mg, 1.77 mmol) and Boc_2O (424 mg, 1.947 mmol, 1.1 equiv.) in degassed MeOH (5 mL) at RT. The reaction vessel was flushed with H_2 and the reaction mixture was stirred under H_2 (5 atm) for 24 h. The reaction mixture was filtered through Celite (eluent EtOAc) and concentrated *in vacuo*. Column chromatography (cyclohexane:ether 10:1) gave the pure adduct 316 mg (64% yield)¹⁸.

¹H NMR (200 MHz, CDCl_3): 7.35–7.23 (5H, m, Ph), 5.49 (1H, br s, NH), 4.84 (1H, br s, CH), 2.34 (1H, br s, OH), 1.98-1.84 (2H, m, CH_2), 1.41 (9H, s, tBu), 1.34 (3H, s, Me), 1.26 (3H, s, Me)

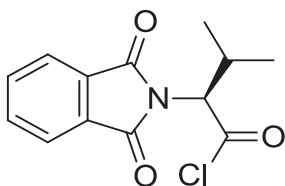
(*R*)-6,6-Dimethyl-4-phenyl-1,3-oxazinan-2-one



*t*BuOK (395 mg, 3.52 mmol, 1.5 equiv.) was added to a solution of *N*-Boc aminoalcohol (*R*)-*tert*-Butyl (3-hydroxy-3-methyl-1-phenylbutyl)carbamate (657 mg, 2.35 mmol) in THF (43 mL) at 0°C. After warming to rt over 12 h, a saturated solution of NH₄Cl (5 mL) was added. The resulting mixture was extracted with AcOEt and the organic layer was washed with brine, then dried and concentrated *in vacuo*. Recrystallization from AcOEt/Petroleum gave (*R*)-6,6-Dimethyl-4-phenyl-1,3-oxazinan-2-one as white solid (192 mg, 40% yield)¹⁸.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): 7.47–7.31 (5H, m, Ph), 5.76 (1H, br s, NH), 4.62 (1H, dd, *J* = 11.8, 4.7 Hz, CH), 2.02 (1H, ddd, *J* = 13.8, 4.7, 1.5 Hz, CH₂-a), 1.83 (1H, dd, *J* = 13.8, 11.8 Hz, CH₂b), 1.52 (3H, s, Me), 1.44 (3H, s, Me)

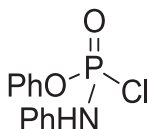
(*S*)-2-(1,3-Dioxoisindolin-2-yl)-3-methylbutanoyl chloride (Phth-Val-Cl) 2-26¹⁹



A solution of Phth-Val-OH 2-23 (500 mg, 2.02 mmol) in dry toluene (7 mL) and SOCl₂ (300 mg, 2.53 mmol) was heated to reflux with stirring. The mixture was refluxed overnight, cooled to rt and the solvent was removed *in vacuo* to afford 540 mg (99% yield) of pure product.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.95-7.85 (2H, m, Ph), 7.8-7.7 (2H, m, Ph), 4.72 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, NCH), 2.71 (1H, m, CH), 1.14 (3H, d, *J* = 6.7 Hz, Me), 0.89 (3H, d, *J* = 6.7 Hz, Me).

Phenyl phenylphosphoramidochloridate 2-27



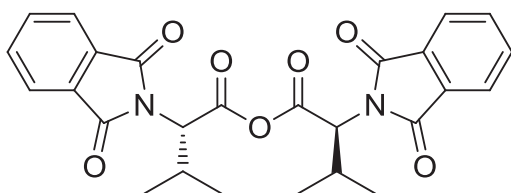
¹⁹ S. Mallakpour, M. Kolahdoozan, *Eur. Pol. J.* **2007**, *43*, 3344.

A solution of phenyl dichlorophosphate (2.0 g, 9.5 mmol) in dry toluene (12 mL) was maintained under reflux and a solution of aniline (1.76 g, 19 mmol) in dry toluene (6 mL) was added dropwise under stirring. The addition was completed in 10 minutes, and the mixture was kept under reflux for 3h, then cooled to rt, and filtered. The filtrate was stored at 5°C overnight. The crystalline precipitate was filtered off, dissolved in toluene (20 mL), and washed three times with water (12 mL). After drying over MgSO₄, the solvent was removed and the solid residue was dried *in vacuo* to give 1.9 g (75% yield) of pure product²⁰.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.80-7.55 (10H, m, Ph)

³¹P NMR CDCl₃ : 3.98 ppm

(S)-2-(1,3-Dioxisoindolin-2-yl)-3-methylbutanoic anhydride (Phth-Val-O-Val-Phth)²¹



Diphenyl phosphorochloridate **2-27** (81 mg, 0.3 mmol) is added to a solution of Phth-Val-OH **2-23** (150 mg, 0.6 mmol) and triethylamine (61 mg, 0.6 mmol) in CH₂Cl₂ (1mL) and the mixture is stirred at rt for 30 min. The solution is washed with cold water (3.5mL x 2), the organic layer is separated and dried over MgSO₄. Evaporation of the solvent gives pure Bis(N-Phtaloylvaline) anhydride 153mg (quant.).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.75-7.55 (8H, m, Ph), 4.54 (1H, d, J = 7.8 Hz, NCH), 4.49 (1H, d, J = 7.8 Hz, NCH), 2.63 (2H, m, CH), 1.06 (6H, dd, J = 2.4, 6.7 Hz, Me), 0.79 (6H, dd, J = 6.8, 8.7 Hz, Me).

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN): 7.73 (4H, dd, J = 3.0, 5.5 Hz, Ph), 7.58 (4H, dd, J = 3.0, 5.5 Hz, Ph), 4.58 (2H, d, J = 7.2 Hz, 2NCH), 2.54 (2H, st, J = 6.8 Hz, CH), 1.01 (6H, d, J = 6.8 Hz, Me), 0.78 (6H, d, J = 6.8 Hz, Me).

²⁰ W.S. Zielinski et Z. Lesnikowski, *Synthesis*, **1976**, 186

²¹ R. Mesters, P. Claudio, *Synthesis*, **1981**, 218-220

SUMMARY

NEW METHODOLOGIES FOR THE ASYMMETRIC SYNTHESIS OF PEPTIDES β^3 -C-TERMINAL ALDEHYDES AND DISUBSTITUTED AMINO ACID DERIVATIVES *VIA* HETEROCYCLOADDITION

Peptide aldehydes are known as protease inhibitors and precursors for many biologically active compounds. Methods for their synthesis involve classically the transformation of a precursor (Weinreb amide, ester, alcohol, acetal) into an aldehyde as one of the final steps to prevent epimerization of the carbon α to the aldehyde. By contrast, β -peptide aldehydes, more stable to epimerization, have been relatively unexplored. They are usually obtained by homologation of the corresponding amino acid despite low yielding steps, an epimerization problem and low number of accessible amino acids. Therefore, new synthetic access to β -peptide aldehydes is still a challenging problem.

On the basis of previous work in our team concerning [4+2] and [3+2] diastereoselective cycloadditions, we have developed during this PhD thesis new strategies for the asymmetric access of β -amino acid derivatives by two complementary ways:

1) Original six-membered heterocycles 6-ATO (6-alkoxy-tetrahydrooxazinone) were prepared by a highly stereoselective heterocycloaddition reaction with good yields and de. These cycloadducts were transformed *via* transacetalisation into both «mixed» and «symmetrical» aminoacetals. Moreover, these new acetals are ideal intermediates for further peptide coupling, leading ultimately to monosubstituted β^3 -C-terminal peptide aldehydes.

2) By another approach five-membered heterocycles 5-AISO (3,3'-disubstituted 5-alkoxy-isoxazolidines) were obtained *via* 1,3-dipolar cycloaddition between α -keto ester nitrones and vinyl ether. These compounds were successfully used as precursors of disubstituted β -amino aldehydes after transprotection of the nitrogen atom and N-O cleavage of the isoxazolidine ring. Asymmetric extension of the cycloaddition step was studied by enantioselective and diastereoselective pathways, thus opening unprecedented entry to enantioenriched disubstituted β^3, β^3 -C-terminal peptide aldehydes.

Mots-clés : β -aminoaldehyde, epimerisation, peptide synthesis, oxazinone, 6-ATO, transacetalisation, 1,3-dipolar cycloaddition, nitrone, isoxazolidine, stereoselective, organocatalyst, hindered peptide coupling

RÉSUMÉ

NOUVELLES MÉTHODOLOGIES POUR LA SYNTHÈSE ASYMÉTRIQUE DE PEPTIDES ALDÉHYDIQUES β^3 -C-TERMINAUX ET DE DÉRIVÉS D'ACIDE AMINÉS DISUBSTITUÉS *via* HÉTÉROCYCLOADDITION

Les peptides aldéhydes sont connus comme inhibiteurs de protéases et précurseurs de différentes classes de composés biologiquement actifs. Les méthodes pour leur synthèse impliquent classiquement la transformation d'un précurseur (amide de Weinreb, ester, alcool, acétal) en aldéhyde en étape finale pour éviter l'épimérisation du stéréocentre en position α de l'aldéhyde. En revanche, les β -peptides aldéhydes, plus stables à l'épimérisation, ont été relativement peu explorés. Ils sont généralement obtenus par homologation de l'acide aminé correspondant malgré les faibles rendements, les problèmes d'épimérisation et de nombreuses étapes. Par conséquent, un nouvel accès synthétique aux β -peptides aldéhydes reste toujours un challenge difficile.

Sur la base des travaux antérieurs dans notre équipe en hétérocycloaddition diastéréosélective [4+2] et [3+2], nous avons développé au cours de ce doctorat de nouvelles stratégies pour l'accès asymétrique à ces dérivés de β -aminoacides par deux voies complémentaires:

1) Une voie utilisant les hétérocycles à six chaînons de type 6-ATO (6-alcoxy-tétrahydrooxazinone) qui ont été préparés par une réaction d'hétérocycloaddition hautement stéréosélective avec de bons rendements et *ed*. Ces cycloadduits ont été transformés par transacétalisation vers les aminoacétals intermédiaires «mixtes» ou «symétriques». Ces nouveaux acétals sont des intermédiaires parfaits pour la *N*-élongation par couplage peptidique, conduisant finalement aux aldéhydes peptidiques β^3 -C-terminaux monosubstitués.

2) Sur une autre approche, les hétérocycles à cinq chaînons 5-AISO (3,3'-disubstitué 5-alcoxy-isoxazolidines) ont été obtenus par cycloaddition dipolaire-1,3 entre des cétonitrones esters et des éthers vinyliques. Ces composés ont été utilisés avec succès en tant que précurseurs d'aminoaldéhydes β^3 -disubstitués après l'étape de transprotection de l'atome d'azote, suivie par la copure de la liaison N-O. L'extension asymétrique de l'étape de cycloaddition a été étudiée par des voies énantiosélective et diastéréosélective, ouvrant ainsi l'entrée vers les peptides aldéhydiques β^3 -disubstitués-C-terminaux énantioenrichis.

Mots-clés : β -aminoaldéhyde, épimérisation, synthèse peptidique, oxazinone, 6-ATO, transacétalisation, cycloaddition dipolaire-1,3, nitrone, isoxazolidine, stéréosélective, organocatalyseur, couplage peptidique encombré

